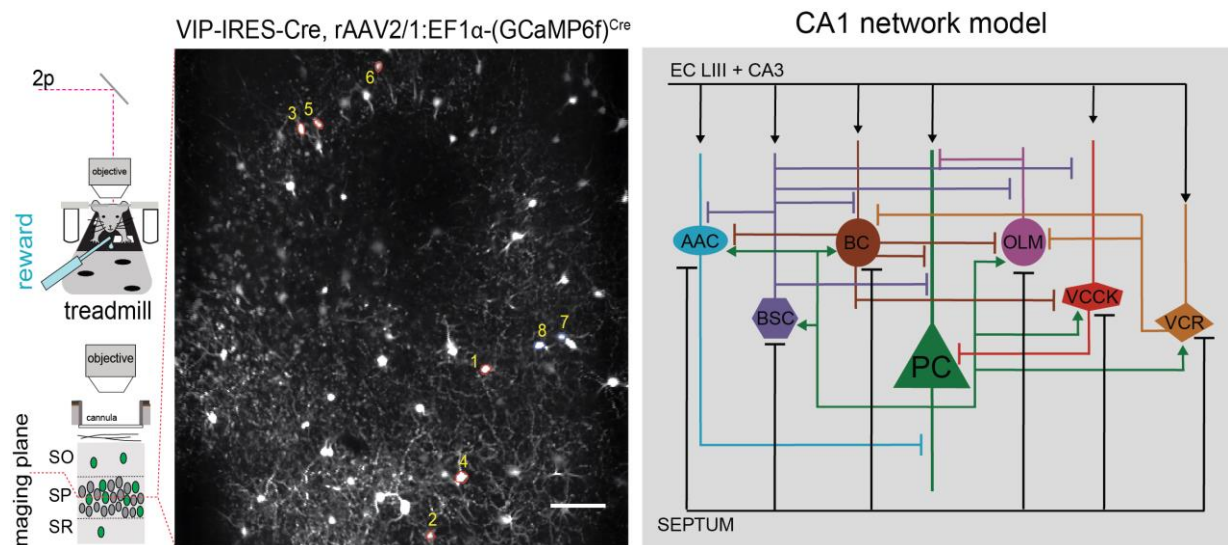


Ηράκλειο 1/2/2019

## ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

### ΘΕΜΑ: ΝΕΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

Ερευνητές του IMBB-ITE και του Πανεπιστημίου Columbia εντόπισαν τα κύτταρα που ελέγχουν την ροή της μνήμης στον εγκέφαλο



Τα εργαστήρια των Δρ. Attila Losonczy (<http://www.losonczylab.org/>) στο Πανεπιστήμιο Columbia στη Νέα Υόρκη και της Δρ. Ποϊράζη ([www.dendrites.gr](http://www.dendrites.gr)) στο Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας (IMBB) του ΙΤΕ ένωσαν τις δυνάμεις τους για να εξηγήσουν πώς τα νευρικά κυκλώματα εμφανίζουν ευελιξία στις λειτουργίες δημιουργίας και ανάκλησης μνημών. Η μελέτη παρέχει για πρώτη φορά, απτές αποδείξεις πως ένας συγκεκριμένος τύπος νευρώνων - οι λεγόμενοι VIP ενδονευρώνες – καθιστά την ευελιξία αυτή δυνατή. Η έρευνα δημοσιεύτηκε στο επιστημονικό περιοδικό *Neuron* και είναι πιθανό να αποτελέσει εφιαλτήριο για την περαιτέρω κατανόηση των δυσλειτουργιών που σχετίζονται με τη μνήμη.

Το κέντρο του εγκεφάλου που ελέγχει τη μάθηση και τη μνήμη είναι ο ιππόκαμπος, ο οποίος χωρίζεται ανατομικά σε ξεχωριστές περιοχές που επεξεργάζονται τις εισερχόμενες πληροφορίες. Για τη μελέτη αυτή, οι ερευνητές επικεντρώθηκαν στην περιοχή CA1, η οποία κωδικοποιεί την τοποθεσία ενός ζώου - όπως ανακαλύφθηκε από ερευνητές που κέρδισαν το βραβείο Νόμπελ το 2014. Το 2016, το εργαστήριο του Δρ. Losonczy διαπίστωσε ότι οι νευρώνες της CA1 περιοχής μπορούν να ενεργήσουν σαν φάρος εντοπισμού: όταν ένα ποντίκι ψάχνει κάτι, όπως νερό ή τροφή, η νευρωνική δραστηριότητα της περιοχής αυξάνεται καθώς το ζώο πλησιάζει στην περιοχή ενδιαφέροντος.

Η παρούσα μελέτη ήρθε να εξηγήσει το παραπάνω εύρημα, διερευνώντας τον τρόπο με τον οποίο η δραστηριότητα της περιοχής CA1 αυξάνεται επιλεκτικά (και άρα ευέλικτα) καθώς το ζώο πλησιάζει την περιοχή ανταμοιβής. Αυτό πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μια πλειάδα τεχνικών, που περιλαμβάνουν μοριακά, κυτταρικά, απεικονιστικά και συμπεριφορικά πειράματα σε συνδυασμό με λεπτομερή υπολογιστική μοντελοποίηση της εν λόγω περιοχής.

Σε γενικές γραμμές, οι νευρώνες εμπίπτουν σε δύο κατηγορίες: στους διεγερτικούς και τους ανασταλτικούς. Οι διεγερτικοί νευρώνες είναι το γκάζι του εγκεφάλου: τροφοδοτούν τη δραστηριότητα άλλων νευρώνων. Οι ανασταλτικοί νευρώνες, εν αντιθέσει, είναι τα φρένα: καταστέλλουν τη νευρική δραστηριότητα των κυττάρων στα οποία προβάλλουν.

Η παρούσα μελέτη εστιάστηκε σε έναν ιδιαίτερο τύπο ανασταλτικών νευρώνων της περιοχής CA1 που εκφράζουν τα αγγειοδραστικά εντερικά πολυπεπίδια ή εν συντομία, στους VIP ανασταλτικούς νευρώνες. Οι ερευνητές είχαν προηγουμένως επιβεβαιώσει την ύπαρξη των VIP κυττάρων, αλλά δεν είχαν χαρακτηρίσει τον ρόλο τους σε διαδικασίες μάθησης. Χρησιμοποιώντας ένα δι-φωτονικό μικροσκόπιο, ο Δρ. Losonczy και η ομάδα του κατέγραψαν τη δραστηριότητα των VIP-κυττάρων καθώς τα ποντίκια έτρεχαν σε διάδρομους εμπλουτισμένους με διάφορα οπτικά και ηχητικά ερεθίσματα, κάποια γνωστά στο ζώο και άλλα εντελώς καινούργια. Αυτό επέτρεψε στους ερευνητές να εξετάσουν την απόκριση των διεγερτικών και ανασταλτικών κυττάρων στον εγκέφαλο των ζώων καθώς αυτά εξερευνούσαν το περιβάλλον τους, χωρίς να έχουν κάποιο συγκεκριμένο στόχο. Σε ένα δεύτερο σετ πειραμάτων, τα ποντίκια είχαν ένα συγκεκριμένο στόχο: να βρουν μια ανταμοιβή νερού που είχε τοποθετηθεί σε μια προκαθορισμένη, μη σημαδεμένη τοποθεσία κατά μήκος της διαδρομής που διένυαν.

Παρατηρήθηκε ότι η δραστηριότητα των VIP-κυττάρων αυξανόταν κατά τη διάρκεια και των δύο πειραμάτων: πρώτα καθώς το ζώο εξερευνούσε χωρίς κάποιο στόχο και έπειτα κατά τη διάρκεια της μάθησης της θέσης της ανταμοιβής. Η αφαίρεση αυτών των ενδονευρώνων με οπτογενετικές μεθόδους επηρέασε την ικανότητα του ζώου να μάθει τη θέση ανταμοιβής. Ωστόσο, ο μηχανισμός με τον οποίο τα κύτταρα VIP επηρεάζουν την εκμάθηση αυτή παρέμενε ασαφής.

Πρόσθετα πειράματα σε συνδυασμό με την υπολογιστική μοντελοποίηση από την ομάδα της Δρ. Ποϊράζη στο IMBB, αποκάλυψαν πως τα κύτταρα VIP επηρέαζαν σε μεγάλο βαθμό την νευρική δραστηριότητα στην περιοχή CA1. Συγκεκριμένα, υπάρχουν δύο τύποι VIP κυττάρων: αυτοί που αναστέλλουν άμεσα (φρενάρουν) διεγερτικούς νευρώνες και αυτοί που αναστέλλουν άλλους ανασταλτικούς νευρώνες που στοχεύουν διεγερτικά κύτταρα. Ως εκ τούτου, τα κύτταρα VIP μπορούν να επηρεάσουν την εκμάθηση είτε άμεσα, μέσω των *ανασταλτικών μηχανισμών* τους σε πυραμιδικά κύτταρα, είτε έμμεσα, μέσω της αναστολής άλλων τύπων κυττάρων τα οποία επίσης αναστέλλουν τα διεγερτικά κύτταρα (*αναστολή της αναστολής*). Η διάκριση μεταξύ αυτών των δύο κυτταρικών τύπων καθώς και της επίδρασης τους στη μάθηση και τη μνήμη είναι δύσκολη έως και ακατόρθωτη με τις υπάρχουσες πειραματικές τεχνικές.

Για να απαντήσει σε αυτή την ερώτηση, ο μεταδιδακτορικός ερευνητής του IMBB Σπυρίδων Χαυλής ανέπτυξε ένα λεπτομερές μοντέλο του κυκλώματος CA1 του ιππόκαμπου ενσωματώνοντας τους νευρώνες VIP καθώς και τα άλλα διεγερτικά και ανασταλτικά κύτταρα που βρίσκονται σε αυτή την περιοχή του εγκεφάλου. Το μοντέλο κατασκευάστηκε με τέτοιο τρόπο ώστε να αναπαράγει πειραματικά δεδομένα σχετικά με την φυσιολογία και συνδεσμολογία των εν λόγω κυττάρων. Στη συνέχεια, το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για να αναπαραστήσει στον υπολογιστή τα

συμπεριφορικά πειράματα: προσομοιώθηκε ένα εικονικό ποντίκι το οποίο εκτελούσε την ίδια διαδικασία μάθησης της θέσης μιας εικονικής αμοιβής σε συγκεκριμένο σημείο ενός εικονικού διαδρόμου. Η CA1 περιοχή στον εγκέφαλο του εικονικού αυτού ποντικού ήταν το λεπτομερές μοντέλο του Δρ. Χαυλή και η δραστηριότητά της κατά τη διάρκεια της κίνησης αναπαρήγαγε την αύξηση που μετρήθηκε πειραματικά. Το μοντέλο εμπεριείχε και τους δύο τύπους VIP κυττάρων και τη συνδεσιμότητα τους με τα διεγερτικά και λοιπά ανασταλτικά κύτταρα.

Με τη βοήθεια της Ιωάννας Πανδή, μίας μεταπτυχιακής φοιτήτριας στο εργαστήριο της Δρ. Ποϊράζη, η ομάδα του IMBB πραγματοποίησε προσομοιώσεις αφαίρεσης των δύο τύπων VIP κυττάρων. Οι προσομοιώσεις αυτές αφαιρούσαν επιλεκτικά είτε τα ανασταλτικά VIP κύτταρα είτε τα VIP κύτταρα που λειτουργούσαν ως αναστολές της αναστολής και κατέγραφαν τις επιπτώσεις στη μάθηση καθώς και τη δραστηριότητα του κυκλώματος. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα κύτταρα VIP επηρεάζουν τη δραστηριότητα των διεγερτικών κυττάρων μέσω της *αναστολής των ανασταλτικών νευρώνων* της περιοχής και όχι της προφανούς λειτουργίας τους ως ανασταλτικά κύτταρα. Εν ολίγοις, η συνεισφορά τους είναι έμμεση – λειτουργούν ως γκάζι, μπλοκάροντας τα φρένα.

Η αναστολή των ανασταλτικών κυττάρων, αν και διαισθητικά περίεργη, αποτελεί έναν έξυπνο τρόπο με τον οποίο οι διεγερτικοί νευρώνες μπορούν - έμμεσα - να ενεργοποιηθούν. Προσφέρει ένα ευέλικτο τρόπο ρύθμισης της μάθησης. Ένα απλό κύκλωμα - με έναν διακόπτη on-off - θα ήταν υπερβολικά απλοϊκό. Ένα επιπρόσθετο επίπεδο πολυπλοκότητας μπορεί να έχει εξελιχθεί για να ταιριάζει με τη σύνθετη φύση της μνήμης. Αυτή η πολυπλοκότητα δίνει επίσης στο κύκλωμα αυξημένη ευελιξία ως προς την επιλογή συγκεκριμένων ομάδων νευρώνων που ενεργοποιούνται, παρέχοντας έτσι έναν επιπλέον, ευφυή τρόπο προσαρμογής κατά τη διάρκεια της μάθησης.

#### **Πηγή:**

Gergely Farkas Turi, Wen-Ke Li, Spyridon Chavlis, Ioanna Pandi, Justin O'Hare, James Benjamin Priestley, Andres Daniel Grosmark, Zhenrui Liao, Max Ladow, Jeff Fang Zhang, Boris Valery Zemelman, Panayiota Poirazi, Attila Losonczy, **Vasoactive Intestinal Polypeptide-Expressing Interneurons in the Hippocampus Support Goal-Oriented Spatial Learning**, Neuron, 2019.

#### **Για περισσότερες πληροφορίες:**

Δρ. Παναγιώτα Ποϊράζη

Διευθύντρια Ερευνών, IMBB-ITE

Email: [poirazi@imbb.forth.gr](mailto:poirazi@imbb.forth.gr) | Τηλ.: +30 2810391139

Σχετικοί σύνδεσμοι: [https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273\(19\)30010-8](https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(19)30010-8)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627319300108?via%3Dihub>

& [www.dendrites.gr](http://www.dendrites.gr)