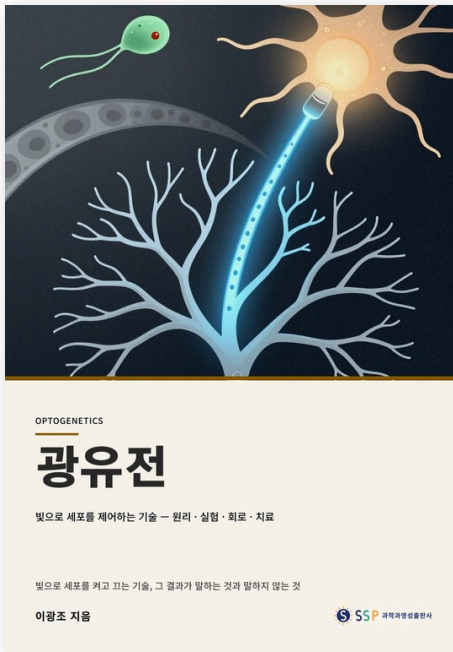




광유전

빛으로 세포를 제어하는 기술 — 원리 · 실험 · 회로 · 치료

컬러 PDF · 개인 영구 소장

이 PDF는 무료 샘플입니다

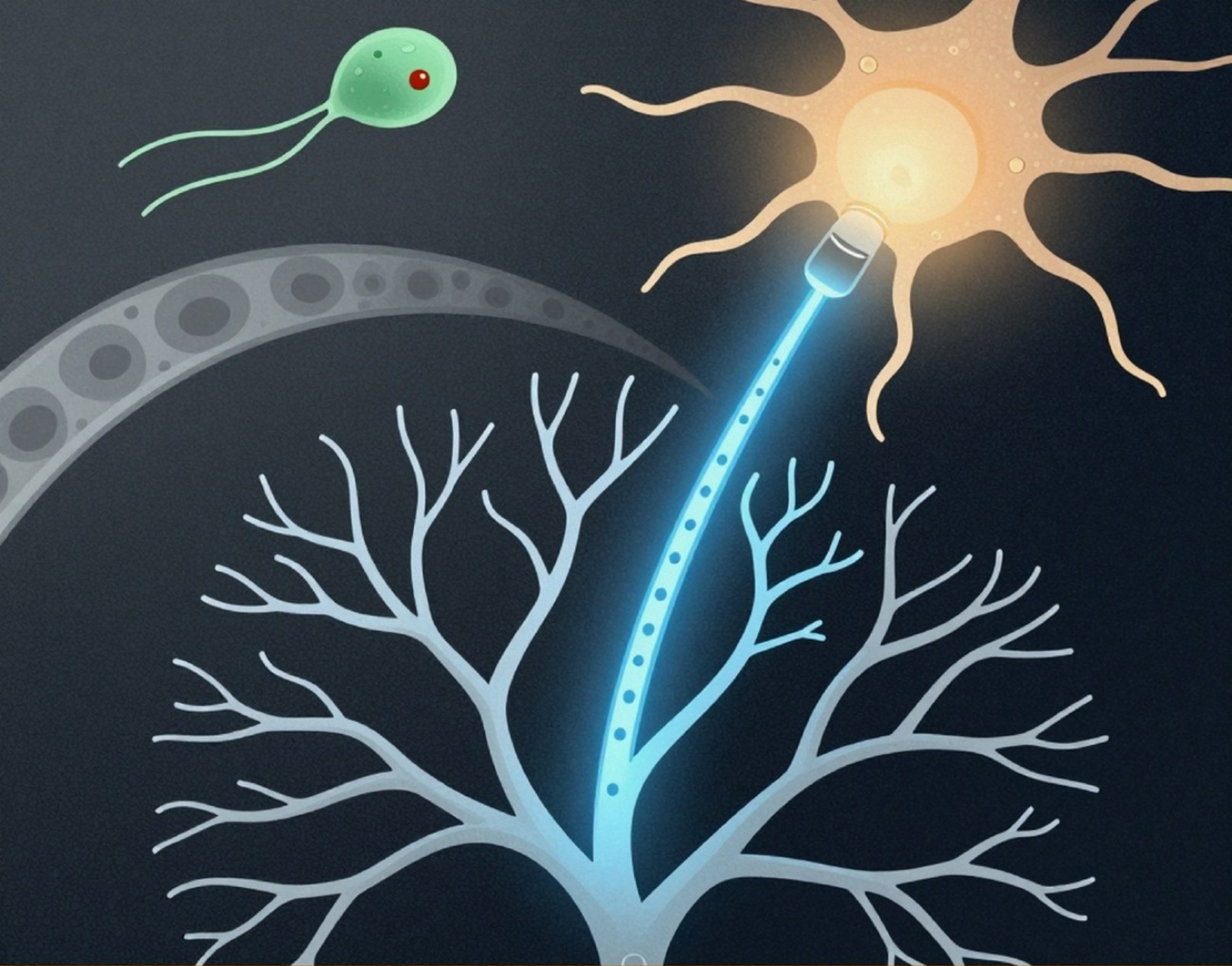
이 책의 앞표지와 앞 50쪽, 뒤표지를 읽어 보실 수 있습니다. 51쪽부터는 ssbook.kr에서 구매하시면 전체를 보실 수 있습니다.

ssbook.kr/book/optogenetics

POD 정가 42,000원 → **25,200원** (60%)

ssbook.kr 홈페이지 안내

- **시리즈별 서가** — 인삼 · 오토파지 · 식물성 저탄고지 · 단식 · 생물리학 · 독립영양인간 · 중고등학교 교재 · 채식 · 라이프스타일 · 고대사
- **책마다 고유 주소** — 링크를 보내면 누구나 표지 · 소개 · 무료 샘플을 볼 수 있습니다
- **구매** — 회원가입(이메일 인증) 후 카드 결제(쿠키페이) → 내 서재에서 전체 컬러 PDF 내려받기
- **가격** — 종이책 POD 가격의 60%, 전 페이지 컬러 PDF
- **이용 범위** — 개인 영구 소장 가능, 공개 배포 · 재판매 · 공유 금지(내려받은 파일에는 구매자 정보가 표시됩니다)
- **책 신청 게시판** — 회원은 자유게시판에서 원하는 책 내용을 신청할 수 있습니다



OPTOGENETICS

광유전

빛으로 세포를 제어하는 기술 — 원리 · 실험 · 회로 · 치료

빛으로 세포를 켜고 끄는 기술, 그 결과가 말하는 것과 말하지 않는 것

이광조 지음

OPTOGENETICS

광유전

빛으로 세포를 제어하는 기술 — 원리 · 실험 · 회로 · 치료

이광조 지음

① 과학과 영성출판사

광유전학

빛으로 세포를 제어하는 기술 — 원리·실험·회로·치료

광유전학

빛으로 세포를 제어하는 기술 — 원리·실험·회로·치료

지은이	이광조
판본	초판 · 판본 v1 · 2026-10-11
판형	4·6배판 188×257mm · 본문 Noto Serif CJK KR 9.6pt · 난외주 단
대상	신경과학·생명공학 대학원생, 광유전학을 실험에 도입하려는 연구자, 치료 응용을 평가해야 하는 임상·규제 담당자
구성	5부 42장 · 그림 · 절별 「판정」 표 · 장별 참고문헌
근거 자료	지은이가 구축한 광유전학 논문 데이터베이스(Europe PMC·PMC Open Access에서 수집한 전문 30,300편·PDF 30,642편, 2026년 10월 기준 30,856편). 본문의 모든 인용은 이 데이터베이스에 실재하는 논문이며, 서지는 Europe PMC 기록에서 자동으로 뽑아 APA 7판으로 적었다. 인용 1479편

이 책은 광유전학을 **도구에서 치료로** 잇는 순서로 서술한다. 각 절 끝의 「판정」 표는 그 절의 주장이 어떤 설계의 연구에 근거하는지, 사람에게 확대할 수 있는지를 밝힌다. 동물·세포 실험 결과를 사람의 치료 효과로 읽지 않도록, 근거 표지(〔동물〕〔세포〕〔임상시험〕 등)를 문장 단위로 달았다. 관찰연구를 인용한 곳에는 보정 변수와 잔여 교란을 같은 문단에 적었다.

차례

머리말

9

제1부 빛으로 세포를 제어한다 — 원리와 도구

1장 광유전학의 성립과 개념 틀

13

1. 1979년의 제안과 그때 없었던 것 · 2. 미생물 로돕신: 1971년에서 2002년까지 · 3. 2005년, 뉴런이 빛에 반응하다 · 4. 성립 이후 5년: 도구가 분야를 만든다 · 5. 확산의 계량적 궤적과 지금의 경계 · 6. 이 책을 읽는 법

2장 미생물 로돕신의 구조와 광화학

25

1. 7-TM 골격과 레티날 발색단 · 2. 광주기와 중간체 · 3. 이온 선택성을 결정하는 통로 구조 · 4. 파장 선택성의 분자적 기원 · 5. 구조 기반 변이체 설계의 원리와 한계

3장 흥분성 도구: 채널로돕신과 그 변이체

39

1. ChR2의 전기생리학적 특성과 한계 · 2. 고속 변이체: ChETA-Chronos · 3. 파장 축: 적색이동 변이체 · 4. 감도 축: 쌍안정 옴핀과 계단함수 옴핀 · 5. 트레이드오프와 선택 기준

4장 억제성 도구: 펌프에서 음이온 채널까지

53

1. 펌프형 억제: NpHR과 Arch의 원리 · 2. 펌프형 억제의 부작용: pH와 Cl⁻ 항상성 교란 · 3. 음이온 채널로돕신 GtACR 계열 · 4. 칼륨 선택성 채널로돕신(KCR) · 5. 축삭말단 억제와 역설적 흥분 · 6. 억제 도구 선택 기준

5장 신호전달 제어 도구: 동물 옴핀과 GPCR

69

1. 동물 옴핀은 무엇이 다른가: 증폭, 쌍안정성, 광순환 · 2. OptoXR: 수용체 키메라와 역작용제 설계 · 3. 시냅스 전 억제: 억제성 optoGPCR의 성능 비교 · 4. Gq 경로 제어: 멜라놉신과 뉴로신(OPN5) · 5. 광활성 효소: 2차 전령을 직접 만드는 길 · 6. 이온 제어와 신호 제어는 왜 같은 강도로 해석할 수 없는가

6장 비옴핀 광수용 모듈과 세포내 과정 제어

87

1. 네 계열의 광수용 모듈: 발색단이 성능을 정한다 · 2. 세 가지 설계 문법: 이량체화, 클러스터링, 케이징 · 3. 광유도 전사와 광제어 유전체 조작 · 4. 국제화·수송·분해의 광제어 · 5. optoDroplet과 상분리 제어: 인과를 묻는 도구 · 6. 저분자 GTPase와 키나아제 모듈 · 7. 유전암호 확장: 모듈을 붙이지 않는 광제어

7장 옴핀 공학: 지향진화와 계산 설계

105

1. 성능 지표는 왜 동시에 좋아지지 않는가 · 2. 지향진화와 고효율 스크리닝: 처리량이 병목이다 · 3. 구조 기반 합리적 설계: 선택성의 분자적 근거 · 4. 기계학습 설계: 기존 데이터를 자산으로 바꾸다 · 5. 발현·막 표적화·국제화: 분자 밖의 공학 · 6. 임상을 겨냥한 설계: 요구사항에서 수치로

제2부 실험을 설계한다 — 전달·조명·측정

8장 유전자 전달과 세포 표적화

125

1. AAV 혈청형과 조직 지향성 · 2. 프로모터·인핸서에 의한 세포형 특이성 · 3. Cre·Flp 교차 전략과 투영 특이적 표적화 · 4. 형질전환 라인과 바이러스 주입의 비교 · 5. 발현량, 역가, 그리고 벡터 자체의 독성 · 6. 이식유전자 침묵: 프로모터 메틸화와 그 너머 · 7. 표적화 실패가 결과를 왜곡하는 방식

9장 빛 전달 하드웨어와 조명 설계

139

1. 광섬유와 펄스: 기하가 정하는 것 · 2. 조직 내 빛의 운명: 산란·흡수와 유효 자극 부피 · 3. μ LED와 유연 소자 · 4. 무선·무전지 임플란트 · 5. 조사 강도·펄스폭·듀티비의 설정 · 6. 열 발생과 광독성의 정량적 가이드라인

10장 심부 조직 접근: 근적외선과 비침습 전략	155
1. 왜 심부가 어려운가: 파장과 투과 깊이 · 2. 업컨버전 나노입자 매개 자극: 광자 예산으로 따진다 · 3. 경두개 자극: 옴신의 민감도를 올리는 길 · 4. 생물발광 광유전학: 빛을 안에서 만든다 · 5. 안전성과 "비침습"의 실제 경계	
11장 2광자·홀로그래픽 전광학 제어	171
1. 단일세포 해상도 광자극의 광학 · 2. 공간광변조기와 홀로그램 생성 · 3. 전광학 생리학: 교차대화라는 핵심 난점 · 4. 양상을 단위 인과 조작 · 5. 자유행동과 대형 동물로의 확장	
12장 동시 측정: 광계측·광태깅·광유전학 fMRI	185
1. 광섬유 광계측과 유전자 암호화 센서 · 2. 광태깅에 의한 세포형 식별 · 3. 고밀도 전극과 광자극의 결합: 광전 인공물 · 4. 광유전학 fMRI와 전뇌 회로 지도 · 5. 페루프 제어 설계	
13장 실험 설계·대조군·해석의 함정	199
1. 필수 대조군과 각각이 배제하는 가설 · 2. 열·광 인공물의 식별과 배제 · 3. 비생리적 동기화 활동이라는 근본 한계 · 4. 급성 조작에서 만성 회로 기능으로의 추론 비약 · 5. 행동 결과의 과잉 해석과 재현성 · 6. 보고 기준 체크리스트	

제3부 회로를 읽는다 — 신경회로와 행동

14장 보상·동기 회로: VTA와 측좌핵	219
1. 광유전학이 처음 가능하게 한 것: 세포 유형이 지정된 자가자극 · 2. 보상에측오차의 인과 검증: 주파수가 결론을 바꾼다 · 3. 측좌핵 D1·D2 경로: 대립 도식이 깨지는 지점 · 4. 동기·노력·쾌감의 해체 · 5. 상충하는 결과의 원인과 아직 확립되지 않은 것	
15장 공포·불안 회로: 편도체와 그 출력	235
1. 편도체 미세회로의 분해 · 2. 획득·표현·소거가 실리는 서로 다른 경로 · 3. 분계선조침대행과 불안 "상태" · 4. 전전두-편도체 하향 조절: 상충하는 소거 결과 · 5. 아직 확립되지 않은 것과 사람까지의 거리	
16장 기억 엔그램: 해마와 기억의 물리적 흔적	253
1. 엔그램 세포의 표지와 재활성화 · 2. 인출의 인과 증명: 충분성과 필요성 · 3. 거짓 기억·기억 이식 실험의 논리와 그 범위 · 4. 응고화와 수면 중 재생: 엔그램은 고정되어 있지 않다 · 5. 해석적 한계와 아직 확립되지 않은 것	
17장 전전두피질과 집행 기능	269
1. 작업기억: 지연기 활동의 인과 검증 · 2. 가치 비교와 의사결정 · 3. 인지적 유연성과 규칙 전환 · 4. 하향 조절의 표적별 분해 · 5. 설치류 전전두피질과 인간 전두엽의 상동성 문제	
18장 시상하부: 섭식·대사·항상성	287
1. AgRP·POMC 회로: 비대칭적인 온과 오프 · 2. 갈증·체온·에너지 소비: 반사가 아니라 예측 · 3. 동기 성분과 쾌감 성분의 분리 · 4. 말초 신호와 중추 회로의 결합 · 5. 회로 결과를 대사 서술로 옮길 때의 경계	
19장 수면과 일주기 리듬	303
1. 수면·각성 전환: 상하 억제 모형의 수정 · 2. REM 수면의 생성과 기능 · 3. 오렉신 뉴런과 기면증 모델 · 4. 일주기 시계의 세포 수준 제어 · 5. 마취와 의식: 회로 수준에서 확인된 것까지만	
20장 운동계와 기저핵	321
1. 직접 경로와 간접 경로 — 가속과 제동이라는 도식의 수정 · 2. 운동 피질 — 조작 시점이 결과를 바꾼다 · 3. 소뇌 — 푸르키네세포 자극이 학습을 지시한다 · 4. 보행 유발 영역 — 췌기핵인가 교각핵인가 · 5. 운동 학습과 가소성, 그리고 남은 빈칸	
21장 사회행동	337

1. 사회적 접근과 회피 — 무엇을 재는가 · 2. 공격성의 시상하부 제어 — 동기와 실행의 분리 · 3. 양육 행동 — 하나의 노드가 행동 묶음을 바꾼다 · 4. 사회적 보상, 고립, 위계 · 5. 중간 비교와 사람 적용의 한계

22장 통증과 체감각 353

1. 말초 감각 뉴런의 광제어 · 2. 척수 후각 게이트 — 같은 섬유가 다른 결과를 낸다 · 3. 감각 성분과 정서 성분의 분리 · 4. 만성 통증 모델에서의 회로 변화 · 5. 말초 광자극의 치료 가능성 — 어디까지 왔는가

23장 글리아: 성상세포·미세아교세포·수초 371

1. 성상세포에 욕신을 넣으면 무엇이 함께 일어나는가 · 2. 어떤 대조 실험이 필요한가 — 13장의 틀을 글리아에 적용하기 · 3. 글리아-뉴런 상호작용에서 무엇이 인과적으로 확립되었는가 · 4. 미세아교세포: 광제어의 한계와 시냅스 가지치기 · 5. 활동 의존적 수초화 — 인과는 어디까지 밝혀졌는가 · 6. 신경-혈관 결합: 글리아가 혈류를 바꾸는가

24장 신경 진동과 동기화 391

1. 무엇이 진동을 만드는가 — PV 개재뉴런과 감마 · 2. 세타 리듬과 기억 — 페이스메이커를 조작한다 · 3. 예파-잔물결과 재생 — 상충하는 결과를 어떻게 읽는가 · 4. 위상 특이적 조작 — 양을 고정하고 시간 구조만 바꾼다 · 5. 진동은 계산에 쓰이는가, 아니면 부수 현상인가 · 6. 치료 응용은 어디까지 왔는가

제4부 질환을 겨냥한다 — 모델과 치료

25장 시각 회복: 임상에 도달한 유일한 광유전학 치료 413

1. 망막 변성에서 무엇이 남는가 · 2. 어디에 넣을 것인가 — ON 양극세포 대 망막신경절세포 · 3. 어떤 욕신을 쓸 것인가 · 4. 임상시험 1: 개선을 보고한 시험들 · 5. 임상시험 2: 효능을 보이지 못한 시험 · 6. 무엇을 재는가 — 평가 지표의 문제 · 7. 경쟁하는 접근들

26장 뇌전증: 페루프 발작 차단 429

1. 발작은 어디서 시작하고 어떻게 퍼지는가 · 2. 페루프: 검출 지연과 거짓 양성이라는 두 벽 · 3. 억제성 뉴런을 켜 것인가, 흥분성 뉴런을 끌 것인가 · 4. 침습을 줄인다 — 경두개와 비침습 접근 · 5. 사람 조직에서는 어디까지 왔는가

27장 파킨슨병과 심부뇌자극의 기전 해부 447

1. DBS가 무엇을 자극하는가 · 2. 직접·간접 경로의 재균형 · 3. 시상하부핵 자극의 치료 회로 · 4. 광유전학 fMRI로 본 치료 회로 지도 · 5. 알파시누클레인 응집 모델 — 병리를 켜는 광유전학 · 6. 도구에서 치료로 갈 수 있는가

28장 우울증과 스트레스 465

1. 지표가 무엇을 재는가 — 먼저 읽어야 할 한계 · 2. 사회적 패배 스트레스의 회로 — 원저부터 · 3. 무쾌감증의 보상 회로 · 4. 회복탄력성은 능동적 과정이다 · 5. 급속 작용 항우울 기전과의 접점 · 6. 체계적 고찰이 보여 준 일관성과 불일치

29장 알츠하이머병과 감마 자극 483

1. 감마는 왜 표적이 되었나 · 2. 광유전학으로 감마를 유도하면 — 반대 방향의 두 결과 · 3. 엔그램 손상인가 인출 실패인가 · 4. 비침습 40 Hz — 광유전학이 아닌 증위와 그 기전적 전제 · 5. 사람 대상 40 Hz 감각 자극 시험이 실제로 보여 준 것 · 6. 판정표: 근거 수준과 과장된 주장

30장 자폐·신경발달장애와 조현병 모델 501

1. 모델이 포착하는 것과 포착하지 못하는 것 · 2. E/I 균형 가설을 광유전학으로 시험하다 · 3. 사회적 지표를 바꾸는 회로 표적 · 4. 유전 모델별 회로 이질성 · 5. 임계기와 가역성 — 성체에서 되돌릴 수 있는가 · 6. 조현병 모델의 시냅스 광유전학

31장 중독과 강박적 행동 519

1. 반복 노출이 만드는 시냅스 재편 · 2. 재발과 단서 유발 갈망 · 3. 조절된 섭취에서 강박적 섭취로 · 4. 가소성을 되돌리려는 시도 · 5. 치료 표적으로서 무엇이 남는가

32장 척수손상·말초신경·재생	537
1. 활동 의존적 축삭 재생 — 가설에서 조작으로 · 2. 이식 세포의 광제어와 숙주 회로로의 통합 · 3. 말초신경 광자극과 근육 재활 · 4. 뇌졸중 뒤 운동 회복 — 무엇을 자극하는가 · 5. 자율신경과 장기 기능 — 방광과 미주신경 · 6. 근위축성 축삭경화증 모델과 신경근 접합 플랫폼	
33장 청각: 광학 인공와우	553
1. 전기 자극의 공간 선택성과 빛의 공간 선택성 · 2. 나선신경절 뉴런을 빛으로 켜다 — 전달의 문제 · 3. 왜 고속 적색 옵신이어야 하는가 · 4. 광학 인공와우의 설계와 모델링 · 5. 임상 번역의 장벽	
34장 심장 광유전학	569
1. 심근세포 광제어와 광학 심조율 · 2. 부정맥의 광학적 종료 · 3. 인간 iPSC 유래 심장 조직 모델 — 사람 세포, 사람 치료 아님 · 4. 전광학 페루프 심장 제어 · 5. 약물 스크리닝 플랫폼 — 가장 확립된 가치	
35장 면역·암 치료	585
1. 광제어 CAR-T와 국소 활성화 · 2. T세포 수용체와 공동자극의 광제어 · 3. 종양 미세환경 조작과 세포사 유도 · 4. 심부 종양에 빛을 보내는 문제 — 이 분야의 근본 장벽 · 5. 설계 세포 치료와 광유도 분비 · 6. 안전성 스위치로서의 광제어	
36장 대사·내분비 제어	601
1. 광제어 인슐린 분비 세포 · 2. AND 게이트 설계 세포 — 빛과 포도당을 함께 읽는다 · 3. 호르몬 분비의 정밀 제어 — 부갑상샘호르몬의 경우 · 4. 이식형 설계 세포의 번역 과제 · 5. 지금 무엇이 확립되었는가	
37장 비인간영장류 연구와 임상 번역	615
1. 왜 영장류에서 행동 효과가 작은가 · 2. 성공률은 얼마인가 — 분석 단위가 결론을 바꾼다 · 3. 대규모 영장류 플랫폼과 접근성 · 4. 페루프 영장류 제어 · 5. 정신질환 모델로서의 타당성과 번역 격차	
38장 안전성·규제·윤리	633
1. 안전성 평가 항목을 어떻게 구성하는가 · 2. 옵신과 벡터의 면역원성 · 3. 광 조사의 조직 손상 — 가드레일에서 평가 항목으로 · 4. 장기 발현과 비가역성 · 5. 규제 경로: 의약품과 기기 사이의 빈칸 · 6. 신경윤리와 위험-이익 판정	

제5부 경계를 넘는다 — 인접 기술과 전망

39장 비신경 세포와 합성생물학 응용	653
1. 식물 광유전학 — 이미 빛으로 사는 생물에 빛으로 명령하기 · 2. 미생물 대사 공정의 광제어와 생물반응기 · 3. 발생과 형태형성의 시공간 제어 · 4. 오가노이드와 조직 공학 · 5. 줄기세포 분화의 광유도	
40장 인접 기술과의 비교: 화학·초음파·자기유전학	669
1. 비교의 두 축 — 시공간 해상도와 침습도 · 2. 화학유전학: 시간 해상도의 대가와 장기 조작의 이점 · 3. 초음파유전학: 심부 접근과 내재 민감도라는 함정 · 4. 자기유전학 논쟁과 재현성 · 5. 전기·자기 자극과의 비교 · 6. 기술 선택 판정표	
41장 모델 생물과 비교 생리	689
1. 제브라피시: 투명한 척추동물에서 전뇌 규모 인과 조작 · 2. 초파리: 유전 도구의 풍부함과 완전한 연결체 · 3. 예쁜꼬마선충: 단일 뉴런 수준 제어와 완전한 배선 지도 · 4. 중간 비교: 무엇이 일반화되고 무엇이 되지 않는가 · 5. 모델 선택: 질문에서 모델로 거슬러 간다	
42장 전망: 광유전학 20년 이후	705
1. 도구 포화화 and 남은 빈칸 · 2. 비침습 심부 제어라는 미해결 과제 · 3. 인공지능과 결합한 페루프 치료 · 4. 임상 적응증의 현실적 우선순위 · 5. 기초 도구에서 치료 양식으로 — 세 조건의 재배치	

부록

부록 A 용어집	720
부록 B 옅신과 광유전학 도구 일람	741
부록 C 광유전학 임상시험 일람	770
부록 D 참고문헌	777

머리말

광유전학에 관한 책을 쓰기로 하고 가장 먼저 한 일은 논문을 모으는 것이었다. Europe PMC와 PMC Open Access에서 이 분야의 논문을 수집했더니 30,856편이 되었다. 그중 30,300편은 전문 텍스트가, 30,642편은 PDF가 함께 받아졌다. 이 책의 모든 문장은 그 데이터베이스 위에서 쓰였다.

수집을 마치고 연도별 분포를 세어 보았을 때 처음 놀랐다. 2009년에 33편이던 것이 2025년에는 4,806편이 되어 있었다. 최근 다섯 해가 전체의 절반을 차지했다. 그런데 주제별로 다시 세어 보니 더 흥미로운 그림이 나왔다. 제목에 채널로돕신-2를 담은 논문은 184편뿐인데, 수면과 일주기 리듬은 1,024편, 통증은 905편이었다. **도구는 이미 기성품이 되었고, 연구의 무게중심은 그 도구로 무엇을 하는지로 옮겨 가 있었다.**

세 번째로 쓴 것이 이 책의 구조를 정했다. 사람 환자에게 실제로 투여되어 결과가 보고된 광유전학 치료를 찾아보니, 2026년 10월 현재 **망막 변성 하나뿐**이었다. 뇌전증도, 파킨슨병도, 우울증도, 알츠하이머병도 전부 동물과 세포 단계에 있었다. 그 하나뿐인 적응증조차 결과가 갈려 있었다. 환자 4명과 6명을 대상으로 한 대조군 없는 시험은 개선을 보고했고, 환자 14명을 대상으로 반대쪽 눈을 비교로 삼은 용량증량 시험은 효능이 없다고 보고했다.

이 비대칭을 어떻게 다룰 것인가가 이 책을 쓰는 내내 가장 큰 문제였다. 광유전학은 지난 20년 동안 신경과학의 질문하는 방식을 바꾸었고, 그 성취는 분명하다. 동시에 그 성취의 거의 전부는 생쥐와 배양세포에서 얻은 것이다. 두 사실을 모두 정직하게 전하려면, 문장마다 그 근거가 어디서 왔는지를 밝히는 수밖에 없다고 판단했다.

그래서 이 책에는 두 가지 장치를 두었다. 하나는 **근거 표지**다. 문장 끝의 **동물 세포 임상시험** 같은 표지는 그 서술의 근거가 어떤 설계의 연구인지 알려 준다. 다른 하나는 절마다 두는 **「판정」 표지**다. 주장과 근거 논문, 연구 설계, 사람에게 확대할 수 있는지, 그리고 주의할 점을 나누어 적었다. 이 책에서 “사람 적용: 직접 근거 없음”이라는 칸을 자주 보게 될 것이다. 그것은 연구가 부실하다는 뜻이 아니라, 아직 그 단계에 이르지 않았다는 사실의 기록이다.

인용에 관해서는 한 가지 원칙을 지켰다. **본문에 적힌 모든 인용은 수집한 데이터베이스에 실재하는 논문이다.** 기억에 의존해 논문을 적지 않았고, 수치는 원문에서 직접 확인한 것만 실었다. 집필 과정에서 인용 번호를 검사하는 도구를 만들어, 존재하지 않는 문헌이 들어가면 조판이 실패하도록 했다.

다만 한 가지 예외를 두어야 했다. 1971년 박테리오파지 발견, 2003년 채널로돕신-2 규명, 2005년 포유류 뉴런 적용 같은 창립 논문들은 PMC 오픈액세스가 아니어서 데이터베이스에 없다. 이들을 빼고는 이 분야의 역사를 쓸 수 없으므로, 22편을 따로 골라 Europe PMC에서 서지를 확인해 실었다. 이 과정에서 세 편의 문헌 번호가 기억과 달랐고, 확인 절차가 없었다면 엉뚱한 논문을 인용할 뻔했다. 그 경험이 위의 원칙을 세운 이유이기도 하다.

이 책은 다섯 부로 되어 있다. 제1·2부에서 도구와 실험 설계를 세우고, 제3부에서 그 도구로 밝혀진 신경회로를, 제4부에서 질환 모델과 치료 응용을, 제5부에서 인접 기술과 전망을 다룬다. 제4부의 첫 장을 시각 회복으로 삼은 것은 그것이 가장 중요한 적응증이어서가 아니라, **임상에 도달한 유일한 사례로서 나머지 질환 장이 어느 단계에 있는지를 재는 기준이 되기 때문이다.**

실험실에서 광유전학을 처음 도입하려는 대학원생이라면 제2부, 특히 13장을 먼저 읽기를 권한다. 대조군을 어떻게 두고 인공물을 어떻게 배제하는지가 거기 있다. 치료 응용을 평가해야 하는 임상·규제 담당자라면 25장과 38장을 먼저 읽어도 좋다.

빛으로 세포를 켜고 끄는 일은 이제 어렵지 않다. 어려운 것은 그렇게 얻은 결과가 무엇을 말하고 무엇을 말하지 않는지 가려내는 일이다. 이 책이 그 분별에 쓰이기를 바란다.

2026년 10월 이광조

제1부

빛으로 세포를 제어한다 — 원리와 도구

01

광유전학의 성립과 개념 틀

이 장의 학습 목표

- 광유전학을 성립시킨 세 가지 조건(유전적 표적화·밀리초 시간 해상도·가역성)을 각각 설명하고, 전기자극·약물·유전자 녹아웃이 그중 무엇을 충족하지 못하는지 구별할 수 있다.
- 1971년 박테리오토텐 발견에서 2005년 포유류 뉴런 적용까지의 계보를 기술적 인과로 설명할 수 있다.
- 2005년 이전의 광자극 시도들이 널리 쓰이지 못한 기술적 이유를 제시할 수 있다.
- 광유전학이 “도구”에서 “치료 양식”으로 넘어가는 경계에 지금 무엇이 놓여 있는지 평가할 수 있다.

핵심 용어 미생물 로돕신 · 채널로돕신 · 박테리오토텐 · 유전적 표적화 · 시간 해상도 · 가역성
· 단일 유전자 조건 · 레티날 발색단 · 전광학 접근

빛으로 세포를 켜고 끄는 일은 두 가지가 동시에 갖춰져야 가능하다. 하나는 빛을 받아 세포의 상태를 바꾸는 분자이고, 다른 하나는 그 분자를 원하는 세포에만 넣는 방법이다. 둘 중 하나만 있으면 아무 일도 일어나지 않는다. 빛에 반응하는 단백질은 1970년대부터 알려져 있었고 유전자를 세포에 넣는 방법도 1980년대에 확립되었지만, 이 둘이 신경과학의 실험대 위에서 만난 것은 2005년이였다.

이 장은 그 만남이 왜 그 시점에 일어났는지를 기술적 인과로 설명한다. 흔히 광유전학의 역사는 몇 사람의 통찰로 서술되지만, 실제로 결정적이었던 것은 **단일 유전자 하나로 밀리초 단위의 가역적 제어가 가능해졌다는 사실**이다. 이 조건이 갖춰지기 전까지 빛으로 뉴런을 자극하려는 시도는 여러 차례 있었고, 모두 작동은 했으나 널리 쓰이지 못했다.

뒤이어 이 책 전체의 개념 틀을 세운다. 광유전학을 평가할 때 반복해서 돌아가야 하는 질문은 세 가지다. 어떤 세포에 넣었는가(표적화), 얼마나 빠르고 되돌릴 수 있게 제어했는가(시간 해상도와 가역성), 그리고 그 조작이 생리적 활동을 모방한 것인가 아니면 인공적으로 만들어 낸 것인가(해석의 타당성). 앞의 두 가지는 이 장에서 다루고, 세 번째는 13장에서 따로 다룬다.

1. 1979년의 제안과 그때 없었던 것

광유전학과 같은 접근의 필요성은 기술보다 먼저 제기되었다. 프랜시스 크릭은 1979년에 신경 활동을 시공간적으로 정밀하게 제어하는 수단으로 빛을 쓰자고

제안했다 **고찰 1**. 그러나 당시에는 뉴런을 빛에 반응하게 만드는 방법이 존재하지 않았다. 제안은 명확했고 구현 수단이 없었다.

그 사이 신경과학이 쓸 수 있었던 인과적 조작 수단은 세 가지였고, 각각 다른 방식으로 불충분했다. 전기자극은 밀리초 단위로 빠르고 되돌릴 수 있지만, 전극 주변의 모든 세포와 지나가는 축삭을 가리지 않고 자극한다. 세포 유형을 고를 수 없다는 뜻이다. 약물은 수용체 수준의 선택성을 갖지만 작용 시간이 초에서 분 단위이고, 확산 범위를 통제하기 어렵다. 유전자 녹아웃과 병변은 세포 유형을 정확히 고를 수 있으나 되돌릴 수 없고, 발달 과정에서 보상이 일어나 표현형이 원래 기능과 달라진다.

따라서 필요한 것은 세 조건을 **동시에** 만족하는 수단이었다. 세포 유형을 고를 수 있고(유전적 표적화), 밀리초 단위로 작동하며(시간 해상도), 자극을 멈추면 원래대로 돌아오는(가역성) 방법이다. 표 1-1은 이 비교를 정리한 것이다.

표 1-1 신경 활동의 인과적 조작 수단 비교

수단	세포 유형 선택	시간 해상도	가역성	주요 한계
전기자극	불가	밀리초	있음	전극 주변 모든 세포와 통과 축삭을 함께 자극
약물·수용체 작용제	수용체 수준	초~분	부분적	확산 범위 통제 어려움, 하류 효과 광범위
병변·유전자 녹아웃	가능	없음(영구)	없음	발달 보상, 만성 변화와 급성 기능의 혼동
광유전학	가능	밀리초	있음	유전자 전달 필요, 빛 전달 범위 제한

왜 밀리초인가

포유류 뉴런의 활동전위는 약 1~2 ms 동안 일어나고, 뉴런은 초당 수십에서 수백 회 발화한다. 발화 패턴 자체를 조작 변수로 삼으려면 제어 수단이 그보다 빨라야 한다. 초 단위 제어로는 “활동이 있었다/없었다”만 말할 수 있고, 패턴을 말할 수 없다.

2. 미생물 로돕신: 1971년에서 2002년까지

해답은 신경과학 바깥에서 왔다. 1971년 외스터헬트와 스토크니우스는 호염성 고세균 *Halobacterium halobium*의 자색막에서 로돕신과 닮은 단백질을 보고했다² **세포**. 박테리오토돕신이라 불린 이 단백질은 빛을 받아 양성자를 세포 밖으로 퍼내는 펌프였다. 이어 1970년대 후반에는 염소를 세포 안으로 들이는 할로로돕신이 알려졌다.

이들은 모두 **레티날**을 발색단으로 쓴다. 같은 레티날이 단백질 주머니의 전하 분포와 발색단의 양성자화 상태에 따라 300~700 nm에 걸친 서로 다른 흡수 최대를 만들어 낸다 **고찰 1**. 뒤에 3·4장에서 보게 될 파장 다양성, 즉 한 동물에서 서로 다른 색의 빛으로 두 집단을 따로 제어할 수 있게 한 성질이 여기서 나온다.

결정적인 분자는 세 번째 종류였다. 헤게만과 동료들은 단세포 녹조 *Chlamydomonas*가 빛의 섬광에 따라 헤엄치는 방향을 바꾸는 현상을 오래

미생물 로돕신과 동물 옵신

연구했고, 그 반응이 매우 빠르다는 점에 근거해 **빛을 감지하는 부분과 이온을 통과시키는 부분이 한 단백질 안에 있다는** 가설을 세웠다 **고찰** ³. 2002년에 채널로돕신-1이, 2003년에 채널로돕신-2(channelrhodopsin-2, ChR2)가 빛으로 직접 열리는 양이온 채널로 규명되었다^{4,5} **세포** .

가설의 핵심은 “한 단백질”이었다. 펌프는 광자 하나에 이온 하나를 옮기지만, 채널은 한 번 열리면 전기화학적 기울기에 따라 이온이 흘러 들어간다. 또한 채널로돕신은 보조 인자를 따로 넣어 줄 필요가 없다. 척추동물 세포에는 레티날이 이미 있으므로, 유전자 하나만 넣으면 기능하는 광수용 채널이 만들어진다. 2003년 논문은 ChR2가 세포막을 탈분극시키거나 세포질 Ca^{2+} 를 올리는 도구로 쓰일 수 있다고 직접 언급했다 **고찰** ¹.

여기서 주목할 점은 시점이다. 도구의 기초 요소는 2002년에 이미 대부분 갖춰져 있었고, 이것이 신경계에 효과적으로 적용되기까지 약 3년이 더 걸렸다 **고찰** ¹. 그 3년은 분자의 발견이 아니라 **적용의 문제**였다.

둘 다 레티날을 쓰고 7개의 막관통 나선을 갖지만 계통이 다르다. 미생물 로돕신은 그 자체가 이온을 옮기는 펌프·채널이고, 동물 옵신은 G단백질을 거쳐 신호를 전달한다. 이 차이가 이온 제어 도구와 신호 제어 도구의 갈림길이다(5장).

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
미생물 로돕신은 레티날을 발색단으로 쓰며 300~700 nm에 걸친 흡수 최대를 갖는다	1	고찰	해당 없음	개별 분자의 흡수 최대는 원저에서 확인해야 한다(2·3장)
채널로돕신은 단일 단백질 안에 광수용부와 이온 통과부를 갖는다	3, 4,5	고찰 + 원저(난자·세포 발현)	해당 없음	가설 제기와 분자 규명은 별개의 근거다
척추동물 세포에는 레티날이 이미 있어 유전자 하나만 넣으면 기능한다	1	고찰	분자 수준	레티날 공급이 제한되는 조직·배양 조건이 따로 있다

3. 2005년, 뉴런이 빛에 반응하다

2005년 보이든과 동료들은 배양한 포유류 뉴런에 ChR2를 발현시켜, 밀리초 수준의 정밀도로 활동전위를 유발했다⁶ **세포** . 제목에 담긴 “millisecond-timescale, genetically targeted”라는 표현이 이 논문의 기여를 그대로 말한다. 유전적으로 표적화된 세포에서, 밀리초 단위로, 빛만으로 발화를 만들어 낸 것이다.

그림 1-1은 이 성취의 위치를 보여 준다. 세 조건을 각각 축으로 두면 기존 수단은 모두 어느 한 축에서 떨어지고, 광유전학만 세 축의 모서리에 놓인다.

2005년과 2006년에 여러 연구실이 거의 동시에 ChR2의 기능을 서로 다른 계에서 입증했다. 해마 뉴런, 형질전환 선충, 닭 배아의 신경, PC12 세포, 생쥐 뇌 절편,

그리고 시각을 잃은 생쥐의 망막이 그 대상이었다 **교할** 1. 망막에서의 입증⁷ **동물**은 이 책 25장의 임상 응용으로 곧장 이어지는 계보의 출발점이다.

	세포 유형 선택	시간 해상도	가역성 (되돌림)
전기자극	○	●	●
약물·수용체 작용제	◐	○	◐
병변·유전자 녹아웃	●	○	○
광유전학	●	●	●

● 충족 ◐ 부분 충족 ○ 충족하지 못함

그림 1-1 광유전학 성립의 세 조건과 기존 조작 수단 세포 유형 선택·시간 해상도·가역성을 세 축으로 두고, 전기자극·약물·병변·광유전학이 각각 어디에 놓이는지 보여 준다. 광유전학만 세 조건을 동시에 만족한다(모식도)

3-1 그 전에도 빛으로 뉴런을 자극했다

2005년 이전에도 빛으로 뉴런을 조작한 연구는 있었다. 2002년 제멜만과 동료들은 초파리의 광수용 단백질 세 가지를 함께 발현시켜 빛으로 뉴런을 흥분시키는 chARGe 방식을 보고했다⁸ **세포**. 작동은 했으나 널리 쓰이지 못했고, 그 이유는 기술적이다. 첫째, 서로 다른 유전자 여러 개를 한 세포에 함께 충분히 발현시켜야 했다. 둘째, 반응이 느렸다. 광자 흡수에서 전류 발생까지 G단백질 연쇄 반응을 거치므로 지연이 크고, 발화 시점을 밀리초로 지정할 수 없었다.

케이지 화합물(빛으로 분해되어 신경전달물질을 내놓는 분자)이나 외래 이온 채널을 리간드로 여는 방식도 있었다. 이들 역시 세포 유형 선택성은 확보했지만, 화합물을 조직에 공급해야 하거나 반복 자극이 어려웠다.

여기서 일반화할 수 있는 교훈이 있다. **새 도구가 채택되는 조건은 “작동하는가”가 아니라 “단일 유전자로, 보조 인자 없이, 생리적 시간 규모로 작동하는가”였다.** ChR2는 셋을 모두 만족했다.

판정

주장	근거	설계	사람 적용	주의
채널로돕신은 빛으로 직접 열리는 양이온 채널이다	4,5	난자·배양세포 발현	해당 없음(분자 수준)	분자 특성 규명이며 신경 적용은 별개
ChR2 발현 뉴런에서 밀리초 정밀도로 발화를 유발할 수 있다	6	배양 뉴런	직접 근거 없음	배양계 결과. 생체·행동 수준은 이후 연구가 필요했다
2005년 이전 광자극 방식은 속도와 다중 유전자 요건 때문에 확산되지 못했다	8, 1	원저 1편 + 고찰	해당 없음	채택 실패의 원인 해석은 고찰에 의존한다
광유전학의 기초 요소는 2002년에 대부분 갖춰졌다	1	고찰	해당 없음	회고적 서술이며 당대 평가와 다를 수 있다

4. 성립 이후 5년: 도구가 분야를 만든다

2005년 이후 5년 사이에 이 분야의 기본 구성이 완성되었다. 네 방향으로 동시에 진행되었다.

첫째, **억제 도구**가 추가되었다. 염소 펌프 할로로돕신(NpHR)과 양성자 펌프 아르케로돕신이 뉴런을 침묵시키는 수단으로 도입되었고^{9,10,11} **동물**, 이로써 “켜기”와 “끄기”가 모두 가능해졌다. 흥분과 억제를 서로 다른 파장으로 분리할 수 있다는 점도 이때 확립되었다¹¹ **세포**. 억제 도구의 원리와 함정은 4장에서 다룬다.

둘째, **회로 수준의 적용**이 열렸다. 뇌 절편에서 멀리서 들어오는 투영을 광자극으로 선택적으로 활성화하는 회로 지도 작성법이 2007년에 제시되었다¹² **세포**. 축삭말단에 발현된 채널로돕신을 자극하면 세포체가 어디에 있든 그 투영만 활성화할 수 있다는 착상이다. 이것이 “투영 특이적 표적화”의 시작이고, 8장에서 다룬다.

셋째, **자유 행동 동물에서의 조작**이 가능해졌다. 2007년 오렉신 뉴런을 자극해 수면에서 깨어나게 한 연구¹³ **동물**는 광섬유를 삽입한 자유 행동 동물에서 행동 수준의 인과를 보인 초기 사례다. 2009년에는 파킨슨병 모델에서 기저핵 회로의 어느 요소가 운동 증상을 만드는지 광유전학으로 분해했다¹⁴ **동물**. 이 연구는 27장에서 심부뇌자극의 기전을 다룰 때 다시 나온다.

넷째, **이온 제어를 넘어서는 제어**가 시작되었다. 2009년 OptoXR는 G단백질 신호 경로 자체를 빛으로 켜는 방식을 보였고¹⁵ **동물**, 같은 해 쌍안정 옵신은 한 번의 섬광으로 수 분간 상태를 유지하는 “계단함수” 제어를 가능하게 했다¹⁶ **세포**. 2010년 무렵부터는 LOV 도메인과 크립토크롬을 쓰는 비옵신 모듈이 유전자 발현과 단백질 활성의 직접 제어를 열었다 **고찰** 1. 5·6장의 내용이다.

이 다섯 해의 전개에는 공통된 형태가 있다. 도구가 하나 추가될 때마다 **새로 물을 수 있는 질문의 종류**가 바뀌었다. 흥분 도구만 있을 때 물을 수 있는 것은 “이 세포를 켜면 무슨 일이 일어나는가”였다. 억제 도구가 더해지자 “이 세포가 없으면 그 일이 일어나지 않는가”, 즉 필요성을 물을 수 있게 되었다. 투영 특이적 자극이 가능해지자 질문은 “어느 세포가”에서 “어느 연결이”로 옮겨 갔다. 자유 행동 동물에서의 조작이 되자 비로소 행동과 회로를 같은 실험 안에서 이룰 수 있었다.

2011년과 2012년에는 광유전학으로 세운 대표적 발견들이 나왔다. 편도체 회로를 양방향으로 조작해 불안을 가역적으로 늘리고 줄인 연구¹⁷ **동물**, 해마의 기억 엔그램을 재활성화해 공포 기억을 인출한 연구¹⁸ **동물** 가 그것이다. 15·16장에서 각각 다룬다. 여기서 중요한 것은 이들이 광유전학 없이는 설계할 수 없는 실험이었다는 점이다. 특정 세포 집단을, 특정 시점에, 되돌릴 수 있게 켜야 했기 때문이다.

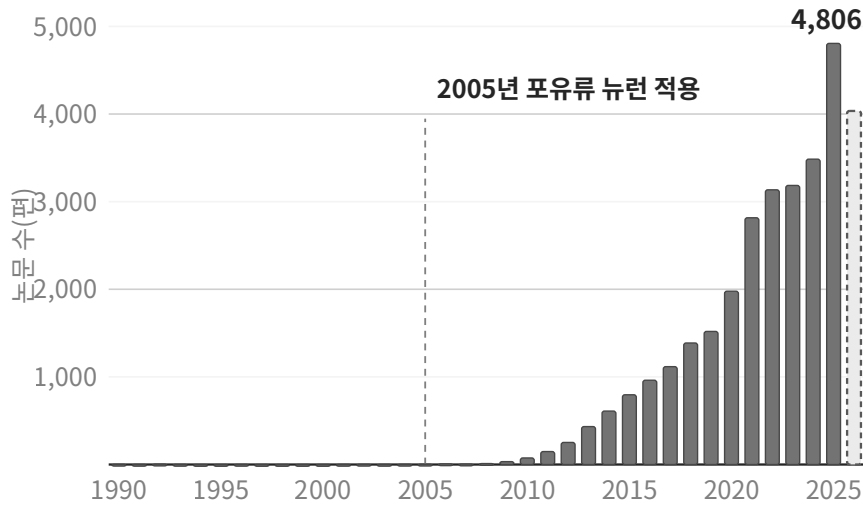
도구와 발견의 순환

광유전학사에서 반복되는 구조가 있다. 새 도구가 나오면 그 도구로만 답할 수 있는 질문이 생기고, 그 질문이 다시 도구의 한계를 드러내 다음 도구를 요구한다. 축삭말단 자극이 회로 지도를 열자 말단 자극의 역설적 흥분이 문제로 떠오른 것이 그 예다(4장).

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
광 억제 도구로 뉴런 활동을 멈출 수 있다	9,10,11	동물·배양 뉴런	직접 근거 없음	펌프형 억제는 이온 항상성을 교란한다(4장). “멈춘다”는 서술은 조건부다
축삭말단 자극으로 투영 특이적 회로 지도를 그릴 수 있다	12	뇌 절편	해당 없음	말단 자극은 역행 전파와 역설적 흥분을 동반할 수 있다(4·8장)
자유 행동 동물에서 특정 뉴런 자극이 행동 상태를 바꾼다	13,14	동물	직접 근거 없음	급성 조작 결과이며 만성 질환 상태의 재현과는 다르다

5. 확산의 계량적 궤적과 지금의 경계

이 책이 근거로 삼은 데이터베이스는 Europe PMC와 PMC Open Access에서 수집한 광유전학 관련 논문 30,856편이다(전문 30,300편, PDF 30,642편). 연도별 분포는 이 분야의 성장을 그대로 보여 준다. 2009년 33편에서 2015년 796편, 2020년 1,978편, 2025년 4,806편으로 늘었다. 2021년 이후 매년 2,800편을 넘고, 최근 5년이 전체의 약 절반을 차지한다.



출처: Europe PMC·PMC Open Access 수집분 30,856편
 점선 막대: 2026년 값은 수집 시점(2026년 10월)까지의 부분 집계

그림 1-2 연도별 광유전학 논문 수(1981~2026) 이 책의 데이터베이스 30,856편의 출판 연도 분포다. 2005년 이후 꾸준히 증가하다 2020년대에 가속되었다. 2026년 값은 수집 시점(2026년 10월)까지의 부분 집계다

증가의 내용도 변했다. 초기에는 도구 개발과 회로 연구가 중심이었으나, 지금은 질환 모델과 치료 응용이 큰 비중을 차지한다. 데이터베이스에서 제목 기준으로 가장 많은 주제는 수면·일주기(1,024편), 통증(905편), 전전두피질(700편), 편도체(692편)이고, 질환으로는 뇌전증(574편), 파킨슨병(527편), 알츠하이머병(417편), 시각 회복(422편) 순이다. 반면 ChR2 자체를 제목에 둔 논문은 184편에 그친다. **도구는 이미 기성품이 되었고, 연구의 무게중심은 그 도구로 무엇을 하는지로 옮겨 갔다.**

그 이동의 끝에서 광유전학은 지금 하나의 경계에 서 있다. 2026년 10월 기준으로 실제 환자에게 투여된 광유전학 치료는 **망막 변성에 대한 시각 회복 하나뿐**이다. 단일 환자에서 부분적 시각 회복이 보고된 뒤¹⁹ 종례, 스타가르트병 환자 6명을 대상으로 한 2상 공개표지 시험²⁰ 임상시험과 진행된 망막색소변성 환자를 대상으로 한 1/2a상 시험²¹ 임상시험이 보고되었다. 합성 옴신으로 중증 망막 변성 환자의 시각을 회복시킨 보고도 나왔다²² 임상시험.

이 비대칭은 이 책의 구조를 결정한다. 제3부의 회로 연구와 제4부의 질환 장 대부분은 동물과 세포에서 얻은 결과다. 그것이 가치 없다는 뜻이 아니다. 다만 “생쥐에서 우울 유사 행동이 줄었다”와 “환자의 우울 증상이 개선되었다”는 전혀 다른 명제이며, 둘을 섞어 읽으면 이 분야를 오해하게 된다. 그래서 이 책은 절마다 「판정」 표를 두어 주장의 근거가 어떤 설계의 연구인지, 사람에게 확대할 수 있는지를 밝힌다.

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
광유전학 논문은 2009년 33편에서 2025년 4,806편으로 증가했다	이 책의 데이터베이스 집계	문헌 계량	해당 없음	PMC 오픈액세스 수집분에 한정. 비공개 접근 논문은 빠져 있다
실제 환자에게 투여된 광유전학 치료는 망막 변성 적응증뿐이다	20,21,22, 19	2상·1/2a상·증례	직접 근거	모두 소표본·무대조군. 효능 확립과는 다른 단계다
도구 개발보다 응용 연구가 지금 더 큰 비중을 차지한다	데이터베이스 제목 집계	문헌 계량	해당 없음	제목 기준 집계이므로 도구 개선을 보고한 응용 논문은 응용으로 분류된다

6. 이 책을 읽는 법

이 책은 다섯 부로 나뉜다. 제1·2부(1~13장)는 도구와 실험 설계를 다루고, 제3부(14~24장)는 그 도구로 밝혀진 신경회로를, 제4부(25~38장)는 질환 모델과 치료 응용을, 제5부(39~42장)는 인접 기술과 전망을 다룬다. 순서대로 읽는 것을 전제로 썼으나, 실험을 설계하려는 독자는 8~13장을, 치료 응용을 평가하려는 독자는 25장과 38장을 먼저 읽어도 좋다.

본문에는 두 가지 장치가 있다. 첫째, **근거 표지**다. 문장 끝의 **동물 세포 임상시험** 같은 표시는 그 문장의 근거가 어떤 설계의 연구인지 알려 준다. **고찰**은 원저가 아니라 고찰·메타분석에 기댄 서술이라는 뜻이므로, 그 주장을 인용할 때는 원저를 다시 확인해야 한다.

둘째, **「판정」 표**다. 절이 끝날 때마다 그 절의 핵심 주장을 근거·설계·사람 적용 가능성·주의로 나누어 적었다. 특히 “사람 적용” 칸을 눈여겨보기 바란다. 이 책에서 다루는 결과의 대다수는 “직접 근거 없음”이다. 그것은 연구가 부실하다는 뜻이 아니라, 아직 그 단계에 이르지 않았다는 사실의 기록이다.

관찰연구를 인용한 곳에는 보정한 변수와 잔여 교란 가능성을 같은 문단에 적고, 인과를 단정하는 표현을 쓰지 않았다. 동물 실험 결과에는 종과 조작 조건을 함께 적었다. 이런 표기가 번거로워 보일 수 있으나, 광유전학처럼 전임상 결과가 빠르게 쌓이고 대중 보도가 앞서가는 분야에서는 이 구분이 교재의 핵심 기능이다.

장 요약

- 광유전학은 유전적 표적화·밀리초 시간 해상도·가역성을 **동시에** 만족하는 첫 수단이다. 전기자극은 표적화를, 약물은 시간 해상도를, 병변·녹아웃은 가역성을 충족하지 못한다.
- 분자적 기초는 신경과학 밖에서 왔다. 1971년 박테리오파지, 2002·2003년 채널로돕신의 특성 규명이 그것이다. 채널로돕신이 결정적이었던 이유는 **단일 유전자이고, 척추동물 세포에 이미 있는 레티날만으로 작동하며, 펌프가 아닌 채널이어서 전류가 크다**는 세 가지다.
- 2005년 포유류 뉴런 적용이 분기점이 되었다. 그 이전 방식들도 작동했으나 다중 유전자 요건과 느린 반응 때문에 채택되지 못했다. 도구의 채택을 결정한 것은 작동 여부가 아니라 사용 조건이었다.
- 2005~2012년 사이에 억제 도구, 투영 특이적 자극, 자유 행동 동물 조작, 신호전달 제어가 차례로 더해져 분야의 기본 구성이 완성되었다.
- 확립된 것과 확립되지 않은 것을 구분해야 한다. 도구의 작동과 회로 수준의 인과 입증은 동물·세포에서 폭넓게 확립되었다. 반면 **사람에 대한 치료 효능은 망막 변성 한 적응증에서, 소표본·무대조군 단계로만** 보고되어 있다.

토론과 탐구

1. 2005년 보이든 등의 논문은 배양 뉴런에서의 결과였다. 이 결과만으로 “자유 행동 동물의 행동을 제어할 수 있다”고 추론할 수 없는 이유를 세 가지 이상 들어 보라.
2. 표 1-1에서 광유전학의 한계로 “유전자 전달 필요”와 “빛 전달 범위 제한”을 들었다. 두 한계는 사람 치료에서 각각 어떤 구체적 장벽으로 나타나는가. 25장을 읽기 전에 예측해 보고, 읽은 뒤 비교해 보라.
3. 어떤 기술이 “작동하는데도 채택되지 않는” 경우를 광유전학사 밖에서 하나 찾아, 채택을 막은 조건이 무엇이었는지 분석해 보라.
4. 이 책의 데이터베이스는 PMC 오픈액세스 논문만 담고 있어 1971년과 2003년의 핵심 논문이 빠져 있다. 이런 수집 편향이 문헌 계량 결과(그림 1-2)를 어느 방향으로 왜곡하는가.
5. 크릭의 1979년 제안과 2005년의 구현 사이에는 26년의 간격이 있다. 이 간격을 “아이디어가 기술을 기다린 시간”으로 보는 해석과 “서로 무관한 두 연구 전통이 우연히 만난 것”으로 보는 해석 중 어느 쪽이 더 타당한가. 2장을 읽은 뒤 다시 답해 보라.

다음 장 예고

2장에서는 채널로돕신이 빛을 받아 이온을 통과시키는 과정을 분자 수준에서 본다. 7개의 막관통 나선이 만드는 통로, 그 안의 레티날 발색단, 광자 흡수 뒤의 상태 전이(광주기), 그리고 어떤 아미노산 잔기가 이온 선택성과 흡수 파장을 정하는지를 다룬다. 이 구조 정보가 3·4장의 변이체 설계로 직접 이어진다.

이 장의 참고문헌

1. Duan, X., Zhu, M., & Gao, S. (2025). Two Decades of Optogenetic Tools: A Retrospective and a Look Ahead. *Advanced genetics* (Hoboken, N.J.), 6(3), e00021. <https://doi.org/10.1002/ggn2.202500021>
2. Oesterhelt, D., & Stoekenius, W. (1971). Rhodopsin-like protein from the purple membrane of *Halobacterium halobium*. *Nature: New biology*, 233(39), 149-152. <https://doi.org/10.1038/newbio233149a0>
3. Josselyn, S. A. (2018). The past, present and future of light-gated ion channels and optogenetics. *eLife*, 7, e42367. <https://doi.org/10.7554/elife.42367>
4. Nagel, G., Ollig, D., Fuhrmann, M., Kateriya, S., Musti, A. M., Bamberg, E., & Hegemann, P. (2002). Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science* (New York, N.Y.), 296(5577), 2395-2398. <https://doi.org/10.1126/science.1072068>
5. Nagel, G., Szellas, T., Huhn, W., Kateriya, S., Adeishvili, N., Berthold, P., Ollig, D., Hegemann, P., & Bamberg, E. (2003). Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), 13940-13945. <https://doi.org/10.1073/pnas.1936192100>
6. Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., & Deisseroth, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature neuroscience*, 8(9), 1263-1268. <https://doi.org/10.1038/nn1525>
7. Bi, A., Cui, J., Ma, Y. P., Olshevskaya, E., Pu, M., Dizhoor, A. M., & Pan, Z. H. (2006). Ectopic expression of a microbial-type rhodopsin restores visual responses in mice with photoreceptor degeneration. *Neuron*, 50(1), 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.02.026>
8. Zemelman, B. V., Lee, G. A., Ng, M., & Miesenböck, G. (2002). Selective photostimulation of genetically chARGed neurons. *Neuron*, 33(1), 15-22. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00574-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00574-8)
9. Zhang, F., Wang, L. P., Brauner, M., Liewald, J. F., Kay, K., Watzke, N., Wood, P. G., Bamberg, E., Nagel, G., Gottschalk, A., & Deisseroth, K. (2007). Multimodal fast optical interrogation of neural circuitry. *Nature*, 446(7136), 633-639. <https://doi.org/10.1038/nature05744>
10. Chow, B. Y., Han, X., Dobry, A. S., Qian, X., Chuong, A. S., Li, M., Henninger, M. A., Belfort, G. M., Lin, Y., Monahan, P. E., & Boyden, E. S. (2010). High-performance genetically targetable optical neural silencing by light-driven proton pumps. *Nature*, 463(7277), 98-102. <https://doi.org/10.1038/nature08652>
11. Han, X., & Boyden, E. S. (2007). Multiple-color optical activation, silencing, and desynchronization of neural activity, with single-spike temporal resolution. *PloS one*, 2(3), e299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000299>
12. Petreanu, L., Huber, D., Sobczyk, A., & Svoboda, K. (2007). Channelrhodopsin-2-assisted circuit mapping of long-range callosal projections. *Nature neuroscience*, 10(5), 663-668. <https://doi.org/10.1038/nn1891>
13. Adamantidis, A. R., Zhang, F., Aravanis, A. M., Deisseroth, K., & de Lecea, L. (2007). Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 450(7168), 420-424. <https://doi.org/10.1038/nature06310>
14. Gradinaru, V., Mogri, M., Thompson, K. R., Henderson, J. M., & Deisseroth, K. (2009). Optical deconstruction of parkinsonian neural circuitry. *Science* (New York, N.Y.), 324(5925), 354-359. <https://doi.org/10.1126/science.1167093>
15. Airan, R. D., Thompson, K. R., Fenno, L. E., Bernstein, H., & Deisseroth, K. (2009). Temporally precise in vivo control of intracellular signalling. *Nature*, 458(7241), 1025-1029. <https://doi.org/10.1038/nature07926>
16. Berndt, A., Yizhar, O., Gunaydin, L. A., Hegemann, P., & Deisseroth, K. (2009). Bi-stable neural state switches. *Nature neuroscience*, 12(2), 229-234. <https://doi.org/10.1038/nn.2247>

17. Tye, K. M., Prakash, R., Kim, S. Y., Fenno, L. E., Grosenick, L., Zarabi, H., Thompson, K. R., Gradinaru, V., Ramakrishnan, C., & Deisseroth, K. (2011). Amygdala circuitry mediating reversible and bidirectional control of anxiety. *Nature*, 471(7338), 358-362. <https://doi.org/10.1038/nature09820>
18. Liu, X., Ramirez, S., Pang, P. T., Puryear, C. B., Govindarajan, A., Deisseroth, K., & Tonegawa, S. (2012). Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, 484(7394), 381-385. <https://doi.org/10.1038/nature11028>
19. Sahel, J. A., Boulanger-Scemama, E., Pagot, C., Arleo, A., Galluppi, F., Martel, J. N., Esposti, S. D., Delaux, A., de Saint Aubert, J. B., de Montleau, C., Gutman, E., Audo, I., Duebel, J., Picaud, S., Dalkara, D., Blouin, L., Tael, M., & Roska, B. (2021). Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nature medicine*, 27(7), 1223-1229. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01351-4>
20. Lam, B. L., Zak, V., Gonzalez, V. H., Gregori, N. Z., Chavala, S. H., Batabyal, S., Carlson, M., Kim, S., Ayyagari, A., Chang, J., Lane, H., Choudry, N., Koester, J., Von Tress, M., Piltz-Seymour, J., Sharif, N. A., Tsang, S. H., Mahajan, V. B., Boyer, D. S., . . . Mohanty, S. K. (2025). Safety and efficacy of MCO-010 optogenetic therapy in patients with Stargardt disease in USA (STARLIGHT): an open-label multi-center Ph2 trial. *EClinicalMedicine*, 87, 103430. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2025.103430>
21. Bunnell, B., López, F. J., Yuan, D., Robinson, M. R., Duncan, J. L., & Birch, D. G. (2026). Phase I/IIa Study of an Intravitreal Optogenetic Therapy (AGN-151597) in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology science*, 6(9), 101323. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2026.101323>
22. Mohanty, S. K., Mahapatra, S., Batabyal, S., Carlson, M., Kanungo, G., Ayyagari, A., Tchedre, K., Franco, J. A., Singer, M., Barone, S. B., Chavala, S., & Mahajan, V. B. (2025). A synthetic opsin restores vision in patients with severe retinal degeneration. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 33(5), 2279-2290. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.03.031>

02

미생물 로돕신의 구조와 광화학

이 장의 학습 목표

- 미생물 로돕신의 7-TM 골격과 레티날 발색단의 결합 방식을 설명하고, 펌프·양이온 채널·음이온 채널이 같은 골격 위에서 어떻게 다른 기능을 내는지 구별할 수 있다.
- 광이성질화에서 전도 상태를 거쳐 암상태로 돌아가는 광주기의 단계를 순서대로 기술하고, 각 단계의 시간 규모가 도구의 동역학 상수로 나타나는 과정을 설명할 수 있다.
- 이온 선택성이 통로의 어느 구간에서 결정되는지 구조 근거로 제시하고, 잔기 치환이 선택성을 바꾸는 논리를 설명할 수 있다.
- 흡수 파장이 레티날 주머니의 전하 분포와 시프 염기 짝이온의 양성자화 상태에 의해 정해지는 기전을 설명할 수 있다.
- 구조 정보가 변이체 설계로 이어지는 경로를 평가하고, 구조만으로는 예측되지 않는 성능 요소를 지적할 수 있다.

핵심 용어 7-TM 골격 · 레티날 발색단 · 시프 염기 · 짝이온 · 광주기 · 전도 상태 · DC 게이트 · 선택성 필터 · 색조정 · 구조 기반 설계

광유전학 도구의 성능은 분자의 모양에서 나온다. 어떤 파장의 빛에 반응하는가, 광자 하나로 몇 개의 이온을 옮기는가, 빛을 끄면 몇 밀리초 안에 닫히는가 — 이 세 가지는 모두 단백질 내부의 특정 구간이 결정한다. 3장과 4장에서 다룰 변이체들은 예외 없이 이 구간을 건드려 만든 것이다. 따라서 변이체를 외우기보다 어떤 구간이 어떤 성능을 쥐고 있는지 먼저 아는 편이 쓸모가 있다.

이 장은 미생물 로돕신의 구조와 광화학을 그 목적에 맞춰 정리한다. 먼저 모든 미생물 로돕신이 공유하는 7개 막관통 나선과 레티날 발색단을 본다. 다음으로 광자를 흡수한 뒤 분자가 거치는 상태 전이, 곧 광주기를 본다. 이어 이온 선택성과 흡수 파장이라는 두 가지 성능 축이 각각 어느 구조 요소에 달려 있는지 본다. 마지막으로 이 정보가 실제 변이체 설계로 이어진 경로와, 구조만으로는 예측되지 않는 것들을 정리한다.

구조생물학의 세부로 들어가지 않는다. 이 장의 기준은 하나다. 그 구조 사실이 도구의 성능 수치를 설명하는가.

1. 7-TM 골격과 레티날 발색단

미생물 로돕신과 동물 옵신은 계통이 다르지만 공통 골격을 갖는다. 둘 다 7개의 막관통 나선으로 이루어진 옵신 부분과 거기에 공유결합한 레티날 발색단으로 구성된다 **세포** ¹. 차이는 효과기에 있다. 동물 옵신은 G단백질을 거쳐 신호를 전달하고, 미생물 로돕신은 그 자체가 막을 가로지르는 전류를 만든다 **세포** ². 이 차이가 5장에서 다룰 신호 제어 도구와 이 책 3·4장의 이온 제어 도구를 갈라놓는다.

채널로돕신의 전체 길이는 약 750개 아미노산이고, 그중 N말단의 7-TM 영역만으로 채널 기능이 성립한다 **세포** ³. C말단의 세포내 영역은 기능에 필수적이지 않다. 실험용 구조체가 대부분 C말단을 잘라 낸 형태인 이유가 여기 있다.

구조 규명의 순서는 도구 개발의 순서와 겹친다. 2012년 첫 양이온 채널로돕신 구조가 나오기 전에는 6 Å 수준의 전자현미경 상에서 나선 배열만 보였고, 아미노산의 위치나 통로의 기하학은 알 수 없었다 **세포** ³. 그 뒤 키메라 채널로돕신이 2.3 Å 해상도로 결정되었고⁴, 적색이동 채널로돕신 Chrimson이 2.6 Å⁵, 자연 음이온 채널로돕신 GtACR1이 2.9 Å², 칼륨 선택성 채널로돕신 HcKCR1·HcKCR2가 2.5~2.7 Å 해상도로 결정되었다 **세포** ¹. 즉 흥분성 도구·억제성 도구·파장 확장 도구의 구조 근거가 모두 2012년 이후 10년 사이에 마련되었다.

그림 2-1에서 보듯 이 골격에는 기능과 직결된 자리가 몇 군데 정해져 있다. 레티날이 공유결합하는 리신 잔기, 그 결합에서 생기는 시프 염기와 바로 옆의 짝이온, 그리고 세포외·세포내 양쪽으로 열리는 통로의 입구다. 뒤의 세 절에서 다룰 광주기·이온 선택성·흡수 파장은 각각 이 자리들 가운데 어디가 바뀌는지로 거의 설명된다.

골격이 같으면서 기능이 다른 예는 펌프에서도 나온다. 아스가르드 고세균에서 발견된 쉬조로돕신은 양성자를 세포 안쪽으로 퍼내는 펌프이며, 전체 구조는 박테리오프로돕신을 닮았으나 막관통 나선의 세포질 쪽 부분이 짧아 양성자 수용체 잔기가 세포질에 가깝게 놓인다 **세포** ⁶. 1971년 처음 보고된 박테리오프로돕신⁷과 같은 골격에서 수송 방향이 뒤집힌 셈이다. 발색단 주머니를 인공 레티날 유도체로 바꾸어 성질을 조사하는 접근도 쓰인다 **세포** ⁸.

왜 키메라로 구조를 풀었나

막단백질은 발현·정제·결정화가 어렵다. 처음 고해상도로 풀린 채널로돕신 구조는 ChR1과 ChR2의 조각을 이어 붙인 키메라(C1C2)였다. 안정성이 높은 조각을 골라 결정화 가능성을 올린 결과다. 따라서 그 구조를 ChR2 자체의 구조로 그대로 읽을 때는 주의가 필요하다.

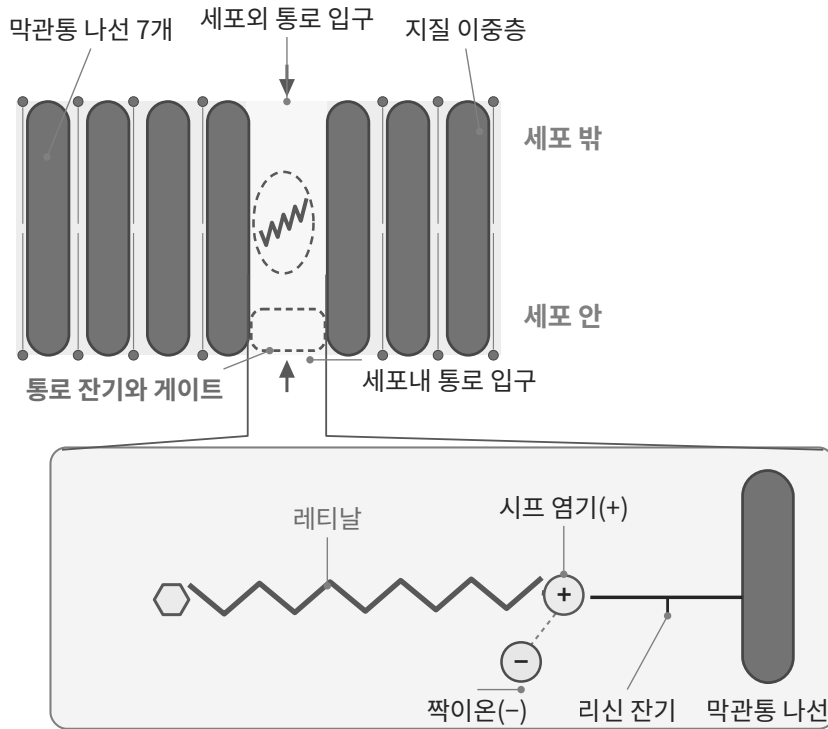


그림 2-1 미생물 로돕신의 7-TM 골격과 레티날 결합 자리 7개 막관통 나선의 배치, 레티날이 공유결합하는 리신 잔기, 시프 염기와 짝이온의 위치, 세포외·세포내 통로 입구를 막 단면으로 나타낸다. 같은 골격이 펌프·양이온 채널·음이온 채널로 분화하는 지점을 표시한다(모식도)

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
미생물 로돕신과 동물 옵신은 7-TM 골격과 레티날 발색단을 공유하되 효과가 다르다	1, 2	구조생물학(정제 단백질·세포 발현)	해당 없음	분자 수준 사실. 세포 안에서의 거동은 발현량·막 표적화에 좌우된다(8장)
채널로돕신의 N말단 7-TM 영역만으로 채널 기능이 성립한다	3	세포 발현·전기생리	해당 없음	전체 길이 단백질의 생리적 역할은 별개 문제다
쉬조로돕신은 박테리오프토티신과 닮은 골격으로 양성자를 안쪽으로 퍼낸다	6	X선 결정학	해당 없음	신경 도구로 검증된 바 없다

2. 광주기와 중간체

빛을 받은 로돕신은 하나의 반응 고리를 돈다. 레티날이 이성질화하고, 단백질이 몇 단계의 중간체를 거치며, 전도 상태가 열리고 닫힌 뒤 암상태로 돌아간다. 각 단계의 시간 상수가 곧 도구의 반응 지연과 종료 속도로 나타난다.

첫 단계는 극단적으로 빠르다. *Chlamydomonas augustae* 채널로돕신-1에서 펨토초 적외 분광으로 측정한 결과, all-trans에서 13-cis로의 광이성질화 생성물을 가리키는 1193 cm^{-1} 띠가 시간 분해 한계인 0.3 ps 안에 나타났고, 광이성질화 수율은 $60 \pm 6\%$ 였다 **세포 9**. 같은 연구는 $0.55 \pm 0.05\text{ ps}$ 와 $6 \pm 1\text{ ps}$ 의 추가 시간 상수를 냉각 및 역반응 경로로 해석했다. ChR2에서는 첫 광생성물 형성의 시간 상수가 400 fs 로 보고되어 있다 **세포 9**.

채널이 열리는 단계는 발색단의 양성자 상태 변화와 묶여 있다. 박테리�로돕신을 닮은 채널로돕신 계열(BCCR)에서 단일 회전 조건으로 측정한 결과, 채널 개방에 앞서 원자의 영역을 흡수하는 초기 중간체가 나타났고, 이 상태는 시프 염기가 탈양성자화된 M1 상태에서 양이온 통과를 가능하게 했다 **세포 10**. M1은 이어 약 400 nm 를 흡수하는 M2 상태로 전환되었다. 같은 연구는 개방 과정이 박테리�로돕신의 양성자 공여체 위치에 해당하는 Asp116에서 다른 잔기로 양성자가 옮겨 가는 사건을 포함한다고 보고했다¹⁰.

광주기가 단순한 고리 하나가 아니라는 점도 중요하다. 전기생리, 시간 분해 FTIR, 라만 분광 결과를 종합하면 ChR2는 두 개의 열린 상태와 두 개의 닫힌 상태를 갖는 분기형 광주기로 기술된다 **교할 11**. 이 분기 구조는 뒤에 3장에서 다룰 탈민감 현상, 곧 지속 조명 중에 광전류가 정상 상태로 떨어지는 현상의 분자적 배경이다.

그림 2-2는 이 단계들을 시간 축에 올려 놓은 것이다. 실험자가 다루는 시간 규모와 분자 내부의 시간 규모가 얼마나 어긋나는지가 한눈에 드러난다. 레티날 이성질화는 펨토초, 중간체 전이는 마이크로초에서 밀리초, 전도 상태의 수명은 밀리초에서 길면 분 단위다. 광자극 펄스폭을 1 ms 로 주든 10 ms 로 주든 이성질화 단계는 이미 끝나 있으므로, 펄스폭을 바꿔 조절되는 것은 광주기를 도는 분자의 수와 전도 상태에 머무는 분자의 비율이다.

광주기의 속도는 환경 조건에도 의존한다. 남극해에서 분리한 해양 미생물 로돕신의 양성자 수송 활성은 온도에 따라 달라졌고 **세포 12**, 극한 환경에서 안정성이 특히 높은 로돕신도 보고되었다 **세포 13**. 실험실 온도와 생체 뇌 온도가 다르면 같은 분자의 동역학 상수도 달라진다는 뜻이다. 9장에서 다룰 조사량과 온도 상승 문제가 도구 성능과 맞물리는 지점이다.

광주기 상태의 이름

박테리�로돕신 계열에서는 K·L·M·N·O처럼 중간체를 알파벳으로 부르고, 채널로돕신에서는 흡수 최대 파장을 붙여 P500·P390·P520·P480처럼 부르는 관행이 있다. 같은 분자를 다른 논문에서도 표기가 엇갈리므로, 수치를 인용할 때는 어느 표기 체계인지 확인해야 한다.

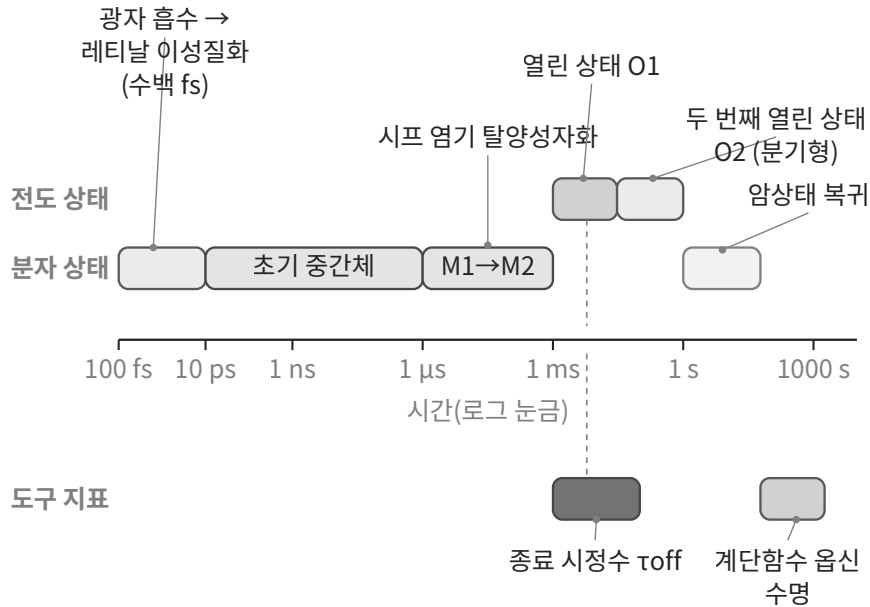


그림 2-2 광주기의 상태 전이와 시간 규모 광자 흡수에서 레티날 이성질화(수백 fs), 중간체 전이(μs ~ ms), 전도 상태의 개방과 폐쇄, 암상태 복귀까지를 시간 축 위에 배열한다. 전도 상태의 수명이 도구의 종료 시정수와 어떻게 대응하는지, 분기형 광주기에서 두 개의 열린 상태가 어디에 놓이는지 표시한다(모식도)

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
레티날 광이성질화는 1 ps 이내에 완료되고 수율은 약 60 %다	⁹	펄스초 적외 분광(정제 단백질)	해당 없음	CaChR1에서 측정된 값이며 분자마다 다르다
채널 개방에 앞서 시프 염기가 탈양성자화된 M1 중간체가 나타난다	¹⁰	전이 흡광·단일 회전 광전류	해당 없음	BCCR 계열에서 확인된 것으로, 모든 채널로돕신에 일반화할 수 없다
ChR2의 광주기는 두 개의 열린 상태를 갖는 분기형이다	¹¹	고찰(전기생리·분광 결과 종합)	해당 없음	모형 수준의 종합이며 단일 실험의 직접 측정이 아니다

3. 이온 선택성을 결정하는 통로 구조

같은 7-TM 골격이 양이온을 통과시키기도 하고 음이온을 통과시키기도 한다. 이 차이가 어디서 생기는지는 구조가 풀리면서 상당히 구체적으로 밝혀졌다.

가장 분명한 사례는 칼륨 선택성이다. 빛으로 열리는 자연 칼륨 채널이 2022년 보고되면서¹⁴ 이 문제가 구조생물학의 과제로 올라왔다. 전압·리간드 의존성 칼륨 채널은 네 겹 대칭의 선택성 필터로 칼륨을 고르지만, HcKCR1·HcKCR2는 그런 필터 없이 칼륨을 고른다. 저온전자현미경 구조는 각 단량체의 세포외 전정에 있는 세 잔기가 유연한 비대칭 선택성 문을 만들고, 탈수화 경로는 세포 안쪽으로 따로 뻗어 있음을 보였다 **세포 1**. 선택과 탈수화를 한 자리에서 함께 처리하는 전통적 칼륨 채널과 다른 방식이다.

같은 생물에서 온 두 유사체를 비교하면 결정 자리가 더 좁혀진다. *Hyphochytrium catenoides*의 HcKCR1과 HcCCR은 서열이 매우 유사하지만 Na^+/K^+ 투과성 비가 100배 이상 차이 난다. 펩티디스크에 넣은 두 채널의 구조와 잔기 치환 실험은 선택성이 통로의 두 지점에서 결정된다고 보고했다. 세포내 구간의 Leu69/Phe69·Ile73/Ser73·Asp116과 세포외 구간의 방향족 잔기 다발, 특히 Trp102와 Tyr222다 **세포 15**. 두 필터가 채널 개방을 담당하는 광활성 자리의 양쪽에 놓여 있다는 점이 구조적 특징이다.

음이온 선택성은 또 다른 경로로 만들어진다. 2015년 크립토피타 조류에서 자연 음이온 채널로돕신이 보고된 뒤¹⁶, GtACR1의 구조가 세포외 영역·레티날 주머니·시프 염기 영역·음이온 통과 경로에 걸친 특이한 구조 요소를 드러냈다 **세포 2**. 자연 음이온 채널의 결정 구조는 다른 종에서도 보고되었다 **세포 17**. 자연 음이온 채널이 알려지기 전에는 양이온 채널로돕신의 통로 잔기를 치환해 염소 전도성으로 바꾸는 공학적 접근이 쓰였다^{18,19} **세포**. 주목할 점은 그 변환에서 ChR2의 Glu90 같은 잔기를 중성·염기성 잔기로 치환해야 했는데, 자연 음이온 채널에서는 그 위치가 오히려 보존되어 있다는 사실이다 **세포 20**. 인공 변이로 얻은 음이온 전도와 자연 음이온 채널의 전도가 같은 기전이 아니라는 뜻이다.

양이온 채널의 선택성 문제는 억제제가 아니라 부작용에서 드러난다. 많은 채널로돕신은 양성자를 통과시키며, 광전류가 큰 CheRiff를 활성화하면 뉴런이 산성화되고 그 속도는 세포체보다 수상돌기에서 빨랐다 **세포 21**. HEK 세포 단층에 패턴 광자극을 준 실험은 이 산성화가 다른 전압 의존성 채널이 아니라 옅신 자체를 통한 양성자 수송에서 왔음을 확인했다²¹. 선택성이 느슨하다는 구조적 사실이 실험 해석의 교란으로 이어지는 전형적 예다.

선택성과 성능은 다른 축이다

“칼륨을 고른다”가 곧 “잘 억제한다”는 아니다. 선택성이 시간에 따라 흔들리면 억제 도구가 흥분 도구로 돌변할 수 있다. 이 문제는 4장에서 다룬다.

표 2-1 구조로 풀린 미생물 로돕신과 그 구조가 설명한 성능 요소

분자	기능	해상도	구조가 설명한 것	근거
C1C2(키메라 ChR)	양이온 채널	2.3 Å	7-TM 통로 기하, 아미노산 배치	4, 3
Chrimson	적색이동 양이온 채널	2.6 Å	시프 염기 짝이온의 양성자화, 주머니의 극성·강직성	5
GtACR1	음이온 채널	2.9 Å	음이온 통과 경로, 시프 염기 영역 구조	2
HcKCR1·HcKCR2	칼륨 선택성 채널	2.5~2.7 Å	비대칭 선택성 문, 탈수화 경로, 레티날 회전과 스펙트럼 차이	1
HcKCR1 대 HcCCR	K ⁺ 대 Na ⁺ 선택	저온전자현미경	선택성을 정하는 두 지점의 잔기	15
쉬조로돕신	내향 양성자 펌프	X선 결정학	짧은 세포질 쪽 나선, 수용체 잔기 위치	6

판정

주장	근거	설계	사람 적용	주의
칼륨 선택성은 전통적 네 겹 대칭 필터 없이 비대칭 문으로 달성된다	1	저온전자현미경·전기생리	해당 없음	두 KCR에서 밝혀진 기전이며 계열 전체로의 일반화는 미확립
K ⁺ 대 Na ⁺ 선택성은 통로의 두 지점에서 결정된다	15	구조 + 잔기 치환	해당 없음	치환 실험은 이중 발현계에서 수행되었다
많은 채널로돕신은 양성자를 통과시켜 뉴런을 산성화한다	21	배양 뉴런·HEK 세포	직접 근거 없음	산성화 정도는 발현량과 조사 조건에 따라 달라진다

4. 파장 선택성의 분자적 기원

같은 레티날 하나가 자외선에서 적색에 이르는 서로 다른 흡수 최대를 만든다. 로돕신 전체로 보면 300~700 nm에 걸치며, 발색단의 양성자화 상태와 주변 단백질 환경의 전하·극성·방향족 잔기 배치가 색조정의 핵심이다 [교표 22](#). 계산 모형으로 하전·극성 잔기의 정전기 효과만 따로 떼어 첫 흡수대의 최대 파장 변화를 평가한 연구도 있다²³.

구체적 기전은 Chrimson 구조에서 가장 명확히 제시되었다. Chlamydomonas noctigama에서 온 이 분자는 당시 가장 적색이동한 채널로돕신이었고, 구조는 레티날 결합 주머니가 원핵 양성자 펌프를 닮았으면서 이온 통과 구멍은 다른 채널로돕신과 비슷하다는 혼합적 성격을 보였다 [세포 5](#). 적색 감수성의 원인으로

지목된 것은 두 가지였다. 레티날 시프 염기의 짝이온이 양성자화되어 있다는 점, 그리고 레티날 주머니의 극성 잔기 분포와 주머니의 강직성이다⁵.

같은 구조 정보가 곧바로 설계로 이어졌다. 연구진은 이 기전에 근거해 ChromsonSA를 만들어 최대 활성 파장을 605 nm 너머로 더 밀어냈고, 닫힘 동역학도 함께 빨라졌다 **세포** ⁵. 그림 2-3에서 보듯 적색이동은 파장 축만 움직이는 것이 아니라 동역학 축도 함께 건드린다.

주머니의 기하가 스펙트럼을 정한다는 점은 칼륨 채널로돕신에서도 확인되었다. HcKCR1과 HcKCR2의 스펙트럼 차이는 레티날을 회전시키는 결합 주머니 구조의 차이로 설명되었다 **세포** ¹. 한편 발색단 자체를 바꾸는 접근도 가능하다. 적색이동하는 레티날 유사체로 재구성한 미생물 로돕신은 근적외 영역에서 강한 pH 의존 형광을 보였고 **세포** ²⁴, 무척추동물 쌍안정 오피신은 all-trans 6.11 레티날 유사체로 활성화되었다 **세포** ²⁵. 자연에서 적색이동 로돕신을 찾는 데 기계학습 기반 실험 설계를 쓴 사례도 보고되었다²⁶.

파장 확장의 상한은 아직 열려 있다. 로돕신 영역과 베스트로핀 영역이 융합된 베스트로돕신은 최대 흡수 파장이 661 nm로 보고되었고, 미생물 로돕신으로는 드물게 all-trans에서 11-cis로의 광전환을 보였다 **고찰** ²⁷. 다만 이런 분자가 신경 도구로 쓸 만한 광전류와 동역학을 갖는지는 별개 문제다.

짝이온의 양성자화가 왜 적색이동을 낳는가

시프 염기는 양전하를 띠고, 가까이 있는 음전하(짝이온)가 그 전하를 안정화한다. 짝이온이 양성자를 받아 중성이 되면 안정화가 약해지고 들뜬 상태와 바닥 상태의 에너지 차가 줄어든다. 에너지 차가 줄면 더 긴 파장의 빛을 흡수한다.

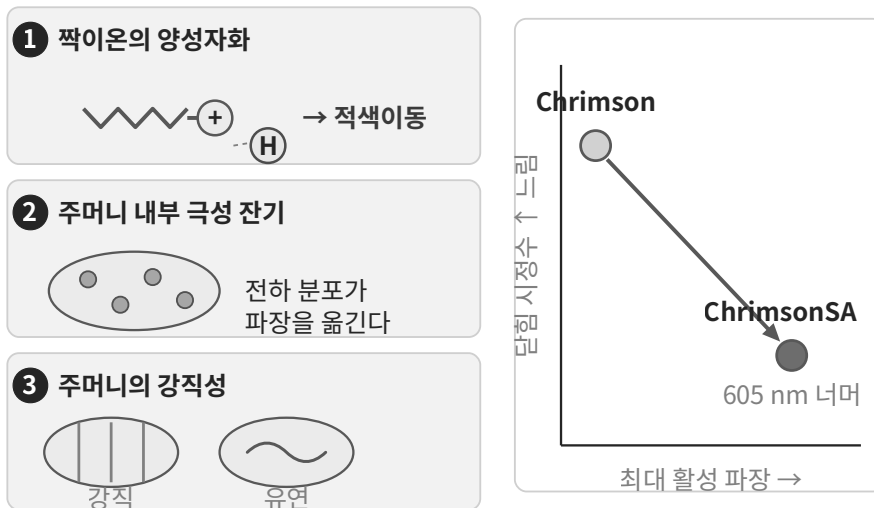


그림 2-3 흡수 파장을 정하는 세 요소와 적색이동의 구조적 경로 레티날 시프 염기와 짝이온의 양성자화 상태, 주머니 내부 극성 잔기의 배치, 주머니의 강직성을 각각 도식으로 보이고, Chrimson에서 ChrimsonSA로의 변이가 파장 축과 닫힘 속도 축을 동시에 움직이는 양상을 함께 나타낸다(모식도)

판정

주장	근거	설계	사람 적용	주의
Chrimson의 적색 감수성은 짝이온 양성자화와 레티날 주머니의 극성·강직성에서 온다	5	결정 구조 + 변이 분석	해당 없음	구조-기능 상관이며 단일 요인의 인과 기여를 분리하지는 않았다
구조 정보로 설계한 ChrimsonSA는 최대 활성 파장을 605 nm 너머로 옮겼다	5	세포 발현·전기생리	해당 없음	파장 이동과 함께 다른 성능 축이 변한다(3장)
같은 레티날이 300~700 nm의 흡수 최대를 낼 수 있다	22	고찰	해당 없음	개별 분자의 값은 원저에서 확인해야 한다

5. 구조 기반 변이체 설계의 원리와 한계

구조에서 설계로 가는 경로는 몇 가지 유형으로 정리된다. 첫째, 발색단 주변의 전하 환경을 바꿔 파장을 옮긴다. Chrimson에서 ChrimsonSA로의 경로가 그 예다⁵. 둘째, 광주기의 특정 전이를 느리게 하거나 빠르게 해 전도 상태의 수명을 조절한다. Chr2의 D156과 C128이 물 분자를 매개로 결합해 레티날 시프 염기와 직접 상호작용하는 이른바 DC 게이트가 그 표적이고, 이 두 자리의 변이는 닫힘 동역학을 크게 늦춘다 **세포** 28. 셋째, 통로의 선택성 필터 잔기를 바꿔 통과 이온을 바꾼다. KCR에서 선택성을 정하는 두 지점의 치환¹⁵과 KALI 계열 변이체 설계¹가 그 예다.

구조 기반 설계가 늘 통하지는 않는다. 세 가지 한계를 분명히 해 둘 필요가 있다.

첫째, 구조는 정적인 한 장면이고 성능은 동역학이다. DC 게이트 변이체 중 D156H를 가진 것들은 조명을 끈 뒤에 꼬리전류가 흐르는데, 비정상 잡음 해석 결과 그 단일 채널 전류 크기가 피크 전류와 같은 범위였다 **세포** 28. 조명 종료 시점에 일부 분자가 다시 열린다는 뜻이다. 결정 구조만 보고는 예상할 수 없는 거동이다.

둘째, 구조가 설명하는 것은 분자의 성질이고, 실험에서 측정되는 것은 세포의 반응이다. 같은 분자라도 막 표적화 효율, 발현량, 세포 구획별 분포에 따라 결과가 달라진다. GtACR는 단일 채널 전도도와 광자-이온 화학량론이 유리하지만 포유류 세포에서 막 표적화가 나쁘다는 점이 오랫동안 걸림돌이었다 **세포** 29. 이 문제는 구조가 아니라 표적화 서열로 풀렸다.

셋째, 성능 축들은 독립적이지 않다. 적색이동 변이는 닫힘 속도를 함께 바꾸고⁵, 양성자 투과성을 줄이려는 설계는 광전류 크기와 맞물린다²¹. 3장에서 다룰 “광전류-속도-파장-탈민감”의 사중 트레이드오프는 구조 수준에서 이미 예고되어 있다.

DC 게이트

D156과 C128을 가리키는 이름이다. 이 자리를 바꾸면 전도 상태 P520의 쇠퇴가 느려져 광자 하나로 오래 열려 있는 분자가 된다. 3장의 계단함수 옵션이 여기서 나온다.

이 한계들을 고려하면 구조 정보의 쓸모는 분명해진다. 구조는 어떤 자리를 건드려 볼지 후보를 좁혀 주지만, 그 변이가 쓸 만한 도구인지는 전기생리와 생체 검증으로만 정해진다. 7장에서 다룰 지향진화와 기계학습 설계가 구조 기반 설계와 병행되는 이유가 여기 있다.

판정

주장	근거	설계	사람 적용	주의
DC 게이트(D156·C128) 변이는 전도 상태의 쇠퇴를 늦춘다	28	패치 클램프(세포 발현)	해당 없음	쌍안정화와 함께 꼬리전류 같은 부작용이 생긴다
D156H 계열에서 조명 종료 뒤 꼬리전류가 흐른다	28	정상·비정상 잡음 해석	해당 없음	측정은 세포 부착 패치 조건이며 적응·탈민감 오염이 있다
구조가 유리해도 막 표적화가 나쁘면 도구로 쓰기 어렵다	29	배양 뉴런·생체 생쥐	직접 근거 없음	표적화 개선은 분자 설계와 별개의 공학 문제다

장 요약

- 미생물 로돕신은 7개 막관통 나선과 레티날 발색단이라는 공통 골격 위에서 펌프·양이온 채널·음이온 채널·칼륨 선택성 채널로 분화한다. 채널로돕신의 경우 N말단 7-TM 영역만으로 채널 기능이 성립한다.
- 광주기의 단계가 도구의 시간 특성을 정한다. 레티날 이성질화는 1 ps 이내에 끝나고, 채널 개방은 시프 염기의 탈양성자화를 거치며, 전도 상태의 수명이 종료 시정수로 나타난다. ChR2의 광주기는 두 개의 열린 상태를 갖는 분기형으로 기술된다.
- 이온 선택성은 통로의 특정 구간에서 결정된다. 칼륨 선택성은 전통적 대칭 필터가 아니라 비대칭 문으로 달성되고, K^+ 대 Na^+ 선택은 통로 양쪽 두 지점의 잔기가 정한다. 양이온 채널의 느슨한 양성자 선택성은 세포 산성화라는 교란으로 나타난다.
- 흡수 파장은 시프 염기 짝이온의 양성자화 상태와 레티날 주머니의 전하·극성·강직성이 정한다. 이 기전에 근거한 설계로 최대 활성 파장을 605 nm 너머로 옮긴 사례가 있다.
- 확립되지 않은 것도 분명하다. 구조는 후보 자리를 좁혀 줄 뿐이고, 변이가 쓸 만한 도구인지는 전기생리·생체 검증으로만 정해진다. 꼬리전류처럼 구조로 예측되지 않는 거동이 있고, 막 표적화는 구조와 별개의 공학 문제다. 이 장의 모든 근거는 정제 단백질과 이중 발현계에서 나온 것으로, 사람에 대한 직접 근거가 아니다.

토론과 탐구

1. HcKCR1과 HcCCR은 서열이 매우 유사한데도 Na^+/K^+ 투과성 비가 100배 이상 다르다. 이 사실은 “서열 상동성으로 기능을 예측한다”는 관행에 어떤 제약을 거는가. 7장의 기계학습 설계에 이 제약이 어떻게 반영되어야 하는지 논의해 보라.
2. ChrimsonSA는 파장을 605 nm 너머로 옮기면서 닫힘 동역학도 빨라졌다. 한 변이가 두 성능 축을 동시에 움직였을 때, 이것을 설계의 성공으로 볼지 통제되지 않은 부수 효과로 볼지 판단 기준을 세워 보라.
3. 양이온 채널로돕신을 음이온 전도성으로 바꾸려면 ChR2의 Glu90 위치를 치환해야 하는데, 자연 음이온 채널에서는 그 위치가 보존되어 있다. 이 불일치가 시사하는 바를 음이온 전도의 기전 측면에서 설명해 보라.
4. 이 장의 수치는 대부분 정제 단백질이나 HEK 세포에서 측정되었다. 같은 분자를 생쥐 뇌에 발현시켰을 때 달라질 수 있는 변수를 다섯 가지 이상 들고, 각각이 광전류와 동역학을 어느 방향으로 바꿀지 예측해 보라.
5. 구조 정보가 2012년 이후에 쌓였는데도 널리 쓰이는 도구의 다수는 그 이전에 만들어졌다. 구조 기반 설계의 실제 기여를 어떻게 평가해야 하는가.

다음 장 예고

3장에서는 이 장의 구조·광화학 지식이 실제 흥분성 도구로 어떻게 구현되었는지 본다. ChR2의 광전류 크기와 탈민감, 고속 변이체, 적색이동 변이체, 쌍안정 옵신을 차례로 다루되 나열이 아니라 실험 목적별 선택 기준으로 정리한다. 이 장에서 예고한 광전류-속도-파장-탈민감의 트레이드오프가 그 중심에 놓인다.

이 장의 참고문헌

1. Tajima, S., Kim, Y. S., Fukuda, M., Jo, Y., Wang, P. Y., Paggi, J. M., Inoue, M., Byrne, E. F. X., Kishi, K. E., Nakamura, S., Ramakrishnan, C., Takaramoto, S., Nagata, T., Konno, M., Sugiura, M., Katayama, K., Matsui, T. E., Yamashita, K., Kim, S., . . . Kato, H. E. (2023). Structural basis for ion selectivity in potassium-selective channelrhodopsins. *Cell*, 186(20), 4325-4344.e26. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.08.009>
2. Kim, Y. S., Kato, H. E., Yamashita, K., Ito, S., Inoue, K., Ramakrishnan, C., Fenno, L. E., Evans, K. E., Paggi, J. M., Dror, R. O., Kandori, H., Kobilka, B. K., & Deisseroth, K. (2018). Crystal structure of the natural anion-conducting channelrhodopsin GtACR1. *Nature*, 561(7723), 343-348. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0511-6>
3. Kato, H. E., & Nureki, O. (2013). Crystal structure of channelrhodopsin, a light-gated cation channel - all cations lead through the monomer. *Biophysics (Nagoya-shi, Japan)*, 9, 57-61. <https://doi.org/10.2142/biophysics.9.57>
4. Kato, H. E., Zhang, F., Yizhar, O., Ramakrishnan, C., Nishizawa, T., Hirata, K., Ito, J., Aita, Y., Tsukazaki, T., Hayashi, S., Hegemann, P., Maturana, A. D., Ishitani, R., Deisseroth, K., & Nureki, O. (2012). Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel. *Nature*, 482(7385), 369-374. <https://doi.org/10.1038/nature10870>
5. Oda, K., Vierock, J., Oishi, S., Rodriguez-Rozada, S., Taniguchi, R., Yamashita, K., Wiegert, J. S., Nishizawa, T., Hegemann, P., & Nureki, O. (2018). Crystal structure of the

- red light-activated channelrhodopsin Chrimson. *Nature communications*, 9(1), 3949. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06421-9>
6. Higuchi, A., Shihoya, W., Konno, M., Ikuta, T., Kandori, H., Inoue, K., & Nureki, O. (2021). Crystal structure of schizorhodopsin reveals mechanism of inward proton pumping. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(14), e2016328118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2016328118>
 7. Oesterhelt, D., & Stoekenius, W. (1971). Rhodopsin-like protein from the purple membrane of *Halobacterium halobium*. *Nature: New biology*, 233(39), 149-152. <https://doi.org/10.1038/newbio233149a0>
 8. Tsuneishi, T., Takahashi, M., Tsujimura, M., Kojima, K., Ishikita, H., Takeuchi, Y., & Sudo, Y. (2021). Exploring the Retinal Binding Cavity of Archaelhodopsin-3 by Replacing the Retinal Chromophore With a Dimethyl Phenylated Derivative. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 794948. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.794948>
 9. Stensitzki, T., Yang, Y., Muders, V., Schlesinger, R., Heberle, J., & Heyne, K. (2016). Femtosecond infrared spectroscopy of channelrhodopsin-1 chromophore isomerization. *Structural dynamics (Melville, N.Y.)*, 3(4), 043208. <https://doi.org/10.1063/1.4948338>
 10. Sineshchekov, O. A., Govorunova, E. G., Li, H., Wang, Y., & Spudich, J. L. (2026). Channel gating in bacteriorhodopsin-like channelrhodopsins with contrasting K⁺ and Na⁺ selectivity. *Biophysical journal*, 125(10), 2380-2390. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2026.02.004>
 11. Carrasco-Busturia, D., Linares, M., Norman, P., & Haugaard Olsen, J. M. (2026). Multiphoton Absorption Spectra of Channelrhodopsin-2 via Multiscale Simulation Methods. *Journal of chemical theory and computation*, 22(2), 1133-1148. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5c01719>
 12. Kim, S. H., Jung, B., Hong, S. G., & Jung, K. H. (2020). Temperature Dependency of Proton Pumping Activity for Marine Microbial Rhodopsin from Antarctic Ocean. *Scientific reports*, 10(1), 1356. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58023-5>
 13. Shim, J. G., Soum, V., Kang, K. W., Chuon, K., Cho, S. G., Kim, J. H., Meas, S., Pushkarev, A., Shin, K., & Jung, K. H. (2021). Discovery of a microbial rhodopsin that is the most stable in extreme environments. *iScience*, 24(6), 102620. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102620>
 14. Govorunova, E. G., Gou, Y., Sineshchekov, O. A., Li, H., Lu, X., Wang, Y., Brown, L. S., St-Pierre, F., Xue, M., & Spudich, J. L. (2022). Potassium channelrhodopsins are natural light-gated potassium channels that mediate optogenetic inhibition. *Nature neuroscience*, 25(7), 967-974. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01094-6>
 15. Morizumi, T., Kim, K., Li, H., Govorunova, E. G., Sineshchekov, O. A., Wang, Y., Zheng, L., Bertalan É, Bondar, A. N., Askari, A., Brown, L. S., Spudich, J. L., & Ernst, O. P. (2023). Structures of channelrhodopsin paralogs in peptidiscs explain their contrasting K⁺ and Na⁺ selectivities. *Nature communications*, 14(1), 4365. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40041-2>
 16. Govorunova, E. G., Sineshchekov, O. A., Janz, R., Liu, X., & Spudich, J. L. (2015). NEUROSCIENCE. Natural light-gated anion channels: A family of microbial rhodopsins for advanced optogenetics. *Science (New York, N.Y.)*, 349(6248), 647-650. <https://doi.org/10.1126/science.aaa7484>
 17. Li, H., Huang, C. Y., Govorunova, E. G., Schafer, C. T., Sineshchekov, O. A., Wang, M., Zheng, L., & Spudich, J. L. (2019). Crystal structure of a natural light-gated anion channelrhodopsin. *eLife*, 8, e41741. <https://doi.org/10.7554/elife.41741>
 18. Berndt, A., Lee, S. Y., Ramakrishnan, C., & Deisseroth, K. (2014). Structure-guided transformation of channelrhodopsin into a light-activated chloride channel. *Science (New York, N.Y.)*, 344(6182), 420-424. <https://doi.org/10.1126/science.1252367>
 19. Wietek, J., Wiegert, J. S., Adeishvili, N., Schneider, F., Watanabe, H., Tsunoda, S. P., Vogt, A., Elstner, M., Oertner, T. G., & Hegemann, P. (2014). Conversion of channelrhodopsin

- into a light-gated chloride channel. *Science* (New York, N.Y.), 344(6182), 409-412. <https://doi.org/10.1126/science.1249375>
20. Govorunova, E. G., Sineshchekov, O. A., Rodarte, E. M., Janz, R., Morelle, O., Melkonian, M., Wong, G. K., & Spudich, J. L. (2017). The Expanding Family of Natural Anion Channelrhodopsins Reveals Large Variations in Kinetics, Conductance, and Spectral Sensitivity. *Scientific reports*, 7, 43358. <https://doi.org/10.1038/srep43358>
 21. Hayward, R. F., Brooks, F. P., Yang, S., Gao, S., & Cohen, A. E. (2023). Diminishing neuronal acidification by channelrhodopsins with low proton conduction. *eLife*, 12, RP86833. <https://doi.org/10.7554/elife.86833>
 22. Duan, X., Zhu, M., & Gao, S. (2025). Two Decades of Optogenetic Tools: A Retrospective and a Look Ahead. *Advanced genetics* (Hoboken, N.J.), 6(3), e00021. <https://doi.org/10.1002/ggn2.202500021>
 23. Shtyrov, A. A., Nikolaev, D. M., Mironov, V. N., Vasin, A. V., Panov, M. S., Tveryanovich, Y. S., & Ryazantsev, M. N. (2021). Simple Models to Study Spectral Properties of Microbial and Animal Rhodopsins: Evaluation of the Electrostatic Effect of Charged and Polar Residues on the First Absorption Band Maxima. *International journal of molecular sciences*, 22(6), 3029. <https://doi.org/10.3390/ijms22063029>
 24. Hontani, Y., Ganapathy, S., Frehan, S., Kloz, M., de Grip, W. J., & Kennis, J. T. M. (2018). Strong pH-Dependent Near-Infrared Fluorescence in a Microbial Rhodopsin Reconstituted with a Red-Shifting Retinal Analogue. *The journal of physical chemistry letters*, 9(22), 6469-6474. <https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.8b02780>
 25. Rodrigues, M. J., Tejero, O., Mühle, J., Pamula, F., Das, I., Tsai, C. J., Terakita, A., Sheves, M., & Schertler, G. F. X. (2024). Activating an invertebrate bistable opsin with the all-trans 6.11 retinal analog. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 121(31), e2406814121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2406814121>
 26. Inoue, K., Karasuyama, M., Nakamura, R., Konno, M., Yamada, D., Mannen, K., Nagata, T., Inatsu, Y., Yawo, H., Yura, K., Béjà, O., Kandori, H., & Takeuchi, I. (2021). Exploration of natural red-shifted rhodopsins using a machine learning-based Bayesian experimental design. *Communications biology*, 4(1), 362. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01878-9>
 27. Yamashita, T., & Tsunoda, S. P. (2023). Welcome to the borderless rhodopsin world. *Biophysics and physcobiology*, 20(4), e200044. <https://doi.org/10.2142/biophysico.bppb-v20.0044>
 28. Zheng, T., Wei, H., & Zhao, C. (2024). Characterization of the tail current of Channelrhodopsin-2 variants. *Biochemistry and biophysics reports*, 39, 101787. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101787>
 29. Mahn, M., Gibor, L., Patil, P., Cohen-Kashi Malina, K., Oring, S., Printz, Y., Levy, R., Lampl, I., & Yizhar, O. (2018). High-efficiency optogenetic silencing with soma-targeted anion-conducting channelrhodopsins. *Nature communications*, 9(1), 4125. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06511-8>

03

흥분성 도구: 채널로돕신과 그 변이체

이 장의 학습 목표

- ChR2의 광전류 파형(피크·정상 상태)과 동역학 상수를 설명하고, 그 특성이 실험에서 어떤 한계로 나타나는지 구별할 수 있다.
- 고속 변이체와 적색이동 변이체가 각각 어떤 분자적 조작으로 만들어졌는지 설명하고, 이득과 대가를 함께 제시할 수 있다.
- 쌍안정·계단함수 옵신의 작동 원리를 설명하고, 밀리초 제어를 포기하는 대가로 무엇을 얻는지 평가할 수 있다.
- 광전류 크기·속도·파장·탈민감·이온 선택성 사이의 트레이드오프를 정리하고, 주어진 실험 목적에 맞는 도구를 근거를 들어 고를 수 있다.
- 도구 선택이 아니라 발현 조건·조명 조건에서 오는 실패 양식을 식별할 수 있다.

핵심 용어 광전류 · 탈민감 · 종료 시정수 · ChETA · Chronos · ChroME · Chrimson · ChRmine · ReaChR · 계단함수 옵신 · 쌍안정성 · 양성자 투과성 · 세포체 표적화

흥분성 광유전학 도구의 목록은 길다. 그러나 목록을 외우는 일은 쓸모가 적다. 실험 설계에서 실제로 묻는 질문은 “어떤 변이체가 있는가”가 아니라 “내 실험에서 무엇이 제약 조건인가”이기 때문이다. 초당 200회 발화하는 개재뉴런의 발화 패턴을 지정해야 하는 실험과, 뇌 심부의 넓은 영역을 약한 빛으로 한 번에 켜야 하는 실험은 서로 반대 방향의 도구를 요구한다.

이 장은 변이체를 성능 축으로 조직한다. 2장에서 본 구조 정보가 어떤 축을 움직였는지를 따라가면, 변이체의 계보는 네 개의 축 위에서 벌어진 거래의 기록으로 읽힌다. 광전류의 크기, 채널 개폐의 속도, 활성 파장, 그리고 지속 조명 중의 탈민감이다. 네 축을 동시에 개선한 분자는 아직 없다.

먼저 기준점인 ChR2의 전기생리학적 특성과 그 한계를 정리한다. 다음으로 속도 축과 파장 축을 각각 다루고, 이어 속도를 포기해 감도를 극대화한 쌍안정 옵신을 본다. 그리고 광전류와 이온 선택성이 맞물리는 지점을 다룬 뒤, 마지막 절에서 목적별 선택 기준을 표로 정리한다. 이 장의 모든 전기생리 수치는 이중 발현계 또는 동물에서 얻은 것이다.

1. ChR2의 전기생리학적 특성과 한계

ChR2는 2003년 빛으로 직접 열리는 양이온 선택성 채널로 규명되었고¹, 2005년 포유류 뉴런에서 밀리초 정밀도의 발화 유발이 입증되면서 기준 도구가 되었다². 최대 활성 파장은 청색 영역, 약 480 nm다 **세포** ³.

실험에서 문제가 되는 특성은 네 가지다. 첫째, 광전류 파형이 평평하지 않다. 조명을 켜면 피크 전류가 나타난 뒤 정상 상태 전류로 떨어진다. 이 탈민감은 2장에서 본 분기형 광주기, 곧 두 개의 열린 상태와 두 개의 닫힌 상태가 공존하는 구조에서 비롯된다고 해석된다 **교찰** 4. 긴 자극 동안 유효 전류가 줄어든다는 뜻이므로, 초 단위 자극에서는 자극 초반과 후반의 조건이 같지 않다.

둘째, 단위 전도도가 작다. 셋째, 종료가 느려 고빈도 발화를 따라가지 못한다. 넷째, 이온 선택성이 느슨하다. 나트륨뿐 아니라 양성자도 통과시키므로 세포 내부가 산성화된다. 광전류가 큰 CheRiff를 활성화하면 뉴런이 산성화되고, 산성화 속도는 세포체보다 수상돌기에서 빨랐다 **세포** 5. HEK 세포 단층에 패턴 광자극을 준 대조 실험은 이 산성화가 전압 의존성 채널이 아니라 옴신 자체를 통한 양성자 수송에서 왔음을 확인했다⁵.

이 네 가지는 서로 독립적인 결함이 아니다. 단위 전도도가 작으므로 충분한 탈분극을 얻으려면 발현량을 높이거나 조사 강도를 올려야 하고, 그러면 양성자 유입량도 함께 늘어난다. 종료가 느리므로 고빈도 자극에서는 전류가 겹쳐 쌓이고, 쌓인 전류는 탈민감을 더 빨리 끌어낸다. 즉 ChR2를 쓰면서 한 결함만 피해 가기는 어렵다. 변이체 개발의 역사가 “한 축을 고치면 다른 축이 나빠진다”는 형태로 전개된 이유가 여기 있다.

개선 변이는 일찍부터 나왔다. 전도도를 높인 H134R, 발현과 광전류를 함께 올린 변이, 그리고 Ca^{2+} 전도를 늘린 L132C·D156H·PsCatCh2.0·CapChR2 계열이 보고되어 있다 **교찰** 6. Ca^{2+} 전도성을 높인 CapChR2는 슈반세포에 발현시켜 Ca^{2+} 유입을 일으키는 데 쓰였고, 공배양한 PC12 세포의 신경돌기 성장이 함께 관찰되었다 **세포** 7. 뉴런이 아닌 세포에서도 쓰인다. ChR2를 요로상피세포에 발현시킨 생쥐의 적출 방광에서 광자극에 따른 수축이 관찰되었다 **동물** 8.

과발현 자체가 교란이 될 수 있다는 점도 기록해 둘 만하다. ChR2를 eYFP와 융합해 과발현시킨 골격근에서 수축 기능 장애가 나타났다 **동물** 9. 도구가 켜지지 않아도 발현만으로 표현형이 바뀔 수 있다는 뜻이며, 8장의 과발현 독성과 13장의 대조군 설계로 이어지는 문제다.

피크 전류와 정상 상태 전류

논문에서 “광전류”라고만 적힌 값은 둘 중 어느 것인지 확인해야 한다. 두 값의 비(정상 상태/피크)가 바로 탈민감의 정도이고, 변이체 비교에서 가장 자주 누락되는 수치다.

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
ChR2의 광전류는 지속 조명에서 피크 뒤 정상 상태로 떨어진다	4	고찰(전기생리·분광 종합)	해당 없음	분기형 광주기 모형에 근거한 해석이다
채널로돕신의 양성자 투과로 뉴런이 산성화된다	5	배양 뉴런·HEK 세포	직접 근거 없음	CheRiff 등 고전류 변이체에서 두드러진다
ChR2 과발현 자체가 표현형을 바꿀 수 있다	9	생쥐 골격근	직접 근거 없음	융합 태그·프로모터·발현 기간에 따라 다르다

2. 고속 변이체: ChETA·Chronos

빠른 변이체가 필요한 이유는 분명하다. 피질의 속발화 개재뉴런이나 청각 경로의 나선신경절뉴런은 생체에서 초당 수백 회까지 발화한다¹⁰. 종료가 느린 도구로는 이 발화율을 광자극으로 재현할 수 없다. 자극 사이에 채널이 닫히지 않으면 막전위가 계속 탈분극된 채로 머물러 발화가 오히려 끊긴다.

접근은 두 가지다. 하나는 ChR2의 광주기 전이를 가속하는 점변이이고, 다른 하나는 애초에 빠른 자연 분자를 찾는 것이다. 전자의 대표가 2010년에 보고된 ChETA 계열로, 초고속 광유전학 제어라는 표제 아래 고빈도 발화 재현을 겨냥했다¹¹. 후자의 대표가 *Stigeoclonium helveticum*에서 온 Chronos로, 채널 닫힘이 빨라 높은 시간 해상도가 필요한 실험에 쓰인다 **고찰** 6. Chronos는 ChR2와 다른 파장 특성을 함께 갖춰, 두 신경 집단을 서로 다른 색의 빛으로 따로 자극하는 설계를 가능하게 했다¹².

종료 속도를 정하는 자리가 구체적으로 지목된 예도 있다. ComV1 변이체에서 172번 잔기를 여러 아미노산으로 바꾼 결과 τ_{on} 과 τ_{off} 가 크게 달라졌고, 잔기의 크기는 τ_{on} 과 쇠퇴에, 용해도는 τ_{on} 과 τ_{off} 에 각각 상관했다 **세포** 13. 분자동역학 계산은 H172A 변이에서 H172·E121·R306이 이루는 이온 통로가 넓어진다고 시사했다¹³. 2장에서 본 “구조가 후보 자리를 좁힌다”의 실례다.

속도와 파장을 함께 개선한 사례가 가장 유용하다. Chrimson의 구조 분석에서 얻은 기전으로 설계한 ChrimsonSA는 최대 활성 파장을 605 nm 너머로 옮기면서 닫힘 동역학도 빨라졌다 **세포** 14. 같은 계열의 고속 Chrimson 변이체들은 피질 뉴런과 청각신경에서 초당 수백 회의 발화를 낮은 자극 강도·지속시간 문턱에서 끌어냈고, 청각을 잃은 생쥐에서 광학 인공와우로 청각신경 활동을 회복시켰다 **동물** 10. 사람에서 확인된 바는 없다.

왜 “빠르다”가 “약하다”와 묶이는가

채널이 열려 있는 시간이 짧으면 광자 하나가 만드는 전하량도 줄어든다. 그래서 고속 변이체는 같은 발화를 끌어내려면 더 강한 빛을 요구한다. 조작 광감도는 단위 전도도와 개방 수명의 곱으로 대략 결정된다.

광전류를 키우면서 속도를 크게 잃지 않는 쪽으로 간 설계도 있다. Chronos의 2세대 변이체 ChroME2s는 광전류가 크게 늘고 동역학은 완만하게만 느려졌다고 보고되었다 **세포** 15.

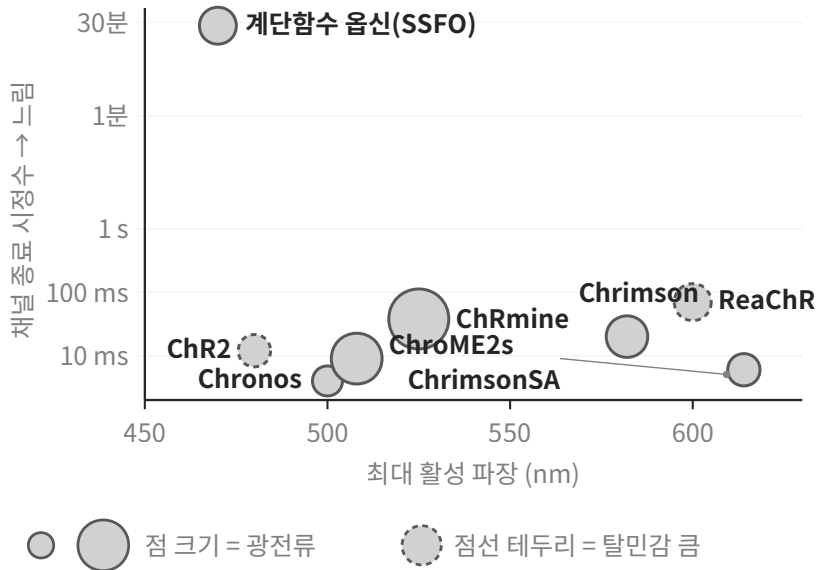


그림 3-1 흥분성 변이체의 계보와 성능 축 가로축에 최대 활성 파장, 세로축에 채널 종료 시간 상수를 두고 ChR2·Chronos·ChroME2s·ReaChR·Chrimson·ChrimsonSA·ChRmine·계단함수 옵신을 배치한다. 점 크기로 광전류 크기를, 테두리로 탈민감 정도를 나타내 네 축의 거래 관계를 한 평면에서 보이게 한다(모식도)

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
고속 Chrimson 변이체는 초당 수백 회의 발화를 유발한다	10	생쥐 피질 뉴런·청각신경	직접 근거 없음	발화 충실도는 발현량과 조사 강도에 의존한다
청각 상실 생쥐에서 광학 인공와우로 청각신경 활동이 회복되었다	10	동물(귀먹은 생쥐)	직접 근거 없음	신경 활동 회복이며 청각 지각의 회복과 다르다
단일 잔기 치환으로 ton·toff를 조절할 수 있다	13	HEK293 세포 패치 클램프	해당 없음	세포주 결과이며 뉴런에서의 값과 다를 수 있다

3. 파장 축: 적색이동 변이체

적색이동을 추구하는 이유는 세 가지다. 적색광은 조직에서 산란이 적어 더 깊이 들어가고, 청색광보다 광독성이 작으며, 청색 활성 도구와 함께 써서 두 집단을 따로 제어할 수 있다 **세포** ¹⁴. 10장에서 다룬 심부 접근 전략의 출발점이기도 하다.

자연 탐색과 공학적 설계가 모두 쓰였다. 2011년 *Mesostigma viride*에서 분리된 MChR1은 당시까지 보고된 가장 적색이동하고 pH에 둔감한 스펙트럼 감수성을 보였으며, 지속 조명에서 불활성화가 거의 없었다 **세포** ¹⁶. 키메라 설계로는 C1V1이 만들어져 선충에서 서로 다른 뉴런 집단을 두 파장으로 나누어 활성화하는 데 쓰였다 **동물** ¹⁷. ReaChR는 적색이동과 함께 두꺼운 조직을 통한 경두개 자극을 겨냥해 만든 변이체이며¹⁸, 2광자 홀로그래픽 자극과 결합한 보고도 있다 **세포** ¹⁹.

Chrimson 계열은 선충의 이분 발현계에 결합되어 쓰였고 **동물** ²⁰, 초적색이동 채널로돕신의 선충 행동 효과를 정량하는 소프트웨어도 개발되었다 **동물** ²¹. 자연에서 적색이동 로돕신을 찾는 데 기계학습 기반 베이스 실험 설계를 적용한 사례도 있다²². 발색단 쪽을 바꾸는 접근, 곧 비타민 A₂를 효소적으로 만들어 적색이동을 얻는 전략도 보고되었다 **세포** ²³.

광전류 크기를 앞세운 분자로는 ChRmine이 있다. 2019년 피질 지각 연구에 쓰이며 도입되었고²⁵, *Rhodomonas lens*에서 구조 기반 유전체 탐색으로 찾았으며, 큰 광전류와 넓은 적색이동 스펙트럼 감수성을 가지되 동역학은 비교적 느리다 **세포** ¹⁵. 구조 기반 설계로 얻은 ChRmine-T119A는 광전류 크기와 감도를 유지하면서 닫힘 동역학을 약 2배 가속했다¹⁵.

이 분자들을 망막 신경절세포에 발현시킨 실험은 설계 축의 의미를 구체적으로 보여 준다. 15 ms·485 nm 섬광에 대한 광전류의 개시 지연은 약 1.6~2 ms였고, 전류-전압 관계의 역전 전위는 0 mV 근처였다 **동물** ¹⁵. 행동 수준에서는 ChRmine-T119A가 360 lux에서 효과를 보였고, 바이러스 적정량이 낮은 쪽이 오히려 광감도 회복에 더 효과적이었다¹⁵. 적색이동 변이체 bReaChES를 유리체내 주사로 발현시킨 생쥐에서는 망막 신경절세포가 13.6 log photons cm⁻² s⁻¹부터 활동전위를 냈고, 최대 50 Hz까지의 깜박임을 식별했다 **동물** ²⁶.

두 색 실험을 설계할 때 실제로 문제가 되는 것은 최대 활성 파장의 간격이 아니라 스펙트럼의 겹침이다. 그림 3-3에서 보듯 적색 활성 옵신도 청색 영역에 잔여 흡수를 가지므로, 청색 자극으로 한 집단만 켜다고 해도 적색 옵신 발현 세포가 함께 활성화될 수 있다. 실무에서 쓰는 해법은 두 가지다. 청색 자극의 세기를 적색 옵신의 문턱 아래로 낮추어 작업 범위를 좁히는 것, 그리고 자극 광의 공간 분포를 세밀하게 제어해 겹침 구간을 피하는 것이다²⁴. 전자는 청색 옵신 쪽의 발현량이 충분히 높아야 성립하므로, 스펙트럼 분리는 분자 특성만의 문제가 아니라 발현량 조절 문제이기도 하다.

이들은 모두 생쥐 실험이다. 임상시험에 들어간 옵신은 ChR2·Chrimson·Chronos·MCO1(25장에서 다루는 MCO-010과 같은 다특성 옵신 계열이며, 문헌에 따라 표기가 갈린다)이며, 광감도가 낮아 빛을 증폭하는 고글이 필요하고 그에 따른

적색이동은 스펙트럼 분리를 보장하지 않는다

적색 활성 옵신도 청색 영역에 상당한 흡수를 갖는 경우가 많다. 두 색 실험에서 교차 활성화가 생기는 주된 이유다. 조명 세기를 화소 단위로 제어해 교차 간섭을 없애려는 광학적 접근도 시도된다 ²⁴.

광독성 위험이 지적되어 있다 **고찰 15**. 임상 근거의 실제 수준은 25장에서 다룬다. 적색이동 도구 전반의 동향은 따로 정리된 고찰이 있다 **고찰 27**.

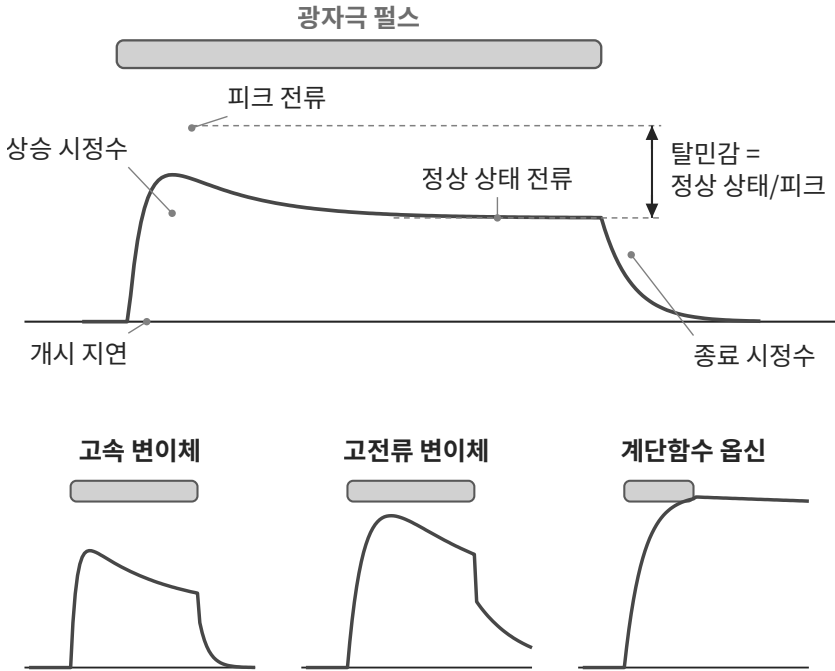


그림 3-2 광전류 파형과 동역학 상수의 정의 광자극 펄스에 대한 전류 파형에서 개시 지연, 상승 시정수, 피크 전류, 정상 상태 전류, 종료 시정수를 표시하고, 탈민감 정도를 정상 상태/피크 비로 정의한다. 고속 변이체·고전류 변이체·계단함수 옴신의 파형을 나란히 두어 같은 자극에 대한 차이를 보인다(모식도)

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
ChRmine-T119A는 광전류를 유지하면서 닫힘을 약 2배 가속했다	15	세포·망막 신경절세포 전기생리	직접 근거 없음	배수는 비교 대상(원형 ChRmine) 기준값에 의존한다
bReaChES 발현 망막에서 최대 50 Hz 감박임을 식별했다	26	생쥐(유리체내 AAV)	직접 근거 없음	망막 수준 반응이며 시지각과 다르다
MChR1은 지속 조명에서 불활성화가 거의 없다	16	HEK293 세포·조류 세포	해당 없음	2011년 시점의 비교이며 이후 분자와 직접 비교되지 않았다

4. 감도 측: 쌍안정 옵신과 계단함수 옵신

속도를 포기하면 감도를 극적으로 올릴 수 있다. 전도 상태의 수명을 늘리면 광자 하나가 만드는 전하량이 커지므로, 아주 약한 빛으로도 막전위를 바꿀 수 있다. 2009년 쌍안정 신경 상태 전환 도구가 보고되면서 이 설계가 확립되었고²⁸, 뒤에는 침습을 최소화하는 초고감도 계단함수 옵신으로 이어졌다²⁹.

분자적 표적은 2장에서 본 DC 게이트다. D156과 C128은 물 분자를 매개로 결합하며 레티날 시프 염기와 직접 상호작용하고, 이 두 자리의 변이는 닫힘 동역학을 크게 늦춘다 **세포** ³⁰. 전도 상태 P520의 쇠퇴가 C128T와 D156E에서 현저히 느려지고, 두 변이를 합친 C128S-D156A(안정화 계단함수 옵신, SSFO)는 시험관과 생체에서 30분 이상 유지되는 계단형 탈분극을 만든다³⁰. 한 번의 짧은 섬광으로 켜고, 다른 파장의 섬광으로 끄는 방식이다.

대가는 분명하다. 밀리초 시간 해상도를 잃는다. 또한 조명 종료 시점의 거동이 단순하지 않다. D156H를 가진 변이체들에서는 조명을 끈 뒤 꼬리전류가 흐르는데, 정상·비정상 잡음 해석에서 그 단일 채널 전류 크기가 야생형 ChR2와 비슷한 약 9 fA 범위였고, 피크 전류의 단일 채널 전류와도 같은 범위였다 **세포** ³⁰. 조명이 끝날 때 일부 분자가 다시 열려 추가 탈분극을 만든다는 해석이다³⁰. “빛을 끄면 자극이 끝난다”는 가정이 성립하지 않는 조건이 있다는 뜻이다.

계단함수 옵신이 바꾸는 질문

밀리초 제어가 가능한 도구로는 “이 발화 패턴이 행동을 만드는가”를 묻는다. 계단함수 옵신으로는 “이 세포 집단의 흥분성이 수 분간 올라가면 행동이 어떻게 달라지는가”를 묻는다. 둘은 다른 질문이며, 같은 결론을 뒷받침하지 않는다.

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
SSFO는 한 번의 섬광으로 30분 이상 계단형 탈분극을 유지한다	30, 28	세포 발현·동물	직접 근거 없음	유지 시간은 발현량·온도에 따라 달라진다
D156H 계열은 조명 종료 뒤 꼬리전류를 낸다	30	패치 클램프 잡음 해석	해당 없음	적응·탈민감 오염이 있다고 저자들이 명시했다
쌍안정 설계는 광감도를 올리는 대가로 시간 해상도를 포기한다	28, 29, 30	원저 3편	해당 없음	트레이드오프의 정량적 교환비는 분자마다 다르다

5. 트레이드오프와 선택 기준

지금까지의 측을 모으면 선택 문제가 분명해진다. 광전류를 키우면 양성자 투과와 산성화가 따라오고, 속도를 올리면 광감도가 내려가고, 파장을 밀면 닫힘 속도와 스펙트럼 분리가 함께 움직인다. 다만 모든 측이 서로 묶여 있는 것은 아니며, 한 측만 떼어 개선하는 설계도 가능하다. PsCatCh2.0과 ChR2-3M은 큰 광전류를 유지하면서 양성자 투과성이 작았고, PsCatCh2.0은 반응 동역학도 양호했다 **세포** ⁵.

표 3-1 실험 목적별 흥분성 도구 선택 기준

실험 목적	결정 조건	우선할 성능	해당 계열	근거
고빈도 발화 패턴 지정	발화율 100 Hz 이상	빠른 종료, 낮은 탈민감	Chronos·고속 Chromson	12, 10
두 집단 독립 제어	스펙트럼 분리	파장 간격, 교차 활성화 최소화	ChR2 + Chromson 계열	12, 14
심부·광범위 자극	조직 투과 깊이	적색이동, 높은 광감도	ReaChR·ChRmine	19, 15
약한 빛·주변광 조건	광감도	큰 광전류, 느린 종료 허용	ChRmine·bReaChES	15, 26
수 분 단위 흥분성 조작	지속 시간	쌍안정성	SSFO 계열	28, 30
산성화 교란 회피	세포내 pH	낮은 양성자 투과	PsCatCh2.0·ChR2-3M	5

도구 선택만으로 해결되지 않는 실패 양식이 둘 있다. 첫째는 공간 특이성이다. 축삭말단에 발현된 채널로돕신을 자극하면 지나가는 축삭(en passant fiber)이 함께 활성화되어 투영 특이성 해석이 무너진다. mGluR2의 C말단 영역에 분해 모티프와 축삭 표적화 신호를 붙인 태그는 ChR2를 축삭말단에 국재시켰고, 원위 투영 영역에서 더 낮은 광자극으로 전달물질 방출을 일으켰다 [동문 31](#). 반대 방향, 곧 세포체에만 국재시켜 단일세포 해상도의 회로 지도를 그리려는 설계도 있다³². 그림 3-1과 그림 3-2가 보여 주는 분자 성능 축과 별개의 공학 축이다.

축삭말단 표적화와 세포체 표적화는 같은 기술을 반대 방향으로 쓴 것이다. 투영 특이적 자극을 하려면 옵신이 말단에 가 있어야 하고, 단일세포 해상도의 자극을 하려면 옵신이 세포체에만 있어야 한다. 어느 쪽이든 “옵신이 세포 전체에 고르게 있다”는 암묵적 가정은 깨진다. 발표된 광전류 수치가 세포체 패치로 측정된 값이라는 점도 함께 기억할 필요가 있다. 말단에서의 전류 밀도는 그 값에서 직접 추산되지 않는다.

둘째는 발현 조건이다. oChIEF를 AAV로 전달한 실험에서, 주입 부피는 광유발 시냅스후 집단 반응의 효율에 거의 영향을 주지 않았으나 발현 기간은 뚜렷한 영향을 주어 4주를 넘기면 집단 반응이 점차 줄었다 [동문 33](#). 장기 실험에서는 같은 도구·같은 조명으로도 측정치가 시간에 따라 변한다는 뜻이다. 8장의 이식유전자 침묵과 13장의 대조군 설계로 이어진다.

비교 수치를 읽을 때

변이체 성능 비교 논문의 수치는 발현계(HEK 세포·배양 뉴런·절편·생체), 조사 강도, 온도, 유지 전위가 모두 다르다. 같은 분자의 종료 시정수가 논문마다 몇 배 차이 나는 일이 흔하다. 두 변이체를 비교할 때는 같은 논문 안에서 같은 조건으로 측정된 값끼리만 비교해야 한다.

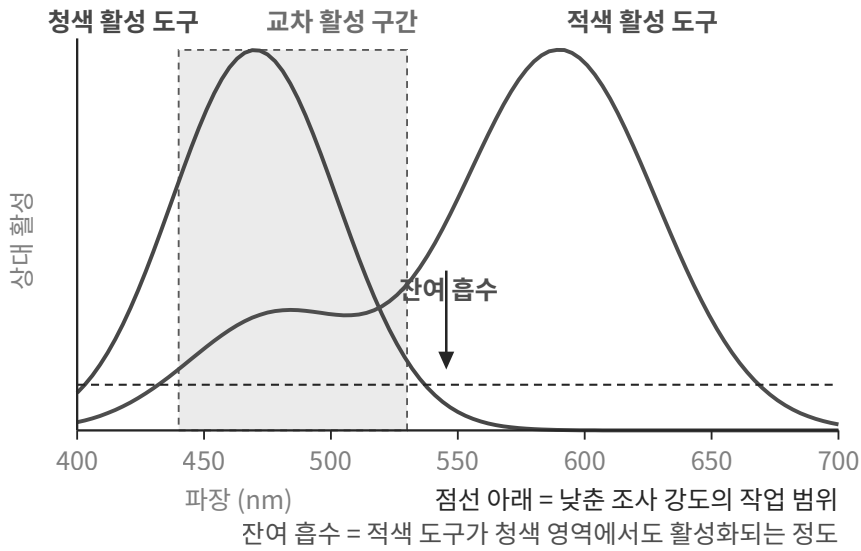


그림 3-3 파장별 활성화 스펙트럼의 겹침과 두 색 실험의 조건 청색 활성화 도구와 적색 활성화 도구의 작용 스펙트럼을 같은 축에 겹쳐 그려, 적색 도구의 청색 영역 잔여 흡수 때문에 교차 활성화가 생기는 구간을 표시한다. 조사 강도를 낮추어 교차 활성을 억제하는 작업 범위를 함께 나타낸다(모식도)

판정				
주장	근거	설계	사람 적용	주의
양성자 투과성이 작으면서 광전류가 큰 변이체가 존재한다	5	배양 뉴런·HEK 세포	직접 근거 없음	생체 뇌에서의 장기 거동은 검증되지 않았다
축삭말단 표적화 태그로 투영 특이적 자극의 정확도를 높일 수 있다	31	생쥐(생체 회로 지도)	직접 근거 없음	통과 축삭의 기여를 완전히 제거하지는 못한다
AAV 발현 기간이 4주를 넘으면 광유발 집단 반응이 줄어든다	33	생쥐 뇌 절편·생체	직접 근거 없음	특정 혈청형·프로모터·옵신(oChIEF) 조건의 결과다

장 요약

- ChR2는 청색 영역(약 480 nm)에서 작동하는 기준 도구이지만, 지속 조명에서의 탈민감, 작은 단위 전도도, 느린 종료, 느슨한 이온 선택성(양성자 투과)이라는 네 가지 제약을 갖는다.
- 변이체의 계보는 광전류·속도·파장·탈민감이라는 네 축 위의 거래로 읽힌다. 네 축을 동시에 개선한 분자는 보고되지 않았다.
- 속도 축에서는 Chronos와 고속 Chrimson 계열이, 파장 축에서는 C1V1·ReaChR·Chrimson·ChRmine이 쓰인다. 구조 기반 설계로 파장과 속도를 함께 개선한 사례(ChrimsonSA, ChRmine-T119A)가 있으나 광감도와 교환은 남는다.
- 감도 축의 극단이 쌍안정·계단함수 옴신이다. DC 게이트 변이로 전도 상태를 안정화해 수십 분의 계단형 탈분극을 얻지만 밀리초 제어를 잃고, 조명 종료 뒤 꼬리전류라는 예상 밖 거동이 보고되었다.
- 확립되지 않은 것을 분명히 해 둔다. 이 장의 모든 전기생리·행동 결과는 이중 발현체와 동물에서 얻었고 사람에게 대한 직접 근거가 아니다. 임상시험에 들어간 옴신은 광감도가 낮아 외부 광증폭이 필요한 단계이며, 그 근거 수준은 25장에서 따로 평가한다.
- 도구 선택만으로 해결되지 않는 축이 둘 있다. 발현의 공간 분포(축삭말단 대 세포체)와 발현의 시간 경과다. 둘 다 결과를 체계적으로 왜곡할 수 있다.

토론과 탐구

1. 표 3-1의 여섯 가지 목적 가운데 둘 이상을 동시에 만족해야 하는 실험을 하나 설계해 보라. 어떤 축을 포기할 것인지, 그 포기가 결론의 해석을 어떻게 제한하는지 적어 보라.
2. 고속 변이체는 같은 발화를 끌어내기 위해 더 강한 빛을 요구한다. 9장에서 다룰 열 발생과 광독성을 고려하면, “빠른 도구”의 실제 사용 한계는 어디에서 정해지는가.
3. ChRmine-T119A 실험에서 바이러스 적정량이 낮은 쪽이 광감도 회복에 더 효과적이었다. 이 역설적 결과를 설명할 수 있는 기전을 세 가지 이상 제시하고, 각각을 구별할 실험을 제안해 보라.
4. 조명을 끈 뒤에도 꼬리전류가 흐른다면, “빛 꺼짐”을 자극 종료 시점으로 삼은 기존 분석은 어떤 오류를 낳는가. 어떤 대조 실험으로 이 오류의 크기를 측정할 수 있는가.
5. 발현 기간 4주 이후 집단 반응이 줄어드는 현상은 도구의 문제인가, 전달의 문제인가, 측정의 문제인가. 세 가능성을 구별하기 위해 필요한 최소한의 실험 묶음을 적어 보라.

다음 장 예고

4장에서는 반대 방향의 도구를 다룬다. 억제성 도구는 “켜면 뉴런이 조용해진다”는 단순한 그림으로 소개되는 일이 많지만, 실제로는 그렇지 않다. 펌프형 도구는 이온 1:1 수송이라는 원리적 비효율과 세포내 pH·Cl⁻ 항상성 교란을 동반하고, 음이온 채널은 축삭말단에서 오히려 흥분을 만들 수 있다. 칼륨 선택성 채널로돕신은 그 대안으로 제시되었으나 선택성이 시간에 따라 흔들리는 문제가 보고되었다.

이 장의 참고문헌

1. Nagel, G., Szellas, T., Huhn, W., Kateriya, S., Adeishvili, N., Berthold, P., Ollig, D., Hegemann, P., & Bamberg, E. (2003). Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation-selective membrane channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(24), 13940-13945. <https://doi.org/10.1073/pnas.1936192100>
2. Boyden, E. S., Zhang, F., Bamberg, E., Nagel, G., & Deisseroth, K. (2005). Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature neuroscience*, 8(9), 1263-1268. <https://doi.org/10.1038/nn1525>
3. Kato, H. E., & Nureki, O. (2013). Crystal structure of channelrhodopsin, a light-gated cation channel - all cations lead through the monomer. *Biophysics (Nagoya-shi, Japan)*, 9, 57-61. <https://doi.org/10.2142/biophysics.9.57>
4. Carrasco-Busturia, D., Linares, M., Norman, P., & Haugaard Olsen, J. M. (2026). Multiphoton Absorption Spectra of Channelrhodopsin-2 via Multiscale Simulation Methods. *Journal of chemical theory and computation*, 22(2), 1133-1148. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.5c01719>
5. Hayward, R. F., Brooks, F. P., Yang, S., Gao, S., & Cohen, A. E. (2023). Diminishing neuronal acidification by channelrhodopsins with low proton conduction. *eLife*, 12, RP86833. <https://doi.org/10.7554/elife.86833>
6. Duan, X., Zhu, M., & Gao, S. (2025). Two Decades of Optogenetic Tools: A Retrospective and a Look Ahead. *Advanced genetics (Hoboken, N.J.)*, 6(3), e00021. <https://doi.org/10.1002/ggn2.202500021>
7. Tsutsumi, M., Sato-Numata, K., Suttinont, C., & Numata, T. (2025). Optogenetic Stimulation of Ca²⁺ Influx via Channelrhodopsin CapChR2 in Schwann Cells Promotes Neurite Outgrowth in Co-cultured PC12 Cells: A Neuronal Model. *Cureus*, 17(8), e90023. <https://doi.org/10.7759/cureus.90023>
8. Alom, F., Ratcliff, K. J., Talluri, B., & Mickle, A. D. (2025). Contractions of ex-vivo mouse bladder driven by activation of channelrhodopsin-2 expressed in urothelial cells. *Scientific reports*, 15(1), 34617. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-18216-2>
9. Lamia, S. N., Davis, C. S., Macpherson, P. C. D., Willingham, T. B., Zhang, Y., Liu, C., Iannucci, L., Ganji, E., Harden, D., Bhattacharya, I., Abraham, A. C., Brooks, S. V., Glancy, B., & Killian, M. L. (2024). Overexpression of enhanced yellow fluorescent protein fused with Channelrhodopsin-2 causes contractile dysfunction in skeletal muscle. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 38(22), e70185. <https://doi.org/10.1096/fj.202401664rr>
10. Mager, T., Lopez de la Morena, D., Senn, V., Schlotte, J., D Errico, A., Feldbauer, K., Wrobel, C., Jung, S., Bodensiek, K., Rankovic, V., Browne, L., Huet, A., Jüttner, J., Wood, P. G., Letzkus, J. J., Moser, T., & Bamberg, E. (2018). High frequency neural spiking and auditory signaling by ultrafast red-shifted optogenetics. *Nature communications*, 9(1), 1750. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04146-3>
11. Gunaydin, L. A., Yizhar, O., Berndt, A., Sohal, V. S., Deisseroth, K., & Hegemann, P. (2010). Ultrafast optogenetic control. *Nature neuroscience*, 13(3), 387-392. <https://doi.org/10.1038/nn.2495>

12. Klapoetke, N. C., Murata, Y., Kim, S. S., Pulver, S. R., Birdsey-Benson, A., Cho, Y. K., Morimoto, T. K., Chuong, A. S., Carpenter, E. J., Tian, Z., Wang, J., Wang, J., Xie, Y., Yan, Z., Zhang, Y., Chow, B. Y., Surek, B., Melkonian, M., Jayaraman, V., . . . Boyden, E. S. (2014). Independent optical excitation of distinct neural populations. *Nature methods*, 11(3), 338-346. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2836>
13. Hatakeyama, A., Sugano, E., Sayama, T., Watanabe, Y., Suzuki, T., Tabata, K., Endo, Y., Sakajiri, T., Fukuda, T., Ozaki, T., & Tomita, H. (2023). Properties of a Single Amino Acid Residue in the Third Transmembrane Domain Determine the Kinetics of Ambient Light-Sensitive Channelrhodopsin. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 5054. <https://doi.org/10.3390/ijms24055054>
14. Oda, K., Vierock, J., Oishi, S., Rodriguez-Rozada, S., Taniguchi, R., Yamashita, K., Wiegert, J. S., Nishizawa, T., Hegemann, P., & Nureki, O. (2018). Crystal structure of the red light-activated channelrhodopsin Chrimson. *Nature communications*, 9(1), 3949. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06421-9>
15. Fong, V. C., Le, B. M., Stefanov, A., Lee, V., Park, S., Sivakumar, A., Spatny, S., Visel, M., Taylor, W. R., Brohawn, S. G., & Flannery, J. G. (2025). Optogenetic restoration of high-sensitivity vision using ChRmine- and ChroME-based channelrhodopsins. *Scientific reports*, 15(1), 21204. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-04286-9>
16. Govorunova, E. G., Spudich, E. N., Lane, C. E., Sineshchekov, O. A., & Spudich, J. L. (2011). New channelrhodopsin with a red-shifted spectrum and rapid kinetics from *Mesostigma viride*. *mBio*, 2(3), e00115-11. <https://doi.org/10.1128/mbio.00115-11>
17. Erbguth, K., Prigge, M., Schneider, F., Hegemann, P., & Gottschalk, A. (2012). Bimodal activation of different neuron classes with the spectrally red-shifted channelrhodopsin chimera C1V1 in *Caenorhabditis elegans*. *PloS one*, 7(10), e46827. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046827>
18. Lin, J. Y., Knutsen, P. M., Muller, A., Kleinfeld, D., & Tsien, R. Y. (2013). ReaChR: a red-shifted variant of channelrhodopsin enables deep transcranial optogenetic excitation. *Nature neuroscience*, 16(10), 1499-1508. <https://doi.org/10.1038/nn.3502>
19. Chaigneau, E., Ronzitti, E., Gajowa, M. A., Soler-Llavina, G. J., Tanese, D., Brureau, A. Y., Papagiakoumou, E., Zeng, H., & Emiliani, V. (2016). Two-Photon Holographic Stimulation of ReaChR. *Frontiers in cellular neuroscience*, 10, 234. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00234>
20. Cao, M., Chai, C., Liu, J., & Sternberg, P. (2018). Application of the red-shifted channel rhodopsin Chrimson for the *Caenorhabditis elegans* cGAL bipartite system. *microPublication biology*, 2018. <https://doi.org/10.17912/2jgw-fj52>
21. Seidenthal, M., Vettkötter, D., & Gottschalk, A. (2022). WormRuler: A software to track body length used to characterize a super red-shifted channelrhodopsin in *Caenorhabditis elegans*. *microPublication biology*, 2022. <https://doi.org/10.17912/micropub.biology.000607>
22. Inoue, K., Karasuyama, M., Nakamura, R., Konno, M., Yamada, D., Mannen, K., Nagata, T., Inatsu, Y., Yawo, H., Yura, K., Béjà, O., Kandori, H., & Takeuchi, I. (2021). Exploration of natural red-shifted rhodopsins using a machine learning-based Bayesian experimental design. *Communications biology*, 4(1), 362. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01878-9>
23. Gerhards, J., Volkov, L. I., Corbo, J. C., Malan, D., & Sasse, P. (2023). Enzymatic vitamin A2 production enables red-shifted optogenetics. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 475(12), 1409-1419. <https://doi.org/10.1007/s00424-023-02880-2>
24. Yan, G., Tian, G., Fu, Y., He, Y., She, Z., Chen, K. K. Y., Semmelhack, J. L., & Qu, J. Y. (2026). Active pixel power control for crosstalk-free all-optical neural interrogation. *Nature communications*, 17(1), 3195. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-69419-8>
25. Marshel, J. H., Kim, Y. S., Machado, T. A., Quirin, S., Benson, B., Kadmon, J., Raja, C., Chibukhchyan, A., Ramakrishnan, C., Inoue, M., Shane, J. C., McKnight, D. J., Yoshizawa, S., Kato, H. E., Ganguli, S., & Deisseroth, K. (2019). Cortical layer-specific

빛 한 줄기로 뉴런을 움직이는 시대, 무엇을 알게 되었나

1979년 프랜시스 크릭은 빛으로 신경 활동을 정밀하게 제어하자고 제안했지만, 그때는 방법이 없었습니다. 1971년 박테리옥신, 2003년 채널로돕신-2를 거쳐 2005년 포유류 뉴런이 빛에 반응하기까지, 광유전학은 세포를 고르고 밀리초 단위로 되돌릴 수 있게 제어하는 길을 열었습니다.

이 교재는 Europe PMC와 PMC 오픈액세스에서 모은 논문 30,856편의 데이터베이스 위에서 쓰였습니다. 5부 42장이 옹신 도구와 실험 설계, 도구로 밝혀진 신경회로, 질환 모델과 치료 응용, 인접 기술과 전망을 차례로 다룹니다. 문장마다 근거 표지를 달고, 절마다 「판정」 표에 주장·근거·연구 설계·사람 적용 가능성·주의점을 나누어 적었습니다.

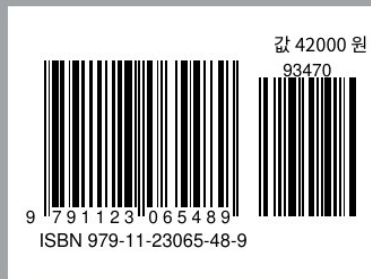
2026년 10월 현재 사람 환자에게 투여되어 결과가 보고된 광유전학 치료는 망막 변성 하나입니다. 이 책은 그 성취와 거리를 함께 정직하게 전합니다. 광유전학을 실험에 들이려는 대학원생과 연구자, 치료 응용을 평가하는 임상·규제 담당자를 위한 책입니다.

이 책에서 만나는 것

- 채널로돕신에서 GtACR·KCR까지, 옹신 도구 선택 기준
- 유전자 전달·빛 전달·동시 측정, 실험 설계의 함정
- 보상·공포·기억·수면, 광유전학이 밝힌 신경회로
- 시각 회복에서 심장·대사까지, 치료 응용의 현재

① 과학과 영성출판사

값 42,000원



이어서 읽으시려면

광유전 — 전체 894쪽

ssbook.kr/book/optogenetics

판매가 **25,200원** (POD 정가 42,000원)

- 전 페이지 컬러 PDF · 개인 영구 소장
- 카드 결제 즉시 내 서재에서 내려받기
- 공개 배포 · 재판매 금지

발간 도서 목록

다음 쪽부터 과학과영성출판사가 발간한 책 전체 목록(표지 · 가격 · 특징)을 안내합니다.

총 69종 · 판매가는 POD 정가의 60% · 컬러 PDF · 개인 영구 소장

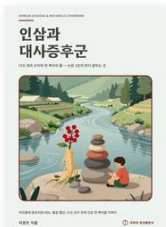
인삼 (6)



만병통치 인삼의 신경내분비시스템
하나의 인삼뿌리는 어떻게 온몸의 스위치를 건드리는가
±7,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/ginseng-neuroendo



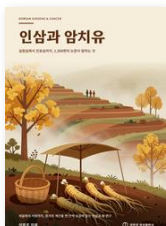
인삼과 당뇨
공복혈당 · 당화혈색소 · 합병증을 개선하는 인삼
±7,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/ginseng-diabetes



인삼과 대사증후군
허리둘레 · 중성지방 · HDL · 혈압 · 혈당을 개선하는 인삼치유의 과학적 원리
±8,000원 → **10,800원**
ssbook.kr/book/ginseng-metabolic



인삼과 아토피
금산 아토피 마을에서 어린이 임상시험 설계까지
±7,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/ginseng-atopy



인삼과 암치유
실험실에서 진료실까지, 1,300편의 논문이 말하는 것
±8,500원 → **11,100원**
ssbook.kr/book/ginseng-cancer



인삼의 임상연구
최신연구와 방법론
±8,000원 → **10,800원**
ssbook.kr/book/ginseng-clinical

오토파지 (2)



스스로를 먹는 몸
오토파지, 자가포식, 세포가 자기를 고쳐 쓰는 법
±8,000원 → **10,800원**
ssbook.kr/book/eating-self



오토파지와 암
세포는 스스로를 먹는다
±7,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/autophagy-cancer

식물성 저탄고지 (11)



뇌신경 4+2축과 성격유형 그리고 식물성 저탄고지

도파민 · 세로토닌 · 노르에피네프린 · 아세틸콜린
+ 글루타메이트 · 가바

20,000원 → **12,000원**
ssbook.kr/book/brain-axes



당뇨를 개선하는 식물성 저탄고지

혈당 · 당화혈색소 · 체중을 함께 관리하는 식물성 케톤식 가이드

17,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/pkd-diabetes



고혈압을 개선하는 식물성 저탄고지

혈압 · 체중 · 혈관 건강을 함께 관리하는 식물성 케톤식 가이드

17,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/pkd-hypertension



비만을 개선하는 식물성 저탄고지

체중 · 허리둘레 · 체지방을 함께 관리하는 식물성 케톤식 가이드

17,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/pkd-obesity



뇌전증을 개선하는 식물성 저탄고지

뇌전증 환자와 보호자를 위한 논문 근거 기반 식물성 저탄고지 식단

23,000원 → **13,800원**
ssbook.kr/book/pkd-epilepsy



우울증을 개선하는 식물성 저탄고지

소화관과 장 · 뇌 축, 에너지 대사를 살피는 식물성 케톤식의 원리와 실천

17,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/pkd-depression



자폐를 개선하는 식물성 저탄고지

일곱 갈래 기전이 한 점에서 만난다

23,000원 → **13,800원**
ssbook.kr/book/pkd-autism



아토피를 개선하는 식물성 저탄고지

피부 장벽과 면역, 장 건강을 살피는 식물성 케톤식의 원리와 실천

19,000원 → **11,400원**
ssbook.kr/book/pkd-atopy



치매를 개선하는 식물성 저탄고지

뇌 에너지 대사와 인슐린 신호, 혈관 건강을 살피는 식물성 케톤식의 원리와 실천

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/pkd-dementia



암을 개선하는 식물성 저탄고지

치료 중 체중 유지와 근육 보존, 영양 상태를 함께 살피는 식물성 케톤식 가이드

17,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/pkd-cancer



관절염을 개선하는 식물성 저탄고지

염증 신호와 체중 부하, 대사 건강을 살피는 식물성 케톤식의 원리와 실천

17,000원 → **10,200원**
ssbook.kr/book/pkd-arthritis

단식 (1)



40일간 굶는 몸의 시간표

카힐의 40일 연구, 혈당과 케톤과 자가포식을 중심으로

18,000원 → **10,800원**

ssbook.kr/book/fasting-40days

생물리학 (4)



발끝의 강

피의 흐름에서 발바닥까지, 땅과 몸 사이에서 확인된 것과 아직 모르는 것

18,000원 → **10,800원**

ssbook.kr/book/river-toes



보이지 않는 99%, 부항 자국 아래에서 벌어지는 일

부항과 미세혈관에 대한 열다섯 번의 강의

17,000원 → **10,200원**

ssbook.kr/book/cupping99



세 겹의 뇌, 눈 위의 지휘자

매클린의 삼위일체 뇌와 안와전두엽 이야기

18,000원 → **10,800원**

ssbook.kr/book/triune-brain



광유전

빛으로 세포를 제어하는 기술 — 원리·실험·회로·치료

42,000원 → **25,200원**

ssbook.kr/book/optogenetics

독립영양인간 (2)



이암블리코스의 피타고라스적 삶에 관하여

그리스어 원전 완역 · 테일러 판 전편 수록

18,000원 → **10,800원**

ssbook.kr/book/iamblichus



홍산문화의 수행상에서 한국 선도까지

요하의 흡인형 · 우하량의 여신 · 헤명경 · 태을금 화종지 다섯 갈래를 한자리에 놓다

26,000원 → **15,600원**

ssbook.kr/book/hongsan

중고등학교 교재 (30)



대입 과학논술 01 — 유전 암호·전사·번역

대학 기출로 완성하는 분자생물학의 중심원리

24,000원 → **14,400원**

ssbook.kr/book/nonsul-01



대입 과학논술 03 — 멘델 유전·감수분열·가계도

분리·독립 × 감수 분열 × 확률의 곱 — 기출 22문항으로 읽는 유전

24,000원 → **14,400원**

ssbook.kr/book/nonsul-03



대입 과학논술 05 — 재조합 DNA·생명공학

제한 효소의 인식·절단 × 조각 길이로 위치 추론
× 재조합·판별 실험 설계

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-05



대입 과학논술 07 — 세포막·소기관·물질수송

인지질의 벽과 단백질의 문 — 물질은 기울기를 따라 흐른다

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-07



대입 과학논술 08 — 호르몬·항상성·배설

감지하고, 신호를 보내고, 되돌린다 — 혈당에서 콩팥까지 항상성

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-08



대입 과학논술 09 — 면역·백신

몸은 기억한다 — 염증 반응에서 백신과 집단 면역까지

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-09



대입 과학논술 10 — 세포호흡·광합성·에너지 대사

포도당 한 분자의 ATP 장부 — 미토콘드리아와 엽록체

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-10



대입 과학논술 11 — 신경계·활동전위

펄프가 기울기를 만들고, 통로가 열리고 닫히며 신호가 생긴다

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-11



대입 과학논술 12 — 생태·진화·생물 다양성

에너지는 흐르고 물질은 돈다 — 개체군에서 종 분화까지

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-12



대입 과학논술 13 — 원자 구조·주기성

전자 배치 × 유효 핵전하 × 이온화 에너지로 읽는 주기성

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-13



대입 과학논술 14 — 화학 결합·분자 구조·극성

원자가 전자 세기 × 전자쌍 반발 × 쌍극자 벡터 합

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-14



대입 과학논술 15 — 분자 간 힘·수소 결합·계면

극성 × 분자 간 힘의 서열 × 계면 에너지로 읽는 물질

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-15



대입 과학논술 16 — 유기 화학·생체 분자·고분자

유기 화학·생체 분자·고분자 논제 해설

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-16



대입 과학논술 17 — 화학양론·농도

몰 × 반응식 계수비 × 농도 환산으로 푸는 화학 계산

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-17



대입 과학논술 18 — 산화·환원과 산화수

산화·환원과 산화수 논제는 무엇을 묻고, 어떻게 답하는가

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-18



대입 과학논술 19 — 산·염기·pH·완충

평형(K) × 몰수 계산 × 부피 보정으로 푸는 산·염기

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-19



대입 과학논술 20 — 반응 속도

넘어야 할 언덕 — 반감기에서 촉매, 반응 메커니즘까지

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-20



대입 과학논술 21 — 화학 평형

평형 상수 $K \times$ 반응 지수 $Q \times$ 르샤틀리에로 읽는 화학 평형

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-21



대입 과학논술 22 — 열화학·엔탈피·자유 에너지

열화학 논제는 무엇을 묻고, 어떻게 답하는가

25,000원 → **15,000원**
ssbook.kr/book/nonsul-22



대입 과학논술 23 — 용액·총괄성·상평형

용액·총괄성·상평형 논제는 무엇을 묻고, 어떻게 답하는가

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-23



대입 과학논술 24 — 기체

기체 논제는 무엇을 묻고, 어떻게 답하는가

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-24



대입 과학논술 25 — 화학 전지·전기 분해

화학 전지·전기 분해 논제는 무엇을 묻고, 어떻게 답하는가

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/nonsul-25



01 통합과학 화학 1 — 소금과 별

원자에서 원소의 기원·주기율표까지

18,000원 → **10,800원**
ssbook.kr/book/tonghap-01



02 통합과학 화학 2 — 뭇은 왜 녹슬까

결합에서 반응·산과 염기까지

18,000원 → **10,800원**
ssbook.kr/book/tonghap-02



03 통합과학 생명과학 1 — 배추는 왜 숨이 죽을까

분자에서 세포·호소·에너지까지

18,000원 → **10,800원**
ssbook.kr/book/tonghap-03



04 통합과학 생명과학 2 — 늑대가 돌아오자

유전 정보에서 진화·생태계까지

18,500원 → **11,100원**
ssbook.kr/book/tonghap-04



05 통합과학 물리 1 — 미끄럼틀은 왜 따뜻해질까

원자에서 힘과 에너지까지

22,000원 → **13,200원**
ssbook.kr/book/tonghap-05



06 통합과학 물리 2 — 호박 구슬과 나침반

원자에서 전자기파까지

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/tonghap-06



07 통합과학 지구과학 1 — 구름은 왜 떨어지지 않을까

대기·기압·복사 에너지로 읽는 날씨

21,000원 → **12,600원**
ssbook.kr/book/tonghap-07



08 통합과학 지구과학 2 — 단양의 돌은 바다였다

원자에서 암석·판·지구의 역사까지

20,000원 → **12,000원**
ssbook.kr/book/tonghap-08

채식 (5)



사상체질과 채식

이제마의 사상 · 권도원의 팔체질 · 황제내경을 영양학과 분자생물학으로 다시 읽다

21,000원 → **12,600원**
ssbook.kr/book/sasang-veg



체질과 심리신경내분비

사상 · 팔체질 · 황제내경과 Big5 · MBTI를 몸의 언어로 다시 읽다

18,000원 → **10,800원**
ssbook.kr/book/constitution-neuro

역사 속의 채식인

채식의 역사를 사람들의 이야기로 읽다

교보문고 판매
ssbook.kr/book/veg-history

채식이야기

채식에 관한 이야기

교보문고 판매
ssbook.kr/book/veg-story

우리 몸은 채식을 원한다

몸이 채식을 원하는 이유

교보문고 판매
ssbook.kr/book/body-wants-veg

라이프스타일 (3)



아주 쉬운 회춘의 원리

노화의 12가지 특징과 식이를 통한 회춘

18,000원 → **10,800원**
ssbook.kr/book/rejuvenation



피부는 안에서 만들어진다

콜라겐 · 아쿠아포린 · 자가포식과 식물성 케톤식

18,400원 → **11,000원**
ssbook.kr/book/skin-inside

과학과 초월의 길목에서

과학과 영성이 만나는 자리

교보문고 판매
ssbook.kr/book/science-transcend

고대사 (5)



동아시아 1만 년의 기후와 땅

한반도에서 본 홀로세의 기후와 지형 변화

25,000원 → **15,000원**
ssbook.kr/book/climate-ea-1



고려 서경(西京)의 위치를 추정하다 1권 방법편

여덟 가지 방법으로 동아시아 고전 지명을 좌표로 옮기기

25,000원 → **15,000원**
ssbook.kr/book/seogyong-1



고전의 지명을 좌표로 옮기다 제1권 기초편

동아시아 고전 지명의 계량적 위치 추정 (제1~7장)

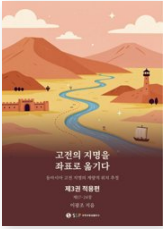
21,000원 → **12,600원**
ssbook.kr/book/geonames-1



고전의 지명을 좌표로 옮기다 제2권 기법편

동아시아 고전 지명의 계량적 위치 추정 (제8~16장)

24,000원 → **14,400원**
ssbook.kr/book/geonames-2



고전의 지명을 좌표로 옮기다 제3권 적용편

동아시아 고전 지명의 계량적 위치 추정 (적용 사례)

25,000원 → **15,000원**
ssbook.kr/book/geonames-3