



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 neurones utilitzant enzims emissors de llum i canals ionics sensibles 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 electricos, 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 generant un senyal que excita, inhibeix o modula l'activitat cel·lular. El moment i la forca d'aquests senyals son crucials perque el cervell processa i interpreti la informacio sensorial, prengui decisions i generi comportament.

Controlar les connexions entre les neurones ens permetria comprendre i tractar millor els 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 nostre conjunt de comportaments. Existeixen diversos mètodes per a controlar l'activitat neuronal. L'ús de fàrmacs és l'alternativa més habitual, que permet alterar els nivells de neurotransmissors químics presents en el cervell i afectar l'activitat de les neurones. Una altra alternativa és estimular elèctricament zones específiques del cervell per a activar o inhibir les neurones. Una tercera possibilitat és usar la llum.

Llum per a controlar l'activitat neuronal

La manipulació de l'activitat neuronal mitjançant la llum és una tècnica, relativament nova, que s'ha explorat en el passat. Aquesta tècnica implica modificar genèticament les neurones perquè expressin proteïnes i canals iònics sensibles a la llum i bombes o enzims específics en les cèl·lules diana. Encara que aquest mètode permet als investigadors controlar l'activitat de grups concrets de neurones amb major precisió, existeixen encara algunes limitacions. Com la llum es dispersa en el teixit cerebral, ha d'administrar-se molt prop de les neurones per aconseguir una resolució suficient al nivell de sinapsi. Això implica fer servir tècniques sovint invasives, i requereix d'intervencions externes. A més, la intensitat que es necessita per arribar a les cèl·lules diana pot ser potencialment nociva per a elles.

Ara un equip d'investigadors de l'ICFO publica a la revista *Nature Methods* un sistema que utilitza fotons en lloc de neurotransmissors químics com a estratègia per a controlar l'activitat neuronal. Els investigadors **Montserrat 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 mètode per a connectar dues neurones fent servir luciferases, uns enzims que emeten llum, i canals iònics fotosensibles. L'equip ha desenvolupat i testat un sistema, anomenat PhAST, en el nematode *Caenorhabditis elegans*, un organisme model àmpliament emprat per a estudiar processos biològics. De la mateixa manera que els animals bioluminescents usen fotons per a comunicar-se, el mètode desenvolupat fa servir enzims sintetitzats per a enviar fotons, en lloc de químics, com a transmissors entre neurones.

Substituint els neurotransmissors químics 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 genèticament els cucs alterant els seus neurotransmissors de tal manera que fossin insensibles als estímuls mecànics. 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 iònics que fossin sensibles a la llum. Finalment, van desenvolupar un dispositiu que administrava estímuls mecànics en la punta del nas dels cucs, mesurant simultàniament l'activitat del calci - un dels ions i missatgers intracel·lular

mes important - en les neurones sensorials. Això els va permetre seguir el flux de l'informació

Per tal de poder veure els fotons i estudiar la bioluminescència, l'equip va dissenyar un microscopi específic per a poder veure els fotons assistit per aprenentatge automàtic. Va simplificar un microscopi de fluorescència llevant alguns elements òptics habituals com filtres, miralls, o el mateix laser, i el van cobrir per complet per a eliminar la contaminació de llum externa

Els investigadors van dissenyar també diversos experiments que han aconseguit establir que els fotons sí que poden, de fet, transmetre estats neuronals. En un d'ells, es va establir una nova comunicació entre dues neurones no connectades prèviament, restaurant una connexió neuronal en un circuit defectuós. També van suprimir la resposta de l'animal a estímuls dolorosos, van canviar el seu comportament passant d'atracció a aversió en resposta a un estímulo olfatori i van estudiar la dinàmica del calci durant la posada dels ous

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

El potencial de la llum com a missatger

Com la llum pot usar-se en més tipus de cel·lules i en més espècies animals, ofereix un gran potencial per a una àmplia gamma d'aplicacions, des de la recerca bàsica fins a aplicacions clíniques en neurociència

Controlar i monitorar l'activitat neuronal mitjançant llum pot ajudar als investigadors a, per exemple, entendre millor els mecanismes subjacents de la funció cerebral i els comportaments complexos o a determinar com diferents regions del cervell es comuniquen entre elles. També pot aportar noves maneres d'escanejar i mapejar l'activitat cerebral amb major resolució espacial i temporal. A més, pot ser útil en el futur per a desenvolupar nous tractaments per a reparar les connexions neuronals danyades sense necessitat de cirurgia invasiva

El camí a seguir en un futur està orientat a millorar l'enginyeria dels enzims bioluminescents, els canals iònics o les molècules diana, la qual cosa permetria controlar de manera òptica, no invasiva, i amb una major especificitat i precisió la funció neuronal

--

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



Controlant l'activitat neuronal amb fotons com a neurotransmissors