

2024년 석학 커리어 디지전스 과학기술정책제언

광유전학 혁신을 위한 정책 제언: 기초연구부터 응용까지

허원도(이학부 정회원, KAIST)

KAST 한국과학기술원
The Korean Academy of Science and Technology

2024년 석학 커리어 디지전스

과 학 기 술 정 책 제 언

광유전학 혁신을 위한 정책 제언: 기초연구부터 응용까지

허원도(이학부 정회원, KAIST)



KAST 한국과학기술원
The Korean Academy of Science and Technology

KAST 한국과학기술원
The Korean Academy of Science and Technology



ISBN 979-11-86795-94-1

이 사업은 복권기금 및 과학기술진흥기금의 지원을 통한 사업으로 우리나라의 공익적 가치에 기여하고 있습니다.

발행처
한국과학기술한림원
031) 726-7900
kast@kast.or.kr

발행인
유옥준

발행일
2024년 12월

홈페이지
<http://www.kast.or.kr>

디자인/인쇄
경성문화사



이 보고서의 모든 저작권은 한국과학기술 한림원에 있습니다.

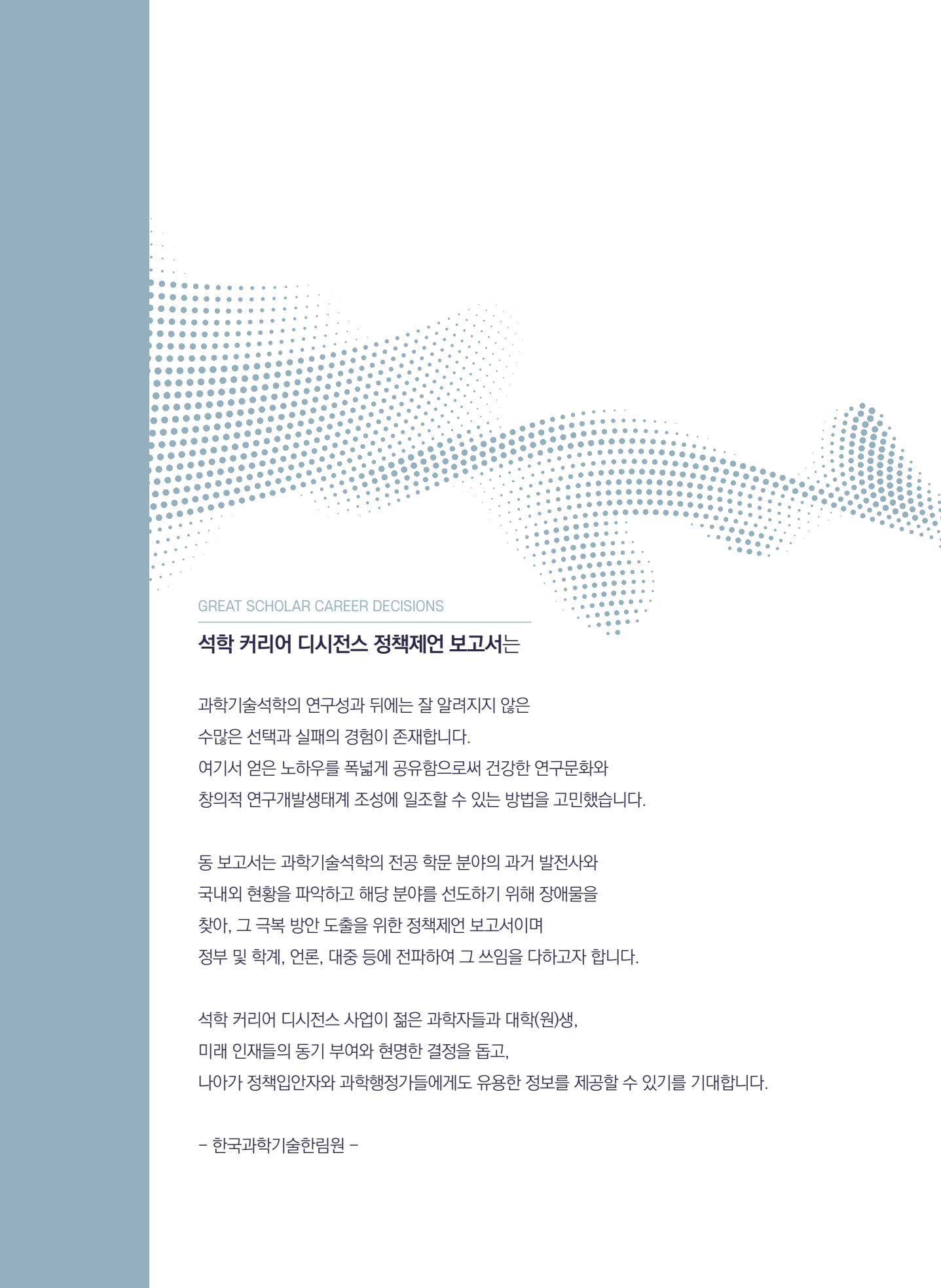
KAST 한국과학기술한림원은

대한민국 과학기술분야를 대표하는 석학단체로서 1994년 설립되었습니다.
우리나라 과학기술계를 대표하는 석학집단으로서,
1,000여명의 과학기술분야 석학들이 한국과학기술한림원의 회원이며,
대한민국이 과학기술 선진국으로 도약하여
글로벌 난제를 해결할 수 있는 최첨단 과학기술 업적을 창출할 수 있도록
창의와 도전의 연구개발 생태계를 만드는 데 기여하고자 합니다.

한국과학기술한림원 더 알아보기

-  **홈페이지** www.kast.or.kr
-  **블로그** kast.tistory.com
-  **포스트** post.naver.com/kast1994
-  **페이스북** www.facebook.com/kastnews





GREAT SCHOLAR CAREER DECISIONS

석학 커리어 디시전스 정책제언 보고서는

과학기술석학의 연구성과 뒤에는 잘 알려지지 않은
수많은 선택과 실패의 경험이 존재합니다.
여기서 얻은 노하우를 폭넓게 공유함으로써 건강한 연구문화와
창의적 연구개발생태계 조성에 일조할 수 있는 방법을 고민했습니다.

동 보고서는 과학기술석학의 전공 학문 분야의 과거 발전사와
국내외 현황을 파악하고 해당 분야를 선도하기 위해 장애물을
찾아, 그 극복 방안 도출을 위한 정책제언 보고서이며
정부 및 학계, 언론, 대중 등에 전파하여 그 쓰임을 다하고자 합니다.

석학 커리어 디시전스 사업이 젊은 과학자들과 대학(원)생,
미래 인재들의 동기 부여와 현명한 결정을 돕고,
나아가 정책입안자와 과학행정가들에게도 유용한 정보를 제공할 수 있기를 기대합니다.

- 한국과학기술한림원 -



허원도
KAIST 교수
(한국과학기술한림원 정회원)

허원도 교수는 2008년 KAIST 생명과학과 교수로 부임해 광유전학 및 분자세포 생물학 연구를 선도해왔다. 2024년 경암교육문화재단으로부터 경암상을 수상하였으며, 현재(2025년) KAIST 석좌교수로 재직 중이다.

허 교수는 연구비 확보를 위해 단기적인 연구 트렌드를 쫓기보다 생명과학분야에서 광유전학 기술의 파급력을 전망하고, 15년 이상 광유전학 기술을 활용한 기초 및 응용 연구를 지속해왔다. 이를 통해 세계적인 광유전학 기반 세포생물학 및 신경과학 연구의 리더로 성장하였다.

허 교수는 2015년 Nature Biotechnology 표지논문에서 OptoSTIM1 기술을 개발해 빛을 이용한 칼슘 이온 조절로 기억력 증진을 입증하였으며, 2019년 Nature Methods에서 항체광유전학 기술, 2020년 Nature Cell Biology에서 mRNA 광유전학 기술을 발표하며 실시간으로 세포 내 분자 조절의 새로운 가능성을 제시했다. 지금까지 Nature, Science, Cell 등 최상위 학술지를 포함해 160편 이상의 논문을 발표하며, 광유전학 및 신경과학 분야에서 세계적 연구 성과를 축적해왔다.

현재 광유전학 기술을 신경과학, 면역학, 대사질환 연구로 확장하며, Optogenetic Medicine을 개척해 당뇨, 우울증, 치매 치료 연구를 선도하고 있다. 허 교수의 연구는 광유전학을 기반으로 한 바이오메디컬 혁신을 이끌며, KAIST에서 세계적인 연구를 수행하고 있다.



**광유전학 연구의 혁신을 위한 정책 제언:
기초연구부터 응용까지**

1. 광유전학의 개요	04
2. 채널로돕신 기반 광유전학	10
3. 분자광유전학: 기술의 진화와 응용 확대	18
4. 정책 제언	38
5. 결론 및 미래 전망	48
참고 문헌	52

1

광유전학의 개요

(Optogenetics)

- 광유전학이란?
- 광유전학의 역사와 발전과정
- 광유전학의 과학 및 의학적 중요성

광유전학의 개요

101 광유전학이란?

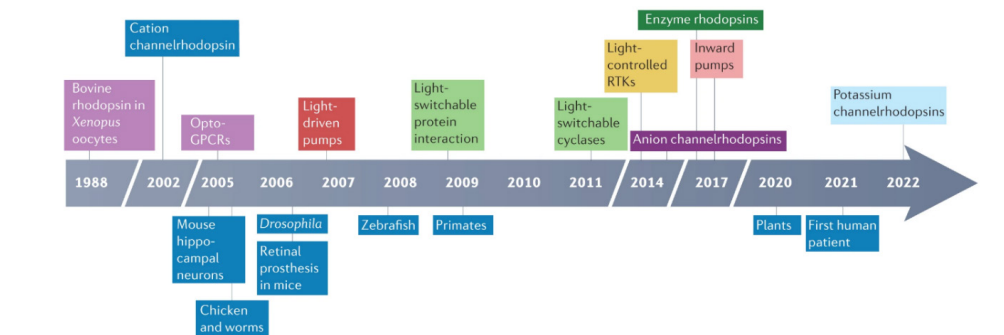
광유전학(Optogenetics)은 빛(opto)과 유전학(genetics)을 결합한 용어로서 광반응성 단백질을 이용하여 세포 생리를 연구하는 학문이다. 광유전학을 통해 빛에 반응하는 단백질을 세포에 유전적으로 도입하여, 빛을 비추었을 때 세포의 활성화를 유도하거나 억제할 수 있다. 자연적으로 빛에 반응하지 않는 세포도 광수용체 단백질을 통해 빛에 반응하게 만들 수 있어, 다양한 세포와 조직에서 활용 가능하다.

광유전학은 신경과학에서 큰 혁신을 가져왔다. 이 기술을 통해 신경 회로의 역할을 매우 정밀하게 연구할 수 있으며, 뇌 기능과 행동 사이의 복잡한 상호작용을 분석하는 데 유용한 도구로 자리 잡았다. 특히, 파킨슨병, 우울증과 같은 신경 질환 연구에서 중요한 역할을 하고 있다. 빛을 이용하여 특정 세포나 조직만을 선택적으로 조절할 수 있다는 점에서, 기존의 약물치료나 전기자극에 비해 훨씬 정밀하며 시공간적 제어(spatio-temporal control)가 가능하다.

최근에는 신경과학뿐만 아니라 분자생물학, 세포생물학, 심지어 임상 연구 분야에서도 광유전학이 활발하게 사용되고 있다. 광유전학은 생체 내 세포 및 조직의 기능을 조절하고 분석할 수 있는 강력한 도구로, 학문적 영역을 확장시키고 있다.

102 광유전학의 역사와 발전과정

그림 1 주요 광유전학기술의 역사 및 발전과정



출처: Emiliani, V., Entcheva, E., Hedrich, R., Hegemann, P., Konrad, K. R., Lüscher, C., ... Yizhar, O. 2022. Nature Reviews Methods Primers, Vol. 2. No. 1, p. 55.

광유전학의 발전은 자연에서 빛에 의존하는 과정들로부터 시작된다. 박테리아와 조류, 식물, 동물에 이르기까지 다양한 생물에서 이러한 과정이 관찰되며, 광수용체가 이를 매개한다. 광수용체에 대한 연구는 오래전부터 진행되었지만, 광유전학의 본격적인 발전은 2002년 초파리의 로돕신(rhodopsin)과 관련 신호 단백질이 신경 세포에 발현되면서 시작되었다. 같은 해 녹조류 클라미도모나스(Chlamydomonas)에서 채널로돕신(Channelrhodopsin, ChR)이 발견되었고, 대부분의 생물체에서 존재하는 올트랜스 레티날(all-trans retinal)이라는 색소의 보편성이 이 기술의 발전을 가속화했다.

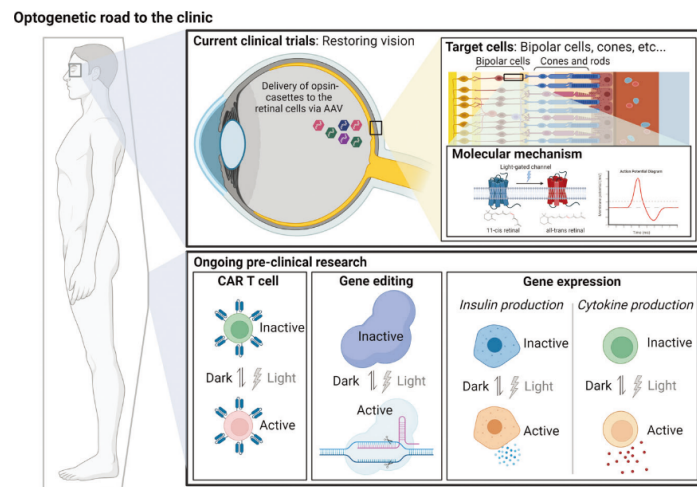
2005년에는 배양된 신경 세포에서 ChR2가 최초로 사용되었고, 2006년에는 뇌 절편에서도 사용되었다. 이후 ChR은 다양한 모델 생물에 빠르게 적용되었으며, 2005년 닭 배아, 예쁜꼬마선충(Caenorhabditis elegans), 2006년 초파리, 2007년 쥐, 2008년 제브라피시, 2009년에는 비인간 영장류에도 사용되었다. 특히 2006년에는 ChR을 내망막 세포에 발현시켜 시각을 잃은 쥐의 시력을 회복시키기 위한 최초의 치료적 실험이 이루어졌다.

광유전학은 주로 미세조류, 곰팡이, 박테리아의 광수용체 서열을 기반으로 하며, 광수용체를 인코딩하는 DNA와 프로모터, 세포 내 특정 부위에 타겟하게 하는 표적화 아미노산 서열을 결합하여 특정 세포뿐만 아니라 세포 내 특정 부위까지 선택적으로 조작할 수 있다. 이렇게 설계된 DNA는 플라스미드나 바이러스 벡터를 통해 세포, 조직 또는 생물체에 도입된다. ChR2의 견고한 기능과 활용은 새로운 광수용체 아형의 발견과 응용으로 이어졌고, 광유전학 기술은 급속도로 발전하게 되었다.

처음에는 신경과학자들이 뇌 기능 및 뇌 기능 장애를 연구하기 위해 광유전학을 사용했으나, 이제는 미생물학, 면역학, 기생충학, 식물과학 등으로 확장되었다. 이러한 발전은 인간 질환을 대상으로 하는 임상 시험으로 이어졌으며, 현재 여러 임상 응용이 진행 중이다. 광유전학 기술의 발전에 따라 다양한 기능적 특성을 지닌 도구들이 개발되었고, 이를 통해 생물학적 기능을 더욱 정밀하게 분석할 수 있는 가능성이 열리고 있다.

103 광유전학의 과학 및 의학적 중요성

그림 2 광유전학 기술의 의학적 적용 사례



출처: Gao, T. T., Oh, T. J., Mehta, K., Huang, Y. E. A., Camp, T., Fan, H., ... & Zhang, K. 2023. Clinical and Translational Medicine, Vol. 13, No. 5, e1243.

1.3.1. 빛을 활용한 생명체의 조절

만약 빛 한 줄기로 신경세포나 우리 몸속 신호를 정밀하게 제어할 수 있다면 어떨까? 이런 상상 속 기술이 현실이 된 것이 바로 광유전학이다. 이 혁신적인 기술은 신경과학, 유전학, 재생 의학 등 다양한 생명 과학 분야에서 큰 변화를 일으키고 있다. 빛을 이용해 인체의 세포와 유전자, 신호 전달을 조작함으로써 질병의 기전을 연구하고 새로운 치료법을 찾는 연구들이 동물모델에서 활발하게 진행되고 있다. 그럼, 광유전학이 어떤 방식으로 과학과 의학을 혁신하고 있는지 살펴보겠다.

1) 신경과학 연구의 판도를 바꾸는 광유전학

빛으로 신경세포를 정밀하게 제어할 수 있다니, 마치 미래의 기술처럼 들리지만, 실제로 광유전학은 신경회로를 직접 조작하거나 특정 세포의 활동을 억제할 수 있게 해준다. 그 결과, 뇌의 복잡한 신경망을 더 깊이 이해할 수 있게 되었다. 예를 들어, 파킨슨병이나 알츠하이머병 같은 신경퇴행성 질환에서 신경회로가 어떻게 손상되는지를 연구할 수 있게 되었고, 이를 방지하거나 치료할 새로운 방법들이 모색되고 있다. 뿐만 아니라, 우울증이나 불안장애 같은 정신 질환 치료를 위한 기초과학적인 신경 기전 이해와 연구에 광유전학이 활발히 응용되고 있다.

2) 임상에서 새로운 가능성을 제시하는 광유전학

광유전학은 이제 연구실을 넘어 임상에서도 주목받고 있다. 특히, 시각장애 치료에서 그 가능성이 눈에 띈다. 빛이 쉽게 도달하는 눈은 광유전학적 치료에 최적의 장기인데, 현재 유전자 변형을 통해 망막색소변성증과 같은 유전성 시각장애를 치료하려는 임상 실험이 활발히 진행 중이다. 상상해 보자, 시력을 잃었던 환자가 광유전학적 기술을 통해 다시 빛을 느낄 수 있게 된다면 얼마나 놀라운 일일까? 이처럼 광유전학은 새로운 임상 치료법의 개발에 있어서 큰 잠재력을 지니고 있다.

3) 빛으로 세포와 유전자의 조절: 빛으로 세포를 제어하다

광유전학은 세포와 유전자의 활동을 빛으로 조절할 수 있는 막강한 힘을 가지고 있다. 예를 들어, 특정 유전자를 빛에 반응하게 만들어, 원하는 시간과 장소에서 활성화하거나 억제할 수 있다. 이는 특히 암 치료와 같은 정밀 의료에 중요한 역할을 할 수 있다. 최근에는 종양을 표적하는 면역세포를 빛으로 활성화하는 CAR-T 세포 치료가 개발되었는데, 이를 통해 부작용을 최소화하면서 치료 효과를 극대화할 수 있는 방법들이 연구되고 있다. 이제, 암세포를 빛으로 표적하는 상상을 현실로 만드는 시대가 열린 셈이다.

광유전학은 과학과 의학의 경계를 넘나드는 혁신적인 도구로 자리 잡았다. 빛을 이용해 생명체의 복잡한 신호 네트워크를 정밀하게 조절할 수 있는 이 기술은 앞으로 질병 치료와 예방에서 커다란 변화를 가져올 것이다. 시각 장애 치료를 시작으로, 광유전학은 더 많은 질병에 적용되어 우리가 상상하는 미래의 의료 기술을 앞당기고 있다. 이제 빛은 더 이상 단순한 에너지원이 아닌, 생명체를 조절하고 치료하는 도구로 활용되고 있다.

2

채널로돕신 기반 광유전학

(Channelrhodopsin)

- 채널로돕신의 원리 및 작동 메커니즘
- 채널로돕신 광유전학의 주요 응용 분야
- 채널로돕신을 이용한 대표적 연구 사례
- 채널로돕신 기반 광유전학의 한계 및 향후 도전 과제

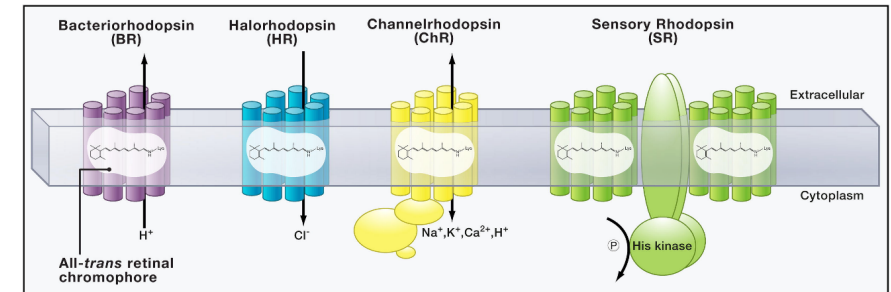
채널로돕신 기반 광유전학

101 채널로돕신의 원리 및 작동 메커니즘

채널로돕신(Channelrhodopsin)은 특정 파장의 빛에 반응하여 세포막의 이온 흐름을 조절하는 광 감수성 이온 채널 단백질이다. 채널로돕신은 녹색조류에서 발견되었으며, 자연적으로 빛에 민감하여 빛을 통해 특정 이온 통로를 열고 닫아 세포의 전기적 활동과 세포 내부 환경을 조절할 수 있다. 광유전학은 이러한 채널로돕신을 신경세포 등에 발현시켜 특정 신호 전달을 조절하는 기법을 사용하며, 이를 통해 세포 간 통신과 신경 활동을 실시간으로 제어할 수 있다.

채널로돕신은 각 단백질마다 고유한 파장대의 빛에 의해 활성화된다. 특히, *Chlamydomonas reinhardtii*에서 발견된 채널로돕신-2(Channelrhodopsin-2: ChR2)는 약 470nm의 청색광에 반응하여 활성화된다. 빛이 ChR2에 도달하면 레티날이라는 색소가 동적 변화를 일으켜 이온 채널이 열린다. 빛에 의해 이성질화된 채널로돕신이 투과시키는 이온 종류는 다양하다. 이온채널의 특성을 가지는 ChR2은 양이온 혹은 염소 이온을 세포 밖에서 안으로 투과시킨다. 이온펌프의 특성을 가지는 채널로돕신인 Bacteriorhodopsin과 Halorhodopsin은 각각 양성자를 세포 안에서 밖으로, 염소 이온을 세포 밖에서 안으로 수송한다. 이러한 이온들이 이동하여 세포의 탈분극을 유도하고 이후 신경세포의 활동 전위를 조절한다. 이렇게 광 활성화 단계와 반대로, 빛이 차단되면 채널이 닫히며 초기 상태로 돌아가는 복원 단계가 존재한다. 이러한 특성 덕분에 빛의 여부에 따라 이온 채널이 가역적으로 제어되어 세포의 전기적 활동 조절 및 제어가 가능하다.

그림 3 대표적인 미생물 로돕신 종류 및 구조



출처: Zhang, F., Vierock, J., Yizhar, O., Fenno, L. E., Tsunoda, S., Kianianmomeni, A., ... & Deisseroth, K. 2011. *Cell*, Vol. 147, No. 7, pp. 1446-1457.

2.1.1. 신경세포 전기 활동 조절

뇌를 구성하는 신경세포는 자극에 따라 막전위가 변하는 전기적 신호를 전달한다. 막전위가 휴지 전위(-70mV)와 활동전위(+30mV)를 오가며 신경세포 간 신호 전달이 이루어지고, 막전위의 변화는 이온채널과 이온펌프를 통해 이온이 세포막 사이로 이동함으로써 발생한다. 신경세포 기능의 핵심적인 지표가 막전위이기 때문에, 신경세포의 막전위를 조절하는 것이 신경과학 연구에서 중요하다. 채널로돕신의 발견과 함께 막전위 조절 기술의 필요성이 더욱 커지며 관련 연구들이 진행되었다. 2005년, Karl Deisseroth를 비롯한 연구진은 포유류 신경세포에서 최초로 채널로돕신을 안정적으로 발현하였으며, 빛을 이용하여 millisecond의 빠른 시간 단위에서 막전위를 조절하였다. 최초로 적용된 ChR2는 청색광을 조사했을 때 양이온을 세포 안으로 이동시켜 막전위를 높이고 신경세포를 활성화했다. 이어서 적용된 NpHR은 590nm 노랑-주황 색상 광을 조사했을 때 염소 이온을 세포 안으로 이동시켜 막전위를 낮추고 신경세포를 과분극시켜 세포가 활성화되는 것을 막을 수 있었다.

이렇게 채널로돕신을 통해 빛으로 신경세포의 활동 전위를 조절하는 기술은 신경세포의 기능을 탐구하는 주된 도구로 발전했다. 채널로돕신을 통해 특정 신경세포의 선택적인 활성화 또는 억제가 뇌 기능 및 행동에 미치는 영향을 탐구할 수 있으며, 이를 신경질환 치료까지 확장할 수 있다. 예를 들어, 알츠하이머병 연구에서 특정 영역의 신경 세포를 자극해 학습 및 기억 강화에 미치는 영향에 대한 연구나, 파킨슨병 모델 쥐에서 특정 운동 신경세포를 선택적으로 자극하여 비정상적 행동 증상을 완화시키는 연구가 진행된 바 있다. 이러한 연구들은 다양한 신경질환의 증상 기전을 밝히고 치료적 접근법을 모색하는 데 중요한 단서를 제공한다.

2.1.2. 신경망 연구 및 행동 연구

채널로돕신을 이용하면 신경망 간의 복잡한 상호작용을 보다 정확하게 규명할 수 있다. 특히 특정 신경세포군에만 빛을 쏘아 선택적으로 활성화하는 방식으로, 연구자는 원하는 뇌 영역의 신경회로를 독립적으로 활성화하고 그로 인해 발생하는 행동적 변화를 연구할 수 있다. 이를 활용하여 특정 기억 회로를 광자극으로 활성화하여 기억 재생이나 공포 반응을 조절하는 방법이 연구되고 있다. 이로 인해 특정 행동을 유도하거나 소거하는 기술이 가능해졌고, 이는 뇌의 영역이 어떠한 행동과 직접적으로 연결되어 있으며 특정 신경망의 복잡성과 역할을 밝히는 데에 활용되고 있다. 채널로돕신을 이용한 광유전학은 뇌 과학 및 신경과학 분야에서 신경회로를 심층적으로 분석하는 데 매우 중요한 도구이다.

102 채널로돕신을 이용한 대표적 연구 사례

채널로돕신을 이용한 연구 중 가장 대표적인 예시는 파킨슨병 치료 가능성을 모색한 실험이다. Gradinaru와 Karl Deisseroth 연구팀은 쥐의 파킨슨병 모델에서 뇌의 특정 운동 영역인 운동피질(motor cortex)의 신경세포를 ChR2로 활성화하여, 광자극을 통해 파킨슨병으로 인한 운동 장애를 개선하는 데 성공했다. 이 연구는 신경회로를 특정 신경조직만을 자극하여 질병 증상을 조절할 수 있음을 보여주며, 비침습적 뇌 자극 방법의 가능성을 제시하였다.

또한, Tonegawa와 Ramirez 연구팀은 특정 기억을 조작하는 실험을 통해 공포 기억을 생성하거나, 반대로 소거하는 방법을 개발하였다. 연구팀은 쥐의 해마 내 기억을 담당하는 특정 세포군에 채널로돕신을 주입하고, 공포를 유발하는 자극과 특정 신경세포를 연계하여, 쥐가 공포 기억을 형성하도록 유도하였다. 이후 빛을 통해 같은 신경세포를 자극하면 공포 반응이 유발되는 것을 확인했으며, 이로 인해 특정 신경세포와 공포 반응 간의 인과관계를 규명할 수 있었다.

이 외에도 2021년 Ye Emily Wu 그룹이 Nature지에 게재한 논문에서, 채널로돕신 광유전학을 이용하여 내측 편도체 뉴런을 억제하면 고통을 받는 동료 쥐에 공감하여 몸을 알아주는 행동(allogrooming)이 감소한다는 결과가 보고되었다. 또한, David J. Anderson 그룹에서 2022년 Nature지에 발표한 논문에 따르면 수컷과 암컷 쥐 간의 상호 작용에 BNSTprEsr1 뉴런이 중요하다는 사실이 밝혀졌다. 이를 확인하기 위해 채널로돕신 광유전학을 활용하여 수컷 쥐가 공격 행동을 하거나 냄새를 맡는 행동을 할 때 BNSTprEsr1 뉴런을 억제하면 행동이 유의미하게 줄어드는 것을 확인하였

다. 이와 같이 채널로돕신 광유전학은 특정 행동을 할 때 뉴런을 활성화시키거나 억제함으로써 신경망과 행동 사이의 관계를 밝히는 데 널리 사용되고 있으며, 더 나아가 사회적 행동과 질병 모델에서도 응용되고 있다.

103 채널로돕신 기반 광유전학의 한계 및 향후 도전 과제

채널로돕신 기반 광유전학은 뛰어난 정밀성에도 불구하고 몇 가지 한계를 지닌다. 첫째로, 원하는 기능을 가진 새로운 채널로돕신을 발굴하는 데 한계가 있다. 연구자들은 여러 박테리아와 고세균에서 채널로돕신 기능을 하는 새로운 단백질을 찾고자 하나, 동물 신경세포에서 안정적으로 막전위를 변화시키면서 기존의 채널로돕신보다 우수한 변이체를 찾는 것은 쉬운 일이 아니다. 이 한계를 극복하기 위해 기존 채널로돕신에 돌연변이를 가하는 접근 방식을 크게 개선하고 있다. 최근 단백질 구조 발견을 위한 단백질 정제 방법과 Cryo EM 해상도가 빠르게 발전하면서 구조 기반의 돌연변이를 통해 다양한 기능을 가진 채널로돕신이 생겨나고 있다. 기존의 채널로돕신이 이온과 결합하는 구조를 밝혀냄으로써 채널로돕신의 광 감성, 반응 속도, 광자당 수송되는 이온의 수, 수송하는 이온의 종류가 폭넓게 확장되고 있다.

둘째로, 채널로돕신을 신경세포, 특히 동물의 생체 내에 발현하여 기능시키는 기술에 대한 추가적인 발전이 필요하다. 현재 주로 사용되고 있는 청색광의 경우에는 투과성 문제로 인해 두꺼운 뇌 조직에서는 광자극이 충분히 도달하지 않으며, 뇌 깊은 곳에서의 효율적인 자극이 어렵다. 광섬유(optic fiber)를 심층 조직에 심을 경우 빛은 충분히 주어지지만, 면역 반응이나 동물 행동에 미치는 영향 등의 생리적인 문제가 발생할 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위해 현재 적외선, 근적외선과 같이 더 깊이 투과할 수 있는 파장에 반응하는 채널로돕신(ReaChR 등)이 개발되고 있으며, 활발히 연구되고 있다. 또한, 장시간 동안 빛을 사용하여 신경세포를 자극하기 때문에, 보다 안전하고 효율적인 광 자극 방법이 필요하다. 최근 microLED 등을 사용하여 빛의 효율적 전달을 돕거나, 실제 실험 시 사용에 용이하도록 발전시킨 광 자극 장치들이 개발되고 있다. 특히나 이를 위해 무선으로 광자극이 되도록 연구되었으며, 더 발전되어 외부에서 빛을 제어하고 동시에 행동 결과를 보는 연구가 진행되어야 한다.

향후 더욱 향상된 채널로돕신과 최적화된 광 자극 기술이 개발되어야 하며, 조직 손상 없이 특정 신경 회로를 정밀하게 제어하는 기술이 요구된다. 더욱 복잡하고 동시다발적인 신경 활동을 조절하거나,

다양한 신호를 동시에 제어할 수 있는 광유전학적 도구들이 필요하다. 이를 활용하여 질병 상황이 신경망에서 어떠한 변화를 일으키는지, 그 변화가 행동에 어떤 영향을 미치는지 확인하고 빛을 이용하여 치료하는 것을 궁극적인 목표로 차후 연구가 진행되어야 한다.

3

분자광유전학: 기술의 진화와 응용 확대

- 분자광유전학의 정의 및 주요 원리
- 세포막 단백질 제어
- 세포 내 단백질 제어
- mRNA 제어
- 2차 신호전달 물질 제어
- 분자광유전학의 응용 분야
- 분자광유전학 연구의 최신 동향 및 기술 발전

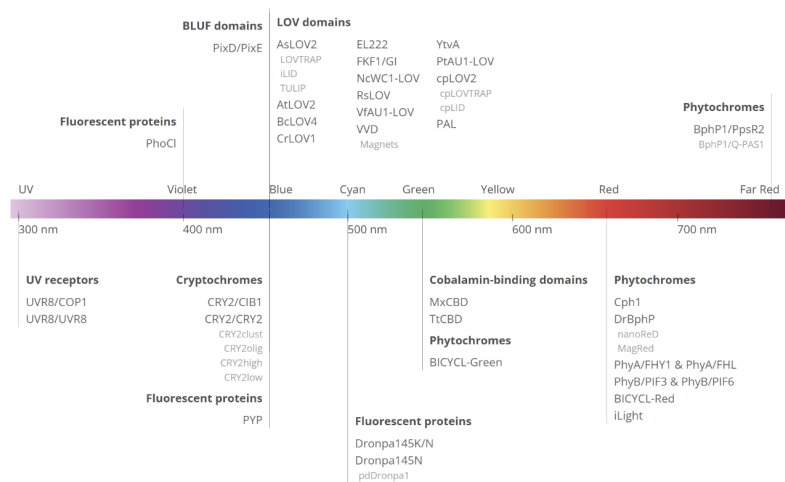
분자광유전학: 기술의 진화와 응용 확대

1 분자광유전학의 정의 및 주요 원리

분자광유전학은 빛을 이용해 생체 내 다양한 세포와 분자들의 활동을 특이적이고 정밀하게 조절하는 광유전학의 새로운 분야로 신경세포뿐만 아니라 세포 내 특정 단백질, 유전자, 또는 세포 신호 전달 등을 조절하여 다양한 분자들의 반응을 빛으로 조절하는 기술이다.

분자광유전학의 기본 원리는 빛에 반응하는 광반응 단백질을 이용해 세포 내 분자와 신호경로를 정밀하게 조절하는 데 있다. 광반응 단백질은 빛을 받으면 활성화되거나 구조가 변하는 특수 단백질(예: CRY2, LOV 도메인, PhyB 등)을 일컫는다. 이때 특정 파장의 빛이 단백질에 도달하면, 단백질이 결합하거나 분리되는 등 변화를 일으켜 세포 내 특정 신호를 켜거나 끌 수 있다. CRY2-CIB1 시스템, LOV 도메인 시스템 등을 활용하여 세포 내부에 단백질 복합체를 형성하거나 단백질 상호작용을 조절하여 세포의 이동이나 분열 및 다양한 반응들을 연구하는 데 활발하게 이용할 수 있다.

그림 4 분자광유전학 기술에 활용되는 다양한 파장에서 반응하는 광반응 단백질



출처: <https://www.optobase.org/>

분자광유전학은 “빛”이라는 특이적이고 정밀한 자극원을 이용하게 된다. 이때 빛의 특정 파장을 이용해 원하는 단백질이나 분자의 활성을 선택적으로 조절할 수 있다. 특정 파장의 빛만이 타겟 단백질을 활성화시키므로, 주변 조직에 영향을 최소화하면서 목표로 하는 분자만 제어할 수 있는 정밀성을 가진다. 빛의 또 다른 장점으로는 세포나 조직을 물리적으로 손상시키지 않으면서도 세포 내부의 신호 경로를 비침습적으로 조절할 수 있다는 것이다. 또한 빛을 즉각적으로 켜고 끄므로써 즉각적 반응을 이끌어내어, 실시간으로 분자 및 세포 반응을 조절하고 모니터링할 수 있다는 장점이 있다.

이처럼 분자광유전학은 빛을 이용해 광반응 단백질을 조절하고 이에 따라 특정 분자나 단백질을 활성화 또는 억제함으로써 세포 내 신호 전달 경로 및 유전자 발현 등을 정밀하게 조절할 수 있는 분야이다.

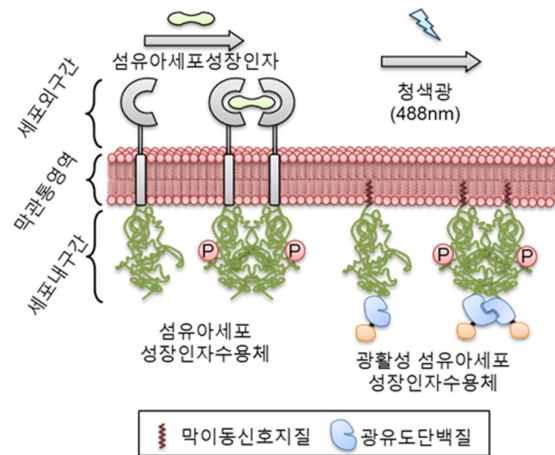
2 세포막 단백질 제어

3.2.1. 세포막 수용체의 광유전학적 조절

세포막 단백질은 세포 외부의 자극을 감지하고 이를 세포 내부의 신호로 전환하여 세포의 생리적 기능을 조절하는 중요한 역할을 담당한다. 특히, 섬유아세포 성장 인자 수용체(Fibroblast Growth Factor Receptor: FGFR)와 같은 수용체들은 세포의 성장, 분화, 이동 등 다양한 생리적 과정에 핵심적인 영향을 미친다. 이러한 수용체들의 기능을 연구하고 조절하기 위해서는 시간적, 공간적 정밀도가 높은 조절 방법이 요구된다. 광유전학은 유전적 조작과 광학적 제어를 결합하여, 특정 단백질의 활성을 빛을 통해 실시간으로 조절할 수 있는 도구로, 특히 세포막 단백질의 기능 조절에 큰 잠재력을 가지고 있다.

FGFR은 섬유아세포 성장 인자(FGF)에 결합하여 활성화되는 수용체 tyrosine kinase로, 세포의 성장, 분화, 생존, 이동 등을 조절하는 다양한 신호 전달 경로를 활성화한다. 본 저자의 연구팀은 2014년 Chemistry and Biology지에 OptoFGFR1을 개발하여, 광유전학을 통해 FGFR의 활성을 정밀하게 조절하는 데 성공하였다. OptoFGFR1은 FGFR1의 세포 내 도메인에 아라비도푸스 암갈색 광수용체인 CYR2를 융합한 형태로 설계되었다. CYR2는 파란빛에 반응하여 동종 상호작용을 유도함으로써 FGFR1의 이합체화를 촉진하며, 이는 FGFR1의 자동 인산화를 유도하여 MAPK/ERK, PI3K/Akt 등 하위 신호 전달 경로를 활성화한다. 저자의 연구팀은 OptoFGFR1을 이용하여 파란빛 자극을 통해 FGFR1의 활성화가 세포의 방향성과 운동 양상에 미치는 영향을 관찰하였다.

그림 5 빛 자극을 통한 세포막 수용체 FGFR1의 활성화



출처: Kim, N., Kim, J. M., Lee, M., Kim, C. Y., Chang, K. Y., & Heo, W.D. 2014. Chemistry & Biology, Vol. 21, No. 7, pp. 903-912.

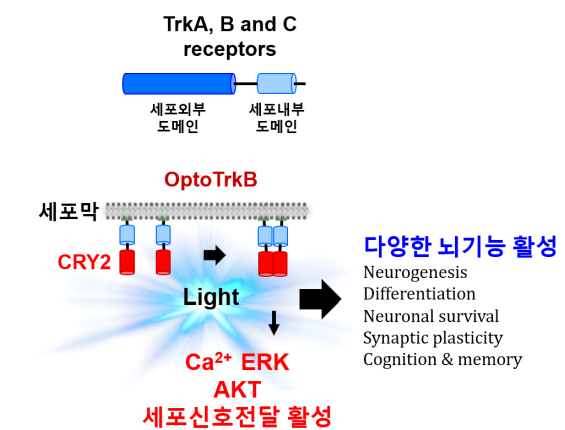
FGFR을 비롯한 수용체들의 광유전학적 조절은 세포 수준을 넘어 생체 내에서도 다양한 연구에 응용되고 있다. 최근 연구에서는 이들 신호 전달이 우울증과 같은 정신 질환 및 파킨슨병과 같은 퇴행성 뇌 질환에서 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀지면서, 광유전학 도구들을 동물 모델에서의 질병 메커니즘 규명 및 치료법 개발에 활용하고 있다. 예를 들어, OptoFGFR1을 이용한 광유전학적 조절은 마우스 모델에서 특정 뇌 영역의 FGFR 신호를 정밀하게 조절하여, 우울증 유발 및 진료 메커니즘을 연구하는 데 사용되고 있다.

그러나 기존의 광유전학 기술은 주로 파란빛에 반응하는 단백질을 기반으로 하고 있어, 조직 깊숙한 곳으로의 빛 침투가 어려운 한계가 있다. 이를 극복하기 위한 시도들로 Moritoshi Sato 연구팀이 2022년 Nature Biotechnology지에 게재한 붉은빛에 반응하는 광유전학적 시스템 개발에 대한 파이프라인이 제시된 바 있다. 붉은빛은 파란빛에 비해 조직을 더 깊이 침투할 수 있어, 보다 넓은 생체 내 환경에서의 단백질 조절이 가능해졌다.

광유전학 기술의 발전은 FGFR 외에도 다양한 세포막 단백질의 조절을 가능하게 하였다. 예를 들어, tropomyosin-related kinase(Trk) 수용체와 같은 다른 RTK들도 광유전학적 플랫폼을 통해 조절되고 있다. Trk 수용체는 신경 성장 인자(NGF)에 결합하여 신경 세포의 생존과 성장을 촉진하는 역할을 한다. OptoTrkB는 뉴런의 돌기 성장과 필라멘트 형성을 광학적으로 조절할 수 있으며, 이는 신경

회로의 형성과 신경 가소성 연구에 중요한 기여를 하고 있다. 또한, OptoTrkB는 TrkA와 TrkC에도 적용되어 Trk 수용체의 다양한 기능을 연구하는 데 사용되고 있다. 특히 청색빛을 활용한 광유전학 기술과 동시에 적용할 수 있어 다양한 세포막 수용체와 관련된 광범위한 세포신호전달연구와 뇌인지과학연구에 접목이 가능할 것으로 기대된다.

그림 6 빛 자극을 통한 세포막 수용체 TrkB의 활성화



출처: Woo, D., Seo, Y., Jung, H., Kim, S., Kim, N., Park, S. M., ... & Heo, W.D. 2019. Cell Chemical Biology, Vol. 26, No. 12, pp. 1652-1663.

03 세포 내 단백질 제어

3.3.1. 세포 내부 단백질과 신호전달 경로 조절

세포 내에는 약 100만 개의 단백질들이 존재하며, 이러한 단백질들은 각각 세포 내 중요한 생리학적 기능에 기여하고 있다. 이러한 단백질의 기능을 이해하기 위해서는 특정 단백질의 기능을 활성화시키거나 억제하여 그 결과를 살펴보는 방법이 주로 활용되어 왔다.

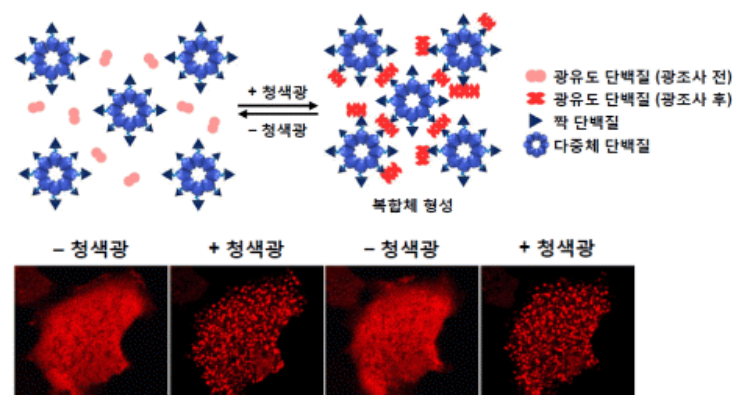
단백질의 활성을 조절하는 방법으로는 유전적인 단계에서 Knock in/out/down을 하거나, 단백질 발현 단계에서 발현되지 못하도록 하는 약물 처리 방법 등이 있다. 하지만 이 방법론은 생물의 발달, 분화 과정에서 정상적인 성장을 하지 못하게 됨으로써 사후 진행이 어려운 현실적인 한계를 가지고 있기도 하다. 더해, 특정 위치에서 단백질의 기능을 조절할 수 없기 때문에, 공간적으로 단백질이 가지는 기

능의 탐구가 어렵다. 이처럼 ‘시, 공간’적인 단백질의 기능을 탐색하는 방법으로 광유전학 기법이 제안되었다. 때문에 광유전학적으로 단백질의 기능을 조절하는 방법은 각기 다른 전략을 취하고 있다.

이러한 광유전학 기법이 적용된 초기 사례 중 하나는 2009년 Nature에 보고된 연구로, 식물의 광수용체 PhyB와 PIF 단백질을 이용해, 적색광(650nm)과 근적외선(750nm)을 통해 단백질 간 상호작용을 조절할 수 있는 시스템을 만들었다. 이렇게 만든 시스템을 통해 Rho-family GTPase 단백질을 활성화하고 세포골격 재구성 및 형태 변화를 제어함으로써, 빛으로 세포의 구조와 행동을 실시간으로 조절하는 데 성공했고, 특정 위치에서 단백질 활성화를 유도할 수 있으며, 이는 세포 신호 전달 경로의 분자적 세부 사항을 이해하는 데 크게 기여할 수 있었다.

비슷한 사례로 2014년 Nature method에 보고된 저자의 연구진의 광유도-분자올가미(LARIAT)를 소개하겠다. 저자의 연구팀에서 개발한 광유도 분자올가미 (Light-Activated Reversible Inhibition by Assembled Trap: LARIAT)는 청색빛에 반응하는 식물 애기장대의 청색광수용체 단백질(Cryptochormoe)과 이의 짝 단백질 CIB1의 상호작용과 다중체 단백질(multimeric protein)을 인간 세포에 적용하여, 세포에 빛을 쬐어 주었을 때 커다란 단백질 복합체(cluster)를 형성하고 복합체 내부에 원하는 특정 단백질을 가둠으로써 단백질의 기능을 저해하는 기술로, 빛을 쬐어주는 시간과 위치를 조절함으로써 특정 시간에, 세포 내의 특정 위치에서의 단백질 기능을 저해할 수 있다. 이를 통해, 마찬가지로 Rho family GTPase 단백질의 기능을 저해하여 세포의 분열, 이동, 모양을 국소, 전체적으로 조절하는 사례를 선보였다.

그림 7 광유도 분자올가미(LARIAT) 기술 모식도와 세포 내 단백질 기능 제어



출처: Lee, S., Park, H., Kyung, T., Kim, N. Y., Kim, S., Kim, J., & Heo, W. D. 2014. Nature Methods, Vol. 11, No. 6, pp. 633–636.

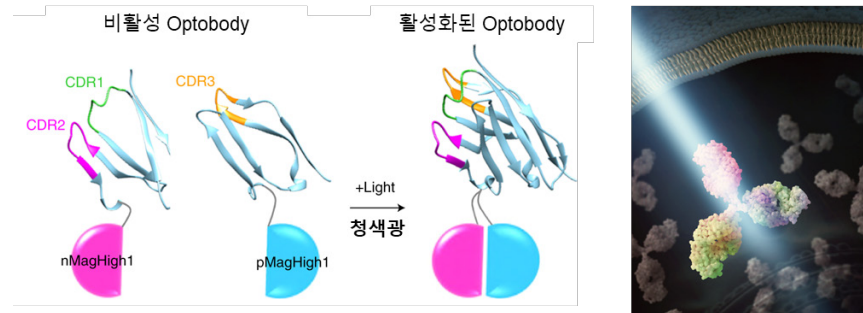
LOVTRAP과 Z-lock은 둘 다 LOV2라는 광수용체 단백질을 사용하는데, 이 단백질은 플라빈 모노뉴클레오타이드를 가지고 있어, 청색광에 반응하여 구조의 변화를 일으켜 결합 부위의 변화를 갖는다. 이를 통해서 짝 단백질(zdk1, zdk2)과 결합하거나 분리되어 단백질의 위치를 조절하거나(LOVTRAP), 단백질의 활성 부위를 선택적으로 차단하거나 빛을 통해 이를 해제함(Z-lock)으로써 단백질의 기능을 제어한다. 예를 들어, Z-lock과 같은 경우 cofilin의 활성화 부위의 노출을 광유전학적으로 제어함으로써 세포 내 actin dynamics를 시간에 따라 조절한 바 있다.

또 최근 광유전학적 생분자성 응축물 모사 연구에서는 광유전학적 클러스터링을 통해 효소들을 합성 오가멜로 조립하고, 이를 통해 특정 대사 경로를 경쟁적으로 조절하는 방법을 제시했다. 이를 통해 특정 시점에서 효소들의 활동을 조절함으로써 효율적인 대사 조절이 가능하다는 점을 강조하였다.

외인성 단백질의 조절을 위해 유전자 공학을 통해 단백질에 광유전학적 스위치를 부착하는 접근법이 주로 사용된다. 이 방식은 외부에서 도입된 단백질이지만 연구자가 빛을 통해 활성도를 시간적·공간적으로 정밀하게 조절할 수 있는 단백질 풀을 생성한다. 이 기술은 다양한 단백질 기능 연구에서 매우 유용하며, 특정 생리적 조건하에서 단백질 활성의 즉각적인 변화를 관찰할 수 있다. 이러한 접근법은 과발현을 통해 단백질의 양을 단순히 증가시키는 것이 아니라, 광유전학적 스위치가 부착된 단백질을 통해 광 제어를 가능하게 하여 세포 내 환경에서 실시간으로 단백질 기능을 정밀하게 조절하는 것이 목표이다.

이러한 단백질의 기능 조절은 외생 단백질뿐만 아니라 내생 단백질의 수준에서도 깊게 다루어졌다. 내생 단백질을 다루기 위한 분자적 표적 도구로써 대표적인 것은 나노바디(Nanobody)나 인트라바디(Intrabody)라 불리는 것이다. 이들은 일반적으로 알려진 항체의 인식 부위 일부분으로, 단백질 특이적으로 인식하여 부착될 수 있는 특징을 가지고 있다. 이들은 일반적인 항체보다 훨씬 작은 사이즈를 가지고 있기 때문에 유전적으로 조작이 매우 용이하다는 특성을 가지고 있다. 더불어 높은 안정성을 가지고 있으며 가역적인 되접기, 뛰어난 용해도 등의 장점을 가지고 있기 때문에 단백질의 활성 부위 자체에 결합하기도 하고 표적하기에 용이하다. 이러한 나노바디를 광수용체 단백질과 결합하여 진행되는 다양한 광유전학 기술 또한 보고되고 있다.

그림 8 항체의 활성을 빛으로 직접 조절하는 기술 개발



출처: Yu, D., Lee, H., Hong, J., Jung, H., Jo, Y., Oh, B. H., ... & Heo, W. D. 2019. Nature Methods, Vol. 16, No. 11, pp. 1095-1100.

광유전학은 단순히 단백질의 기능을 끄고 켜는 것에만 집중하고 있지 않다. 광유전학 기술은 세포가 하나의 프로그래밍 되어 있는 개체로 보는 시각의 연구에도 기여하고 있다. 세포는 외부의 환경에 대한 반응을 함으로써 내부의 환경을 조절하고 또 항상성을 유지하게 되는데, 이러한 실제 상황의 모방으로써 광유전학 기술이 사용되고 있다. 이를 통해서 세포 내부의 인공적인 input을 만들어줌으로써 새로운 out put을 생성하는 세포의 Re-programming 하는 관점에서의 연구도 활발하게 진행되고 있다.

광유전학적 피드백 제어 시스템을 통해 단백질 활성화와 위치를 정밀하게 조절하는 방법을 탐구하여, 단백질의 막 부착과 분리를 빛으로 유도하였고, 이 단백질의 상호작용 활성화에 따라서 피드백을 스스로 받아, 이 신호 전달의 변동성을 줄여 항상성을 유지하도록 하였다. 이러한 연구에서 사용된 Opto-SOS시스템과 같은 경우, 빛으로 Ras를 활성화하여, Ras-ERK 경로의 동적 반응을 분석하였으며 이에 따라 세포의 Erk 신호처리에 대한 내적 시스템에 대한 분석과 모방을 선보였다.

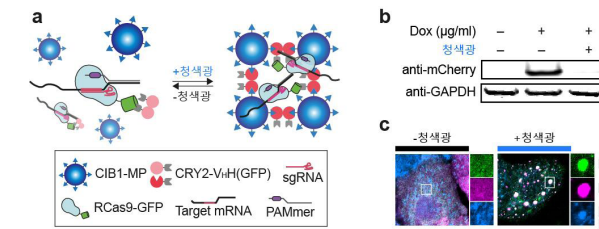
광유전학 기술은 세포 내 단백질과 신호전달 경로를 정밀하게 조절할 수 있는 강력한 도구로 자리 잡고 있다. 이 기술은 빛에 반응하는 단백질을 통해 특정 단백질을 활성화하거나 억제하여 세포 내에서 일어나는 다양한 생리적 과정을 연구하고 제어하는 데 사용된다. 특히, 단백질 조절에 있어서 광유전학 기술의 적용 범위는 매우 넓으며, 이를 통해 단백질 기능의 시간을 초 단위로 제어할 수 있다. 이는 세포 내 신호전달 경로의 복잡한 상호작용을 더 명확하게 이해하는 데 기여하고 있다.

04 mRNA 제어

3.4.1. mRNA의 번역 및 위치 조절을 통한 세포 기능 조절

세포 내 단백질 제어에 더해, 분자광유전학을 이용한 세포 내 RNA 제어 기술이 2020년대 들어 다양하게 개발되어져 왔다. 대부분의 분자광유전학 단백질 제어 기술은 해당 단백질에 빛으로 접합이나 분리, 구조 변화를 유도할 수 있는 단백질(photoswitch, 광스위치)을 유전자에 개발된다. 반면, 세포 내 특정 RNA를 조절하는 기술은 RNA의 특정 서열, 혹은 특정 이차 구조를 인지하는 RNA 결합 단백질과 광스위치 단백질의 유전자 엔지니어링을 통해 개발된다. 세포 내에서 광유전학적 조절을 가하고 싶은 타겟 RNA에 따라 RNA 결합 단백질을 다르게 이용해야 하며, 이때 이용된 RNA 결합 단백질의 특정 RNA 접합 강도와 특이도에 따라 RNA 조절 기술의 효율이 달라진다.

그림 9 mRNA 전사와 단백질 발현의 광유전학 조절을 활용한 유전공학 기술



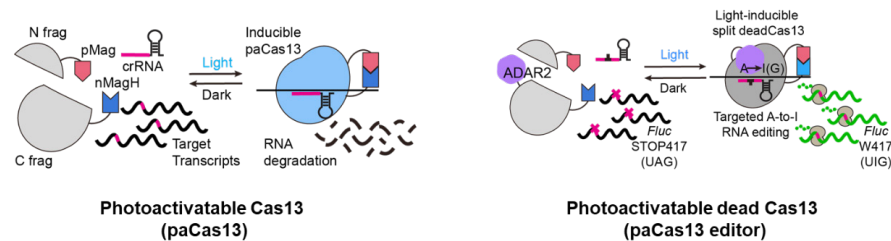
출처: Kim, N. Y., Lee, S., Yu, J., Kim, N., Won, S. S., Park, H., & Heo, W. D. 2020. Nat Cell Biol, Vol. 22, pp. 341-352.

2020년, 본 연구실에선 RNA를 타겟할 수 있는 크리스퍼 단백질 RCas9과 빛에 의해 접합하는 광스위치 시스템인 CRY2-CIB1, 그리고 다중 결합 단백질 도메인을 이용해 특정 RNA의 번역을 조절할 수 있는 mRNA-LARIAT을 학계에 보고했다. 해당 시스템은 CIB1- 다중 결합 단백질 유전자와 GFP nanobody-CRY2 유전자가 청색광 하에서 세포 내에서 뭉치며 GFP에 유전된 세포 내 단백질을 가두어 작용하지 못하게 저해하는 LARIAT 시스템에 기반한다. mRNA-LARIAT 시스템에선 GFP에 가이드 RNA를 통해 특정 RNA를 타겟할 수 있는 RCas9을 유전자, 청색광 하에서 RCas9에 결합된 타겟 mRNA가 CRY2-CIB1-다중 결합 단백질 클러스터 내에 갇혀 리보솜에 의해 번역되지 못하게 된다. 청색광을 없앨 경우 클러스터가 풀리게 되며 타겟 mRNA에 리보솜이 접근 가능하고, 해당 mRNA의 번역이 다시 시작될 수 있다.

mRNA-LARIAT은 RCas9의 가이드 RNA를 디자인함에 따라 이론적으로 세포 내에 존재하는 모든 RNA를 특이적으로 타겟 가능하기 때문에, 그 효용성이 매우 높다. 특히, 청색광을 조사하는 영역을 특정 세포군, 특정 세포, 혹은 세포 내 특정 부분으로 조절함에 따라 해당 위치에 존재하는 mRNA의 번역을 조절할 수 있어, 세포 내 부분 번역 (local translation)의 역할을 알아보는 연구에 적극적으로 응용될 수 있다. 실제로, 본 연구팀에선 mRNA-LARIAT 기술을 이용해 세포가 이동할 때 세포 내 성 mRNA의 번역과 위치를 조절했으며, 이를 통해 β -actin mRNA의 부분 번역이 세포의 이동에 중요한 역할을 함을 성공적으로 밝혀낼 수 있었다.

세포 내 RNA를 조절하기 위해 내성적으로 박테리아 내 비자가 RNA를 타겟하는 크리스퍼 단백질인 Cas13이 활발히 이용되고 있다. Cas13은 기존에 타겟 RNA의 분해를 위해 이용되던 siRNA에 비해 특이도가 월등하며, 타겟 RNA 분해뿐 아니라 이펙터 단백질을 표전함에 따라 염기 수정, 화학 수정, 번역 조절 등 다양한 조절을 가할 수 있어 많은 주목을 받고 있다. 본 연구실에선 이러한 Cas13의 RNA 편집 활성을 빛으로 조절 가능한 paCas13, padCas13 editor 시스템을 개발해 2024년 학계에 보고한 바 있다.

그림 10 RNA 편집 활성을 빛으로 조절 가능한 paCas13, padCas13 editor 시스템



출처: Yu, J., Shin, J., Yu, J., Kim, J., Yu, D., & Heo, W. D. 2024. Nature Communications, Vol. 15, No. 1, p. 673.

paCas13은 1,090개의 아미노산으로 이루어진 PspCas13b 단백질을 분할해 두 조각으로 나눈 후, 각각에 광스위치 단백질인 pMagH, nMagH를 표전해 개발되었다. 세포 내에서 두 표전 단백질은 청색광이 존재하지 않을 때 인력을 가지지 않아 Cas13의 활성이 나타나지 않는다. 청색광 하에서 pMagH와 nMagH 사이 작용하는 인력을 통해 두 Cas13 조각이 결합하게 되고, 가이드 RNA가 타겟하는 세포 내 RNA를 분해할 수 있다. paCas13의 뉴클리아제 활성을 없앤 padCas13과 RNA 염기를 각각 A-to-I, C-to-U로 수정할 수 있는 단백질 두 종을 표전해 만든 padCas13 editor는 청색광 하

에서만 타겟 RNA의 특정 염기에 A-to-I, C-to-U 염기 수정을 가할 수 있다. A-to-I 수정은 세포 내 번역 기작에 의해 A-to-G 수정과 같게 인식된다. 본 연구실에선 padCas13 editor를 이용해 세포 내 Wnt 신호경로를 조절하는 데 성공했으며, padCas13 editor를 암호화하는 DNA를 살아있는 쥐에 전달해 청색광을 비추었을 때 간에서 타겟 RNA를 효율적으로 염기 수정하는 데 성공한 바 있다.

위의 두 예시 외에도 다양한 mRNA 조절 분자광유전학 기술이 전 세계의 여러 연구팀에서 개발된 바 있다. 청색광을 비췄을 때에만 이량체를 이루어 RNA의 특정 구조에 결합할 수 있는 LicV는 이펙터 단백질의 표전에 따라 RNA의 전사, 세포 내 위치, 스플라이싱, 번역 등을 조절할 수 있다. CRISPR-Cas13 시스템을 엔지니어링해 청색광 하에서 타겟 RNA에 m6A 화학 수정을 가할 수 있는 PAMEC은 나노입자 필름 기술을 도입해 근적외선을 이용해서도 분자광유전학 기술의 활성 조절이 가능함을 보인 바 있다.

분자광유전학을 이용한 RNA 조절은 단백질로 발현되기 전 유전 물질을 직접 빛으로 조절한다는 면에서 에너지적으로 매우 효율적이다. 하지만, 현재 세포 내 RNA를 조절하는 기술이 태동을 벗어난 지 오래 지나지 않았기 때문에, 기술의 활성이 높지 않은 경우가 많고 응용 분야도 비교적 제한되어 있다. 특히, RNA를 조절하는 데 있어 특정한 RNA의 이차 구조에 결합하는 RNA 결합 단백질에 의존하는 경우가 많아 세포 내 모든 RNA를 표적하지 못한다는 단점이 존재한다.

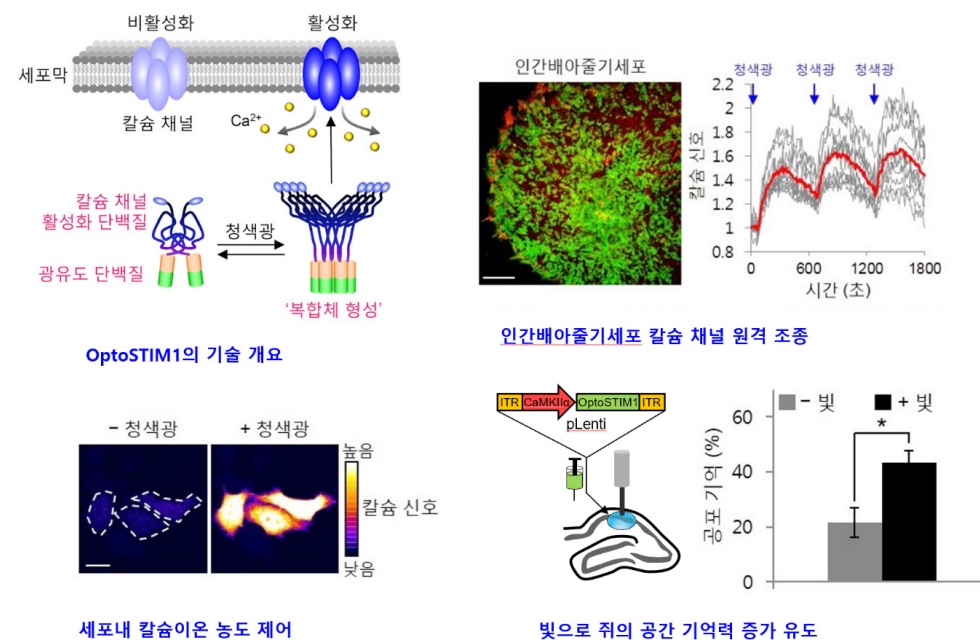
분자광유전학을 이용한 RNA 조절 기술은 다음과 같은 측면에서의 연구가 활발히 진행될 필요가 있을 것으로 생각된다. 첫 번째로, 세포 내에서 모든 RNA를 자유롭게 타겟할 수 있는 크리스퍼 시스템을 이용한 연구의 확장이 필요하다. RNA를 타겟 가능한 CRISPR-Cas13, CRISPR-Cas7-11 등의 시스템을 분자광유전학적으로 조절하는 시스템이 개발, 발전되어야 하며, 새롭게 발견되는 RNA 타겟 크리스퍼 시스템에 대해서도 분자광유전학적 활용 가능성에 대한 연구가 이루어져야 한다. 두 번째로, 단백질이 아닌 RNA를 조절할 때 가장 알맞은 광스위치 단백질에 대한 최적화 연구가 필요하다. 세포 내에서 mRNA는 핵에서 가공되고 세포질로 이동하며, 구획화된 특정 지역에만 많이 위치하는 RNA도 존재한다. 이렇게 다양한 위치 특이성을 가진 RNA를 효율적으로 조절할 수 있는 광스위치에 대한 최적화가 필요하며, 청색광뿐 아니라 적색광, 근적외선 등으로 조절할 수 있는 광유전학 기술 개발이 필요하다. 마지막으로, 생체 내에서 조절 가능한 분자광유전학 RNA 조절 기술의 개발과 최적화가 필요하다. RNA 조절 기술은 유전자 치료 분야에서 주목을 받기 시작하고 있다. 치료적 관점에서 RNA 조절은 DNA 조절에 비해 위험성이 적으며, 가역적으로 조절이 가능하다는 큰 장점을 가진다. 질병 모델 등에서 RNA 조절 기술의 분자광유전학 조절이 가능하다면 다양한 유전 질환에 대한 새로운 치료 방법을 제안할 수 있을 것으로 기대된다.

105 2차 신호전달물질 제어

3.5.1. 칼슘, 인지질 등 2차 신호전달물질의 광유전학적 조절

2차 신호전달물질은 외부환경에 대해 세포가 반응할 때 필요한 일종의 생체 언어 중 하나로서 세포의 기능을 결정하는 핵심 역할을 수행한다. 세포는 신호전달계(Cell signaling)에 의해 외부 환경에 대해 적절한 반응을 할 수 있는데 이 신호를 통해 생성되는 물질을 2차 신호전달물질이라고 일컫는다. 2차 신호전달물질로 알려진 것은 칼슘이온(Ca^{2+})이나 인지질(Phosphatidyl inositol)과 같은 대사물질이 대표적이다. 이러한 생체 내 2차 신호전달물질의 비정상적인 조절은 칼슘 신호이상으로 인한 신경 퇴행성 질환이나 인슐린 대사이상 등의 여러 질병을 유발하는 요인이 되기도 한다. 따라서 세포 내에서 신호를 전달하고 다양한 생리적 기능을 조절하는 데 필수적인 역할을 하는 이들의 조절 및 연구에 대한 꾸준한 노력들이 이뤄지고 있다.

그림 11 살아있는 세포 내 칼슘이온 제어기술 개념도 및 빛으로 생쥐의 기억력 증강

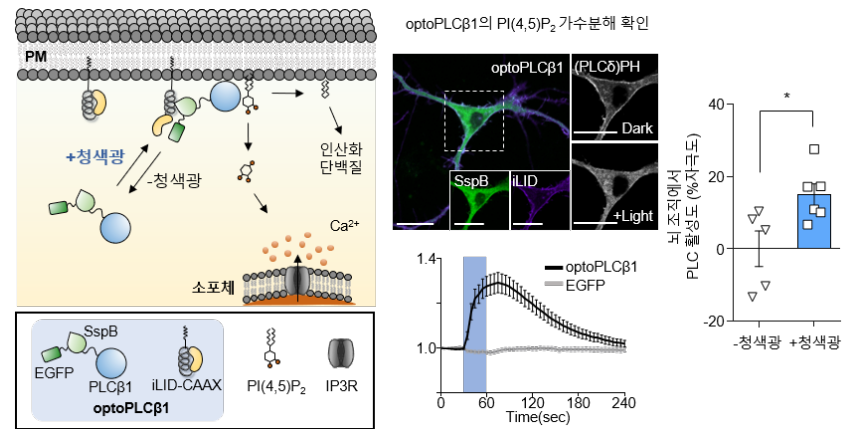


출처: Kyung, T., Lee, S., Kim, J. E., Cho, T., Park, H., Jeong, Y. M., ... & Heo, W. D. 2015. Nature Biotechnology, Vol. 33, pp. 1092–1096.

1960년대부터 칼슘이온이 근육세포의 수축이나, 신경전달물질의 분비 조절, 전사체(transcriptome)의 조절 등 다세포의 다양한 기능을 조절하는 중요한 2차 전달물질로 잘 알려져 왔다. 2000년대에 들어서서 칼슘이온의 영향력을 보다 자세하게 연구하기 위해 이를 조절(manipulation)하고 시각적으로 관찰하고자(Visualization) 하는 노력들이 광유전학을 통해(Optogenetics) 이뤄져 왔다. 광유전학의 발달은 칼슘이온의 수초부터 수일까지 보다 폭넓고 광범위하게 세포 기능에 미칠 수 있음을 밝히는 연구들을 이끌었다. 이온에 대한 광유전학의 첫 개발은 Channelrhodopsin-2(ChR2)으로부터 시작되었다. Karl Deisseroth 연구팀은 빛에 반응하여 칼슘이온(Ca^{2+})과 나트륨 이온(Na^{2+})이 세포 안으로 들어오게 하는 채널인 ChR2를 조류에서 발견하여 포유류에서 신경 조절에 적용함으로써 신경세포학계의 큰 파장을 불러일으켰다. 이후로 ChR2와 다르게 칼슘만을 정밀하게 조절하기 위해 OptoSTIM1이 개발되었으며 이를 통해 활성세포(excitable cell) 뿐만 아니라 비활성세포(non-excitable cells)에서의 칼슘조절 가능성을 확대시켰다. 한편으로 G protein coupled receptor(GPCR) 신호전달계에서 phospholipase C(PLC)의 활성화로 인해 세포막에 있는 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate(PIP₂)를 분해하여 2차신호전달자인 inositol triphosphate(IP₃)와 diacylglycerol(DAG)을 형성한다고 알려져 있다. 생성된 2차전달자들은 세포 내 Endoplasmic reticulum(ER)에 저장된 칼슘의 방출을 조절하거나 Protein kinase C(PKC)와 같은 단백질의 활성화를 일으켜 세포 기능을 조절한다고 알려져 있다. 그러나 세포 내 특정 위치나 특정 시간대에서의 이들의 중요성에 대한 이해는 아직 부족한 상황이기에 이를 밝히기 위해 OptoPLCβ1 같은 광유전학 기술이 개발되었다. 대표적인 사례로 PLCβ가 공포기억의 저장단계에서 저장의 지속성을 결정하는 게이트(gate) 역할을 한다는 것을 밝혀낸 바 있다.

또한 5PPase(inositol 5- phosphatase)로 알려진 OCRL(Oculocerebrorenal syndrome of Lowe)을 광유전학 기술을 도입하여 세포의 특정 공간에서의 인지질 구성이 중요하다는 것을 밝혔다. 가장 최근으로 녹내장 마우스 모델에서 망막색소상피세포(retinal pigment epithelial cell: RPE)의 일차섬모에서의 막인지질PI(4,5)P₂를 탈인산화하는 방수(aqueous flow)의 증가로 안구내하강압(lowering intraocular pressure)을 감소시킨다는 사실을 5PPase의 광유전학 기술로 밝혀냈다.

그림 12 광유전학 기술 OptoPLCβ1 기술을 이용한 과흥분성 신경세포 억제기작 규명



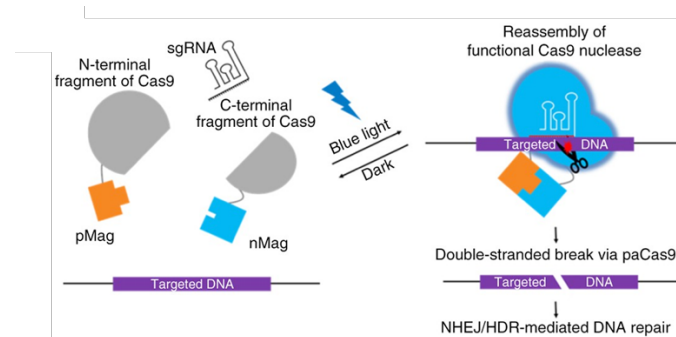
출처: Lee, J., Jeong, Y., Park, S., Kim, S., Oh, H., Jin, J.-A., ... & Heo, W. D. 2024. Science Advances, Vol. 10, No. 27, eadj4433.

106 분자광유전학의 응용 분야

3.6.1. 유전자 발현 조절 및 세포 재프로그래밍

최근에는 분자광유전학 기반 기술들이 다양한 생명공학 분야에서 유전자 발현 조절, 세포 재프로그래밍, 맞춤형 유전자 치료 등에서 활용되고 있으며, CRISPR/Cas 시스템과의 융합을 통해 유전자의 기능과 표현을 정확히 제어하는 데 혁신적인 기여를 하고 있다.

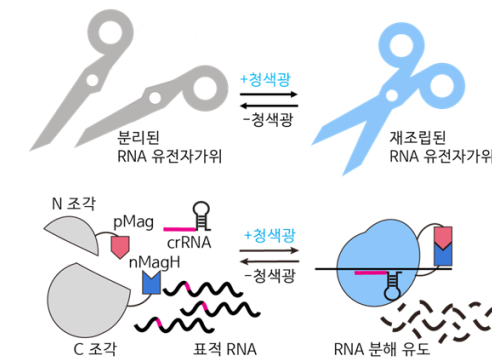
그림 13 광유전학 기술 OptoPLCβ1 기술을 이용한 과흥분성 신경세포 억제기작 규명



출처: Otabe, T., Nihongaki, Y., & Sato, M. 2021. New York, NY: Springer US.

Feng Zhang group에서는 2013년에 광유전학을 사용하여 특정 유전자 발현과 에피유전적 변화를 정밀하게 조절할 수 있는 시스템을 개발했다. 연구진은 CRISPR-Cas9 시스템의 비활성화된 dCas9과 광감수성 단백질인 CRY2와 CIB1을 결합하여, 특정 유전자를 빛에 의해 선택적으로 활성화하거나 억제할 수 있도록 설계하였다. 이 시스템을 통해 빛을 비추면 CRY2와 CIB1이 결합하면서 dCas9이 특정 유전자에 결합하여 전사 인자를 모집하게 되어 유전자 발현이 유도된다.

그림 14 빛으로 활성화하는 CRISPR-Cas13 유전자가위를 활용한 mRNA 전사 조절



출처: Yu, J., Shin, J., Yu, J., Kim, J., Yu, D., & Heo, W. D. 2024. Nature Communications, Vol. 15, No. 1, p. 673.

최근에는 유전자 수준뿐만 아니라 전사 후 RNA를 조절하는 기술에도 분자광유전학 기술이 적용되고 있다. 최근 연구에서는 Programmable RNA base editing with photoactivatable CRISPR-Cas13과 같은 기술을 통해 전사된 RNA를 빛으로 조절할 수 있는 시스템이 개발되었다. 이 연구에서는 RNA를 타겟할 수 있는 CRISPR/Cas 시스템인 CRISPR-Cas13에 빛에 의해 조절 가능한 단백질을 결합하여 빛을 통해 특정 RNA를 타겟팅하고, RNA 염기 교정을 프로그래밍할 수 있는 기술을 개발하였다. 이를 통해, 단백질 수준의 조절보다 더 빠르게 유전자 발현의 효과를 관찰할 수 있으며, RNA 레벨에서의 정밀한 조절이 가능해졌다.

이러한 연구들은 빛을 통해 내인성 유전자 발현을 조절할 수 있는 가능성을 열었으며, 유전자 발현을 시간적, 공간적으로 정밀하게 제어할 수 있는 방법을 제시했다. 이러한 접근은 생명공학과 분자 생물학 연구에서 특정 유전자 조절의 정확성을 높이는 데 유용하게 사용될 수 있으며, 이후 다양한 연구자들에 의해 사용되고 있다.

분자광유전학은 특정 조직이나 세포에서만 유전자 발현을 유도할 수 있어 맞춤형 유전자 치료와 공학에서 중요한 도구로 자리 잡고 있다. 예를 들어, 광감수성 단백질을 특정 종양 억제 유전자와 결합하여 암세포에서만 빛을 쬌어 발현을 유도함으로써 암 조직을 표적화한 치료가 가능할 수 있으며, 그밖에 줄기세포의 유전자 발현을 빛을 이용해 정밀하게 제어함으로써 세포의 운명을 원하는 시간에, 원하는 곳에만 바꾸는 것이 가능할 수 있다. 이는 암, 퇴행성 뇌 질환을 포함한 다양한 질병 치료에 있어 매우 중요한 부분이기 때문에 향후 표적 특이적이면서도 부작용이 덜한 치료제를 개발하는 데 있어 중요한 기술이다.

3.6.2. 맞춤형 유전자 치료 및 재생의학

분자광유전학 기술은 맞춤형 유전자 치료와 재생의학에서도 적용될 수 있다. 이 기술을 통해 특정 조직이나 세포 유형에서만 유전자 발현을 조절할 수 있어, 유전자 치료의 부작용을 최소화하면서도 치료의 정확도를 크게 높일 수 있다.

예를 들어, 암세포와 같은 질병 세포에서만 특정 종양 억제 유전자를 활성화하거나, 염증 부위에서만 유전자 발현을 조절하여 염증 반응을 억제할 수 있다. 분자광유전학 기술을 사용하면, 빛을 쬌 부위에서만 유전자 활성화가 가능하기 때문에 정상 세포나 건강한 조직에는 영향을 미치지 않으며, 이를 통해 치료의 안전성과 효율성을 모두 높일 수 있다. 기존의 화학적 또는 바이러스 기반 유전자 치료는 특정 세포나 조직만을 선택적으로 타겟팅하기 어려웠지만, 분자광유전학을 통해 이를 보다 정밀하게 조절할 수 있게 되었다.

또한, 재생의학 분야에서도 분자광유전학은 손상된 조직의 복구 및 재생을 촉진하는 데 유용하다. 예를 들어, 빛에 반응하는 단백질을 통해 특정 성장 인자나 줄기세포 관련 유전자를 활성화함으로써, 손상된 부위에서 세포의 증식과 분화를 유도할 수 있다. 이와 같은 방식은 손상된 신경 조직이나 심장 조직의 재생을 촉진할 수 있는 가능성을 열어줄 것이다. 무엇보다, 분자광유전학은 외부 자극인 빛에 의해 조절되기 때문에, 필요할 때마다 유전자 발현을 일시적으로 활성화하거나 억제할 수 있는 점에서 매우 유용하다. 이는 다양한 질병 치료에서 치료의 효율성과 안전성을 높이며, 재생의학에서는 손상된 조직의 재생을 촉진하는 강력한 도구로써 사용 가능하다.

107 분자광유전학 연구의 최신 동향 및 기술 발전

3.7.1. 광유전학 정밀 제어 기술의 발전

광유전학은 빛을 이용해 세포의 특정 활동을 조절함으로써 다양한 세포 활동의 시그널링을 이해하기 위해 다양하게 개발되고 적용되어 왔다. 그러나 빛으로 세포의 생리적 활동 패턴을 모방하기 위해서는 좀 더 개발된 정교하고 복잡한 시공간 활동 패턴의 광학 기술이 필요하다. 이 기술은 회로 수준의 광유전학에서 새로운 실험 패러다임을 제안한다. 예를 들어, 특정 시간적 한계 내에서 세포들이 함께 활동하고 연결되는 메커니즘을 조사하거나, 복잡한 행동 반응을 유발하기 위해 얼마나 많은 세포 타겟을 자극해야 하는지, 또는 피질의 여러 층에 걸쳐 대규모 세포 집단이 어떻게 기능적으로 연결되는지를 연구할 수 있다. 이러한 연구를 위해서는 정밀한 시간(밀리초 이하) 내 세포 활동 조작 또는 대규모 세포 집단의 제어가 필요하며, 이는 기존 홀로그래픽 빛 패턴 생성 기술의 한계를 극복해야 한다는 의미이다. 현재의 홀로그래픽 기술은 세포 간 스파이크 타이밍을 몇 밀리초 정도로 조정 가능하며, 작동 깊이에 따라 타겟 수가 100~200개로 제한된다.

이 문제를 해결하기 위해 초고속 연속 빛 타겟팅(FLiT) 기술이 도입되었다. FLiT는 kHz 속도로 홀로그램 사이의 초점을 신속히 전환하여 밀리초 미만의 세포 자극을 가능하게 하고, 다세포 고처리량 자극을 구현한다. 이 기술은 마우스 뇌 절편 및 제브라피시 같은 모델에서 빛 자극에 따른 세포 동역학을 추적하는 데 사용될 수 있으며, 빛에 의한 열 손상도 최소화해 세포에 미치는 영향을 줄인다. 이와 더불어, 세포의 생리적 활동 패턴을 제대로 이해하기 위해선 고도화된 광유전학적 제어와 동시에 세포의 시공간적 활동 변화를 실시간으로 기록할 수 있는 리포터 개발도 중요하다. 예를 들어, genetically encoded voltage indicators(GEVIs)와 같은 광유전학적 리포터의 개발은 특정 시공간적 패턴의 조절이 세포 동역학에 미치는 영향을 실시간으로 기록할 수 있게 해준다. 이는 빛으로 자극되는 동적 변화를 시각적으로 기록하며, 세포 수준의 세밀한 활동 연구를 지원하는 도구로 활용되고 있다.

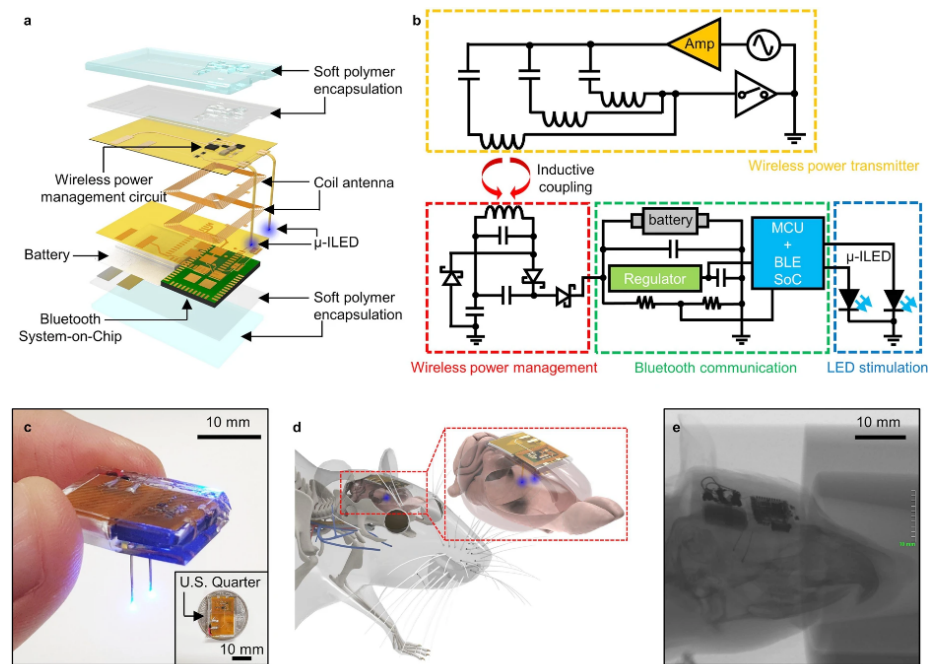
3.7.2. 빛 자극 전달 시스템의 변화

광유전학에서 빛 자극은 필수 요소이며, 현재의 빛 방출 기기에는 레이저 및 발광 다이오드(LED)가 포함된다. 이 기기들은 single-photon(1P) 또는 two-photon(2P) 이미징과 결합하여 세포 활동 변화를 관찰하는 데 사용될 수 있으며, 펄스 형태나 연속적 빛 방출 형태로 세포를 자극한다. 전통적으로는 광섬유를 통한 레이저 전달이 주류였으나 유선의 제약을 극복하기 위해, 비침습적으로 빛을 전달

하는 방식과 장치를 소형화시켜 선이 필요 없는 무선 형태로 개발이 되어감에 따라 적용 분야가 확대되고 있다.

지금까지 광유전학 기술은 가시광선을 사용하여 뇌 속 특정 세포를 자극하는 방식을 사용하고 있지만 가시광선은 두개골이나 두꺼운 조직을 통과할 때 흡수되고 산란되어 탐침을 사용하거나 제한된 깊이의 조직에서만 사용해 왔다. 이와 달리 적외선은 조직 투과도가 높아 두꺼운 조직을 통과해 깊은 부위까지 도달할 수 있으며 상대적으로 낮은 에너지를 사용하여 세포 손상 위험도 감소시킨다. 적외선 기반 광유전학 기술은 광자극이 깊은 조직까지 도달하고 세포 손상을 최소화할 수 있다는 점에서 광유전학의 활용 범위를 넓혀주고 임상 연구 적용 가능성을 열어준다.

그림 15 이식 가능한 부드럽고 소형화된 무선 광유전학 디바이스의 개발



출처: Kim, C. Y., Ku, M. J., Qazi, R., Nam, H. J., Park, J. W., Nam, K. S., ... & Jeong, J. W. 2021. Nature communications, Vol. 12, No. 1, p. 535.

기존의 탐침을 사용하는 방법의 제약을 극복하기 위해 비침습적으로 빛을 전달하는 방식에 대한 연구와 함께 무선 광유전학 장치도 활발하게 발전하고 있다. 먼저 블루투스 제어 방식의 무선 장치를 개발하여 실험동물의 두개골에 장착할 수 있도록 하였으나 여전히 장치 크기와 배터리 문제에 한계가 있었다. 이를 해결하기 위해 근거리 무선통신(NFC) 및 마이크로프로세서 기술을 결합하여 실시간 제어가 가능하도록 개발하였다. 이 소형 장치는 유연한 탐침을 포함해 최소 침습적 방식으로 장착 가능하기 때문에 약물 주입을 위한 마이크로플루이드 채널, 전기 신호 기록 장치까지 통합된 다기능 플랫폼으로 발전하고 있다.

3.7.3. 비인간 영장류로의 확대 적용

분자광유전학 연구는 비인간 영장류(NHP)를 모델로 사용하는 방향으로 확대되고 있으며, 이는 인간과 유사한 복잡한 뇌 구조와 기능을 지닌 모델로서 NHP가 매우 유용하기 때문이다. 특히, NHP는 기존 설치류 모델로는 얻기 어려운 신경 회로와 행동의 상관성을 규명하는 데 필수적인 데이터를 제공한다.

최근 연구에서는 NHP의 다양한 뇌 부위에 빛을 통해 특정 신경 세포나 신경망을 자극하여 인지, 학습, 기억 등 복잡한 행동을 연구하는 방향으로 나아가고 있다. Opto-Array와 같은 장기간 이식 가능한 LED 어레이는 NHP의 복잡한 뇌 구조와 활동을 장기간 추적하는 데 유용하며, 행동 연구뿐 아니라 뇌 질환 모델 연구에서도 활용 가능성이 높다. 이는 인간과 유사한 NHP 모델에서의 연구를 통해 신경과학 및 임상 치료 연구에 획기적 기여를 할 수 있음을 시사한다. NHP에서의 분자광유전학 연구는 실험의 복잡성 및 윤리적 고려 사항이 있지만, 향후 신경과학 및 임상 연구에서의 간극을 이어줄 중요한 역할이 기대된다.

4

정책 제언

- 기초 연구 장기적 지원
- 신기술 개발 투자
- 학제 간 협력 강화
- 광유전학의 사회적 영향과 윤리적 고려

정책 제언

101 기초 연구 장기적 지원

광유전학 기술의 기초 원리와 분자적 메커니즘을 심도 있게 이해하기 위한 연구 프로젝트에 장기적인 재정 지원을 제공하는 것이 필요하다. 특히, 신경세포와 분자 간 상호작용을 실시간으로 관찰하고 이를 제어할 수 있는 기술 개발은 광유전학 분야의 발전에 있어 핵심적인 기반이 된다. 연구자들이 안정적이고 지속적인 자원을 확보할 수 있도록 지원함으로써, 혁신적인 아이디어와 실험을 통해 새로운 연구 방향을 탐구할 수 있다. 경쟁력 있는 공모형 연구비 프로그램을 운영하여 다양한 연구자들이 참여할 수 있는 기회를 확대하고, 이들의 연구 성과가 응용 연구로 자연스럽게 연결될 수 있도록 중장기적인 로드맵을 설계하는 것도 중요하다. 이를 통해 광유전학의 기초 연구에서 얻은 결과들이 실제 활용 가능한 기술로 발전될 수 있는 환경을 조성할 수 있다. 특히, 채널로돕신 기반 연구와 분자광유전학 연구 모두에서 고유한 도전 과제를 해결하기 위한 노력이 아래와 같이 요구된다.

4.1.1. 채널로돕신 기반 연구

채널로돕신은 특정 신경세포의 활동을 조절할 수 있는 광유전학의 핵심 도구다. 주요 연구 지원 방향은 다음과 같다. 새로운 채널로돕신 변이체를 개발하여 적외선 및 근적외선에 반응하는 단백질 설계를 통해 두꺼운 조직에서도 광자극이 가능하도록 한다. 신경세포 기능을 분석하여 신경망의 상호작용 및 질환 모델에서의 변화를 정밀하게 관찰할 수 있는 방법론을 개발한다. 광자극 기술을 최적화하여 빛의 강도와 지속 시간에 따른 세포 손상을 최소화하면서 효과를 극대화하는 기술을 연구한다.

4.1.2. 분자광유전학 기반 연구

분자광유전학은 세포 내 단백질, RNA, 2차 신호전달물질을 조절하는 기술로 응용 가능성이 높다. 주요 연구 초점은 다음과 같다. 단백질 기능 조절하는 기술은 OptoRTKs와 LARIAT 등과 같은 시스템을 통해 단백질의 시공간적 제어를 더욱 정밀화한다. RNA 조절 기술인 mRNA의 번역과 위치를 빛으

로 조절하는 시스템을 생체에 적용하는 기술을 고도화하여 Cas13 등의 유전자 가위 기반의 광유전학 치료 플랫폼을 개발한다. 또한, 2차 신호전달물질인 칼슘과 인지질 제어 기술을 고도화하여 신호전달 물질의 조절을 통해 세포 활동의 미세 조절을 탐구한다.

4.1.3. 단계별 로드맵 구축: 기초에서 응용까지

기초 연구 성과를 응용 연구 및 상업화로 전환하기 위해 단계별 접근이 필요하다. 채널로돕신과 분자광유전학 모두에서 이를 적용한 로드맵은 다음과 같다.

1단계: 기초 연구

기초 연구 단계에서는 채널로돕신과 분자광유전학의 각 분야에서 핵심적인 기술과 도구를 개발하는 데 초점을 맞춘다. 채널로돕신 분야에서는 다양한 빛 파장에 반응할 수 있는 새로운 변이체를 개발하고, 이를 활용해 신경망 간 상호작용을 정밀하게 분석하는 연구를 수행한다. 특히, 기존의 청색광 기반 기술의 한계를 극복하기 위해 적외선 및 근적외선에 반응하는 채널로돕신을 설계하여 신경 회로를 더 깊이 탐구할 수 있는 기술적 기반을 마련하는 것이 중요하다. 분자광유전학 분야에서는 특정 단백질과 RNA를 표적으로 하는 도구를 설계하는 데 중점을 둔다. 광유전학적 단백질 도구는 단백질의 활성화와 억제를 시공간적으로 정밀하게 제어할 수 있어야 하며, RNA를 타겟으로 하는 시스템은 특정 RNA의 번역과 위치를 조절할 수 있는 고유한 특성을 가져야 한다. 이를 통해 세포 내 분자 반응을 빛으로 조절하고, 기초적인 생명 현상을 이해하는 데 기여할 수 있다.

2단계: 응용 연구

응용 연구 단계에서는 기초 연구에서 개발된 기술을 활용해 실질적인 생물학적 및 의학적 문제를 해결하는 데 집중한다. 채널로돕신의 경우, 신경 퇴행성 질환 모델을 활용해 특정 신경망을 선택적으로 활성화하거나 억제함으로써 질병 증상을 완화할 수 있는 가능성을 탐구한다. 예를 들어, 파킨슨병 모델에서 운동 기능을 조절하거나 알츠하이머병 모델에서 기억력 회복을 유도하는 연구가 진행될 수 있다. 이 단계에서는 채널로돕신 기술의 정밀성과 안정성을 높이는 데도 주력한다. 분자광유전학의 경우, 암세포에서 특정 RNA를 타겟으로 번역을 조절하거나 2차 신호전달물질(예: 칼슘이나 인지질)의 활성화를 통해 세포 동역학을 연구한다. 이를 통해 종양의 성장과 전이를 억제하거나, 세포 내 신호 네트워크를 이해하고 조절하는 기술을 확립한다. 이러한 연구는 암 및 기타 질환의 새로운 치료법 개발로 이어질 가능성이 크다.

3단계: 기술 상용화

기술 상용화 단계에서는 응용 연구에서 검증된 기술을 바탕으로 실질적인 치료법과 상업적 도구를 개발하는 데 중점을 둔다. 채널로돕신 기술은 시각장애 치료와 같은 비침습적 유전자 치료법으로 발전할 수 있다. 예를 들어, 망막색소변성증 환자의 시력을 회복시키는 광유전학적 치료법이 상용화될 수 있다. 이 과정에서 치료의 안정성과 효율성을 높이기 위한 임상 시험이 병행된다. 분자광유전학 기술은 RNA 기반 치료법과 세포 재프로그래밍 기술로 상업적 응용이 가능하다. 특정 RNA를 조절하여 질병을 치료하거나, 분자광유전학 기술을 활용해 손상된 세포를 원하는 세포 유형으로 전환하는 치료법이 개발될 수 있다. 이러한 기술은 암, 신경 질환, 유전 질환 치료에서 중요한 돌파구를 제공할 것이다.

102 신기술 개발 투자

광유전학 기술의 진보를 위해서는 새로운 광반응성 단백질, 고해상도 바이오센서, 광학 장비와 같은 핵심 도구 개발에 대한 투자가 필요하다. 이들 기술은 신경과학 및 생물학적 연구를 지원하는 중요한 기반이 되며, 특히 응용 연구와 연결하여 실질적 성과를 낼 수 있는 방향으로 개발되어야 한다. 다음은 주요 신기술 개발 분야와 그 응용 방향이다.

4.2.1. 적외선 기반 광반응성 단백질 개발

기존의 광유전학 도구는 청색광에 의존하여 작동하지만, 깊은 조직에서는 빛의 투과도가 낮아 연구 및 응용에 한계가 있었다. 적외선 및 근적외선에 반응하는 새로운 광반응성 단백질을 개발함으로써, 깊은 뇌 조직이나 내장 기관에서도 비침습적 연구가 가능해질 것이다. 응용 연구에서는 이러한 단백질을 활용하여 신경 퇴행성 질환(예: 알츠하이머병, 파킨슨병)에서 뇌 깊은 영역의 신경 활동을 조절하거나 분석하는 데 사용될 수 있다. 이를 통해 질병의 병리학적 메커니즘을 규명하고, 새로운 치료법을 제시할 수 있다.

4.2.2. 고해상도 바이오센서 개발

광유전학 기술은 단순히 세포나 신경을 활성화하는 데 그치지 않고, 세포 내 활동을 정밀하게 모니터링할 수 있는 도구와 결합해야 한다. 이를 위해 칼슘, 인지질과 같은 2차 신호전달물질을 실시간으로

감지할 수 있는 고해상도 바이오센서를 개발하는 것이 필요하다. 응용 연구에서는 이 센서를 활용해 신경 질환에서 특정 신호전달 경로의 변화를 분석하거나, 약물 치료가 세포 수준에서 어떤 영향을 미치는지 평가할 수 있다. 예를 들어, 특정 신경세포의 칼슘 신호를 관찰하여 뇌졸중 후 회복 과정을 추적할 수 있다.

4.2.3. 나노입자 기반 광자극 기술 개발

빛 전달 장비의 물리적 한계를 극복하기 위해 나노입자를 활용한 새로운 광자극 기술이 필요하다. 나노입자는 적외선에 반응하여 빛을 특정 세포에 전달할 수 있으며, 조직 깊은 곳에서도 효과적으로 작동한다. 응용 연구에서는 이 기술을 암세포에 적용하여 특정 종양 세포만을 선택적으로 억제하거나, 면역세포를 활성화하여 면역 치료 효과를 증대시키는 데 활용할 수 있다. 이러한 기술은 기존의 광섬유 기반 접근법보다 더 안전하고 효율적이다.

4.2.4. 무선 및 휴대형 광자극 장치 개발

기존 광유전학 장치는 유선 기반으로 설계되어 실험동물의 자유로운 행동을 제한했다. 무선 및 소형화된 광자극 장치를 개발함으로써, 동물의 자연스러운 행동을 관찰하면서 광자극 실험을 수행할 수 있다. 응용 연구에서는 이 기술을 사용해 동물 모델에서 특정 신경 회로를 자극하거나 억제하여, 행동 연구와 뇌 기능의 상관관계를 보다 정밀하게 분석할 수 있다. 예를 들어, 자유롭게 움직이는 동물에서 특정 기억 회로를 활성화하여 기억 생성 과정의 메커니즘을 밝힐 수 있다.

4.2.5. RNA 조절 및 분자 클러스터링 기술 개발

분자광유전학 분야에서는 RNA 번역을 조절하거나 주요 단백질의 위치를 제어하는 기술이 점점 중요해지고 있다. 특히, 특정 RNA 서열을 타겟으로 하는 광유전학적 도구는 질병 모델에서 유전자 발현의 공간적·시간적 패턴을 분석할 수 있게 한다. 응용 연구에서는 암세포의 RNA를 타겟으로 특정 유전자 발현을 억제하거나, 세포 분화를 유도하여 재생의학에 활용할 수 있다. 예를 들어, mRNA 번역 조절을 통해 손상된 조직의 재생을 촉진하거나, 면역세포를 재프로그래밍하여 암을 치료하는 데 사용될 수 있다.

103 학제 간 협력 강화

광유전학 연구는 신경과학, 분자생물학, 광학 공학, 그리고 데이터 과학 등 다양한 학문 분야가 융합될 때 그 잠재력을 최대한 발휘할 수 있다. 이를 위해 각 분야에서 학제 간 협력을 활성화하고 이를 지원하는 구체적인 정책과 프로그램을 제안한다.

4.3.1. 핵심 융합 분야와 협력 방향

학제 간 협력을 활성화하기 위해 다음과 같은 핵심 융합 분야를 설정하고, 구체적인 협력 방향을 제시한다. 신경 회로의 활동을 정밀하게 조절하고 분석하기 위해 고해상도 광학 장비와 비침습적 광자극 기술을 개발한다. 예를 들어, 신경과학자와 광학 공학자가 협력해 적외선 기반의 고효율 광유전학 장비를 설계하고, 이를 활용한 새로운 뇌 기능 연구를 수행한다. 세포 내 광유전학적 반응을 분석하기 위해 빅데이터와 인공지능(AI)을 활용한다. 분자생물학자와 데이터 과학자가 협력해 세포 내 신호전달 네트워크를 시뮬레이션하고, 광유전학 기술의 효과를 예측하는 알고리즘을 개발한다. 나노입자 기반의 광자극 전달 시스템을 개발하고, 이를 통해 신경 조직 깊은 곳에서 광유전학적 자극이 가능하도록 설계한다. 이는 뇌 질환 치료에서 새로운 치료법으로 이어질 수 있다.

4.3.2. 융합 연구 프로그램 설계

학제 간 협력을 촉진하기 위해, 융합 연구 프로그램을 설계한다. 신경과학, 분자생물학, 광학 공학 등 관련 학문 분야의 연구자들을 연결하는 플랫폼을 구축한다. 이를 통해 각 분야의 연구자들이 공동 연구 과제를 설정하고 협업할 수 있는 기회를 제공한다. 특정 주제를 중심으로 학제 간 협력을 요구하는 연구 공모를 진행한다. 예를 들어, “광유전학 기반 신경 질환 치료법 개발”과 같은 주제 아래 신경과학자, 분자생물학자, 공학자 등이 팀을 이루어 연구를 제안하도록 유도한다. 관련 분야 연구자들이 서로의 실험실에서 단기적으로 연구를 수행하거나, 세미나와 워크숍을 통해 아이디어를 공유할 수 있는 교류 프로그램을 운영한다.

4.3.3. 학제 간 협력의 정책적 지원 방안

광유전학의 핵심 융합 분야를 중심으로 한 연구 센터를 설립해 학제 간 협력을 체계적으로 지원한다. 예를 들어, “광유전학 융합연구센터”를 설립해 신경과학, 분자생물학, 광학 공학, 데이터 과학의 연

구자들이 공동으로 사용할 수 있는 공간과 장비를 제공한다. 학제 간 협력을 통해 높은 연구 성과를 낸 팀에게 추가 연구비나 장비 지원 등 인센티브를 제공하여 협력을 지속적으로 장려한다. 대학원 과정에서 융합 연구를 위한 교육과정을 운영하고, 학제 간 협력을 이해하고 실천할 수 있는 인재를 양성한다.

4.3.4. 단계적 접근과 실현 가능성

학제 간 협력은 초기에는 파일럿 프로그램 형태로 시작해 효과를 검증한 후 점진적으로 확대하는 단계적 접근이 필요하다. 예를 들어, 특정 대학이나 연구소를 중심으로 한 소규모 융합 연구 그룹을 먼저 지원하고, 성공 사례를 바탕으로 다른 연구 기관으로 확장한다. 이를 통해 제한된 자원을 효율적으로 활용하면서도 지속 가능한 협력 모델을 구축할 수 있다.

104 광유전학의 사회적 영향과 윤리적 고려

4.4.1. 채널로돕신과 분자광유전학 연구에 따른 윤리적 문제

현재까지 채널로돕신은 주로 동물 모델에서 신경과학 연구에 사용되어 왔으며 직접적인 인간 치료에 널리 사용된 사례는 많지 않다. 최근 들어 시력 회복 분야에서 채널로돕신을 활용한 치료 도구를 개발하고 상용화하는 데 임상 시험이 진행 중에 있다.

채널로돕신과 같은 광감각 단백질을 신경 세포에 도입하기 위해 주로 바이러스 벡터(바이러스를 사용해 유전자를 전달하는 방법)를 사용한다. 이 과정에서 예기치 않은 면역 반응이나 장기적인 유전자 변형이 발생할 가능성이 있다. 이러한 유전적 변형이 어떤 영향을 미칠지에 대한 장기적 데이터가 부족하기 때문에, 인간에게 적용할 때 예기치 않은 부작용이 나타날 수 있다.

채널로돕신을 활성화하기 위해서는 신경 조직에 강한 빛을 투과해야 한다. 동물 실험에서 사용하는 빛의 강도와 빈도가 사람에게 동일하게 적용될 경우, 신경 조직이 손상될 가능성이 있으며, 이것이 안전 문제로 이어질 수 있다.

동물 실험에서 특정 행동이나 감정을 광유전학적으로 조작하는 것이 가능하다는 연구들이 나오고 있다. 이를 인간에게 적용할 경우, 특정 신경 회로를 조작하여 인간의 감정, 행동, 심지어는 의사 결정 과정까지도 인위적으로 변화시킬 수 있다. 이는 인간의 자율성과 자유 의지를 침해할 수 있다는 윤리적 우려를 불러일으킬 수 있다. 장기적인 연구를 통해 광유전학이 인체에 해롭지 않는다는 데이터를 만들

어 가는 것이 중요한 과제가 될 것이다.

4.4.2. 세포 및 신경 기능 조작에 대한 사회적 수용성

광유전학을 통해 파킨슨병, 간질, 우울증 같은 질환을 치료하는 경우, 환자와 그 가족들, 그리고 의료계에서 기술에 대한 수용성은 상당히 높을 것이다. 질병의 고통을 완화하고 삶의 질을 향상시키는 목적이려면 대중은 이를 긍정적으로 받아들일 가능성이 클 것이라 전망한다.

또한 광유전학 연구는 시각, 청각 및 운동 제어를 회복할 가능성을 보여주며, 감각 장애 또는 마비를 겪는 사람들에게 혜택을 줄 수 있다. 이러한 발전은 영향을 받은 개인의 삶의 질을 크게 향상시키고, 사회적 고립과 의존성을 줄일 수 있음을 시사한다.

하지만 기술의 안전성은 사회적 수용성의 중요한 기준 중 하나이다. 세포 및 신경 기능 조작이 예상치 못한 부작용이나 유전자 변형과 같은 장기적 위험을 초래할 가능성이 있다면, 대중의 신뢰를 얻기 어려울 것이라 사료된다. 특히 뇌와 신경계는 인체의 매우 중요한 부분이기 때문에 부작용에 대한 불안이 클 수 있다. 이러한 불안을 잠재우기 위한 꾸준한 연구와 지침 사항이 마련되어야 한다.

더 나아가 이러한 기술을 관리하고 규제하는 정부 기관과 의료 기관에 대한 신뢰도도 매우 중요할 요소라 생각된다. 정부와 규제 당국이 엄격한 윤리적 기준과 안전성 검증 절차를 통해 기술을 관리한다는 신뢰가 형성되면, 기술 수용이 더욱 원활하게 이루어질 수 있으리라 기대한다.

4.4.3. 법적 규제 및 세포 및 국제적 윤리 가이드라인

신경 기능 조작, 특히 광유전학과 같은 신경 과학 기술의 사용에 대한 국제적 윤리 가이드라인은 여러 국제기구, 연구기관, 그리고 윤리 위원회에 의해 설정되어 있다.

세계의사회(World Medical Association: WMA)가 제정한 헬싱키 선언은 인간 대상 연구에서 반드시 준수해야 할 윤리 원칙들; 연구 대상자의 안전, 권리, 존엄성 보호, 자발적 동의와 윤리적 검토 등을 제시한다. 유네스코가 제정한 유네스코 생명윤리와 인권선언(UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights)은 생명과학 기술이 인류의 존엄성을 존중하는 방식으로 사용되어야 한다는 원칙을 제시한다. 특히 생명윤리와 인권 보호를 강조하며, 과학적 진보가 사회적 불평등을 초래하거나 인류의 존엄성에 해를 끼치지 않도록 하는 데 중점을 둔다. 국제 생명윤리 위원회(IBC)와 WHO는 유전자 치료나 세포 조작 같은 기술이 생명윤리적 기준을 따르도록 관리하며, 특히 informed consent(사전 동의)와 데이터 보호, 책임 있는 연구를 강조한다. 마지막으로 Human

Brain Project 및 Neuromorphic Computing과 같은 유럽연합(EU)에서 시행하는 대규모 뇌 연구 프로그램은 특히 인간 뇌와 관련된 연구에 대해 엄격한 윤리적 지침을 따르고 있다. 이러한 가이드라인은 인간 데이터의 보호와 피험자의 권리를 보장하며, 새로운 신경과학 기술이 투명하고 윤리적으로 연구되도록 감독하고 있다. 기존 유전자 변형기술을 넘어서는 유전자 가위, 광유전학 등 새로운 기술을 활용한 다양한 산물 개발 및 상업화가 지속적으로 증가할 것으로 전망됨에 따라 세계 주요국은 안전 관리를 중심으로 법 제도 개선 작업을 추진하고 있다. 미국은 2020년 5월 생명공학기술 규제에 대한 개정안(SECURE RULE)을 발표하고 2021년부터 단계적으로 시행하고 있다. 미국은 이른바 '생명공학기술 규제를 위한 협력 체계(Coordinated Framework for Regulation of Biotechnology)'를 바탕으로 기본적인 유전자변형생물체 규제 방침 및 체계를 마련하고 시행하는데 USDA와 함께 유전자변형 생물체 안전 관리를 담당하고 있는 식약청(FDA)과 환경청(EPA) 등 협력기관들도 바이오 신기술과 관련한 규제 개선 노력을 진행하고 있다.

5

결론 및 미래 전망

- 분자광유전학과 채널로돕신 광유전학의 향후 발전 가능성
- 두 기술이 신경과학 및 의학 연구에 미칠 장기적 영향
- 한국의 광유전학 연구 발전 전략 및 글로벌 리더십 확보 방안

결론 및 미래 전망

101 분자광유전학과 채널로돕신 광유전학의 향후 발전 가능성

분자광유전학과 채널로돕신 기반의 광유전학은 기초 연구와 응용 연구에 다양하게 적용되고 있으며, 뇌 기능 및 질병 연구와 치료법 개발에 눈부신 발전을 가져왔다. 분자광유전학의 발전으로 기존의 생리화학적 실험 방식에 비해 특정 분자에 대한 작용을 더욱 정밀하게 조절할 수 있게 되었다. 특히 이 기술을 통해 세포 내 신호전달 경로를 실시간으로 모니터링하며 조작할 수 있게 되었다. 채널로돕신 기술은 최근 더 빠르고 민감한 돌연변이형 채널로돕신들이 개발되고 있으며, 이들은 기존보다 더 짧은 시간 동안 더 미세한 공간적 범위에서의 신경세포의 활동을 조절할 수 있게 해준다.

분자광유전학과 채널로돕신 모두 비침습적인 광 전달 기술의 발달과 더불어 뇌 심부까지 도달할 수 있게 되었으며, 이를 통한 임상 응용에 한 발 더 다가갈 수 있게 되었다. 향후 인공지능 기술과의 융합을 통하여 실시간 신경 신호 분석 및 반응에 대한 연구가 활성화될 것으로 전망된다. 광유전학 기술 및 인공지능 기술의 발달과 융합을 통하여 뇌 질환 진단, 치료 및 뇌 특정 영역의 기능의 복구에 이르기까지 활발한 연구가 진행될 것으로 전망된다.

102 두 기술이 신경과학 및 의학 연구에 미칠 장기적 영향

분자광유전학과 채널로돕신 기반 광유전학 기술은 신경과학 및 의학 분야에서 새로운 지평을 열고 있다. 광유전학 기술을 통해 뇌 회로를 정밀하게 제어하고 분석할 수 있는 기회를 제공할 뿐만 아니라 신경 과학 연구의 패러다임을 계속적으로 변화시킬 것으로 보인다. 많은 연구들을 통해 복잡한 신경 회로 수준의 이해가 이루어지고 있지만, 아직도 많은 부분 뇌는 신비의 영역으로 남아있다. 하지만 광유전학 기술의 발전을 통해 복잡한 신경 회로를 구체적으로 분석할 수 있게 되었다. 대표적으로 파킨슨병이나 우울증과 같은 뇌 질환은 특정 뇌 부위 및 신경회로가 제대로 작동하지 않는다는 사실은 잘 알려

져 있다. 기존의 치료법들은 질병에 관여하는 신경회로를 직접적으로 제어할 수 없었다. 그러나 광유전학 기술을 사용하게 되면 손상된 신경 회로를 자극하여 증상을 완화시키는 수준으로의 치료가 가능해질 것으로 기대된다. 이로써 광유전학 기술은 신경이 손상된 환자의 치료, 재활 및 일상 가능 회복에 이르기까지 중대한 기여를 할 것이라고 전망된다. 특히 의료 기기와 인공지능 기술의 융합을 통한 신경 제어 장치의 개발은 환자의 신경 회로를 실시간으로 모니터링하고 제어할 수 있는 기회를 제공할 것이다. 인공지능 기술과의 융합은 특정 환자의 뇌 회로 특성을 반영한 맞춤형 진단 및 치료 알고리즘의 개발과 더불어 데이터 기반의 맞춤형 치료의 시대의 포문을 여는 역할을 할 것이다.

103 한국의 광유전학 연구 발전 전략 및 글로벌 리더십 확보 방안

광유전학 연구는 기초과학적 연구를 바탕으로 발전하는 기술로서 첨단 기술의 요구하므로 국가 차원의 장기적이고 안정적인 연구 지원이 필수적이다. 광유전학 연구센터와 같은 전문 연구 시설을 구축하고, 연구자들이 장비와 기술에 쉽게 접근할 수 있으며 연구 성과를 상호 공유하고 협력할 수 있는 환경을 제공하여 연구 효율성을 극대화할 필요가 있다. 광유전학은 신경과학, 생명공학, 광학, 전자공학 등의 다양한 학문이 결합된 융합기술로서 한국이 글로벌 리더십을 확보하기 위해서는 다양한 학문 간 협력 연구 또한 필수적이다. 세계시장에서 경쟁력을 갖추기 위해서는 국제적인 연구 협력 강화를 통해 해외 연구 인력을 적극적으로 유치해야 하며, 기초 연구에 대한 지속적인 지원과 인프라의 강화, 융합 연구 장려 및 기술 상용화를 통해 글로벌 시장에서도 광유전학 기술을 선도할 수 있게 될 것으로 기대한다. 특히 인공지능 기술과의 협력 연구는 혁신적인 기술 개발을 촉진하고 나아가 바이오테크 기업과의 협력을 통해 신경과학 기술 기반의 혁신적인 의료기기, 치료 약 개발의 상용화를 위해 학계, 정부, 산업계의 협력적인 노력을 바탕으로 글로벌 리더십을 확보할 수 있을 것이다.

참고문헌

Adamsky, A., Kol, A., Kreisel, T., Doron, A., Ozeri-Engelhard, N., Melcer, T., Refaeli, R., Horn, H., Regev, L., Groysman, M., London, M., & Goshen, I. 2018. Astrocytic Activation Generates De Novo Neuronal Potentiation and Memory Enhancement. *Cell*, Vol. 174, pp. 59–71.

Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., & Deisseroth, K. 2005. Millisecond–Timescale, Genetically Targeted Optical Control of Neural Activity. *Nature Neuroscience*, Vol. 8, pp. 1263–1268.

Choi, J., Shin, E., Lee, J., Devarasou, S., Kim, D., Shin, J. H., Choi, J. H., Heo, W. D., & Han, Y. M. 2023. Light-Stimulated Insulin Secretion from Pancreatic Islet-Like Organoids Derived from Human Pluripotent Stem Cells, *Mol.Therapy*.

Deisseroth, K., & Hegemann, P. 2017. The Form and Function of Channelrhodopsin. *Science*, Vol. 357, ean5544.

Emiliani, V., Entcheva, E., Hedrich, R., Hegemann, P., Konrad, K. R., Lüscher, C., Mahn, M., Pan, Z. H., Sims, R. R., Vierock, J. & Yizhar, O. 2022. Optogenetics for Light Control of Biological Systems. *Nature Reviews Methods Primers*, Vol. 2. No. 1, p. 55.

Gao, T. T., Oh, T. J., Mehta, K., Huang, Y. E. A., Camp, T., Fan, H., Won Han, J., Barnes, C. M., & Zhang, K. 2023. The Clinical Potential of Optogenetic Interrogation of Pathogenesis. *Clinical and Translational Medicine*, Vol. 13, No. 5, e1243.

Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M., & Deisseroth, K. 2009. Optical Deconstruction of Parkinsonian Neural Circuitry. *Science*, Vol. 324, pp. 354–359.

Kim, C. Y., Ku, M. J., Qazi, R., Nam, H. J., Park, J. W., Nam, K. S., Oh, S., Kang, I., Jang, J. H., Kim, W. Y., Kim, J. H., & Jeong, J. W. 2021. Soft Subdermal Implant Capable of Wireless Battery Charging and Programmable Controls for Applications in Optogenetics. *Nature communications*, Vol. 12, No. 1, p. 535.

Kim, J., Yoo, I. D., Lim, J., & Moon, J. S. 2024. Pathological Phenotypes of Astrocytes in Alzheimer’s Disease. *Exp Mol Med*, Vol. 56, pp. 95–99.

Kim, J. M., Lee, M., Kim, N., & Heo, W. D. 2016 May 24. Optogenetic Toolkit Reveals the Role of Ca2+ Sparklets in Coordinated Cell Migration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol. 113, No. 21, pp. 5952–7.

Kim, N., Kim, J. M., Lee, M., Kim, C. Y., Chang, K. Y., & Heo, W.D. 2014. Spatiotemporal Control of Fibroblast Growth Factor Receptor Signals by Blue Light. *Chemistry & Biology*, Vol. 21, No. 7, pp. 903–912.

Kim, N. Y., Lee, S., Yu, J., Kim, N., Won, S. S., Park, H., & Heo, W. D. 2020. Optogenetic Control of mRNA Localization and Translation in Live Cells. *Nat Cell Biol*, Vol. 22, pp. 341–352.

Kyung, T., Lee, S., Kim, J. E., Cho, T., Park, H., Jeong, Y. M., Kim, D., Kim, S., Beak, J., Kim, J., Kim, N. Y., Woo, D., Chae, S., Kim, C. H., Shin, H. S., Han, Y. M., Kim, D., & Heo, W. D. 2015. Optogenetic Control of Endogenous Ca2+ Channels in Vivo. *Nature Biotechnology*, Vol. 33, pp. 1092–1096.

Lan, T. H., He, L., Huang, Y., & Zhou, Y. 2022. Optogenetics for Transcriptional Programming and Genetic Engineering. *Trends in Genetics*, Vol. 38, No. 12, pp. 1253–1270.

Lee, S., Park, H., Kyung, T., Kim, N. Y., Kim, S., Kim, J., & Heo, W. D. 2014. Reversible Protein Inactivation by Optogenetic Trapping in Cells. *Nature Methods*, Vol. 11, No. 6, pp. 633–636.

Lee, J., Jeong, Y., Park, S., Kim, S., Oh, H., Jin, J.-A., Sohn, J.-W., Kim, D., Shin, H.-S., & Heo, W. D. 2024. Phospholipase C Beta 1 in the Dentate Gyrus Gates Fear Memory Formation Through Regulation of Neuronal Excitability. *Science Advances*, Vol. 10, No. 27, eadj4433.

Lia, A., Sansevero, G., Chiavegato, A., Sbrissa, M., Pendin, D., Mariotti, L., Pozzan, T., Berardi, N., Carmignoto, G., Fasolato, C., & Zonta, M. 2023. Rescue of Astrocyte Activity by the Calcium Sensor STIM1

Restores Long-Term Synaptic Plasticity in Female Mice Modelling Alzheimer’s Disease. *Nature Communications*, Vol. 14, No. 1, p. 1590.

Nagai, J., Yu, X., Papouin, T., Cheong, E., Freeman, M. R., Monk, K. R., Hastings, M. H., Haydon, P. G., Rowitch, D., Shaham, S., & Khakh, B. S. 2021. Behaviorally Consequential Astrocytic Regulation of Neural Circuits. *Neuron*, Vol. 109, No. 4, pp. 576–596.

Nihongaki, Y., Kawano, F., Nakajima, T., & Sato, M. 2015. Photoactivatable CRISPR–Cas9 for Optogenetic Genome Editing. *Nature biotechnology*, Vol. 33, No. 7, pp. 755–760.

Otabe, T., Nihongaki, Y., & Sato, M. 2021. Optical Control of Genome Editing by Photoactivatable Cas9. In *Mammalian Cell Engineering: Methods and Protocols* (pp. 225–233). New York, NY: Springer US.

Packer, A., Roska, B. & Häusser, M. 2013. Targeting Neurons and Photons for Optogenetics. *Nature Neuroscience*, Vol. 16, pp. 805–815.

Prosseda, P. P., Alvarado, J. A., Wang, B., Kowal, T. J., Ning, K., Stamer, W. D., Hu, Y., & Sun, Y. 2020. Optogenetic Stimulation of Phosphoinositides Reveals a Critical Role of Primary Cilia in Eye Pressure Regulation. *Science advances*. Vol. 6, No. 18, eaay8699.

Qazi, R., Parker, K. E., Kim, C. Y., Rill, R., Norris, M. R., Chung, J., Bilbily, H., Kim, J. R., Walicki, M. C., Gereau, G. B., Lim, H., Xiong, Y., Lee, J. R., Tapia, M. A., Kravitz, A. V., Will, M. J., Ha, S., McCall, J. G., & Jeong, J. W. 2022. Scalable and Modular Wireless–Network Infrastructure for Large–Scale Behavioural Neuroscience. *Nature biomedical engineering*, Vol. 6, No. 6, pp. 771–786.

Rajalingham, R., Sorenson, M., Azadi, R., Bohn, S., DiCarlo, J. J., & Afraz, A. 2021. Chronically Implantable LED Arrays for Behavioral Optogenetics in Primates. *Nature methods*, Vol. 18, No. 9, pp. 1112–1116.

Ramirez, S., Liu, X., Lin, P. A., Suh, J., Pignatelli, M., Redondo, R. L., RYAN, T. J., & Tonegawa, S. 2013. Creating a False Memory in the Hippocampus. *Science*, Vol. 341, pp. 387–391.

Son, S., Nagahama, K., Lee, J., Jung, K., Kwak, C., Kim, J., Noh, Y. W., Kim, E., Lee, S., Kwon, H.-B., & Heo, W. D. 2024. Real-Time Visualization of Structural Dynamics of Synapses in Live Cells in Vivo. *Nature Methods*, Vol. 21, No. 2, pp. 353–360.

Toth, A. B., Hori, K., Novakovic, M. M., Bernstein, N. G., Lambot, L., & Prakriya, M. 2019. CRAC Channels Regulate Astrocyte Ca2+ Signaling and Gliotransmitter Release to Modulate Hippocampal GABAergic Transmission. *Science Signaling*, p. 12.

Woo, D., Seo, Y., Jung, H., Kim, S., Kim, N., Park, S. M., ... & Heo, W.D. 2019. Locally Activating TrkB Receptor Generates Actin Waves and Specifies Axonal Fate. *Cell Chemical Biology*, Vol. 26, No. 12, pp. 1652–1663.

Wu, Y. E., Dang, J., Kingsbury, L., Zhang, M., Sun, F., Hu, R. K., & Hong, W. 2021. Neural Control of Affiliative Touch in Prosocial Interaction. *Nature*, Vol. 599, pp. 262–267.

Yang, B., Karigo, T., & Anderson, D. J. 2022. Transformations of Neural Representations in a Social Behaviour Network. *Nature*, Vol. 608, pp. 741–749.

Yu, D., Lee, H., Hong, J., Jung, H., Jo, Y., Oh, B. H., ... & Heo, W. D. 2019. Optogenetic Activation of Intracellular Antibodies for Direct Modulation of Endogenous Proteins. *Nature Methods*, Vol. 16, No. 11, pp. 1095–1100.

Yu, J., Shin, J., Yu, J., Kim, J., Yu, D., & Heo, W. D. 2024. Programmable RNA base Editing with Photoactivatable CRISPR–Cas13. *Nature Communications*, Vol. 15, No. 1, p. 673.

Zhang, F., Vierock, J., Yizhar, O., Fenno, L. E., Tsunoda, S., Kianianmomeni, A., ... & Deisseroth, K. 2011. The Microbial Opsin Family of Optogenetic Tools. *Cell*, Vol. 147, No. 7, pp. 1446–1457.

Zhang, J. Z., Nguyen, W. H., Greenwood, N., Rose, J. C., Ong, S. E., Maly, D. J., & Baker, D. 2024. Computationally Designed Sensors Detect Endogenous Ras Activity and Signaling Effectors at Subcellular Resolution. *Nature Biotechnology*, pp. 1–11.

