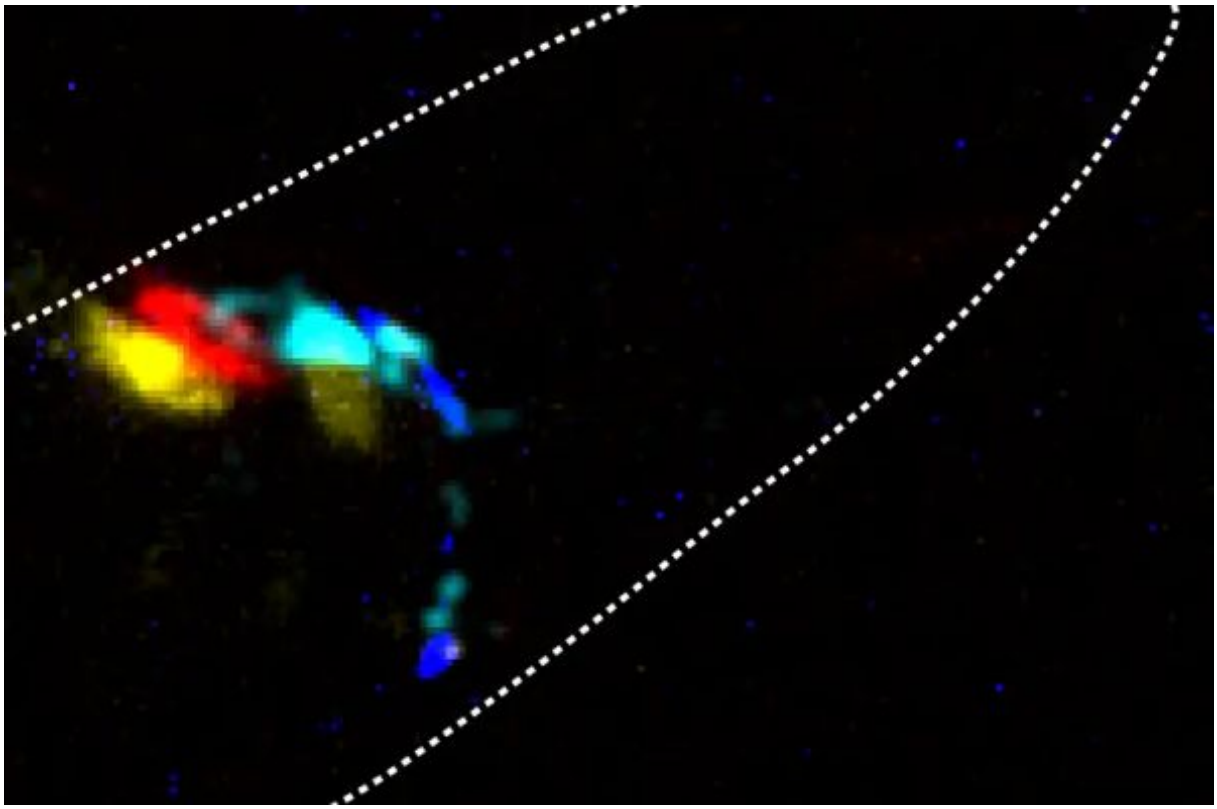


Controlant l'activitat neuronal fent servir fotons com a neurotransmissors

Un equip d'investigadors de l'ICFO publica a a revista Nature Methods un metode per a connectar dues neu ones utilitzant enzims emissors de llum i canals ionics sensibl s a la llum.

April 06, 2023

El nostre cervell esta format per milers de milions de neurones que estan connectades entre si formant xarxes complexes. Aquestes neurones es comuniquen mitjancant un proces anomenat transmissio sinaptica, en el qual s'envien senyals electrics, potencials d'accio, i senyals quimics, conegudes com a neurotransmissors. Els neurotransmissors quimics s'alliberen d'una neurona, es difonen cap a les altres, i arriben a les cel·lules diana generan un senyal que excita, inhibeix o modula l'activitat cel·lular. El moment i la forca d'aques s senyals son crucials perque el cervell processi i interpreti la informacio sensorial, preng i decisions i generi comportamen
. Controlar les connexions entre les neurones ens permetria comprendre i tractar millor e s trastorns neurologics, reconfigurar o reparar les fallades en els circuits neuronals despr

s d'haver estat danyats, millorar les nostres capacitats d'aprenentatge o expandir el nost
e conjunt de comportaments. Existeixen diversos metodes per a controlar l'activitat neurona
. L'us de farmacs es l'alternativa mes habitual, que permet alterar els nivells de
s neurotransmissors quimics presents en el cervell i afectar l'activitat de les neurones. U
a altra alternativa es estimular electricament zones especifiques del cervell per a activar
o inhibir les neurones. Una tercera possibilitat es usar la llum.

Llum per a controlar l'activitat neuronal

La manipulacio de l'activitat neuronal mitjancant la llum es una tecnica, relativament nova, que s'ha explorat en el passat. Aquesta tecnica implica modificar geneticament les neurones perque expressin proteines i canals ionics sensibles a la llum i bombes o enzims especifics en les cel·lules diana. Encara que aquest metode permet als investigadors controlar l'activitat d
grups concrets de neurones amb major precisio, existeixen encara algunes limitacions. Co
la llum es dispersa en el teixit cerebral, ha d'administrar-se molt prop de les neurones per
aconseguir una resolucio suficient al nivell de sinapsi. Aixo implica fer servir tecniques sovin
invasives, i requereix d'intervencions externes. A mes, la intensitat que es necessita per
arribar a les cel·lules diana pot ser potencialment nociva per a elle
. Ara un equip d'investigadors de l'ICFO publica a la revista Nature Methods un sist
ma que utilitza fotons en lloc de neurotransmissors quimics com a estrategia per a co
trolar l'activitat neuronal. Los investigadores **Monserrat Porta**, **Adriana Carolina Gonzalez**, **Neus Sanfeliu-Cerdan**, **Shadi Karimi**, **Nawaphat Malaiwong**, **Aleksandra Pidde**, **Luis Felipe Morales** y **Sara Gonzalez-Bolivar**, liderats pel **Prof. Michael Krieg**, juntament amb els investigadors **Pablo Fernandez** i **Cedric Hurth**, han desenvolupat un metode per a connectar dues neurones fent servir luciferases, uns enzims que emeten llum, i canals ionics fotosensible
. L'equip ha desenvolupat i testat un sistema, anomenat PhAST, en el nematode Caenorhabditis elegans, un organisme model ampliament emprat per a estudiar processos biologics. De la mateixa manera que els animals bioluminescents usen fotons per a comunicar-se, el metode desenvolupat fa servir enzims sintetitzats per a enviar fotons, en lloc de quimics, com a transmissors entre neurones.

Substituint els neurotransmissors quimics per fotons

Per a comprovar si era possible, realment, utilitzar els fotons per a codificar i transmetre l'estat entre dues neurones, l'equip primer va modificar geneticament els cucs alterant els seus neurotransmissors de tal manera que fossin insensibles als estimuls mecanics. L'objectiu era veure si, amb el sistema dissenyat, es podien revertir aquestes alteracions sensorials. En segon lloc, els investigadors van sintetitzar uns enzims emissors de llum, les luciferases, i van seleccionar canals ionics que fossin sensibles a la llum. Finalment, van desenvolupar un dispositiu que administrava estimuls mecanics en la punta del nas dels cucs, mesurant simultaniament l'activitat del calci - un dels ions i missatgers intracel·lular

mes important - en les neurones sensorials. Aixo els va permetre seguir el flux de l informacio

Per tal de poder veure els fotons i estudiar la bioluminescencia, l'equip va dissenyar u microscopi especific per a poder veure els fotons assistit per aprenentatge automatic. Va simplificar un microscopi de fluorescencia llevant alguns elements optics habituals com filtres, miralls, o el mateix laser, i el van cobrir per complet per a eliminar la contaminacio d llum externa

Els investigadors van dissenyar tambe diversos experiments que han aconseguit establir qu els fotons si que poden, de fet, transmetre estats neuronals. En un d'ells, es va establir un nova comunicacio entre dues neurones no connectades previament, restaurant una connexi neuronal en un circuit defectuos. Tambe van suprimir la resposta de l'animal a estimul dolorosos, van canviar el seu comportament passant d'atraccio a aversio en resposta a u estimul olfactori i van estudiar la dinamica del calci durant la posada dels ous

Els resultats obtinguts demostren que els fotons poden actuar com a neurotransmissors permetent la comunicacio entre les neurones, i que el sistema PhAST permet la modificaci sintetica del comportament animal

El potencial de la llum com a missatger

Com la llum pot usar-se en mes tipus de cel·lules i en mes especies animals, ofereix un gra potencial per a una amplia gamma d'aplicacions, des de la recerca basica fins a aplicacion cliniques en neurociencia

Controlar i monitorar l'activitat neuronal mitjancant llum pot ajudar als investigadors a, pe exemple, entendre millor els mecanismes subjacents de la funcio cerebral i el comportaments complexos o a determinar com diferents regions del cervell es comunique entre elles. Tambe pot aportar noves maneres d'escanejar i mapejar l'activitat cerebral am major resolucio espacial i temporal. A mes, pot ser util en el futur per a desenvolupar nou tractaments per a reparar les connexions neuronals danyades sense necessitat de cirurgie invasives

El cami a seguir en un futur esta orientat a millorar l'enginyeria dels enzims bioluminescents els canals ionics o les molecules diana, la qual cosa permetria controlar de manera optica, n invasiva, i amb una major especificitat i precisio la funcio neuronal

--

L.F.M. acknowledges funding from the European Union's Horizon H2020 under the Mari Sklodowska-Curie grant agreements No 847517.



Controlant l'activitat neuronal amb fotons com a neurotransmissors