

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ УЧАСТИЕ АСТРОЦИТОВ В СИНАПТОГЕНЕЗЕ И ПЛАСТИЧНОСТИ СИНАПСОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Обзор

© 2023 Л.Г. Хаспекров*, Л.Е. Фрумкина

ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
125367 Москва, Россия; электронная почта: khaspekleon@mail.ru

Поступила в редакцию 09.11.2022

После доработки 02.03.2023

Принята к публикации 03.03.2023

Астроциты выполняют широкий спектр важнейших функций в головном мозге. Являясь структурно и функционально интегрированными компонентами синапсов, астроциты секретируют факторы (белки, липиды, малые молекулы и др.), которые, связываясь с нейрональными рецепторами, способствуют синаптогенезу и регуляции синаптических контактов. Кроме того, астроцитарные факторы играют ключевую роль в формировании нейронных сетей, способных претерпевать синаптические (кратковременные и длительные) морфофункциональные пластические перестройки, играющие решающую роль при формировании памяти и поведения. В представленном обзоре обобщены данные литературы о молекулярных механизмах функционирования секретируемых астроцитами факторов, влияющих на процессы синаптогенеза в головном мозге. Приведены современные сведения о роли астроцитов в развитии долговременных пластических перестроек синаптических контактов и об участии в этих перестройках астроцитарных синаптогенных факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: астроциты, синаптогенез, синаптическая пластичность.

DOI: 10.31857/S0320972523040061, **EDN:** AKQXKR

ВВЕДЕНИЕ

Астроциты являются наиболее распространенной разновидностью глиальных клеток, которые вступают в тесное морфофункциональное взаимодействие с телом, дендритами и шипиками нейрона и его синаптическими контактами, выполняя роль регуляторов развития ЦНС [1–3]. В коре головного мозга мышей тонкие перисинаптические отростки одного астроцита контактируют с более чем 100 000 синапсов [4]. Взаимодействие астроцитов с нейронами начинается в развивающихся структурах головного мозга, где интенсивный рост астроцитарных отростков происходит синхронно с активным синаптогенезом.

Астроциты играют в этом процессе ключевую роль, контролируя формирование синаптических ансамблей и созревание синапсов [5–7]. За два последних десятилетия результаты многочисленных исследований молекулярных механизмов формирования синапсов [8] представили доказательства существования целого ряда секретируемых астроцитами факторов, способствующих синаптогенезу, таких как белки, липиды и малые молекулы, которые контролируют различные аспекты формирования и созревания возбуждающих и тормозных синапсов. «Синаптогенные профили» астроцитов в разных структурах головного мозга могут отличаться друг от друга [6], однако данный вопрос требует специального обсуждения.

Принятые сокращения: ГКС – ганглиозные клетки сетчатки; ГЛК – глипики; ПОА – перисинаптические отростки астроцитов; ТСП – тромбоциты; AMPA-R – постсинаптические AMPA-рецепторы; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; Chrdl1 – белок хординовый 1; Nevin – высокоуровневый белок эндотелия венул; LTD – долговременная депрессия; LTP – долговременная потенция; PTX3 – пентраксин-3; γ -Pcdh – γ -протокадхерин; Shh – сигнальный каскад Sonic Hedgehog; SPARC – секретируемый кислый белок, обогащенный цистеином; SREBP – белок, связывающий регуляторный элемент стерола; TGF- β – трансформирующий фактор роста β .

* Адресат для корреспонденции.

В ткани зрелого мозга тесное морфофункциональное взаимодействие астроцита с пре- и постсинаптическими структурами осуществляется в составе «трехкомпонентного синапса» («tripartite synapse»). В него, помимо указанных синаптических структур, входят перисинаптические отростки астроцитов (ПОА), которые выступают в роли модуляторов синаптической передачи, секретируя глутрансмиттеры и устраняя избыток нейромедиатора из активной зоны синапса [9, 10]. В модуляции нейротрансмиссии (синаптической пластичности), сопровождающейся модификацией структуры синапса в ответ на внешние стимулы, активное участие принимают синаптогенные факторы астроцитов.

АСТРОЦИТЫ И СИНАПТОГЕНЕЗ

Впервые участие астроцитов в синаптогенезе было обнаружено в экспериментах на культивируемых ганглиозных клетках сетчатки (ГКС) мыши, показавших, что добавление астроцитов к культурам стимулирует формирование синапсов и усиливает спонтанную биоэлектрическую активность нейронов [11–13]. Позднее было показано, что астроциты ускоряют нейрональную морфофункциональную дифференцировку эмбриональных стволовых клеток человека [14].

После обнаружения синаптогенных свойств астроцитов оказалось, что эти свойства реализуются как адгезивным путем, в результате тесного контакта ПОА в трехкомпонентном синапсе [15–17], так и под воздействием высвобождаемых ими растворимых факторов, индуцирующих формирование синапсов [18, 19] (рис. 1, таблица). Среди этих факторов в первую очередь следует назвать тромбоспондины, высокоуровневый белок эндотелия венул Hevin (high endothelial venule protein), обозначаемый также как SPARCL1 (secreted protein acidic and rich in cysteine-like 1, SPARC-подобный белок 1), SPARC (secreted protein acidic rich in cysteine, секретируемый кислый белок, обогащенный цистеином), глипиканы (ГЛК) 4 и 6, BDNF (brain derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор головного мозга), TGF- β (transforming growth factor β , трансформирующий фактор роста β) и γ -протокадхерины [20].

Тромбоспондины (ТСП) представляют собой семейство крупных олигомерных мультимолекулярных растворимых гликопротеинов внеклеточного матрикса, которые модулируют контакты клетка–клетка или клетка–матрикс, связываясь с мембранными рецепторами или

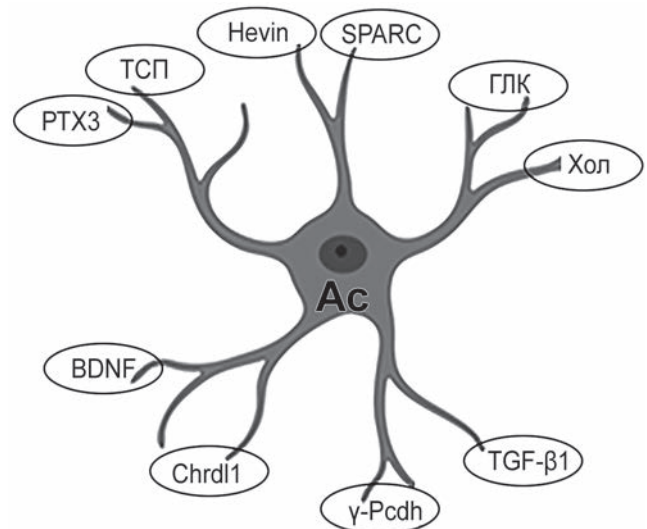


Рис. 1. Основные факторы, секретируемые астроцитами и оказывающие синаптогенный эффект. Ac – астроцит; ТСП – тромбоспондины; ГЛК – глипиканы; Хол – холестерин; TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1; γ -Pcdh – γ -протокадхерины; Chrdl1 – хординовый 1; BDNF – нейротрофический фактор головного мозга; PTX3 – пентраксин-3

белками матрикса и цитокинами [21]. У млекопитающих обнаружено 5 типов ТСП, три из которых (1, 2 и 4) экспрессируются в ЦНС. Было показано, что в глионейрональной культуре ГКС крысы основными синаптогенными компонентами питательной среды, кондиционированной астроцитами, являются белки семейства ТСП, секреция которых на ранних стадиях развития астроцитов регулируется пуринергической сигнализацией, опосредуемой P2Y-рецепторами [22, 23]. При этом необходимым условием формирования глутаматергических синапсов *in vitro* оказалось присутствие в питательной среде ТСП1, однако они оставались функционально неактивными, что указывало на отсутствие постсинаптических AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)-рецепторов (AMPA-R). Авторы также обнаружили, что очищенные ТСП1 и ТСП2 воспроизводят *in vitro* синаптогенный эффект, оказываемый кондиционированной средой, а у мышей, не экспрессирующих ТСП1/2, плотность возбуждающих синапсов в коре головного мозга значительно снижается. Исследование рецепторного механизма синаптогенного эффекта ТСП с использованием анализа доменной структуры белков показало, что вероятным нейрональным рецептором к ТСП является вспомогательная субъединица α 2 δ -1 (Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Alpha2delta 1, или Casca2d-1) потенциал-зависимого кальциевого канала, известная как рецептор к антиэпилептическому средству

Влияние факторов, секретируемых астроцитами, на синаптогенез и пластичность синапсов

Наименование фактора	Оказываемый эффект	Ссылка
Тромбоспондины 1 и 2	* формирование лишенных AMPA-R молчащих синапсов, опосредуемое рецептором $\alpha 2\delta$ -1	[22, 24, 26]
Hevin	формирование глутаматергических синапсов; возможное участие в сопряжении пресинаптических нейрексинов 1 α с постсинаптическими нейролигинами 1B;	[29, 30, 32]
	оптимизация локализации развивающихся синапсов	[68]
SPARC	торможение формирования глутаматергических синапсов с дестабилизацией постсинаптических AMPA-R	[29, 30, 31]
Глипиканы 4 и 6	обогащение синапсов кластерами GluR1-субъединиц AMPA-R	[35, 36]
BDNF	* стимуляция роста дендритов, повышение плотности дендритных шипиков, образующих возбуждающие синаптические контакты	[18, 40]
TGF- β 1	развитие синапсов путем индукции высвобождения агониста постсинаптического NMDA-R D-серина, с участием активированной CaMKII и с кластеризацией нейролигина 2 в ГАМКергических синапсах;	[41–43]
	* усиление синаптогенеза при активации сигнального каскада TGF- β фибулином-2, транспортируемым малыми астроцитарными экстраклеточными везикулами	[44]
Хординовый 1	формирование зрелых синапсов, содержащих непроницаемые для Ca^{2+} GluA2 AMPA-R;	[45]
	торможение пластических процессов путем замещения проницаемых для Ca^{2+} AMPA-R, на GluA2 AMPA-R, не проницаемые для Ca^{2+}	[73]
γ -Протокадхерин	* контактно-адгезивное формирование синапсов <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>	[46, 47]
Холестерин	ускорение пресинаптической дифференцировки, стабилизация высвобождения нейромедиатора и синаптической передачи;	[50–52]
	* ускорение формирования и модификации шипиков	[53, 54]
Пентраксин-3	* повышение уровня и усиление синаптической кластеризации AMPA-R с участием белка TSG 6 и сигнального пути β 1-integrin/ERK	[20, 58]
Эфрины	* регуляция процессов морфогенеза, формирования, пластичности возбуждающих и тормозных синапсов и контроль баланса между ними; созревание дендритных шипиков	[61–63]
Белок Sp1	* регуляция экспрессии Toll-подобного рецептора 2 и Cfb, активирующих рост нейритов и синаптогенез	[64]
Белок Nogo-A	* снижение экспрессии мРНК генов, опосредующих синаптогенез, таких как Hevin, глипикан 4, TGF- β 1 и BDNF; повышение уровня SPARC	[65]
Каскад Sonic Hedgehog (Shh)	экспрессия генов, регулирующих синаптогенез, опосредуемая стимуляцией рецептора Shh, PTCH1; * активация синаптогенеза экспрессией Shh-зависимых генов <i>Lrig1</i> и <i>Sparc</i>	[66]

Таблица (продолжение)

Наименование фактора	Оказываемый эффект	Ссылка
PGC-1 α	* промотирование синаптогенеза усилением морфогенеза митохондрий в астроцитах в процессе их развития при участии PGC-1 α , коактиватора рецептора PPAR γ	[67]
D-серин	усиление LTP, опосредуемой NMDA-R; потенциация ответов нейронов поля CA1 гиппокампа; * усиление NMDA-R-зависимой генерации ВПСР и индукции LTP, опосредуемое активацией H1-гистаминовых рецепторов в поле CA1	[79–81]
Глутамат	экспрессия LTD в синапсах полей CA1–CA3 гиппокампа, зависящая от SNARE- и Ca ²⁺ -опосредуемой везикулярной секреции глутамата	[86]
АТФ/Аденозин	индукция LTP и переключение LTD на LTP; * развитие LTD, опосредуемое A1R, при активации рецептора DREADD; индукция LTD/LTP при активации CB1R	[83, 84, 87, 88]
Хемокины и цитокины	индукция LTP при усилении экспрессии гена IL-6; * облегчение ГАМК-трансмиссии в амигдале и гиппокампе при гиперэкспрессии IL-6	[94, 95]
Лактат	торможение LTP при ингибировании астроцитарных монокарбоксилатных экспортных транспортеров лактата (MCT1 и MCT4) или его нейронального импортного транспортера (MCT2); * облегчение нарушений памяти, вызванных блокадой астроглиального гликогенолиза	[97, 98]

Примечание. * Новые данные, полученные за последние 2–3 года, об астроцитарных факторах, оказывающих синаптогенный эффект и влияющих на пластичность синапсов.

Список используемых сокращений: ВПСР – возбуждающий постсинаптический потенциал; Ас – астроцит; Nevin – высокоуровневый белок эндотелия венул; SPARC – секретируемый кислый белок, обогащенный цистеином; TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста.

и анальгетику габапентину, который *in vivo* и *in vitro* препятствовал формированию возбуждающих синапсов под воздействием ТСП [24, 25]. Нокаут генов, кодирующих α 2 δ -1, приводил к значительному дефициту возбуждающих синапсов и нарушению их ультраструктуры, а также тормозил формирование шипиков в коре головного мозга мыши, при этом необходимым и достаточным условием для синаптогенеза *in vitro* и спиногенеза *in vivo* было наличие постсинаптического α 2 δ -1 [26]. В этой же работе обнаружилось, что важным звеном, постсинаптически контролирующим синаптогенез в сигнальном каскаде, опосредуемом взаимодействием ТСП с α 2 δ -1, является RhoGTP-аза Rac 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1). Также было показано, что ТСП1 в культуре клеток гиппокампа крысы, взаимодействуя с постсинаптическим нейрוליгином 1 (NL1), стимулирует формирование возбуждающих синапсов, а нокдаун гена, кодирующего NL1, препятствует эффекту ТСП1 [27]. С другой стороны, белки семейства нейрוליгинов NL1,

NL2 и NL3, экспрессируемые кортикальными астроцитами, контролируют их морфогенез, взаимодействуя с нейрональными нейрексинами. При этом нокаут гена, кодирующего астроцитарный NL2, приводит к снижению формирования и функционирования корковых возбуждающих синапсов, тогда как тормозная синаптическая функция возрастает, что указывает на взаимосвязь морфогенеза астроцитов с синаптогенезом [28].

Nevin и SPARC – два других фактора, продуцируемых астроцитами, оказывают противоположное действие на формирование глутаматергических возбуждающих синапсов [29, 30]. Так, в культуре ГКС мыши Nevin индуцировал формирование синапсов между ними, а SPARC препятствовал этому эффекту, ингибируя постсинаптические β 3-интегрины и дестабилизируя при этом AMPA-R постсинаптической мембраны [31]. Оба фактора экспрессируются в верхнем двухолмии мышей, содержащем афференты от ГКС. У животных, не экспрессирующих Nevin, количество

возбуждающих синапсов здесь было сниженным по сравнению с животными, не экспрессирующими SPARC, у которых синаптогенез в этой области мозга к 14 дню постнатального развития усиливался. Эти же авторы показали, что присутствие Nevin необходимо для структурной дифференцировки ретиноколликкулярных синапсов, а также то, что поскольку SPARC не ингибирует синаптогенез, индуцированный астроцитарными ТСП, он может быть специфическим антагонистом Nevin. Таким образом, взаимодействие позитивных (Nevin) и негативных (SPARC) астроцитарных факторов синаптогенеза может контролировать морфофункциональное развитие и пластичность синапсов.

Показана роль Nevin в сборке глутаматергических синапсов *in vitro* и таламокортикальных синапсов *in vivo*. Обнаружено, что этот синаптогенный белок сопрягает между собой изоформу пресинаптических нейрексинов (нейрексин 1 α) с изоформой постсинаптических нейролигинов (нейролигин 1В), которые напрямую не взаимодействуют друг с другом. Предполагается, что это сопряжение имеет решающее значение для формирования и пластичности таламокортикальных глутаматергических связей в развивающейся зрительной коре [32]. Однако данное предположение остается дискуссионным, поскольку в недавней работе на глионейрональных культурах новорожденных мышей было показано, что Nevin избирательно усиливает формирование возбуждающих синапсов и синаптическую трансмиссию, используя не зависимый от нейрексинов и нейролигинов механизм [33].

ТСП-1/2 и Nevin вносят вклад в формирование «молчащих» синапсов, лишенных AMPA-R [20]. Однако кондиционированная астроцитами питательная среда способствует формированию между ГКС полноценных функциональных синапсов, что указывает на существование молекул, опосредующих синаптический трафик и кластеризацию AMPA-R.

Глипиканы. Тщательный анализ состава питательной среды с использованием двумерного электрофореза и аффинной хроматографии обнаружил, что глипиканы (ГЛК) 4 и 6 инициируют обогащение синапсов GluA1-субъединицами AMPA-R, рекрутируя их, в отличие от других субъединиц AMPA-R, к синаптической мембране с формированием кластеров [34, 35]. Также было показано, что *in vivo* нокаутирование *GPC4* (гена, кодирующего ГЛК4) значительно снижает в поле CA1 гиппокампа количество зрелых синапсов, содержащих GluA1. В дальнейшем был обнаружен

еще один сигнальный каскад, опосредующий ГЛК4-усиление экспрессии нейронального пен-траксина 1 (NPTX1) – фактора кластеризации AMPA-R в синапсах [36]. Результаты этой работы показали, что ГЛК4 индуцирует пресинаптическое высвобождение NPTX1, опосредуемое 2а-типом рецептора протеин тирозинфосфатазы (RPTP δ), взаимодействие которой с GluA1 усиливает рекрутирование AMPA-R к постсинаптической мембране, способствуя созреванию функциональных синапсов. В регуляции синаптогенеза могут также участвовать обогащенные лейцином постсинаптические трансмембранные белки LRRTMs (leucine-rich repeat transmembrane proteins) [37], которые, подобно RPTP δ , связываются с ГЛК4, а также взаимодействуют с пресинаптическими нейрексинами и PTP σ (receptor type protein tyrosine phosphatase σ), индуцируя дифференцировку пресинапса [38].

BDNF. Выраженные синаптогенные свойства обнаружены у BDNF, секретируемого астроцитами [39]. BDNF, вырабатываемый и высвобождаемый нейронами, накапливается в астроцитах, которые затем секретируют его путем экзоцитоза, опосредуемого белком секреторных везикул семейства VAMP2 (vesicle-associated membrane protein 2) синаптобревином, компонентом белкового комплекса SNARE, вызывая повышение плотности дендритных шипиков и стимулируя рост дендритов [18, 40].

TGF- β 1. В развитии возбуждающих (глутаматергических) и тормозных (ГАМКергических) синапсов участвует секретируемый астроцитами цитокин TGF- β 1, который, связываясь с синаптическими или астроцитарными рецепторами к TGF- β 1, индуцирует высвобождение коагониста NMDA-рецептора D-серина, причем показано, что генетическое и фармакологическое ингибирование последнего препятствует синаптогенному эффекту TGF- β 1 [41–43]. Далее, с участием глутамата происходит формирование и созревание синапса, опосредуемое постсинаптическим рецептором к NMDA. Авторы обнаружили, что развитие тормозных синапсов под влиянием TGF- β 1 происходит при участии активированной постсинаптической CaMKII (Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II), указывая на взаимодействие глутамата и D-серина с постсинаптическим NMDA-рецептором, сопровождающееся кластеризацией нейролигина 2 в ГАМКергических синапсах. Кроме того, эти авторы показали, что для синапсов, сформированных при участии TGF- β , характерны нормальная ультраструктура и полноценные функциональные свойства [41, 42].

В одной из недавних работ на нейрональных культурах клеток коры эмбрионов крысы [44] было обнаружено усиление синаптогенеза при активации сигнального каскада TGF- β фибулином-2 (Ca²⁺-связывающим гликопротеином внеклеточного матрикса), который транспортировался малыми экстраклеточными везикулами, секретируемыми астроцитами. Обработка нейронов фибулином-2 или астроцитарными везикулами усиливала фосфорилирование Smad2, модулятора сигнального каскада TGF- β , и активировала синаптогенез и формирование дендритных шипиков. С другой стороны, ингибирование каскада TGF- β препятствовало синаптогенным эффектам фибулина-2 и везикул.

Хординовый 1. Полагают, что еще один фактор, интенсивно секретируемый кортикальными астроцитами мыши во время синаптогенеза, белок хординовый 1 (Chordin-like 1, Chrdl1), необходим для формирования зрелых синапсов, содержащих непроницаемые для Ca²⁺ GluA2 AMPA-R, которые замещают Ca²⁺-проницаемые AMPA-R [45]. Нокаутирование *Chrdl1* вызывает редукцию синаптических GluA2 AMPA-R и нарушает динамику замещения ими AMPA-R, проницаемых для Ca²⁺.

γ -Протокадхерин. Опубликованы данные о синаптогенных свойствах γ -протокадхерина (γ -Pcdh) [46] из семейства молекул нейрональной адгезии, широко распространенного в клетках ЦНС, в том числе в ПОА [47]. В экспериментах использовали нейронально-астроцитарные культуры мышинного спинного мозга с нокаутированным геном, кодирующим γ -Pcdh, либо в астроцитах, либо в нейронах. В культурах с нокаутом астроцитарного γ -Pcdh-кластера происходила значительная задержка формирования как возбуждающих, так и тормозных синапсов. Аналогичные результаты были получены авторами в экспериментах *in vivo* в исследовании спинного мозга эмбрионов мышей с нокаутированным геном астроцитарного γ -Pcdh. Полученные результаты подтверждают существование контактного механизма синаптогенеза, опосредуемого γ -Pcdh в ПОА. Следует, однако, отметить, что недавно была обнаружена способность γ -Pcdh контактировать с нейрוליгином 1 и препятствовать его связыванию с нейрорексином 1, вызывая ингибирование синаптогенеза [48] и указывая на различную временную роль γ -Pcdh в дифференцировке различных типов нейронов.

Холестерин. В ряде опубликованных ранее результатов экспериментальных исследований [49, 50] и обзорных работах [51–53] значительная роль в реализации процессов

синаптогенеза в ЦНС отводится холестерину. В частности, сообщается, что глиальный (в том числе астроцитарный) холестерин способствует развитию синапсов в нейрональных микрокультурах ГКС постнатальных крыс, ускоряет пресинаптическую дифференцировку и необходим для непрерывного синаптогенеза и стабилизации высвобождения нейромедиатора. При этом степень промотирующего воздействия на синаптогенез напрямую зависит от уровня астроцитарных липопротеинов и, прежде всего, аполипипотеина Е (ApoE), осуществляющего межклеточную транспортировку липидов, а истощение запасов холестерина в астроцитах нарушает синаптическую передачу. Полученные результаты расширяют представления об участии холестерина в дифференцировке нейронов и подчеркивают важную роль взаимодействия нейронов и глиальных липидов в процессах синаптогенеза.

Об этом свидетельствуют также данные о значении продуктов липидного метаболизма в астроцитах для формирования и функционирования синапсов в гиппокампе мыши [54, 55], показавшие, что синтез холестерина и жирных кислот в астроцитах происходит с участием содержащегося в них (но не в нейронах) белка, связывающего регуляторный элемент стерола (sterol regulatory element binding protein, SREBP), расщепление которого активируется белком SCAP (SREBP cleavage-activating protein). В этих же работах было обнаружено, что нокаутирование *SCAP* в глиальных клетках, экспрессирующих GFAP, снижает секрецию холестерина и фосфолипидов астроцитами и задерживает созревание синапсов, а также уменьшает уровень пресинаптического мембранного белка SNAP-25 (synaptosomal-associated protein, 25 кДа) семейства SNARE (soluble NSF attachment receptor), опосредующего экзоцитоз синаптических везикул и количество этих везикул в пресинаптических терминалах. Нокаутирование гена еще одного астроцитарного регулятора уровня холестерина в мозге, SREBP2, снижало количество синапсов *in vitro* и вызывало моторный дефицит у мышей [55]. Редукцию числа возбуждающих синапсов в медиальной префронтальной коре мыши и нарушение их функциональных показателей *in vitro* вызывало нокаутирование в астроцитах гена, кодирующего FABP7 (fatty acid binding protein 7) [56].

Пентраксин-3. Значительным синаптогенным эффектом обладает экспрессируемый астроцитами пренатального мозга пентраксин-3 (PTX3) из суперсемейства многофункциональных консервативных белков, представляющих

собой класс рецепторов распознавания образов (PRR) [4, 57]. РТХ3 стимулирует формирование функционально активных синапсов ЦНС, повышая уровни и синаптическую клас-теризацию АМРА-Р глутамата. В этот процесс, сопровождающийся ремоделированием пери-неврональной сети, включается белок TSG 6 (tumor necrosis factor-induced protein 6) и сиг-нальный путь $\beta 1$ -integrin/ERK ($\beta 1$ -integrin/extracellular signal regulated kinase 1). Кроме того, активность РТХ3 регулируется ТСП1, который непосредственно взаимодействует с N-концевой областью РТХ3. Это взаимодей-ствие блокирует свойство РТХ3 способство-вать кластеризации синаптических АМРА-ре-цепторов [20, 58]. Таким образом, полученные данные раскрывают фундаментальную роль РТХ3 в продвижении первой волны синапто-генеза и показывают, что во взаимодействии ТСП1 и РТХ3 в развивающемся мозге между формированием и функцией синапсов, а так-же между тормозным и возбуждающим си-наптогенезом устанавливается оптимальный пространственно-временной контролируемый баланс.

Эфрины. Заметную роль в синаптогенезе играют секретируемые астроцитами транс-мембранные белки эфрины, взаимодействую-щие с рецепторами Eph1 и Eph2 в двунаправ-ленной сигнализации между астроцитами и нейронами и идентифицируемые в пери-синаптических отростках астроцитов [59, 60]. В частности, астроцитарный эфрин-B1 влияет на морфогенез, формирование и пластич-ность синапсов, контролирует баланс между возбуждением и торможением в гиппокампе, а нокаутирование кодирующего его гена в ас-троцитах мышей повышает плотность незрелых дендритных шипиков [61–63].

Астроцитарный белок Sp1. Экспрессию ге-нов, опосредующих рост нейритов и синапто-генез, модулирует астроцитарный белок Sp1 (specificity protein 1) из семейства транскрип-ционных факторов Sp/KLF (specificity protein/krüppel-like factor) [64]. По данным авторов, нокаутирование гена, кодирующего Sp1 в астроцитах, уменьшает количество нейронов в коре головного мозга и гиппокампе, а пита-тельная среда, кондиционированная нокаут-ными астроцитами, тормозит рост дендри-тов и формирование синапсов. Кроме того, в астроцитах снижается экспрессия Toll-подоб-ного рецептора 2 и Cfb (комплементарного фактора b, активатора C3-конвертазы), что также отрицательно влияет на рост нейритов и синаптогенез с последующим нарушением функции нейронов.

Nogo-A. Заслуживает внимания недавнее исследование влияния астроцитарного белка Nogo-A, ассоциированного с миелином инги-битора роста нейритов, на синаптогенез, инду-цируемый факторами, секретируемыми астро-цитами [65]. Оказалось, что обработка Nogo-A культур астроцитов новорожденных мышей снижает в клетках экспрессию мРНК генов у факторов, опосредующих синаптогенез, та-ких как Nevin, глипикан 4, TGF- $\beta 1$ и BDNF, а также снижает уровень Nevin и повышает уро-вень SPARC. Кроме того, кондиционирован-ная среда от культур астроцитов, обработанных Nogo-A, подавляла формирование структурно и функционально зрелых синапсов в культу-рах кортикальных нейронов. Таким образом, взаимодействие между Nogo-A и астроцитами может быть существенным путем регуляции синаптогенеза.

Сигнальный каскад Sonic Hedgehog. Пока-зана роль взаимодействия сигнального каскада Sonic Hedgehog (Shh) с астроцитами в разви-тии корковых синапсов [66]. Обнаружено, что стимуляция рецептора Shh, PTCH1 (Protein patched homolog 1), формирующегося на кор-ковых астроцитах, вызывает экспрессию ге-нов, опосредующих регуляцию синаптогенеза, а утрата Shh в нейронах упрощает структуру астроцитов и уменьшает их синаптогенную роль в составе трехкомпонентного синапса. С другой стороны, активация пути Shh, а также Shh-зависимые гены *Lrig1* и *Sparc* способству-ют усложнению структуры астроцитов и си-наптогенезу. Эти результаты позволяют пред-положить, что нейрональный Shh участвует в регуляции синаптогенных свойств астроцитов, влияющих на морфофункциональное развитие нейронных цепей.

Биогенез митохондрий. В одной из недав-них работ обнаружено, что в астроцитарном морфогенезе и синаптогенезе важная роль принадлежит биогенезу митохондрий, опосре-дуемому транзитной активацией метабולי-ческого регулятора, которым является коакти-ватор PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α) рецептора PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), контролируемый mGluR5 [67]. Авторы пока-зали, что нокаутирование или ингибирование астроцитарного PGC-1 α подавляет морфо-генез астроцитов и тормозит формирование и функционирование соседних синапсов, тогда как его генетическая реэкспрессия восста-навливает компартмент митохондрий и кор-ректирует астроглиальные и синаптические нарушения. Таким образом, усиление био-генеза митохондрий в астроцитах в процессе

развития является еще одним фактором, контролирующим созревание астроцитов и поддерживающим синаптогенез.

АСТРОЦИТЫ И ПЛАСТИЧНОСТЬ

Общеизвестно, что способность синапсов модифицировать свою структуру в ответ на внешние стимулы (синаптическая пластичность) существует на протяжении всего постнатального периода и позволяет непрерывно ремоделировать нейронные сети по мере накопления жизненного опыта. Например, дендритные шипики претерпевают дифференцировку во время усиленной нейронной активности, но элиминируются при ее ослаблении [68]. Транзистентное подавление метаболизма астроцитов фторацетатом предотвращает ремоделирование нейрональных сетей, в то время как длительная стимуляция метаболических глутаматных рецепторов, сопряженных с G_i -белком, потенцирует пластические процессы в коре [69]. Астроциты модулируют синаптическую пластичность, контролируя ионный гомеостаз, устраняя нейромедиаторы из синаптической щели, возвращая их в пресинаптические компартменты и секретируя глиотрансмиттеры (D-серин, глутамат, АТР) [70]. Эта модуляция происходит во многом благодаря существованию тесных контактов ПОА с синаптическим контактом в пределах трехкомпонентного синапса (пресинапс, постсинапс, астроцит) и присутствию в них молекулярных медиаторов, к которым относят рецепторы $mGluR$, переносчики глутамата и ионные каналы [16, 71]. Наличие тесной взаимосвязи ПОА с синапсом, опосредуемой молекулами клеточной адгезии, подтверждается их присутствием в изолированных препаратах синапсов, содержащих пресинаптические и постсинаптические компартменты (синаптоглиосомах) [72].

Помимо того, что динамические взаимодействия между нейронами и астроцитами в развивающейся нервной системе сопровождаются формированием синапсов, эти взаимодействия сохраняют свое функциональное значение и в зрелом мозге, в котором ряд факторов синаптогенеза, экспрессируемых астроцитами, опосредуют также и пластические перестройки синаптических межнейронных связей (рис. 2, таблица).

Так, экспрессия *Nevin* остается высокой на протяжении всего раннего критического периода развития, что, как показано на примере таламокортикальных связей, способствует

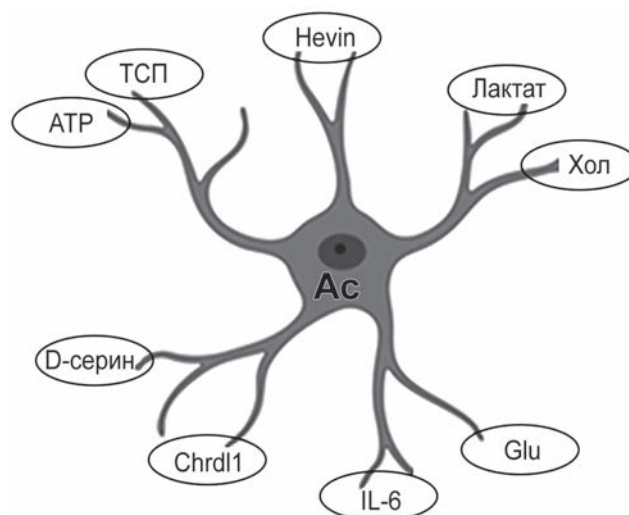


Рис. 2. Основные факторы, секретируемые астроцитами и модулирующие синаптическую пластичность. Glu – глутамат; IL-6 – интерлейкин-6. Остальные аббревиатуры те же, что и на рис. 1

ет оптимальной локализации развивающихся синапсов. При этом нокаутирование гена, кодирующего *Nevin*, вызывает увеличение числа незрелых шипиков и нарушает локализацию возбуждающих синапсов, что делает возможным формирование артефактных связей, вероятно, вследствие дефекта синаптической дифференцировки [68]. Связующая роль *Nevin* между нейрексином 1 α и нейролигином 1B, рекрутирующая к синапсам NMDA-рецепторы, у *Nevin*-нокаутов утрачивается, что нарушает окулярную доминантную пластичность, для которой характерна способность синапсов зрительной коры к ремоделированию в ответ на изменения зрительного опыта. При возобновлении экспрессии *Nevin* в астроцитах зрительной коры окулярное доминирование восстанавливается, указывая на то, что наличие экспрессии этого фактора в астроцитах достаточно для контроля данной формы пластичности [32]. Количество трансмембранных синаптических AMPA-R регулируется астроцитарным фактором SPARC. Нокаутирование гена, кодирующего SPARC, вызывает чрезмерное накопление AMPA-R и облегчает возбуждающую глутаматергическую передачу, нарушая оптимальное синаптическое соотношение AMPA-R и NMDA-R [31].

Секретируемый астроцитами белок хординовый 1 участвует в торможении пластических процессов в зрительной коре мыши, опосредуя замещение проницаемых для Ca^{2+} AMPA-R на GluA2 AMPA-R, не проницаемые для Ca^{2+} . При нокаутировании *Chrdl1*, препятствующем этому замещению, односторонняя энуклеация приводит к интенсификации пластических

процессов в зрительной коре, не прекращающихся в зрелом возрасте, и ремоделированию в ней бинокулярной зоны [73].

Роль астроцитарного холестерина также не ограничивается его синаптогенными свойствами, но имеет и фундаментальное значение для синаптической пластичности [74]. Содержание белков *SREBP*, регулирующих уровень холестерина, достигает в астроцитах заметных значений. Нокаутирование *SREBP* снижает интенсивность синтеза холестерина в гиппокампе, замедляет формирование и модификацию шипиков [54].

Одним из проявлений пластических перестроек синаптического сигнала, лежащих, как полагают, в основе памяти, является долговременное изменение его эффективности (силы), которая, в зависимости от уровня синаптической активности, может либо потенцироваться (long term potentiation, LTP), либо ингибироваться (long term depression, LTD). Результаты работ последнего десятилетия свидетельствуют об активном участии факторов, секретируемых астроцитами, в регуляции этих форм пластичности синапсов в зрелом мозге [75–77].

Как уже было отмечено выше, регуляция LTP тесно связана с секрецией астроцитами глутамата и АТР/аденозина [78]. Так, в срезах гиппокампа взрослых мышей астроцитарный D-серин усиливал LTP, опосредуемую NMDA-R [79]. В гиппокампе мышей активация астроцитов через сопряженный с G_i -белком «дизайнерский» рецептор DREADD (designer receptor exclusively activated by designer drug) индуцировала опосредуемую D-серином, секретируемым астроцитами, потенциацию ответов нейронов поля CA1 на стимуляцию коллатералей Шаффера [80]. Опосредуемая D-серином, секретируемым длительно возбуждаемыми астроцитами, активация H1-гистаминовых рецепторов в поле CA1 гиппокампа приводила к усиленной NMDA-R-зависимой генерации возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) и индукции LTP [81].

При индукции LTD, опосредуемой активацией аденозиновых A1R кортикостриатных синапсов в дорзолатеральном стриатуме (ДС), кортикальная высокочастотная стимуляция вызывала повышение уровня Ca^{2+} в астроцитах стриатума, активируя метаболитные глутаматные рецепторы типа 5 (mGluR5), что было необходимо для формирования LTD [82]. С другой стороны, секреция астроцитами глутамата и аденозина предполагается как одно из основных условий индукции LTP и переключения LTD на LTP [83]. Кроме того, активация

астроцитов через рецептор DREADD способствовала развитию LTD, опосредованному A1R в кортикостриатных синапсах. Глутамат, секретируемый астроцитами при активации в срезах гиппокампа и в культуре астроцитов крысы PAR1 (protease activated receptor 1), сопровождавшейся повышением концентрации внутриклеточного кальция, взаимодействует с нейрональными NMDA-R и тем самым усиливает опосредуемые ими токи [84], а также стимулирует LTP, вызванную тета-ритмической стимуляцией [85].

Выявлено, что необходимым условием экспрессии LTD в синапсах полей CA1–CA3 гиппокампа является зависимость от SNARE и Ca^{2+} везикулярная секреция глутамата астроцитами [86]. В этой же работе показано, что низкочастотная активация астроцитов, даже в отсутствие пресинаптического возбуждения, индуцирует утрату постсинаптических AMPA-R и экспрессию LTD, и что условием гиперсекреции астроцитарного глутамата и взаимодействия астроцитов с нейронами при низкочастотной активации является реализация сигнального каскада p38α MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases), поскольку при отсутствии астроцитарного p38α экспрессии LTD не происходит.

Секретируемые астроцитами АТР/аденозин участвуют во многих формах долговременной пластичности в различных областях мозга. В гипоталамусе крыс астроцитарный АТР, секретируемый под влиянием холецистокинина, может переключать пластические перестройки ГАМКергических синапсов с LTD на LTP, воздействуя на пуриновые пресинаптические P2X-рецепторы и усиливая пресинаптическую активацию, с продлением высвобождения ГАМК [87, 88]. При активации астроцитов центральной амигдалы мышей, опосредуемой каннабиноидными рецепторами 1-го типа (CB1R) [89], секретируемые АТР/аденозин могут вызвать как LTD, так и LTP. Такая вероятность обусловлена тем, что аденозин, с одной стороны, тормозит через рецепторы A1, возбуждающие синапсы афферентов базолатеральной миндалины, а с другой — через рецепторы A2 усиливает тормозные синапсы афферентов латеральной центральной миндалины, что определяется, соответственно, уменьшением или увеличением вероятности высвобождения аденозина. В целом, такая активация астроцитов снижала скорость реакции нейронов центрального миндалевидного тела, вызывая торможение реакции страха у мышей [90]. Наряду с этим, предполагается возможность контроля LTP в гиппокампе при взаимодей-

ствии CB1R с астроцитарным D-серином [91]. Кроме того, допускается участие CB1R, в том числе экспрессируемых астроцитами, в регуляции баланса между возбуждением и торможением в коре головного мозга [92].

В реализации когнитивных процессов участвуют секретируемые астроцитами хемокины и цитокины. В частности, усиленная экспрессия гена интерлейкина-6 (*IL-6*) сопровождается индукцией LTP, свидетельствуя о его вовлечении в синаптическую пластичность [93]. Нокаутирование генов астроцитарного *IL-6* и *IL-6*-рецептора приводит к усилению тревожности и дефициту исследовательского поведения у мышей [94]. У трансгенных мышей с гиперэкспрессией *IL-6* облегчалась ГАМК-трансмиссия в амигдале и гиппокампе, что сопровождалось эмоциональными нарушениями (тревожностью и депрессивным поведением) [95].

В пластических процессах в ЦНС важную роль играет секретируемый астроцитами продукт анаэробного гликолиза — лактат [96]. Ингибирование экспрессии астроцитарных монокарбоксилатных транспортеров MCT1 и MCT4, которые экспортируют лактат из клеток, вызывало нарушение LTP и амнезию, которые устранялись L-лактатом, в то время как ингибирование экспрессии их нейронального гомолога MCT2 (импортера лактата) приводило к амнезии, на которую L-лактат не влиял [97]. Блокада астроглиального гликогенолиза сопровождалась нарушениями памяти, облегчаемыми лактатом и субстратами цикла Кребса [98], а торможение продукции астроглиального гликогена у мышей нокаутированием гена гликогенсинтазы значительно затрудняло процесс формирования LTP [99]. Снижение продукции лактата астроцитами препятствовало увеличению ультраструктурных показателей формирования долговременной памяти при обучении (объем шипиков и площадь поверхности постсинаптического уплотнения) у мышей [100].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные выше результаты экспериментальных исследований являются неопровержимым доказательством того, что астроциты, будучи совместно с пре- и постсинаптическими структурами неотъемлемыми морфофункциона-

льными составляющими трехкомпонентных синапсов, активно участвуют в их формировании и ремоделировании. Эти данные однозначно свидетельствуют о том, что динамические взаимоотношения между астроцитами и нейронами лежат в основе процессов морфофункционального развития ЦНС, и что формирование синапсов является ключевым событием нейрогенеза, поскольку определяет структуру и функцию нейрональных цепей на весь период жизни организма.

В то же время следует упомянуть о нерешенных вопросах, касающихся особенностей астронейрональных взаимодействий. Так, окончательно не выяснены молекулярные механизмы регуляции экспрессии астроцитарных синаптогенных факторов. Неизвестно, как адгезивные связи астроцитов с нейронами контролируют на синаптическом уровне формирование возбуждающих и тормозных контактов и баланс между возбуждением и торможением. Не раскрыты причины уменьшения числа тормозных синапсов при дефиците астроцитарных и нейрональных NrCAM (Neuronal Cell Adhesion Molecules) [101]. Не определено, как нейрон-астроцитарные контакты способствуют синаптогенезу в той или иной области мозга и на разных этапах его развития, а также насколько специфичность астроцитарных факторов синаптогенеза характерна для всего астроцита или же она обусловлена взаимодействием отдельных его компартментов с нейроном. Непонятно, насколько синаптогенетический потенциал одинаков у всех астроцитов. Решению этих и многих других вопросов вовлечения астроцитов в синаптогенез и пластичность межнейронных связей будет способствовать дальнейшее внедрение в практику эксперимента современных клеточных и молекулярно-генетических технологий.

Вклад авторов. Л.Г. Хаспеков — концепция, написание текста, поиск и аннотация статей; Л.Е. Фрумкина — написание текста, поиск и аннотация статей, подготовка рисунков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо проведенных авторами исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abbink, M. R., van Deijk, A. F., Heine, V. M., Verheijen, M. H., and Korosi, A. (2019) The involvement of astrocytes in early-life adversity induced programming of the brain, *Glia*, **67**, 1637–1653, doi: 10.1002/glia.23625.

2. Perez-Catalan, N. A., Doe, C. Q., and Ackerman, S. D. (2021) The role of astrocyte-mediated plasticity in neural circuit development and function, *Neural Dev.*, **16**, 1, doi: 10.1186/s13064-020-00151-9.
3. Aleksandrova, M. A., and Sukhinich, K. K. (2022) Astrocytes of the brain: retinue plays the king, *Russ. J. Dev. Biol.*, **53**, 252-271, doi: 10.1134/S1062360422040026.
4. Fossati, G., Matteoli, M., and Menna, E. (2020) Astrocytic factors controlling synaptogenesis: a team play, *Cells*, **9**, 2173, doi: 10.3390/cells9102173.
5. Bayraktar, O. A., Fuentealba, L. C., Alvarez-Buylla, A., and Rowitch, D. H. (2015) Astrocyte development and heterogeneity, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **7**, a020362, doi: 10.1101/cshperspect.a020362.
6. Buosi, A. S., Matias, I., Araujo, A. P. B., Batista, C., and Gomes, F. C. A. (2018) Heterogeneity in synaptogenic profile of astrocytes from different brain regions, *Mol. Neurobiol.*, **55**, 751-762, doi: 10.1007/s12035-016-0343-z.
7. Baldwin, K. T., and Eroglu, C. (2017) Molecular mechanisms of astrocyte-induced synaptogenesis, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **45**, 113-120, doi: 10.1016/j.conb.2017.05.006.
8. Qi, C., Luo, L. D., Feng, I., and Ma, S. (2022) Molecular mechanisms of synaptogenesis, *Front. Synaptic Neurosci.*, **14**, 939793, doi: 10.3389/fnsyn.2022.939793.
9. Durkee, C. A., and Araque, A. (2019) Diversity and specificity of astrocyte-neuron communication, *Neuroscience*, **396**, 73-78, doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.11.010.
10. Hasan, U., and Singh, S. K. (2019) The astrocyte-neuron interface: An overview on molecular and cellular dynamics controlling formation and maintenance of the tripartite synapse, *Methods Mol. Biol.*, **1938**, 3-18, doi: 10.1007/978-1-4939-9068-9_1.
11. Meyer-Franke, A., Kaplan, M. R., Pfrieger, F. W., and Barres, B. A. (1995) Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture, *Neuron*, **15**, 805-819, doi: 10.1016/0896-6273(95)90172-8.
12. Nägler, K., Mauch, D. H., and Pfrieger, F. W. (2001) Glia-derived signals induce synapse formation in neurones of the rat central nervous system, *J. Physiol.*, **533**, 665-679, doi: 10.1111/j.1469-7793.2001.00665.x.
13. Pfrieger, F. W., and Barres, B. A. (1997) Synaptic efficacy enhanced by glial cells *in vitro*, *Science*, **277**, 1684-1687, doi: 10.1126/science.277.5332.1684.
14. Johnson, M. A., Weick, J. P., Pearce, R. A., and Zhang, S. C. (2007) Functional neural development from human embryonic stem cells: accelerated synaptic activity via astrocyte coculture, *J. Neurosci.*, **27**, 3069-3077, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4562-06.2007.
15. Farhy-Tselnicker, I., and Allen, N. J. (2018) Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development, *Neural Dev.*, **13**, 7, doi: 10.1186/s13064-018-0104-y.
16. Saint-Martin, M., and Goda, Y. (2022) Astrocyte-synapse interactions and cell adhesion molecules, *FEBS J.*, doi: 10.1111/febs.16540.
17. Tan, C. X., and Eroglu, C. (2021) Cell adhesion molecules regulating astrocyte-neuron interactions, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **69**, 170-177, doi: 10.1016/j.conb.2021.03.015.
18. Augusto-Oliveira, M., Arrifa, A., and Crespo-Lopez, M. E. (2020) Astroglia-specific contributions to the regulation of synapses, cognition and behavior, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **118**, 331-357, doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.039.
19. Hughes, E. G., Elmariah, S. B., and Balice-Gordon, R. J. (2010) Astrocyte secreted proteins selectively increase hippocampal GABAergic axon length, branching, and synaptogenesis, *Mol. Cell. Neurosci.*, **43**, 136-145, doi: 10.1016/j.mcn.2009.10.004.
20. Shan, L., Zhang, T., Fan, K., Cai, W., and Liu, H. (2021) Astrocyte-neuron signaling in synaptogenesis, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 680301, doi: 10.3389/fcell.2021.680301.
21. Adams, J. C. (2001) Thrombospondins: multifunctional regulators of cell interactions, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **17**, 25-51, doi: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.25.
22. Christopherson, K. S., Ullian, E. M., Stokes, C. C., Mallowney, C. E., Hell, J. W., Agah, A., Lawler, J., Mosher, D. F., Bornstein, P., and Barres, B. A. (2005) Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis, *Cell*, **120**, 421-433, doi: 10.1016/j.cell.2004.12.020.
23. Risher, W. C., and Eroglu, C. (2012) Thrombospondins as key regulators of synaptogenesis in the central nervous system, *Matrix Biol.*, **31**, 170-177, doi: 10.1016/j.matbio.2012.01.004.
24. Eroglu, C., Allen, N. J., Susman, M. W., O'Rourke, N. A., Park, C. Y., Ozkan, E., Chakraborty, C., Mulinyawe, S. B., Annis, D. S., Huberman, A. D., Green, E. M., Lawler, J., Dolmetsch, R., Garcia, K. C., Smith, S. J., Luo, Z. D., Rosenthal, A., Mosher, D. F., and Barres, B. A. (2009) Gabapentin receptor $\alpha 2\delta$ -1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis, *Cell*, **139**, 380-392, doi: 10.1016/j.cell.2009.09.025.
25. Risher, W. C., and Eroglu, C. (2020) Astrocytes and synaptogenesis, in *Synapse Development and Maturation*, 2nd Edition, Acad. Press, pp. 55-75, doi: 10.1016/B978-0-12-823672-7.00003-X.
26. Risher, W. C., Kim, N., Koh, S., Choi, J. E., Mitev, P., Spence, E. F., Pilaz, L. J., Wang, D., Feng, G., Silver, D. L., Soderling, S. H., Yin, H. H., and Eroglu, C. (2018) Thrombospondin receptor $\alpha 2\delta$ -1 promotes synaptogenesis and spinogenesis via postsynaptic Rac1, *J. Cell. Biol.*, **217**, 3747-3765, doi: 10.1083/jcb.201802057.
27. Xu, J., Xiao, N., and Xia, J. (2010) Thrombospondin 1 accelerates synaptogenesis in hippocampal neurons

- through neuroligin 1, *Nat. Neurosci.*, **13**, 22-24, doi: 10.1038/nn.2459.
28. Stogsdill, J. A., Ramirez, J., Liu, D., Kim, Y. H., Baldwin, K. T., Enustun, E., Ejikeme, T., Ji, R. R., and Eroglu, C. (2017) Astrocytic neuroligins control astrocyte morphogenesis and synaptogenesis, *Nature*, **551**, 192-197, doi: 10.1038/nature24638.
 29. Stogsdill, J. A., and Eroglu, C. (2017) The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **42**, 1-8, doi: 10.1016/j.conb.2016.09.016.
 30. Kucukdereli, H., Allen, N. J., Lee, A. T., Feng, A., Ozlu, M. I., Conatser, L. M., Chakraborty, C., Workman, G., Weaver, M., Sage, E. H., Barres, B. A., and Eroglu, C. (2011) Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, E440-E449, doi: 10.1073/pnas.1104977108.
 31. Jones, E. V., Bernardinelli, Y., Tse, Y. C., Chierzi, S., Wong, T. P., and Murai, K. K. (2011) Astrocytes control glutamate receptor levels at developing synapses through SPARC-beta-integrin interactions, *J. Neurosci.*, **31**, 4154-4165, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4757-10.2011.
 32. Singh, S. K., Stogsdill, J. A., Pulimood, N. S., Dingsdale, H., Kim, Y. H., Pilaz, L. J., Kim, I. H., Manhaes, A. C., Rodrigues, W. S. Jr., Pamukcu, A., Enustun, E., Ertuz, Z., Scheiffele, P., Soderling, S. H., Silver, D. L., Ji, R. R., Medina, A. E., and Eroglu, C. (2016) Astrocytes assemble thalamocortical synapses by bridging NRX1 α and NL1 via Hevin, *Cell*, **164**, 183-196, doi: 10.1016/j.cell.2015.11.034.
 33. Gan, K. J., and Südhof, T. C. (2020) SPARCL1 promotes excitatory but not inhibitory synapse formation and function independent of neurexins and neuroligins, *J. Neurosci.*, **40**, 8088-8102, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0454-20.2020.
 34. Allen, N. J., and Eroglu, C. (2017) Cell biology of astrocyte-synapse interactions, *Neuron*, **96**, 697-708, doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.056.
 35. Allen, N. J., Bennett, M. L., Foo, L. C., Wang, G. X., Chakraborty, C., Smith, S. J., and Barres, B. A. (2012) Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors, *Nature*, **486**, 410-414, doi: 10.1038/nature11059.
 36. Farhy-Tselnicker, I., van Casteren, A. C. M., Lee, A., Chang, V. T., Aricescu, A. R., and Allen, N. J. (2017) Astrocyte-secreted glypican 4 regulates release of neuronal pentraxin 1 from axons to induce functional synapse formation, *Neuron*, **96**, 428-445, doi: 10.1016/j.neuron.2017.09.053.
 37. Ko, J. S., Pramanik, G., Um, J. W., Shim, J. S., Lee, D., Kim, K. H., Chung, G. Y., Condomitti, G., Kim, H. M., Kim, H., de Wit, J., Park, K. S., Tabuchi, K., and Ko, J. (2015) PTP σ functions as a presynaptic receptor for the glypican-4/LRRTM4 complex and is essential for excitatory synaptic transmission, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 1874-1879, doi: 10.1073/pnas.1410138112.
 38. Roppongi, R. T., Dhume, S. H., Padmanabhan, N., Silwal, P., Zahra, N., Karimi, B., Bomkamp, C., Patil, C. S., Champagne-Jorgensen, K., Twilley, R. E., Zhang, P., Jackson, M. F., and Siddiqui, T. J. (2020) LRRTMs organize synapses through differential engagement of neurexin and PTP σ , *Neuron*, **106**, 108-125, doi: 10.1016/j.neuron.2020.05.003.
 39. Jean, Y. Y., Lercher, L. D., and Dreyfus, C. F. (2008) Glutamate elicits release of BDNF from basal forebrain astrocytes in a process dependent on metabotropic receptors and the PLC pathway, *Neuron Glia Biol.*, **4**, 35-42, doi: 10.1017/S1740925X09000052.
 40. De Pins, B., Cifuentes-Díaz, C., Farah, A. T., López-Molina, L., Montalbán, E., Sancho-Balsells, A., López, A., Ginés, S., Delgado-García, J. M., Alberch, J., Gruart, A., Girault, J. A., and Giralt, A. (2019) Conditional BDNF delivery from astrocytes rescues memory deficits, spine density, and synaptic properties in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease, *J. Neurosci.*, **39**, 2441-2458, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2121-18.2019.
 41. Diniz, L. P., Tortelli, V., Garcia, M. N., Araújo, A. P., Melo, H. M., Silva, G. S., Felice, F. G., Alves-Leon, S. V., Souza, J. M., Romão, L. F., Castro, N. G., and Gomes, F. C. (2014) Astrocyte transforming growth factor beta 1 promotes inhibitory synapse formation via CaM kinase II signaling, *Glia*, **62**, 1917-1931, doi: 10.1002/glia.22713.
 42. Diniz, L. P., Almeida, J. C., Tortelli, V., Vargas Lopes, C., Setti-Perdigão, P., Stipursky, J., Kahn, S. A., Romão, L. F., de Miranda, J., Alves-Leon, S. V., de Souza, J. M., Castro, N. G., Panizzutti, R., and Gomes, F. C. (2012) Astrocyte-induced synaptogenesis is mediated by transforming growth factor β signaling through modulation of D-serine levels in cerebral cortex neurons, *J. Biol. Chem.*, **287**, 41432-41445, doi: 10.1074/jbc.M112.380824.
 43. Diniz, L. P., Matias, I. C., Garcia, M. N., and Gomes, F. C. (2014) Astrocytic control of neural circuit formation: highlights on TGF-beta signaling, *Neurochem. Int.*, **78**, 18-27, doi: 10.1016/j.neuint.2014.07.008.
 44. Patel, M. R., and Weaver, A. M. (2021) Astrocyte-derived small extracellular vesicles promote synapse formation via fibulin-2-mediated TGF- β signaling, *Cell. Rep.*, **34**, 108829, doi: 10.1016/j.celrep.2021.108829.
 45. Blanco-Suarez, E., Liu, T. F., Kopelevich, A., and Allen, N. J. (2018) Astrocyte-secreted chordin-like 1 drives synapse maturation and limits plasticity by increasing synaptic GluA2 AMPA receptors, *Neuron*, **100**, 1116-1132, doi: 10.1016/j.neuron.2018.09.043.
 46. Garrett, A. M., and Weiner, J. A. (2009) Control of CNS synapse development by γ -protocadherin-mediated astrocyte-neuron contact, *J. Neurosci.*, **29**, 11723-11731, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2818-09.2009.

47. Miralles, C. P., Taylor, M. J., Bear, J. Jr., Fekete, C. D., George, S., Li, Y., Bonhomme, B., Chiou, T. T., and De Blas, A. L. (2020) Expression of protocadherin- γ C4 protein in the rat brain, *J. Comp. Neurol.*, **528**, 840-864, doi: 10.1002/cne.24783.
48. Molumby, M. J., Anderson, R. M., Newbold, D. J., Koblesky, N. K., Garrett, A. M., Schreiner, D., Radley, J. J., and Weiner, J. A. (2017) γ -Protocadherins interact with neuroligin-1 and negatively regulate dendritic spine morphogenesis, *Cell. Rep.*, **18**, 2702-2714, doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.060.
49. Mauch, D. H., Nägler, K., Schumacher, S., Göritz, C., Müller, E. C., Otto, A., and Pfriege, F. W. (2001) CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol, *Science*, **294**, 1354-1357, doi: 10.1126/science.294.5545.1354.
50. Goritz, C., Mauch, D. H., and Pfriege, F. W. (2005) Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron, *Mol. Cell Neurosci.*, **29**, 190-201, doi: 10.1016/j.mcn.2005.02.006.
51. Goritz, C., Mauch, D. H., Nägler, K., and Pfriege, F. W. (2002) Role of glia-derived cholesterol in synaptogenesis: new revelations in the synapse-glia affair, *J. Physiol. Paris*, **96**, 257-263, doi: 10.1016/s0928-4257(02)00014-1.
52. Pfriege, F. W. (2003) Role of cholesterol in synapse formation and function, *Biochim. Biophys. Acta*, **1610**, 271-280, doi: 10.1126/science.277.5332.1684.
53. Wang, Y., Fu, A. K. Y., and Ip, N. Y. (2022) Instructive roles of astrocytes in hippocampal synaptic plasticity: neuronal activity-dependent regulatory mechanisms, *FEBS J.*, **289**, 2202-2218, doi: 10.1111/febs.15878.
54. Van Deijk, A. F., Camargo, N., Timmerman, J., Heistek, T., Brouwers, J. F., Mogavero, F., Mansvelder, H. D., Smit, A. B., and Verheijen, M. H. (2017) Astrocyte lipid metabolism is critical for synapse development and function *in vivo*, *Glia*, **65**, 670-682, doi: 10.1002/glia.23120.
55. Ferris, H. A., Perry, R. J., Moreira, G. V., Shulman, G. I., Horton, J. D., and Kahn, C. R. (2017) Loss of astrocyte cholesterol synthesis disrupts neuronal function and alters whole-body metabolism, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **114**, 1189-1194, doi: 10.1073/pnas.1620506114.
56. Ebrahimi, M., Yamamoto, Y., Sharifi, K., Kida, H., Kagawa, Y., Yasumoto, Y., Islam, A., Miyazaki, H., Shimamoto, C., Maekawa, M., Mitsushima, D., Yoshikawa, T., and Owada, Y. (2016) Astrocyte-expressed FABP7 regulates dendritic morphology and excitatory synaptic function of cortical neurons, *Glia*, **64**, 48-62, doi: 10.1002/glia.22902.
57. Chiareli, R. A., Carvalho, G. A., Marques, B. L., Mota, L. S., Oliveira-Lima, O. C., Gomes, R. M., Birbrair, A., Gomez, R. S., Simão, F., Klempin, F., Leist, M., and Pinto, M. C. X. (2021) The role of astrocytes in the neurorepair process, *Front. Cell. Dev. Biol.*, **9**, 665795, doi: 10.3389/fcell.2021.665795.
58. Fossati, G., Pozzi, D., Canzi, A., Mirabella, F., Valentino, S., Morini, R., Ghirardini, E., Filipello, F., Moretti, M., Gotti, C., Annis, D. S., Mosher, D. F., Garlanda, C., Bottazzi, B., Taraboletti, G., Mantovani, A., Matteoli, M., and Menna, E. (2019) Pentraxin 3 regulates synaptic function by inducing AMPA receptor clustering via ECM remodeling and β 1-integrin, *EMBO J.*, **38**, e99529, doi: 10.15252/embj.201899529.
59. Carmona, M. A., Murai, K. K., Wang, L., Roberts, A. J., and Pasquale, E. B. (2009) Glial ephrin-A3 regulates hippocampal dendritic spine morphology and glutamate transport, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 12524-12529, doi: 10.1073/pnas.0903328106.
60. Murai, K. K., and Pasquale, E. B. (2011) Eph receptors and ephrins in neuron-astrocyte communication at synapses, *Glia*, **59**, 1567-1578, doi: 10.1002/glia.21226.
61. Kania, A., and Klein, R. (2016) Mechanisms of ephrin-Eph signalling in development, physiology and disease, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **17**, 240-256, doi: 10.1038/nrm.2015.16.
62. Nguyen, A. Q., Koeppen, J., Woodruff, S., Mina, K., Figueroa, Z., and Ethell, I. M. (2020) Astrocytic ephrin-b1 controls synapse formation in the hippocampus during learning and memory, *Front. Synaptic Neurosci.*, **12**, 10, doi: 10.3389/fnsyn.2020.00010.
63. Nguyen, A. Q., Sutley, S., Koeppen, J., Mina, K., Woodruff, S., Hanna, S., Vengala, A., Hickmott, P. W., Obenaus, A., and Ethell, I. M. (2020) Astrocytic ephrin-B1 controls excitatory-inhibitory balance in developing hippocampus, *J. Neurosci.*, **40**, 6854-6871, doi: 10.3389/fnsyn.2020.00010.
64. Hung, C. Y., Hsu, T. I., Chuang, J. Y., Su, T. P., Chang, W. C., and Hung, J. J. (2020) Sp1 in astrocyte is important for neurite outgrowth and synaptogenesis, *Mol. Neurobiol.*, **57**, 261-277, doi: 10.1007/s12035-019-01694-7.
65. Espírito-Santo, S., Coutinho, V. G., Dezone, R. S., Stipursky, J., Dos Santos-Rodrigues, A., Batista, C., Paes-de-Carvalho, R., Fuss, B., and Gomes, F. C. A. (2021) Astrocytes as a target for Nogo-A and implications for synapse formation *in vitro* and in a model of acute demyelination, *Glia*, **69**, 1429-1443, doi: 10.1002/glia.23971.
66. Xie, Y., Kuan, A. T., Wang, W., Herbert, Z. T., Mosto, O., Olukoya, O., Adam, M., Vu, S., Kim, M., Tran, D., Gómez, N., Charpentier, C., Sorour, I., Lacey, T. E., Tolstorukov, M. Y., Sabatini, B. L., Lee, W. A., and Harwell, C. C. (2022) Astrocyte-neuron crosstalk through Hedgehog signaling mediates cortical synapse development, *Cell. Rep.*, **38**, 110416, doi: 10.1016/j.celrep.2022.110416.
67. Zehnder, T., Petrelli, F., Romanos, J., De Oliveira Figueiredo, E. C., Lewis, T. L., Déglon, N., Polleux, F., Santello, M., and Bezzi, P. (2021) Mitochondrial biogenesis in developing astrocytes regulates astrocyte maturation and synapse

- formation, *Cell. Rep.*, **35**, 108952, doi: 10.1016/j.celrep.2021.108952.
69. Risher, W. C., Patel, S., Kim, I. H., Uezu, A., Bhagat, S., Wilton, D. K., Pilaz, L. J., Singh Alvarado, J., Calhan, O. Y., Silver, D. L., Stevens, B., Calakos, N., Soderling, S. H., and Eroglu, C. (2014) Astrocytes refine cortical connectivity at dendritic spines, *Elife*, **3**, e04047, doi: 10.7554/eLife.04047.
 70. Hennes, M., Lombaert, N., Wahis, J., Van den Haute, C., Holt, M. G., and Arckens, L. (2020) Astrocytes shape the plastic response of adult cortical neurons to vision loss, *Glia*, **68**, 2102–2118, doi: 10.1002/glia.23830.
 71. Lawal, O., Ulloa Severino, F. P., and Eroglu, C. (2022) The role of astrocyte structural plasticity in regulating neural circuit function and behavior, *Glia*, **70**, 1467–1483, doi: 10.1002/glia.24191.
 72. Lyon, K. A., and Allen, N. J. (2022) From synapses to circuits, astrocytes regulate behavior, *Front. Neural Circuits*, **15**, 786293, doi: 10.3389/fncir.2021.786293.
 73. Chicurel, M. E., Terrian, D. M., and Potter, H. (1993) mRNA at the synapse: analysis of a synaptosomal preparation enriched in hippocampal dendritic spines, *J. Neurosci.*, **13**, 4054–4063, doi: 10.1523/JNEUROSCI.13-09-04054.1993.
 74. Baldwin, K. T., and Eroglu, C. (2018) Astrocytes “chordinate” synapse maturation and plasticity, *Neuron*, **100**, 1010–1012, doi: 10.1016/j.neuron.2018.11.027.
 75. Bosworth, A. P., and Allen, N. J. (2017) The diverse actions of astrocytes during synaptic development, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **47**, 38–43, doi: 10.1016/j.conb.2017.08.017.
 76. Liu, X., Ying, J., Wang, X., Zheng, Q., Zhao, T., Yoon, S., Yu, W., Yang, D., Fang, Y., and Hua, F. (2021) Astrocytes in neural circuits: key factors in synaptic regulation and potential targets for neurodevelopmental disorders, *Front. Mol. Neurosci.*, **14**, 729273, doi: 10.3389/fnmol.2021.729273.
 77. Sancho, L., Contreras, M., and Allen, N. J. (2021) Glia as sculptors of synaptic plasticity, *Neurosci. Res.*, **167**, 17–29, doi: 10.1016/j.neures.2020.11.005.
 78. Durkee, C., Kofuji, P., Navarrete, M., and Araque, A. (2021) Astrocyte and neuron cooperation in long-term depression, *Trends Neurosci.*, **44**, 837–848, doi: 10.1016/j.tins.2021.07.004.
 79. Ota, Y., Zanetti, A. T., and Hallock, R. M. (2013) The role of astrocytes in the regulation of synaptic plasticity and memory formation, *Neural Plast.*, **2013**, 185463, doi: 10.1155/2013/185463.
 80. Henneberger, C., Papouin, T., Oliet, S. H., and Rusakov, D. A. (2010) Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes, *Nature*, **463**, 232–236, doi: 10.1038/nature08673.
 81. Adamsky, A., Kol, A., Kreisel, T., Doron, A., Ozeri-Engelhard, N., Melcer, T., Refaeli, R., Horn, H., Regev, L., Groysman, M., London, M., and Goshen, I. (2018) Astrocytic activation generates *de novo* neuronal potentiation and memory enhancement, *Cell*, **174**, 59–71, doi: 10.1016/j.cell.2018.05.002.
 82. Masuoka, T., Ikeda, R., and Konishi, S. (2019) Persistent activation of histamine H1 receptors in the hippocampal CA1 region enhances NMDA receptor-mediated synaptic excitation and long-term potentiation in astrocyte- and D-serine-dependent manner, *Neuropharmacology*, **151**, 64–73, doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.036.
 83. Cavaccini, A., Durkee, C., Kofuji, P., Tonini, R., and Araque, A. (2020) Astrocyte signaling gates long-term depression at corticostriatal synapses of the direct pathway, *J. Neurosci.*, **40**, 5757–5768, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2369-19.2020.
 84. Falcón-Moya, R., Pérez-Rodríguez, M., Prius-Mengual, J., Andrade-Talavera, Y., Arroyo-García, L. E., Pérez-Artés, R., Mateos-Aparicio, P., Guerra-Gomes, S., Oliveira, J. F., Flores, G., and Rodríguez-Moreno, A. (2020) Astrocyte-mediated switch in spike timing-dependent plasticity during hippocampal development, *Nat. Commun.*, **11**, 4388, doi: 10.1038/s41467-020-18024-4.
 85. Lee, C. J., Mannaioni, G., Yuan, H., Woo, D. H., Gingrich, M. B., and Traynelis, S. F. (2007) Astrocytic control of synaptic NMDA receptors, *J. Physiol.*, **581**, 1057–1081, doi: 10.1113/jphysiol.2007.130377.
 86. Park, H., Han, K. S., Seo, J., Lee, J., Dravid, S. M., Woo, J., Chun, H., Cho, S., Bae, J. Y., An, H., Koh, W., Yoon, B. E., Berlinguer-Palmini, R., Mannaioni, G., Traynelis, S. F., Bae, Y. C., Choi, S. Y., and Lee, C. J. (2015) Channel-mediated astrocytic glutamate modulates hippocampal synaptic plasticity by activating postsynaptic NMDA receptors, *Mol. Brain*, **8**, 7, doi: 10.1186/s13041-015-0097-y.
 87. Navarrete, M., Cuartero, M. I., Palenzuela, R., Draffin, J. E., Konomi, A., Serra, I., Colié, S., Castaño-Castaño, S., Hasan, M. T., Nebreda, Á. R., and Esteban, J. A. (2019) Astrocytic p38α MAPK drives NMDA receptor-dependent long-term depression and modulates long-term memory, *Nat. Commun.*, **10**, 2968, doi: 10.1038/s41467-019-10830.
 88. Boué-Grabot, E., and Pankratov, Y. (2017) Modulation of central synapses by astrocyte-released ATP and postsynaptic P2X receptors, *Neural Plast.*, **2017**, 9454275, doi: 10.1155/2017/9454275.
 89. Crosby, K. M., Murphy-Royal, C., Wilson, S. A., Gordon, G. R., Bains, J. S., and Pittman, Q. J. (2018) Cholecystokinin switches the plasticity of GABA synapses in the dorsomedial hypothalamus via astrocytic ATP release, *J. Neurosci.*, **38**, 8515–8525, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0569-18.2018.
 90. Covelo, A., Eraso-Pichot, A., Fernández-Moncada, I., Serrat, R., and Marsicano, G. (2021) CB1R-dependent regulation of astrocyte physiology and astrocyte-neuron interactions, *Neuropharmacology*, **195**, 108678, doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108678.

90. Martin-Fernandez, M., Jamison, S., Robin, L. M., Zhao, Z., Martin, E. D., Aguilar, J., Benneyworth, M. A., Marsicano, G., and Araque, A. (2017) Synapse-specific astrocyte gating of amygdala-related behavior, *Nat. Neurosci.*, **20**, 1540-1548, doi: 10.1038/nn.4649.
91. Robin, L. M., Oliveira da Cruz, J. F., Langlais, V. C., Martin-Fernandez, M., Metna-Laurent, M., Busquets-Garcia, A., Bellocchio, L., Soria-Gomez, E., Papouin, T., Varilh, M., Sherwood, M. W., Belluomo, I., Balcells, G., Matias, I., Bosier, B., Drago, F., Van Eeckhaut, A., Smolders, I., Georges, F., Araque, A., Panatier, A., Olié, S. H. R., and Marsicano, G. (2018) Astroglial CB1 receptors determine synaptic D-serine availability to enable recognition memory, *Neuron*, **98**, 935-944, doi: 10.1016/j.neuron.2018.04.034.
92. Durieux, L. J. A., Gilissen, S. R. J., and Arckens, L. (2022) Endocannabinoids and cortical plasticity: CB1R as a possible regulator of the excitation/inhibition balance in health and disease, *Eur. J. Neurosci.*, **55**, 971-988, doi: 10.1111/ejn.15110.
93. Balschun, D., Wetzell, W., Del Rey, A., Pitossi, F., Schneider, H., Zschratte, W., and Besedovsky, H. O. (2004) Interleukin-6: a cytokine to forget, *FASEB J.*, **18**, 1788-1790, doi: 10.1096/fj.04-1625fje.
94. Quintana, A., Erta, M., Ferrer, B., Comes, G., Giral, M., and Hidalgo, J. (2013) Astrocyte-specific deficiency of interleukin-6 and its receptor reveal specific roles in survival, body weight and behavior, *Brain Behav. Immun.*, **27**, 162-173, doi: 10.1016/j.bbi.2012.10.011.
95. Roberts, A. J., Khom, S., Bajo, M., Vlkolinsky, R., Polis, I., Cates-Gatto, C., Roberto, M., and Gruol, D. L. (2019) Increased IL-6 expression in astrocytes is associated with emotionality, alterations in central amygdala GABAergic transmission, and excitability during alcohol withdrawal, *Brain Behav. Immun.*, **82**, 188-202, doi: 10.1016/j.bbi.2019.08.185.
96. Alberini, C. M., Cruz, E., Descalzi, G., Bessières, B., and Gao, V. (2018) Astrocyte glycogen and lactate: new insights into learning and memory mechanisms, *Glia*, **66**, 1244-1262, doi: 10.1002/glia.23250.
97. Suzuki, A., Stern, S. A., Bozdagi, O., Huntley, G. W., Walker, R. H., Magistretti, P. J., and Alberini, C. M. (2011) Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation, *Cell*, **144**, 810-823, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.018.
98. Descalzi, G., Gao, V., Steinman, M. Q., Suzuki, A., and Alberini, C. M. (2019) Lactate from astrocytes fuels learning-induced mRNA translation in excitatory and inhibitory neurons, *Commun. Biol.*, **2**, 247, doi: 10.1038/s42003-019-0495-2.
99. Duran, J., Brewer, M. K., Hervera, A., Gruart, A., Del Rio, J. A., Delgado-García, J. M., and Guinovart, J. J. (2020) Lack of astrocytic glycogen alters synaptic plasticity but not seizure susceptibility, *Mol. Neurobiol.*, **57**, 4657-4666, doi: 10.1007/s12035-020-02055-5.
100. Vezzoli, E., Cali, C., De Roo, M., Ponzoni, L., Sogne, E., Gagnon, N., Francolini, M., Braidà, D., Sala, M., Müller, D., Falqui, A., and Magistretti, P. J. (2020) Ultrastructural evidence for a role of astrocytes and glycogen-derived lactate in learning-dependent synaptic stabilization, *Cereb. Cortex*, **30**, 2114-2127, doi: 10.1093/cercor/bhz226.
101. Takano, T., Wallace, J. T., Baldwin, K. T., Purkey, A. M., Uezu, A., Courtland, J. L., Soderblom, E. J., Shimogori, T., Maness, P. F., Eroglu, C., and Soderling, S. H. (2020) Chemico-genetic discovery of astrocytic control of inhibition *in vivo*, *Nature*, **588**, 296-302, doi: 10.1038/s41586-020-2926-0.

MOLECULAR MECHANISMS OF ASTROCYTE INVOLVEMENT IN SYNAPTOGENESIS AND BRAIN SYNAPTIC PLASTICITY

Review

L. G. Khaspekov* and L. E. Frumkina

Research Center of Neurology, 125367 Moscow, Russia; e-mail: khaspekleon@mail.ru

Astrocytes perform a wide range of important functions in the brain. As structural and functional components of synapses, astrocytes secrete various factors (proteins, lipids, small molecules, etc.) that bind to neuronal receptor and contribute to synaptogenesis and regulation of synaptic contacts. Astrocytic factors play a key role in the formation of neural networks undergoing short- and long-term synaptic morphological and functional rearrangements essential in the memory formation and behavior. The review summarizes the data on the molecular mechanisms mediating the involvement of astrocyte-secreted factors in synaptogenesis in the brain and provides up-to-date information on the role of astrocytes and astrocytic synaptogenic factors in the long-term plastic rearrangements of synaptic contacts.

Keywords: astrocytes, synaptogenesis, synaptic plasticity