لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۵، دورهٔ ۱۳، شمارهٔ ۴، صفحات: ۳۵-۲۹ .

مقاله مروری

اپتوژنتیک: مفاهیم و کاربردها

سید مهدی میرمحمدی [۱]
غلامرضا اسماعیلی جاوید [۲]

خلاصه

مقدمه: اپتوژنتیک فناوری جدیدی است که با کمک آن می‌توان به‌صورت دقیق، سریع و هدفمند حوادث سیستم‌های بیولوژیکی را به‌عنوان یک مجموعهٔ پیچیده مورد بررسی قرار داد. مفاهیم اولیهٔ اپتوژنتیک به اواخر دههٔ هفتاد میلادی برمی‌گردد زمانی‌که به‌دلیل چالش‌های موجود در رشتهٔ عصب‌شناسی نیاز بود تا یک سلول خاص بدون تأثیرگذاری برروی سلول‌های دیگر تحت کنترل قرار گیرد و پیشنهاد شد که از نور می‌توان به‌عنوان ابزار مناسبی برای این منظور استفاده کرد. با کشف اُپسین و آنالوگ‌های مشابه آن به‌عنوان مولکول‌های فعال به نور تحولی مهم در این زمینه روی داد. با کشف اُپسین‌های میکروبی (باکتریایی یا قارچی) غشایی ازجمله هالورودوپسین به‌عنوان نوعی کانال یونی وابسته به نور و انتقال ژن بیان‌کنندهٔ این نوع پروتئین به سلول‌های پستانداران، امکان کنترل اُپتیکی سلول‌های پستانداران بخصوص سلول‌های عصبی ایجاد شد. همچنین به‌دلیل وجود رتینوئید به مقادیر فراوان در بافت‌هایی چون شبکیه مشخص شد که بافت‌های عصبی مرکزی دارای میزان کافی از ژن‌های میکروبی اُپسینی برای القاء اپتوژنتیک و کنترل اُپتیکی سلولی هستند.

بحث و نتیجه‌گیری: اپتوژنتیک به‌معنای برانگیختگی نوری یا بازداری نوری سلول‌های هدف نیست بلکه با این روش امکان کنترل انجام فعالیت-های خاص وجود دارد. علامت ویژهٔ اپتوژنتیک، ایجاد کانال‌ها یا آنزیم‌های فعال‌شونده با نور است که امکان دستکاری‌های دقیق زمانی را برروی وقایع بیوشیمیایی و الکتریکی با رزولوشن درحد سلول فراهم می‌سازد. اپتوژنتیک به‌معنای ایجاد راهبردهای هدفمند ژنتیکی همچون پروموتورهای اختصاصی سلولی یا ویروسی است. این تکنولوژی امکان انتقال پروب‌های حساس‌به‌نور برای جمعیت‌های خاص سلولی در بافت زنده و سخت‌افزار شامل فیبر نوری و منابع نوری را فراهم می‌سازد. با این روش بررسی اختصاصی سلول‌ها حتی در عمق بافت به‌منظور کنترل عملکرد سلول امکان پذیر می‌شود.

این مقالهٔ مروری ضمن معرفی مفاهیم اولیهٔ اپتوژنیک، به بررسی دقیق روش‌های اجرای آن و مکانیسم فعالیت‌های کانال یا آنزیم‌های دخیل و درنهایت اهمیت کاربردهای بالینی آن می‌پردازد.

واژه‌های کلیدی: باریکهٔ لیزر، لیزر CO_2، اپیدرم، برهمکنش حرارتی، آسیب حرارتی، پوست

۱. *مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

۲. *استادیار پژوهش، گروه پژوهشی ترمیم نوری مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران*

نویسندهٔ مسئول: غلامرضا اسماعیلی جاوید، تلفن: ۰۲۱۶۶۹۸۹۱۱۰
پست الکترونیک: e_djavid@yahoo.com

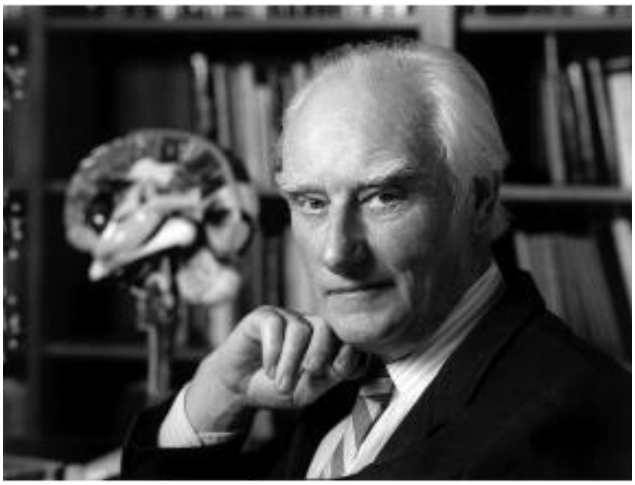
[Downloaded from icml.ir on 2025-12-13]

مقدمه

با پیشرفت‌هایی که در حوزهٔ سلامت و علوم پزشکی صورت گرفته است هرچند خبری از شیوع گستردهٔ بیماری‌های عفونی و مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری‌ها نیست و امیدبه‌زندگی به‌طور چشمگیری افزایش یافته است، ولی در مقابل بیماری‌های تحلیل‌برندهٔ ناشی‌از روند پیری و مزمن افزایش قابل ملاحظه‌ای یافته است. درحال‌حاضر بیشترین علت مرگ‌ومیر در کشورهای توسعه‌یافته مربوط به حوادث عروقی قلبی و مغزی است هرچندکه سوانح و تصادفات نیز از علل شایع مرگ‌ومیر در جهان به‌شمار می‌رود[۱]. از میان بافت‌هایی که در معرض آسیب هستند، همواره درمان و بازتوانبخشی بافت‌های آسیب‌دیدهٔ عصبی به‌دلیل پیچیدگی‌های سیستم عصبی مرکزی و عدم ترمیم‌پذیری مناسب آن در آسیب بافت‌های عصبی، از چالش‌های اساسی قرن بیست‌ویکم است. مغز با وزن تقریبی ۱۳۰۰ گرم از بیلیون‌ها سلول عصبی و شبکه‌ای بسیار پیچیده تشکیل شده است. محققان بسیاری سعی بر مطالعهٔ عملکرد بافت مغز داشته‌اند ولی به‌دلیل همین پیچیدگی‌های سلول‌ها و شبکه‌های عصبی همواره مشکلات متعددی در روند دقیق شناخت شبکه‌های عصبی و عملکرد آن‌ها و درنهایت نقش هریک از شبکه-های عصبی در رفتار و هویت انسانی وجود داشته است. از روش‌های متداولی که به‌منظور مطالعهٔ in-vivo شبکه‌های عصبی و عملکرد آن‌ها مورد استفاده قرار گرفته است، می‌توان به روش‌های تحریک الکتریکی، روش‌های مغناطیسی و دارویی اشاره کرد.

در سال ۱۹۷۱ فرانسیس کریگ[۱] کاشف ساختار مولکول DNA اعلام کرد که روش‌های موجود تا آن زمان قادر به مطالعهٔ دقیق ساختارهای شبکه‌ای مغز و نقش آن‌ها در رفتار و عملکرد موجود نیستند و این روش‌ها نیازمند ایجاد فناوری‌های جدیدی برای این منظور می‌باشد (شکل ۱)[۲]. وی در این مقاله به‌صورت تلویحی به نقش نور و استفاده از این پدیده فیزیکی تاکید کرد. در سال ۱۹۷۳، در مطالعهٔ جداگانه‌ای خصوصیات یک پروتئین غشایی در باکتری‌ها در باکتری هالوباکتریوم[۲] انتشار یافت[۳]. در سال‌های بعد مشخص شد که این گروه از پروتئین‌های غشای میکروبی به‌نام اُپسین[۳] به‌دلیل وجود ساختار رتینا در درون خود و تأثیرپذیری این موکلول در مقابل نور، ساختار مولکول پروتئینی آن‌ها تغییر شکل می‌دهد و درنهایت منجر به عبور برخی از یون ها از کانال شکل‌گرفته در این نوع پروتئین‌های غشایی می‌شود[۴].

تا سال ۲۰۰۵، اُپسین‌های مختلفی در پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها کشف و حساسیت نوری آن‌ها شناسایی شد. به‌طوری‌که در این سال برای اولین‌بار با وارد کردن ژن بیان‌کنندهٔ اُپسین‌های میکروبی به درون سلول‌های عصبی و بیان آن در این سلول‌ها، انقلاب بزرگی در عرصهٔ علوم اعصاب رخ داد[۵]. از این سال به بعد مطالعات بسیاری برای شناسایی نقش و عملکرد شبکه‌های عصبی با وارد کردن ژن انواع مختلف پروتئین‌های غشای اُپسین میکروبی به سلول‌ها و شبکه‌های عصبی انجام شده است(شکل ۲). ازاین‌رو براساس انتخاب نشریهٔ nature، اپتوژنیک به‌عنوان روش منتخب سال ۲۰۱۰ معرفی گردید[۶].



شکل۱: فرانسیس کریک در سال ۱۹۷۱ اعلام کرد برای مطالعه شبکه‌های پیچیده عصبی نیازمند فن‌آوری جدید است و فن‌آوری‌های موجود هیچگاه قادر به شناسایی دقیق نقش و عملکرد این شبکه‌های عصبی نخواهد شد.

تعریف

اپتوژنتیک ترکیبی از علم ژنتیک و روش‌های نوری می‌باشد تا به کمک آن عملکردهای مشخص در سلول‌های تخصصی بافت‌های زنده ایجاد یا حذف شوند[۴]. به‌عبارت‌دیگر اپتوژنتیک ترکیبی از دانش‌های اپتیک، ژنتیک و مهندسی زیستی است که به‌کمک آن می‌توان فعالیت سلول‌ها را ازطریق پروتئین‌های حساس‌به‌نور، مهار یا تحریک کرد. در این روش، تحریک یا مهار فعالیت سلول‌ها به‌کمک بیان پروتئین‌های غشایی حساس به‌نور به روش‌های مهندسی ژنتیک و زیستی بسته به خصوصیات هر یک از پروتئین‌های مورد نظر با پلاریزاسیون یا هیپرپلاریزاسیون انجام می‌شود. ازآنجاکه بیان این پروتئین‌ها در سلول‌های تخصص‌یافتهٔ بافت‌های زنده ازجمله سلول‌های عصبی انجام می‌شود، بیشترین مطالعات انجام‌گرفته در زمینهٔ اپتوژنتیک در سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های قلبی بوده است[۷و۸].

به‌منظور معرفی دقیق فناوری اپتوژنتیک می‌توان آن را در سه بخش مختلف مورد مطالعه قرار دارد. در بخش اول پروتئین‌های فعال‌شده توسط نور[۴] مورد بررسی قرار می‌گیرند. در بخش دوم به‌طور خلاصه روش انتقال ژن پروتئین‌های یادشده به سلول‌های یوکاریوت یا سلول‌های تخصصی نهایی معرفی و درنهایت در بخش سوم روش‌های انتقال نور مرور خواهدشد.

---

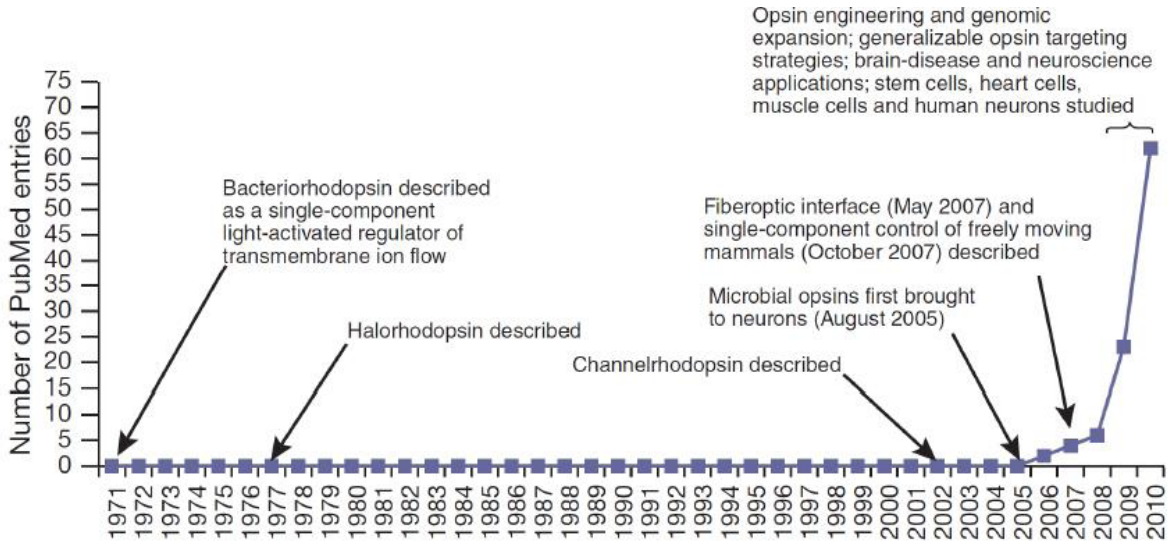
۱. Francis Crick

۲. bacteriorhodopsin

۳. bacteriorhodopsin

۴. light-activated proteins

[Downloaded from icml.ir on 2025-12-13]



شکل۲: تعداد مقالات منتشرشده در پایگاه اطلاع‌رسانی مجلات پزشکی Pub Med به‌صورت سالیانه. همانگونه که مشاهده می‌شود در سال‌های پس از ۲۰۰۵ افزایش چشمگیری داشته است.

بخش اول: جعبهٔ ابزار اپتوژنتیک

به‌طورکلی ابزار مورد استفاده در اپتوژنتیک برای تحریک یا مهار سلولی براساس پروتئین‌های فعال‌شده توسط نور تعریف می‌شود. به این معناکه براساس نیاز محققان به نوع تغییر عملکرد سلول‌ها و همچنین سرعت عمل مورد نیاز، می‌توان پروتئین‌های مختلفی را از خانوادهٔ اُپسین میکروبی مورد استفاده قرار داد[۶]. .همچنین براساس عملکرد هریک از پروتئین‌ها در سطح غشاء و یا در سیتوپلاسم، این ابزارها به دو گروه دستکاری در پتانسیل غشایی[۵] و تنظیم‌کننده‌های سیگنال‌های داخل سیتوپلاسمی طبقه‌بندی می‌شوند.

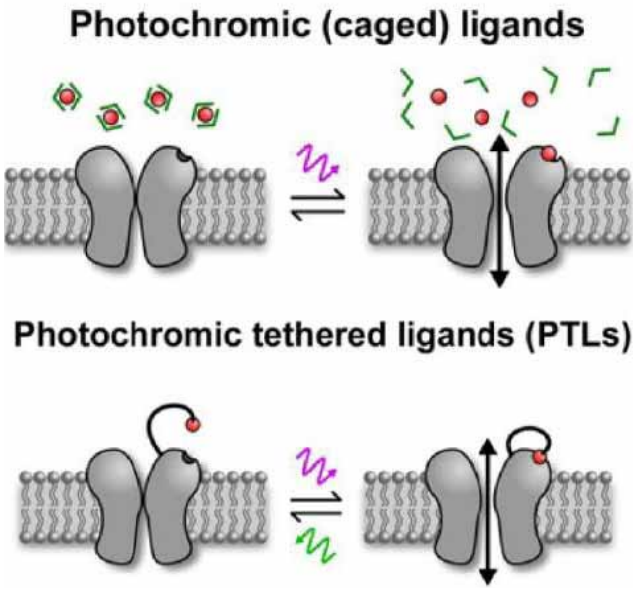
دستکاری در پتانسیل غشاء

در اپتوژنتیک گروهی از پروتئین‌های غشایی مورد استفاده قرار می‌گیرد که به‌دنبال تابش پرتوی نور با طول‌موج مشخص موجب تغییر ساختار پروتئین می‌شود و عبور برخی از یون‌ها را تسهیل می‌کند. این پروتئین‌ها براساس مکانیسم اثر نور در تغییر ساختار به دو گروه مشخص طبقه‌بندی می‌شوند.گروه اول پروتئین‌هایی هستند که به‌دنبال مدیفیکاسیون‌های شیمیایی در آن‌ها تغییر ساختار روی می‌دهند(شکل ۳) [۶]. از این گروه می‌توان به لیگاندهای محصور شده[۶]، حلال‌های حساس‌به‌نور[۷] و لیگاندهای افسار شده[۸] اشاره کرد.

در این گروه پروتئین‌های غشایی با واسطه‌های شیمیایی که به نور حساس هستند و انجام پاره‌ای از واکنش‌های شیمیایی آن‌ها با پروتئین‌های غشایی موجب بروز تغییرات ساختاری در پروتئین‌های غشاء می‌گردد و انتقال یون‌ها از ورای غشاء تسهیل می‌شود.

پروتئین‌های فعال‌شده توسط نور

این گروه از پروتئین‌ها به‌دلیل قرارگرفتن مولکول رتینا و ایزومراسیون نوری آن به‌دنبال تابش برخی از طول موج‌های مشخص، دچار تغییرات ساختاری می‌شوند و درنهایت امکان عبور یون‌ها را می‌دهند(شکل ۴). از مهم‌ترین و شناخته‌شده‌ترین پروتئین‌های این گروه می‌توان به اُپسین‌ها اشاره کرد. اُپسین‌ها پروتئین‌های غشایی با وزن مولکولی ۵۰-۳۰



شکل۳: روش های دستکاری شیمیایی پروتئین های غشای به دنبال تابش توری با طول موج مشخص در دو روش لیگاندهای محصورشده (بالا) و لیگاندهای افسارشده (پایین)

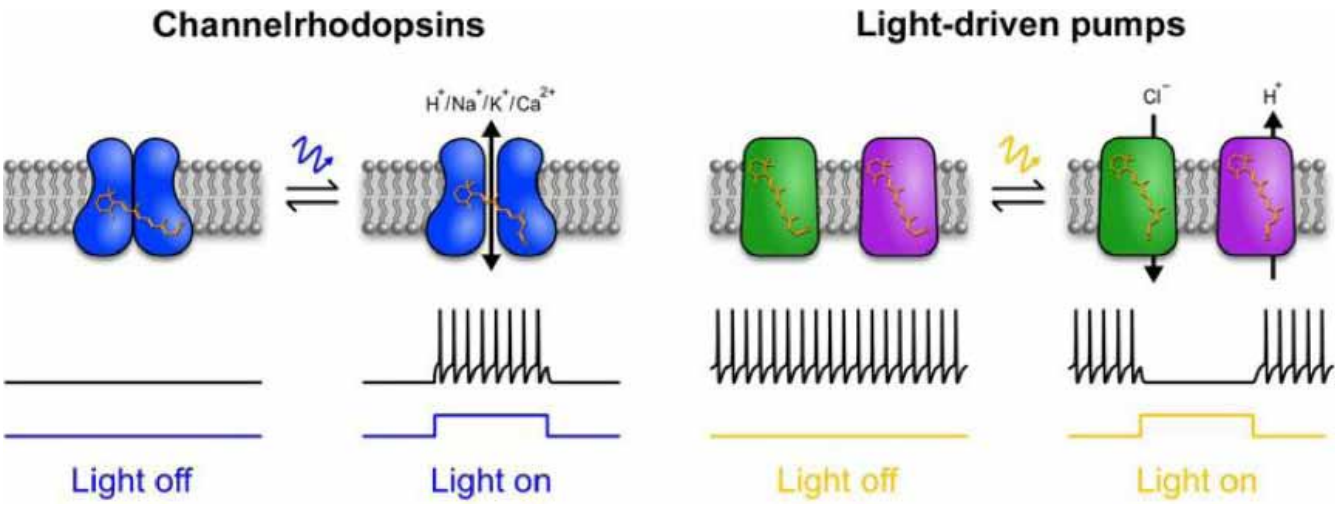
۵. modulating the membrane potential

۶. caged ligands

۷. light-sensitive soluble

۸. tethered ligands

[Downloaded from icml.ir on 2025-12-13]

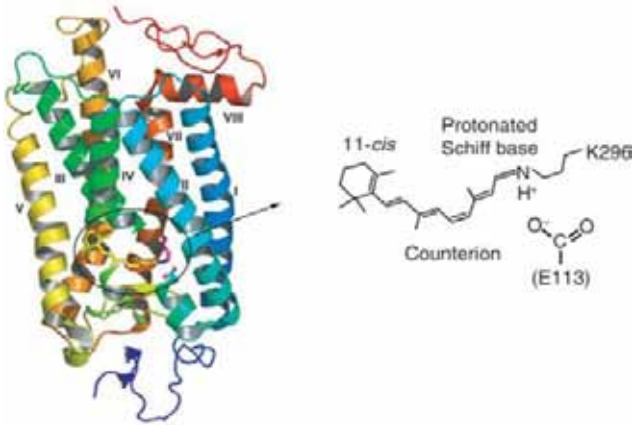


شکل۴: دو گروه از پروندین‌های غشایی از خانواده اپسین‌های میکروبی. کانال رودوپسین‌ها که براثر برهمکنش با نور باعث عبور کاتیون‌ها به داخل سیتوپلاسم و درنتیجه پلاریزاسیون پتانسیل غشای سلول می‌گردد (شکل چپ). در برخی از پروتئین‌های خانواده اپسین‌ها با برهمکنش نور باعث ورود آنیون‌ها و یا خروج پروتون از سیتوپلاسم می‌شود که درنهایت منجربه هیپرپلاریزاسیون و مهار پتانسیل عمل در غشای سلول می‌گردد (شکل راست)

کیلودالتون هستند که جزء پروتئینی مولکول رودوپسین در مهره‌داران نیز می‌باشند و به‌عنوان گیرندهٔ نوری عمل می‌کنند[۹]. پروتئین-های پذیرندهٔ نور مشابه به اُپسین‌های مهره‌داران در ساختار سه‌بعدی مشابه به اُپسین‌های میکروبی می‌باشند ولی به‌لحاظ توالی اسیدهای آمینه متفاوت هستند. اُپسین‌های میکروبی به‌عنوان پمپ‌های یونی وابسته‌به‌نور یا حساسگرهای نوری عمل می‌نمایند ولی شواهد کافی برای ارتباط آن‌ها با اُپسین‌های جانوری وجود ندارند. ازنظر ساختمان فضایی، پروتئین‌های اُپسین به‌دلیل قرارگیری در غشاء از ساختار آلفاهلیکس تشکیل شده‌اند.

در شکل ۵ که ساختار فضایی پروتئین رودپسین گاوی براساس اطلاعات کریستالوگرافی تعیین شده است، مشاهده می‌شود که این پروتئین از هفت زنجیرهٔ آلفاهلیکس در داخل غشاء و یک زنجیرهٔ آلفا هلیکس به موازات غشای سیتوپلاسمی تشکیل شده است[۹].

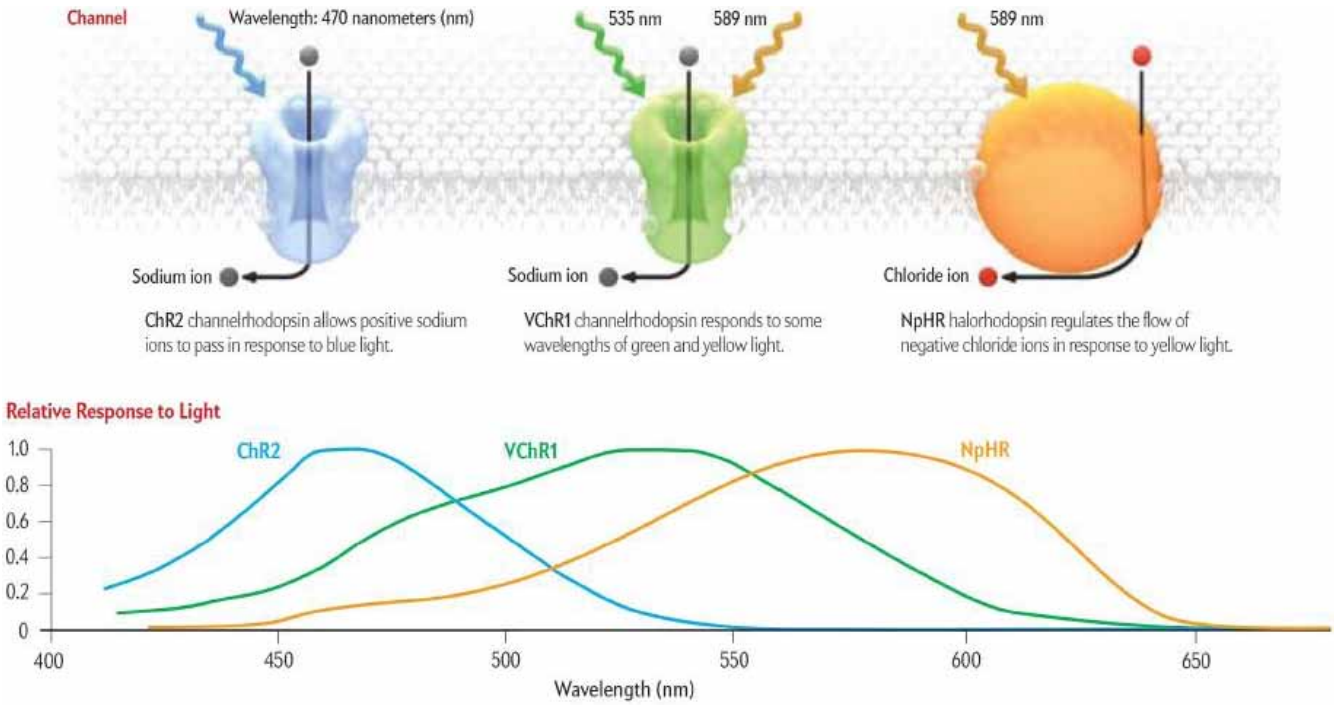
به‌طورکلی پروتئین‌هایی را که ساختار فضایی مشابه به اُپسین دارند در دو گروه اُپسین گروه یک یا اُپسین‌های میکروبی و اُپسین گروه دو یا اُپسین‌های مهره‌داران طبقه‌بندی می‌کنند. از معروف‌ترین پروتئین‌های اُپسین گروه یک می‌توان به هالورودوپسین[۹]، باکتریورودپسین[۱۰] و آرچیرورودپسین[۱۱] اشاره‌کرد[۱۰]. همان‌گونه‌که در شکل۶ مشاهده می‌شود، کانالورودپسین (ChR2)[۱۲] در طول‌موج ۴۷۰ نانومتر (نور آبی) ۴ ایزومریزاسیون نوری موکلول رتینا انجام می‌شود و اجازهٔ ورود یون سدیم را به داخل سلول می‌دهد. پروتئین غشای هالورودوپسین نیز در طول‌موج ۵۸۹ نانومتر (نور نارنجی) ایزومریزاسیون نوری خود را انجام می‌دهد و درنتیجه باعث تغییر ساختار پروتئین می‌گردد ولی در مقابل، باعث ورود آنیون-های کلر و ایجاد هیپرپلاریزاسیون و درنتیجه مهار پتانسیل عمل در غشای سلول خواهد شد. مکانیسم تغییر ساختار پروتئین‌های اُپسین وابسته به ایزمریزاسیون نوری موکلول رتینا در داخل این پروتئین است. مولکول رتینا در اُپسین‌های نوع یک یا اُپسین‌های میکروبی درحال‌طبیعی و غیرتحریک‌شده به‌صورت ترانس قرار دارند. این حالت ترانس رتینا می‌تواند با دریافت مقدار اندکی انرژی در محدودهٔ امواج نور مرئی به حالت ۱۴ سیس‌رتینا ایزومره گردد. عدم تبدیل حالت ترانس به حالت سیس به‌دلیل وجود سدی از انرژی می‌باشد که این امکان درحالت عادی و بدون دادن انرژی خارجی ایجاد نمی-شود[۱۰].



شکل ۵: ساختار سه بعدی رودوپسین گاو (Protein Data Bank ID:۱U۱۹[PDB:۱U۱۹) و مولکول رتینا که ایزومراسیون نوری آن باعث تغییر در ساختار سه بعدی رودپسین می‌گردد.

۹. halorhodopsin
۱۰. bacteriorhodopsin
۱۱. ۳-archaerhodopsin
۱۲. channelrhodopsins

[Downloaded from icml.ir on 2025-12-13]



شکل۶: سه‌گروه از اپسین‌های میکروبی که در طول‌موج‌های مختلف موجب تغییر در ساختار و در نهایت اجازه ورود یون‌ها را به درون سلول می‌دهد. براساس نوع یون واردشده به پتانسیل عمل غشای سلول فعال یا مهار می‌گردد.

بااین‌حال پس از دریافت انرژی نور در محدودهٔ مرئی و عبور از سد انرژی ساختار فضایی پروتئین اُپسین تغییر می‌کند و درپی آن و عبور یون‌ها و یا فعال شدن یک‌سری از سیگنال‌های درون‌سلولی میسر می‌شود. این مسیر در اُپسین‌های نوع دو یا اُپسین‌های جانوری معکوس می‌باشد به طوری‌که در حالت پایه (تاریکی) مولکول رتینا به‌صورت[۱۱] سیس‌رتینا می‌باشد و با دریافت انرژی در محدودهٔ نور مرئی با عبور از سد انرژی به حالت ترانس‌رتینا درمی‌آید و درنهایت موجب تغییر در شکل فضایی پروتئین خواهد شد[۱۰].

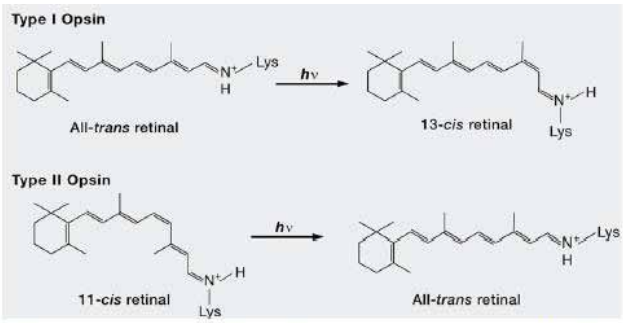
یکی از مهم‌ترین مسائل در تغییر ساختار فضایی اُپسین‌ها و برگشت آن‌ها به‌حالت پایه(تاریکی)، سرعت این تغییرات ساختاری می‌باشد[۱۲]. محققان با انجام جهش‌های مختلف در اسیدهای آمینه اُپسین‌های میکروبی، توانستند سرعت تغییرات ساختاری و فعالیت یا مهار پتانسیل غشاء را کنترل کنند. زمان برگشت‌پذیری پروتئین و آماده شدن جهت تحریک دوباره براساس نوع توالی اسیدهای آمینه در بازه‌های زمانی میلی ثانیه تا بیش از هزار ثانیه متفاوت است.

تاکنون پروتئین‌های جهش‌یافتهٔ بسیاری از گروه اُپسین‌های میکروبی بدین‌منظور مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و به‌طور خلاصه در شکل ۸ آورده شده است.

بخش دوم: نحوهٔ انتقال به سلول یوکاریوت

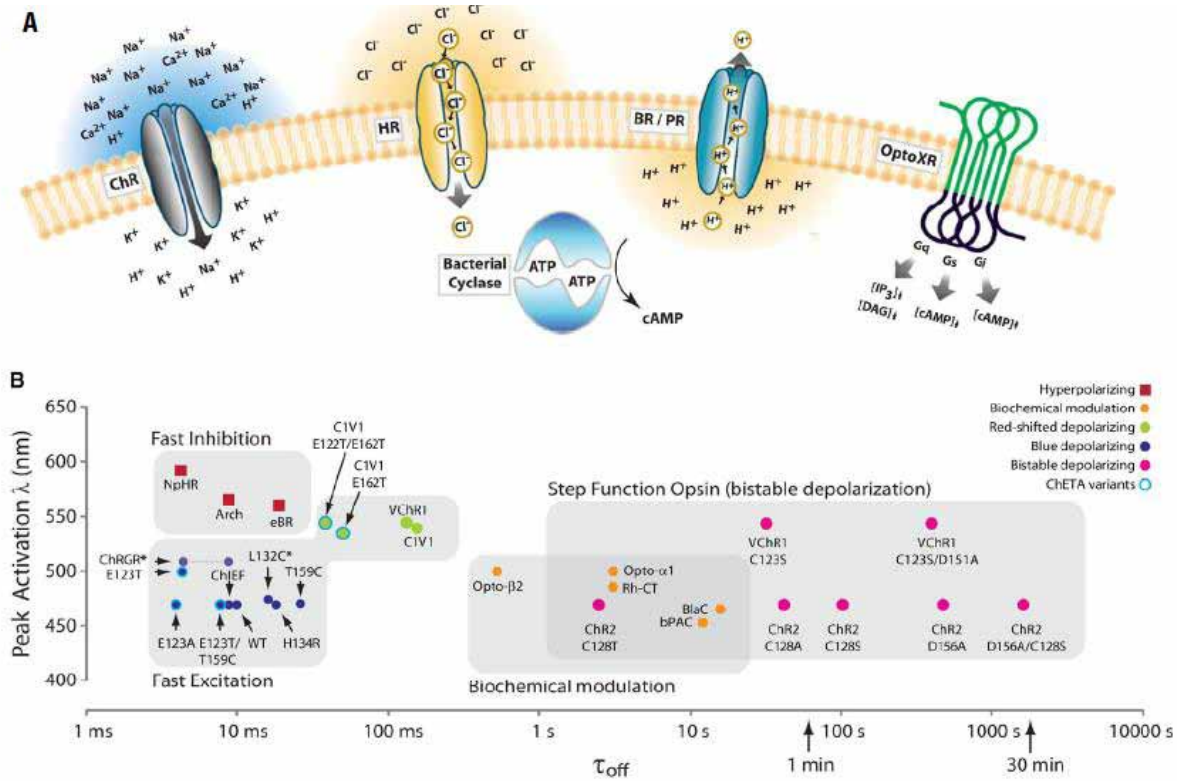
پس از انتخاب یک ابزار مناسب (پروتئین مناسب از خانوادهٔ اُپسین های میکروبی) در قدم بعد می‌باید با استفاده از فناوری ژنتیک، امکان بیان این پروتئین در سلول صورت گیرد .به‌طورمثال بیشترین مطالعه در سال‌های اخیر با استفاده از فناوری اپتوژنتیک در حوزهٔ مطالعهٔ شبکه‌های عصبی برروی مدل‌های تجربی(in-vivo) انجام شده است. برای ورود اختصاصی ژن پروتئین مذکور از سه روش استفاده می‌شود. این روش‌ها به‌ترتیب عبارت از ترانسفکشن، انتقال از طریق وکتورهای ویروسی و در نهایت تولید حیوانات ترانس ژنیک می‌باشد[۶].

مرحلهٔ ورود ژن به سلول‌های هدف به‌صورت اختصاصی می‌باشد. به‌طور کلی برای این منظور از دو نوع پروموتور اختصاصی و غیر اختصاصی استفاده می‌شود. درخصوص پروموتورهای اختصاصی می‌توان به سیستم‌های



شکل۷: ایزومریزاسیون نوری مولکول رتینا اساس تغییر ساختار پروتئین‌های اپسین میکروبی (اپسین نوع یک) و اپسین جانوری (اپسین نوع دو) می‌باشد.

[Downloaded from icml.ir on 2025-12-13]



شکل ۸: پروتئین‌های مختلف از خانواده اپسین‌های میکروبی که زمان متفاوتی جهت برگشت به حالت پایه (تاریکی) و فعالیت دوباره درمقابل نور دارند.

مبتنی‌بر سیستم Cre اشاره کرد که با استفاده از ریکامبینازهای اختصاصی عمل می‌کنند. روش بعدی استفاده از پروموتورهای غیراختصاصی است. دراین-حالت وارد کردن وکتور به یک منطقهٔ جغرافیایی (توپولوژی) از بافت، سبب می‌شود تا بیان ژن در سلول‌های آن منطقه صورت گیرد و بدین‌وسیله عملکرد آن منطقه درخصوص فعال شدن یا مهار شدن سلول‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد[۶].

بخش سوم: تابش نور کنترل‌شده

کنترل دقیق فعالیت سلولی ازطریق اپتوژنتیک وابسته به کنترل فضایی و زمانی مناسب و دقیق تابش نور می‌باشد[۴و۶]. استفاده از منابع نوری با تابش زمینهٔ وسیع می‌تواند موجب کنترل زمانی بسیار دقیق در سرعت‌های بالا با یک منبع نوری ثابت گردد. تمام سلول‌هایی‌که پروتئین‌های حساس به‌نور در آن‌ها بیان شده است تحت تابش قرار می‌گیرند و تحریک می‌شوند. در کاربردهای in-vivo منبع نوری به یک فیبر نوری اتصال می‌یابد و یا از سیستم‌های LED مینیاتوری استفاده می‌شود.

امروزه، با استفاده از فناوری اپتوژنتیک می‌توان سیستم عصبی مرکزی و شبکه‌های عصبی را تا سطح پریمات‌ها مورد بررسی قرار داد[۱۴-۱۲]. یکی از مهم‌ترین کاربردهای اخیر اپتوژنتیک در مدل‌های تجربی مرتبط با بیماری پارکسینون می‌باشد.

دریچهٔ وسیعی از کاربرد فناوری اپتوژنتیک با ورود اُپسین‌های مختلف، با توجه به سرعت عملکرد آن‌ها، برگشت به حالت پایه و مهار یا تحریک پتانسیل عمل پیش روی درمان بیماری‌های دژنراتیو مغزی و ضایعات تروماتیک باز شد. استفاده از اپتوژنتیک به‌طورکلی در دو بخش شناسایی عملکرد و رفتاری مرتبط به شبکه‌های عصبی و یا درمان ضایعات دژنراتیو مغزی صورت می‌گیرد.

هرچندکه عمر فناوری اپتوژنیک کمتر از ۵ سال می‌باشد ولی شواهد بیانگر آن است که این فناوری گامی بسیار جدی در حل مشکلات مرتبط به مطالعهٔ سیستم‌های عصبی در مدل‌های تجربی و انسانی و درمان ضایعات عصبی تحلیل‌برنده خواهد داشت.

[Downloaded from icml.ir on 2025-12-13]

References:

1. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease

2. Crick FH. Thinking about the brain. Sci Am. 1979; 241(3): 219-32.

3. Oesterhelt D, Stoeckenius W. Functions of a new photoreceptor membrane. Proc Natl Acad Sci U S A. 1973; 70(10): 2853-7.

4. Deisseroth K. Optogenetics. Nat Methods. 2011; 8(1): 26-9.

5. Gradinaru V. Targeting and readout strategies for fast optical neural control in vitro and in vivo. J Neurosci. 2007; 27(52): 14231- 8.

6. Pastrana E. Optogenetics: controlling cell function with light. Nature Methods 2011; 8: 24-5.

7. Fenno L, Yizhar O, Deisseroth K. The development and application of optogenetics. Annu Rev Neurosci. 2011; 34: 389-412.

8. Miller G. Optogenetics. Shining new light on neural circuits. Science. 2006; 314(5806): 1674- 6.

9. Terakita A. The opsins. Genome Biol. 2005; 6(3): 213.

10. Zhang F. The microbial opsin family of optogenetic tools. Cell. 2011; 147(7): 1446-57.

11. Cronin T, Bennett J. Switching on the lights: the use of optogenetics to advance retinal gene therapy. Mol Ther. 2011; 19(7): 1190-2.

12. Mahoney TR. Intestinal signaling to GABAergic neurons regulates a rhythmic behavior in Caenorhabditis elegans. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(42): 16350-5.

13. Boyden ES. A history of optogenetics: The development of tools for controlling brain circuits with light. F1000 Biol Rep. 2011; 3: 11. 8

14. Yao JP, Hou WS, Yin ZQ. Optogenetics: a novel optical manipulation tool for medical investigation. Int J Ophthalmol. 2012; 5(4): 517-22.

[Downloaded from icml.ir on 2025-12-13]