

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623336>

Молекулярные мишени для оптогенетической стимуляции астроглии с целью восстановления когнитивных функций при неврологических осложнениях

Е.И. Герасимов¹, А.И. Ерофеев¹, А.В. Большакова¹, И.Б. Безпрозванный^{1,2}, О.Л. Власова^{1*}¹ Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Российская Федерация;² Юго-западный медицинский центр Техасского университета в Далласе, Даллас, США

АННОТАЦИЯ

В последнее время появляется всё больше доказательств того, что когнитивные нарушения могут возникать в случае традиционных неврологических заболеваний, таких как нейродегенеративные заболевания, и как следствие перенесенных инфекций (COVID-19, грипп). Возможным способом уменьшения неврологического патологического состояния является регулирование аномальной активности нейронов. Тем не менее не всегда возможно решить эту проблему, воздействуя непосредственно на них, из-за перевозбуждения нейронов или недостаточной их стимуляции, что в конечном итоге приводит к негативным последствиям. В то же время астроциты «приспосабливаются» с точки зрения активации только к той группе нейронов, которые необходимо активировать, например для усиления когнитивных функций [1]. В этой работе преимущества оптогенетики были использованы для избирательного воздействия на метаболитные рецепторы астроцитов в острых срезах гиппокампа мышей с моделью болезни Альцгеймера с целью их специфической стимуляции и изучения её влияния на электрофизиологическую функцию нейронов, силу синаптических контактов *ex vivo* и когнитивные показатели *in vivo*. Существует несколько принципиально различных подходов к оптогенетической стимуляции клеток. Можно использовать молекулярные мишени — ионотропные рецепторы (например, ChR2) или метаболитные рецепторы (например, OptoGq). Наши исследования продемонстрировали увеличение активности пирамидальных нейронов гиппокампа, а также потенцирование полевых возбуждающих потенциалов (fEPSP) после оптогенетической активации астроцитов, экспрессирующих метаболитный конструктор OptoGq, в то время как противоположный эффект наблюдался в случае ChR2 [2]. По этой причине все дальнейшие исследования проводили с использованием метаболитного рецептора. Известно, что астроциты реагируют на внешний стимул внутриклеточными кальциевыми волнами [Ca²⁺]. Во время распространения этой волны высвобождаются D-серин, цитокины и лактат, которые дополнительно модулируют активность нейронов. Способность астроцитов высвобождать или удалять глутамат из внеклеточной среды позволяет регулировать функцию NMDA-рецепторов, тем самым регулируя возбуждение в нейронной сети. Известно, что астроциты тесно связаны с патогенезом и патологическими процессами нейродегенеративных заболеваний, поэтому способность контролировать их активность становится актуальной и необходимой задачей терапии.

В текущем исследовании оптогенетическая стимуляция астроцитов гиппокампа, трансдуцируемых вирусом AAV5_GfaABC1D_opto-a1AR-EYFP (кодирует связанный с Gq метаболитный рецептор), привела к увеличению электрофизиологической активности пирамидных нейронов гиппокампа: повышению sEPSC пирамидных нейронов и потенцированию полевых возбуждающих постсинаптических потенциалов (fEPSP) в области гиппокампа после световой активации астроцитов [2]. Наблюдалась также значительная активизация экспрессии ранних генов (*CrEL*, *Arc*, *Fos*, *JunB* и *Egr1*) в срезах гиппокампа [3]. Были получены результаты по восстановлению когнитивных функций у мышей с моделью болезни Альцгеймера после оптогенетической активации метаболитного рецептора в поведенческих тестах *in vivo*. Связанный с Gq метаболитный рецептор был определён в качестве молекулярной мишени, активация которой приводила к значительным положительным изменениям функционирования нейронов на уровнях *ex vivo* и *in vivo* у мышей дикого типа и на модели мышей с болезнью Альцгеймера. Можно предположить, что экспрессия OPTO-a1AR в астроцитах может оказывать благотворное влияние при других невропатологических состояниях. В будущем другие, менее инвазивные подходы, например метод хомогенетики, могут быть использованы для целенаправленной активации астроцитов в различных отделах головного мозга.

Ключевые слова: оптогенетика; астроциты; G-белок связанные рецепторы; болезнь Альцгеймера; невропатологии.

Рукопись получена: 25.04.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

Как цитировать:

Герасимов Е.И., Ерофеев А.И., Большакова А.В., Безprozванный И.Б., Власова О.Л. Молекулярные мишени для оптогенетической стимуляции астроглии с целью восстановления когнитивных функций при неврологических осложнениях // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 767–770. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623336>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Работа поддержана грантом в рамках государственного задания FSEG-2023-0014.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Adamsky A., Kol A., Kreisel T., et al. Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement // Cell. 2018. Vol. 174, N 1. P. 59–71.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.002
2. Gerasimov E., Erofeev A., Borodina A., et al. Optogenetic activation of astrocytes-effects on neuronal network function // Int J Mol Sci. 2021. Vol. 22, N 17. P. 9613. doi: 10.3390/ijms22179613
3. Maltsev A., Roshchin M., Bezprozvanny I., et al. Bidirectional regulation by “star forces”: ionotropic astrocyte’s optical stimulation suppresses synaptic plasticity, metabotropic one strikes back // Hippocampus. 2022. Vol. 33, N 1. P. 18–36. doi: 10.1002/hipo.23486

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* О.Л. Власова; адрес: Российская Федерация, 195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29; e-mail: olvasova@yandex.com

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623336>

Molecular targets for optogenetic stimulation of astrocytes for recovering cognitive functions in neurological complications

E.I. Gerasimov¹, A.I. Erofeev¹, A.V. Bolshakova¹, I.B. Bezprozvanny^{1,2}, O.L. Vlasova^{1*}¹ Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russian Federation;² University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, United States

ABSTRACT

Recently, mounting evidence suggests that cognitive impairment may accompany traditional neurological diseases, such as neurodegenerative disorders, as well as result from previous infections (COVID-19, influenza). One approach to mitigating the neurological pathological state involves regulating abnormal neural activity. Nevertheless, addressing this issue directly may not always be feasible due to neuronal overexcitation or inadequate stimulation, leading to unfavorable outcomes. Meanwhile, astrocytes adapt their activation levels exclusively to the group of neurons requiring activation, boosting cognitive functions as an example [1]. Optogenetics was employed in this study to selectively stimulate metabotropic astrocyte receptors in acute hippocampal slices of mice with an Alzheimer's model. The aim was to examine the effect on electrophysiological function of neurons, strength of synaptic contacts *ex vivo*, and cognitive performance *in vivo*. Several fundamentally different approaches exist for optogenetic stimulation of cells, including the use of molecular targets such as ionotropic receptors (e.g., ChR2) or metabotropic receptors (e.g., OptoGq). Our studies have shown enhanced activity of hippocampal pyramidal neurons and potentiated field excitatory potentials (fEPSP) following optogenetic activation of astrocytes expressing the metabotropic construct OptoGq. Conversely, the use of ChR2 resulted in an opposite effect [2]. For this reason, all subsequent investigations used a metabotropic construct. Astrocytes are known to respond to external stimuli via intracellular calcium [Ca²⁺] waves. The propagation of this wave results in the release of D-serine, cytokines, and lactate, subsequently modulating the activity of neurons. The role of astrocytes in regulating the function of NMDA receptors by releasing or removing glutamate from the extracellular environment is critical in modulating neural network excitation. Given the association of astrocytes with the pathogenesis and pathological mechanisms involved in neurodegenerative disorders, controlling their activity becomes a pressing and indispensable aspect of therapy.

In the present investigation, optogenetic stimulation of hippocampal astrocytes transduced by AAV5_GfaABC1D_opto-α1AR-EYFP virus (which encodes a Gq-coupled metabotropic receptor) resulted in enhanced electrophysiological activity of hippocampal pyramidal neurons. This was evidenced by increased sEPSC of pyramidal neurons and the potentiation of field excitatory postsynaptic potentials (fEPSP) in the hippocampal region, following light activation of astrocytes [2]. A significant activation of early gene expression (cRel, Arc, Fos, JunB, and Egr1) was detected in hippocampal slices [3]. Additionally, optogenetic activation of the metabotropic receptor during behavioral tests *in vivo* restored cognitive functions in mice with an Alzheimer's disease model.

The activation of the Gq-coupled metabotropic receptor was found to be a molecular target that promotes positive changes in neuronal functioning at *ex vivo* and *in vivo* levels in both wild type mice and a mouse model of Alzheimer's disease. Expression of OPTO-α1AR in astrocytes could potentially have a beneficial impact on other neuropathological conditions. In the future, alternative less-invasive methods, such as chemogenetics, could be employed to specifically activate astrocytes in distinct brain regions.

Keywords: optogenetics; astrocytes; Gq-coupled receptors; Alzheimer disease; neuropathology.

To cite this article:

Gerasimov EI, Erofeev AI, Bolshakova AV, Bezprozvanny IB, Vlasova OL. Molecular targets for optogenetic stimulation of astrocytes for recovering cognitive functions in neurological complications. *Genes & cells*. 2023;18(4):767–770. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623336>

Received: 25.04.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding sources. This work was supported by a grant within the framework of the state assignment (FSEG-2023-0014).

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

REFERENCES

1. Adamsky A, Kol A, Kreisel T, et al. Astrocytic activation generates de novo neuronal potentiation and memory enhancement. *Cell*. 2018;174(1):59–71.e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.002
2. Gerasimov E, Erofeev A, Borodina A, et al. Optogenetic activation of astrocytes-effects on neuronal network function. *Int J Mol Sci*. 2021;22(17):9613. doi: 10.3390/ijms22179613
3. Maltsev A, Roshchin M, Bezprozvanny I, et al. Bidirectional regulation by “star forces”: ionotropic astrocyte’s optical stimulation suppresses synaptic plasticity, metabotropic one strikes back. *Hippocampus*. 2023;33(1):18–36. doi: 10.1002/hipo.23486

AUTHORS' CONTACT INFO

* O.L. Vlasova; address: 29 Polytechnicheskaya street, 195251 Saint Petersburg, Russia; e-mail: olvlasova@yandex.com