

АСТРОЦИТЫ И ПЛАСТИЧНОСТЬ СИНАПСОВ.
ЧАСТЬ I. СИНАПТОГЕННЫЕ МОЛЕКУЛЫ*Вадим Николаевич Швалева¹, Александр Алексеевич Сосунов², Юрий Александрович Челышев³*¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии,
121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15А, e-mail: vadim.shvalev@mail.ru,²Колумбийский университет, Нью-Йорк, 10032, США, e-mail: aas190@cumc.columbia.edu,³Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49,
e-mail: chelyshev-kzn@yandex.ru

Реферат. Высокий уровень пластичности мозга определяется преимущественно поведением синапсов, которые могут изменять свою структуру, функциональную активность, формироваться вновь или исчезать в течение всего жизненного цикла. С синапсами тесно связаны перисинаптические отростки астроцитов, которые индуцируют образование, консолидируют структуру и поддерживают функцию синапсов, а также участвуют в их элиминации. Астроциты продуцируют множество синаптогенных молекул, которые связываются с нейронами и контролируют синаптическую пластичность. В обзоре рассмотрены молекулярные аспекты нарушений механизмов взаимодействия астроцитов с синапсами, имеющих решающее значение в патогенезе ряда когнитивных нарушений.

Ключевые слова: синапс, перисинаптические отростки астроцитов, синаптогенные молекулы.

ASTROCYTES AND PLASTICITY OF SYNAPSES. PART I.
SYNAPTOGENIC MOLECULESVadim N. Shvalev¹, Alexander A. Sosunov², Yuri A. Chelyshev³¹National medical research cardiology center, 121552, Moscow,
3rd Cherepkovsky street, 15A, e-mail: vadim.shvalev@mail.ru,²Columbia University, New York, 10032, USA,
e-mail: aas190@cumc.columbia.edu, ³Kazan state medical
university, 420012, Kazan, Butlerov street, 49,
e-mail: chelyshev-kzn@yandex.ru

The high level of plasticity of the brain is mainly determined by the behavior of synapses, which can change their structure, functional activity; they can form again or disappear throughout the life cycle. Synapses are closely related to the presynaptic processes of astrocytes, which induce education, consolidate the structure and support the function of synapses, as well as participate in their elimination. Astrocytes produce numerous synaptonemal molecules that bind to the neurons and control synaptic plasticity. The review deals with the molecular aspects of violations of the mechanisms of interaction of astrocytes with synapses, which are crucial in the pathogenesis of a number of cognitive impairment.

Key words: synapse, presynaptic processes of astrocytes, synaptonemal molecules.

Характерной особенностью центральной нервной системы (ЦНС) является высокий уровень пластичности не только в нейрогенезе, но и в зрелом мозге. Пластичность определяется главным образом поведением синапсов, которые могут изменять свою структуру, функциональную активность,

формироваться вновь или исчезать в течение всего жизненного цикла. Наиболее выраженные изменения синапсов отмечены в раннем развитии, когда формируются межнейронные связи вначале с большим избытком синапсов, число которых с возрастом уменьшается вследствие удаления функционально неактивных контактов (синаптический прунинг).

Перисинаптические отростки астроцитов. Астроциты составляют около 50% всех клеток мозга, влияют на многие функции нейронов, и неудивительно, что они участвуют практически во всех процессах, связанных с синапсами, включая их пластичность. Характерная морфологическая особенность астроцитов серого вещества (протоплазматических астроцитов) – это обилие тонких листообразных отростков на радиальных ветвях. Эти отростки тесно связаны со многими синапсами, в которых в основном они окружают постсинаптическую часть (дендритные шипики). Такая морфологическая особенность определила их название – перисинаптические отростки астроцитов (ПОА). ПОА вместе с пре- и постсинаптическими частями нейронов являются высокодинамичными структурами. ПОА могут набухать, изменять свою длину и степень покрытия синапсов. Эти изменения коррелируют с синаптической активностью – функционально более активные синапсы в большей мере покрыты ПОА.

Астроциты и элиминация синапсов. Астроциты не только поддерживают формирование синапсов, но также участвуют в их элиминации как в нейрогенезе, так и в сформированном мозге. Удаление ненужных синаптических связей контролируется как автономными механизмами самих нейронов, так и влиянием окружающих клеток. Процесс элиминации синапсов протекает в две фазы – первая (у мышей первые 3 недели), когда формируются правильные сенсорные и моторные связи, и вторая фаза (у мышей 3–8 неделя), когда консолидируются элементы высших функций, таких как внутренне управляемое поведение, планирование цели, контроль импульсов. Астроциты участвуют в обеих этих фазах.

Один из астроцит-зависимых механизмов контроля синаптического прунинга связан с классической системой комплемента. Синапсы и дендритные шипики, подлежащие удалению, метятся компонентом комплемента C1q, который инициирует в клетках микроглии опосредованный компонентом C3 фагоцитоз. Именно астроциты, выделяя трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF- β 1), индуцируют экспрессию C1q в избыточных синапсах [7].

Астроциты сами могут фагоцитировать синапсы. Для решения этой задачи астроциты оснащены фагоцитарными рецепторами MEG10 и MERTK, которые ответственны за фагоцитоз фрагментов распадающегося синапса не только в незрелом, но и в зрелом мозге [13].

Синаптогенные молекулы астроцитов. Первое свидетельство значимости астроцитов для образования синапсов было получено на культуре ганглиозных нейронов сетчатки, которые могут выживать *in vitro* в течение нескольких недель без поддержки со стороны каких-либо других клеток. В таких условиях эти нейроны формируют очень мало синапсов. Но когда к нейронам добавляли среду от культивируемых астроцитов, наблюдался всплеск образования синапсов [39]. Позднее синаптогенные свойства астроцитов были подтверждены для разных типов нейронов из неокортекса, гиппокампа, мозжечка и спинного мозга [43, 55]. Эти данные однозначно свидетельствуют о продукции астроцитами синаптогенных молекул. В секрете (наборе секретируемых астроцитами молекул) в настоящее время выявлено несколько тысяч белков и многие из них оказывают влияние на нейроны, индуцируя образование синапсов и контролируя синаптическую пластичность [25].

Первой идентифицированной синаптогенной молекулой был холестерин, секретируемый астроцитами и переносимый в нейроны аполипопротеином E (ApoE) [22, 37]. Имеются убедительные доказательства того, что астроциты выделяют холестерин *in vivo* [2, 15]. Поскольку нейроны также способны синтезировать холестерин, значение астроцитарного холестерина для их функционирования остается неясным. ApoE присутствует также в цереброспинальной жидкости, и его уровень может указывать на патологические проявления, например, при болезни Альцгеймера [14]. Астроциты выделяют холестерин в межклеточное пространство в виде частиц ApoE, эндоцитоз которых в нейронах осуществляется с участием специфических рецепторов. Аномалии в поглощении и процессинге экзогенного холестерина приводят к нарушению функции нейронов при болезни Ниманна-Пика [32, 49]. Снижение уровня белка, связывающего стерол-регулирующий элемент (SREBP), ответственного за синтез холестерина в астроцитах, приводит к снижению секреции им холестерина и, как следствие, к уменьшению числа зрелых синапсов и снижению LTP (долговременная потенциация, усиление синапти-

ческой передачи нейронами, сохраняющееся на протяжении длительного времени после воздействия) [56].

Позднее *in vitro* были выявлены другие синаптогенные молекулы, продуцируемые астроцитами – тромбоспондины 1 и 2 (TSP1 и 2) [12]. Эффекты TPS могут опосредоваться их влиянием на потенциал-зависимые кальциевые каналы, что приводит к рекрутированию молекул адгезии и белков, организующих постсинаптические активные зоны возбуждающих синапсов [19]. Следует отметить, что габапентин, используемый для лечения эпилепсии и невропатической боли, также связывается с рецептором TSP. В экспериментах габапентин ингибирует образование синапсов путем блокирования связывания TSP с рецептором [19].

Недавно было показано, что снижение секреции TSP1 астроцитами может быть причиной аномалий нейронов, включая изменения дендритов и нарушения в образовании синапсов при синдроме ломкой X-хромосомы [11]. Снижение секреции TSP1 астроцитами рассматривается в связи с нарушением организации дендритных шипиков при синдроме Дауна [21].

Важно отметить, что синапсы, индуцированные TSP, не являются функционально активными, они не содержат рецепторы AMPA («молчащие» синапсы, см. обзор Hanse et al., 2013). Астроциты способны их активировать путем выделения клеточно-поверхностных гепарансульфат протеогликанов глипиканов 4 и 6 [1]. Эти молекулы увеличивают плотность и кластеризацию рецепторов AMPA в синапсах и позволяют постсинапсу реагировать на высвобождение глутамата из пресинапса. Недавно было установлено, что действие глипикана 3 обусловлено его влиянием на секрецию пентраксина 1, что опосредуется через рецепторный белок тирозинфосфатазу сигма (PTP σ). Пентраксин 1 представляет собой секретируемый гликопротеин, который связывается с рецепторами AMPA и стабилизирует их в постсинаптической зоне [20].

Другие две молекулы, которые вызвали большой интерес, – SPARCL1 (SPARC-like protein 1, или hevin) и SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine, или остеоонектин). Обе молекулы являются секретируемыми астроцитарными гликопротеинами и принадлежат семейству внеклеточных белков SPARC. Эти молекулы реципрокно влияют на формирование и стабилизацию синапсов: SPARCL1 поддерживает эти процессы, тогда как SPARC блокирует влияние SPARCL1 [33]. Они обнаружены не только в незрелом, но и в сформированном мозге, что указывает на их значимость в пластичности синапсов в зрелом возрасте. Одним из возможных механизмов, ответственных за синаптогенный эффект SPARCL1, является его участие в связывании нейрексинов (NRXs), молекул адгезии в пресинаптической мембране, с нейролигинами (NLs), молекулами адгезии в постсинаптической мембране. В этом смысле SPARCL1 можно рассматривать как молекулярный интерфейс между молекулами адгезии пре- и постсинапса. Действие SPARCL1 стабилизи-

рует структуру синапса и делает его функционально активным [50]. NRX и NLs существуют в нескольких молекулярных формах, а также известны их сплайс-инговые варианты. Представляет интерес факт обнаружения SPARCL1 в мультивезикулярных тельцах бергмановской глии мозжечка, что может указывать на высвобождение этого белка при помощи экзосом [36]. Стоит также отметить, что NRXs и NLs крайне важны для созревания синапсов и нормального функционирования. Мутации этих белков синаптического контакта наблюдаются при расстройствах аутистического спектра (РАС) и шизофрении (см. обзоры Sudhof, 2008, 2017).

SPARCL1 участвует в конкурентных механизмах формирования нейронных сетей в коре головного мозга. Так, в слое I зрительной коры у SPARCL1 нокаутных мышей преобладают синапсы, образованные внутрикортикальными нейронами, тогда как у контрольных здоровых мышей многие синапсы формируются таламическими афферентами [47]. Как секретируемый астроцитами SPARCL1 участвует в контроле специфичности нервных связей, остается неясным.

Изучение популяций астроцитов в мозге на основе геномного анализа позволило различить 5 типов клеток [31]. Только один из них, идентифицированный в коре, характеризуется высокой экспрессией генов, которые участвуют в синаптогенезе. Астроциты, выделенные из нескольких областей мозга, таких как неокортекс, гиппокамп, средний мозг, мозжечок, проявляют различный синаптогенный потенциал *in vitro* и значительно различаются по уровню транскриптов для SPARCL1, SPARC, глипикинов 4 и 6 [8].

Секретируемый астроцитами TGF- β 1 способствует образованию как возбуждающих, так и ингибирующих синапсов [16, 17]. Синаптогенный эффект TGF- β 1 зависит от наличия NMDA-рецепторов и D-серина, коактиватора NMDA-рецепторов, также высвобождаемого астроцитами.

Прямые контакты астроцитов с нейронами. Астроциты влияют на развитие синапса не только путем секреции нейронактивных молекул. Прямые контакты астроцитов с нейронами гиппокампа в культуре приводят к формированию большего количества синапсов и увеличению амплитуды постсинаптических токов [23]. Авторы получили доказательства того, что контакты между астроцитами и нейронами опосредовались рецепторами интегринов с последующей активацией внутриклеточного сигнального пути, связанного с протеинкиназой C.

Интересные данные о роли прямых контактов нейронов с астроцитами для формирования/поддержания синапсов были получены на культивируемых ганглиозных нейронах сетчатки. Аксоны этих нейронов могут формировать синапсы, но их дендриты до определенного момента развития не участвуют в формировании синапсов в качестве постсинаптических структур, несмотря на наличие прямых контактов

с аксонами других нейронов (культура состояла из нейронов, полученных из эмбрионов разного возраста, которые росли изолировано друг от друга). Такая особенность объясняется высокими уровнями NRX (эти молекулы могут присутствовать в постсинаптических терминалах, хотя, как было указано выше, типичны для пресинаптических частей) [5]. Прямые контакты с астроцитами приводят к снижению уровня NRX в дендритах, что считается разрешающим фактором для дендритов к образованию синапсов.

Другой важный механизм прямого влияния астроцитов на нейроны включает рецепторы эфрина (Eph) из обширного семейства рецепторных тирозинкиназ. Eph широко представлены в постсинаптической мембране, и их активация лигандами (эфринами) поддерживает функцию и пластичность синапсов. Находящиеся в контакте с дендритными шипиками ПОА обогащены эфрином-A3, который связывается с рецептором эфрина EphA4 на дендритных шипиках пирамидных нейронов гиппокампа мыши и, таким образом, влияет на морфологию шипиков и распределение глутаматных рецепторов [42]. Трициклический антидепрессант дезипрамин, широко используемый при лечении депрессивных расстройств, оказывает влияние, по крайней мере частично, на опосредованное эфрином взаимодействие между астроцитами и нейронами [53]. Такое действие дезипрамина снижает в гиппокампе долговременную потенциацию, что может объяснить снижение памяти, как известный побочный эффект этого фармакологического препарата.

Астроциты составляют морфологически и функционально гетерогенную популяцию даже в сером веществе. Генетический анализ выявляет высокую степень изменчивости в популяции астроцитов, что может влиять на их синаптогенные функции. Так, в спинном мозге астроциты в вентральной части отличаются от таковых в дорзальной части, обогащенной секретируемым семафорин-3а, мощным регулятором нейрогенеза и пластичности [41]. Выключение действия семафорина 3а приводит к гибели нейральных клеток и aberrантному синаптическому входу в α -мотонейроны.

Расстройства аутистического спектра (РАС) обычно диагностируются в первые 3 года жизни, что соответствует начальной фазе синаптогенеза в коре головного мозга человека. Ряд исследований показывает, что у детей с РАС увеличен объем мозга, особенно в первый год жизни. Это увеличение связано с избытком кортикальных нейронов и межнейронных связей, что указывает на aberrантный синаптический прунинг на ранней стадии. Другая важная особенность – уменьшение функциональных связей на большие расстояния по всей коре и мозолистому телу и избыток ближних проекций (как в полосатом теле, так и в лобной доли). Эти наблюдения свидетельствуют о невозможности устранения некоторого количества нейронов и синапсов. В мозге пациентов с РАС наблюдается более высокая плотность дендритных шипиков

в височной доле, что указывает на недостаточный синаптический прунинг [54]. Хотя прямое участие астроцитов в синаптическом прунинге у трансгенных мышей с моделью РАС не было доказано [46, 54], дальнейшие разработки генетических моделей и более детальный анализ позволят выявить степень участия астроцитов в патологии РАС.

Важность глиальных клеток, в том числе астроцитов в РАС, поддерживается данными анализа транскриптома. Секвенирование РНК выявило тесную связь между РАС и геном, связанным с активацией глии, а также с геном, ответственным за иммунные и воспалительные реакции [57]. Иммуногистохимический анализ мозга человека в послеродовом периоде подтвердил появление реактивного астроглиоза и микроглиоза [18]. Параллельно в этом материале были обнаружены высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-1 β , трансформирующий альфа-фактор роста [34, 59].

Следует отметить, что в отличие от астроцитов участие микроглии хорошо документировано в моделях РАС у мышей, на которых было показано, что антибиотик миноциклин оказывает эффективным для смягчения социального дефицита у мышей [40].

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) становятся уникальным и очень плодотворным объектом для изучения патологии человека и для скрининга потенциальных терапевтических соединений [24]. Нейроны, полученные из iPSC от пациентов с аутизмом, выявили aberrантные уровни продуктов синаптических генов, снижение количества высвобождаемого глутамата и спонтанной активности [48]. Введение в культуру нейронов астроцитов, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациентов с РАС, ухудшало состояние нейронов, но введение астроцитов от здоровых людей сдерживало развитие аномальных отклонений в нейронах.

Синдром ломкой X-хромосомы является наиболее распространенной формой наследуемой умственной отсталости и первичной генетической причиной РАС. Патология вызвана мутацией в одном гене под названием Fragile X Mental Retardation Gene 1 (FMR1). Продукт гена *FMR* гена (FMRP) представляет собой РНК-связывающий белок, который участвует в метаболизме мРНК, транспорте и контроле трансляции мРНК [38]. FMRP имеет несколько сайтов влияния. Основная патология, наблюдаемая в мозге человека на аутопсийном материале, а также в моделях с нокаутными мышами и дрозофилами связана с дефектами нейронов и их дендритных шипиков. При этом плотность шипиков увеличивается, они аномально истончаются и удлинняются и становятся более извилистыми [29].

Одним из популярных механистических объяснений патофизиологии синдрома ломкой X-хромосомы является гиперактивация метаболитического рецептора

глутамата mGluR5 из-за отсутствия FMRP [6]. Ингибирование mGluR5 выглядело как многообещающая терапевтическая стратегия, и действительно, у мышей ингибирование GluR5 давало обнадеживающие результаты [6], хотя положительные эффекты одобренных ингибиторов mGluR5, таких как мавоглурат и бастим-глурат, не были доказаны в клинических испытаниях [3, 62]. Другие перспективные терапевтические подходы в этом направлении рассмотрены в обзоре Castagnola et al., 2017.

Поскольку присутствие FMRP было показано не только в нейронах, но и в астроцитах [45], участие астроцитов в связанной патологии было рассмотрено в нескольких исследованиях. В зоне CA1 гиппокампа у FMRP нокаутных мышей показано снижение перисинаптических отростков астроцитов и уменьшение опосредованной микроглиями синаптического прунинга [30]. У этих мышей значительно различаются уровни SPARCL1 и SPARC в коре и гиппокампе, по сравнению с животными [Wallingford et al., 2017]. Астроциты, лишенные способности к высвобождению FMRP, содержали меньше тромбоспондина 1 (TSP1), чем астроциты у мышей дикого типа [11].

Предполагается, что aberrантное влияние астроцитов на дендриты и шипики может быть связано с гиперпродукцией важного нейротрофического фактора нейротропина-3, лиганда рецепторной тирозинкиназы TrkC, важного для развития и созревания возбуждающих синапсов [61].

У мышей с делецией FMRP только в астроцитах в двигательной коре было обнаружено увеличение плотности шипиков и нарушение их структуры параллельно с нарушением приобретения двигательных навыков [28]. На другой модели синдрома ломкой X-хромосомы у мышей с делецией FMRP только в астроцитах установлена более низкая экспрессия продуцируемого астроцитами транспортера глутамата GLT-1, умеренное увеличение плотности шипиков, предположительно в результате активации внутриклеточного сигнального каскада mTOR [27].

Синдром Ретта представляет собой наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена *MeCP2*, продукт которого метил-CpG-связывающий белок 2 (MeCP2) функционирует как транскрипционный репрессор для многих генов и экспрессируется в нейронах, астроцитах и олигодендроцитах [63]. Синдром проявляется микроцефалией, аутизмом, судорогами, вегетативными дисфункциями и тревогой [10]. Патологические признаки включают аномальную морфологию дендритов, связанную с уменьшением сложности ветвления и уменьшением плотности шипиков [60]. Важность астроцитов в этой патологии впервые была показана в культуре нейронов с введением в нее астроцитов с выключенным геном *MeCP2*. При этом культивируемые нейроны характеризовались аномальным ветвлением дендритов и aberrантным образованием синапсов [4]. Подтверждение

роли астроцитов в патогенезе синдрома Ретта было получено на нокаутных по *MeCP2* мышах. Восстановление экспрессии *MeCP2* преимущественно в астроцитах значительно сдерживает развитие аномалий поведения, восстанавливает нормальную картину ветвления дендритов и уровень экспрессии транспортера глутамата в синаптические пузырьки *VGLUT1* [35]. Стоит отметить, что *MeCP2* нокаутные астроциты утрачивают способность эффективно захватывать глутамат из внеклеточного пространства, что predisposes к нежелательному устойчивому перевозбуждению нейронов [44].

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-04-00252.

ЛИТЕРАТУРА

- Allen N.J., Bennett M.L., Foo L.C. et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors // *Nature*. 2012. Vol. 486, № 7403. P. 410–414.
- Amaratunga A., Abraham C.R., Edwards R.B. et al. Apolipoprotein E is synthesized in the retina by Muller glial cells, secreted into the vitreous, and rapidly transported into the optic nerve by retinal ganglion cells // *J Biol Chem*. 1996. Vol. 271, № 10. P. 5628–5632.
- Bailey D.B., Jr., Berry-Kravis E., Wheeler A. et al. Mavoglurant in adolescents with fragile X syndrome: analysis of clinical global impression-improvement source data from a double-blind therapeutic study followed by an open-label, long-term extension study // *J Neurodev Disord*. 2016. Vol. 8. P. 1.
- Ballas N., Liou D.T., Grunseich C., Mandel G. Non-cell autonomous influence of *MeCP2*-deficient glia on neuronal dendritic morphology // *Nat Neurosci*. 2009. Vol. 12. P. 311–317.
- Barker A.J., Koch S.M., Reed J. et al. Developmental control of synaptic receptivity // *J Neurosci*. 2008. Vol. 28, № 33. P. 8150–8160.
- Bear M.F., Huber K.M., Warren S.T. The mGluR theory of fragile X mental retardation // *Trends Neurosci*. 2004. Vol. 27. P. 370–377.
- Bialas A.R., Stevens B. TGF-beta signaling regulates neuronal C1q expression and developmental synaptic refinement // *Nat Neurosci*. 2013. Vol. 16, № 12. P. 1773–1782.
- Bosworth A.P., Allen N.J. The diverse actions of astrocytes during synaptic development // *Curr Opin Neurobiol*. 2017. Vol. 47. P. 38–43.
- Castagnola S., Bardoni B., Maurin T. The search for an effective therapy to treat fragile X syndrome: dream or reality? // *Front Synaptic Neurosci*. 2017. Vol. 9. P. 15.
- Chahrour M., Zoghbi H.Y. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology // *Neuron*. 2007. Vol. 56. P. 422–437.
- Cheng C., Lau S.K., Doering L.C. Astrocyte-secreted thrombospondin-1 modulates synapse and spine defects in the fragile X mouse model // *Mol Brain*. 2016. Vol. 9, № 1. P. 74.
- Christopherson K.S., Ullian E.M., Stokes C.C. et al. Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis // *Cell*. 2005. Vol. 120, № 3. P. 421–433.
- Chung W.S., Clarke L.E., Wang G.X. et al. Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways // *Nature*. 2013. Vol. 504, № 7480. P. 394–400.
- Cruchaga C., Kauwe J.S., Nowotny P. et al. Cerebrospinal fluid APOE levels: an endophenotype for genetic studies for Alzheimer's disease // *Hum Mol Genet*. 2012. Vol. 2, № 20. P. 4558–4571.
- DeMattos R.B., Rudel L.L., Williams D.L. Biochemical analysis of cell-derived apoE3 particles active in stimulating neurite outgrowth // *J Lipid Res*. 2001. Vol. 42, № 6. P. 976–987.
- Diniz L.P., Almeida J.C., Tortelli V. et al. Astrocyte-induced synaptogenesis is mediated by transforming growth factor beta signaling through modulation of D-serine levels in cerebral cortex neurons // *J Biol Chem*. 2012. Vol. 287, № 49. P. 41432–41445.
- Diniz L.P., Tortelli V., Garcia M.N. et al. Astrocyte transforming growth factor beta 1 promotes inhibitory synapse formation via CaM kinase II signaling // *Glia*. 2014. Vol. 62, № 12. P. 1917–1931.
- Edmonson C., Ziats M.N., Rennett O.M. Altered glial marker expression in autistic post-mortem prefrontal cortex and cerebellum // *Mol Autism*. 2014. Vol. 5. P. 3.
- Eroglu C., Allen N.J., Susman M.W. et al. Gabapentin receptor alpha2delta-1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis // *Cell*. 2009. Vol. 139, № 2. P. 380–392.
- Farhy-Tselnicker I., van Casteren A.C.M., Lee A. et al. Astrocyte-Secreted Glypican 4 regulates release of neuronal pentraxin 1 from axons to induce functional synapse formation // *Neuron*. 2017. Vol. 96, № 2. P. 428–453.
- Garcia O., Torres M., Helguera P. et al. A role for thrombospondin-1 deficits in astrocyte-mediated spine and synaptic pathology in Down's syndrome // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, № 12. P. 14200.
- Goritz C., Mauch D.H., Pfrieger F.W. Multiple mechanisms mediate cholesterol-induced synaptogenesis in a CNS neuron // *Mol Cell Neurosci*. 2005. Vol. 29, № 2. P. 190–201.
- Hama H., Hara C., Yamaguchi K., Miyawaki A. PKC signaling mediates global enhancement of excitatory synaptogenesis in neurons triggered by local contact with astrocytes // *Neuron*. 2004. Vol. 41, № 3. P. 405–415.
- Han C., Chaineau M., Chen C.X. et al. Open science meets stem cells: A new drug discovery approach for neurodegenerative disorders // *Front Neurosci*. 2018. Vol. 12. P. 47.
- Han D., Jin J., Woo J., Min H., Kim Y. Proteomic analysis of mouse astrocytes and their secretome by a combination of FASP and Stage Tip-based, high pH, reversed-phase fractionation // *Proteomics*. 2014. Vol. 14, № 13. P. 1604–1609.
- Hanse E., Seth H., Riebe I. AMPA-silent synapses in brain development and pathology // *Nat Rev Neurosci*. 2013 Dec. Vol. 14(12). P. 839–850. doi: 10.1038/nrn3642.
- Higashimori H., Schin C.S., Chiang M.S. et al. Selective deletion of astroglial FMRP dysregulates glutamate transporter GLT1 and contributes to fragile X syndrome phenotypes in Vivo // *J Neurosci*. 2016. Vol. 36. P. 7079–7094.
- Hodges J.L., Yu X., Gilmore A. et al. Astrocytic contributions to synaptic and learning abnormalities in a mouse model of fragile X syndrome // *Biol Psychiatry*. 2017. Vol. 82. P. 139–149.
- Irwin S.A., Patel B., Idupulapati M. et al. Abnormal dendritic spine characteristics in the temporal and visual cortices of patients with fragile-X syndrome: a quantitative examination // *Am J Med Genet*. 2001. Vol. 98. P. 161–167.
- Jawaid S., Kidd G.J., Wang J. et al. Alterations in CA1 hippocampal synapses in a mouse model of fragile X syndrome // *Glia*. 2018. Vol. 66. P. 789–800.
- John Lin C.C., Yu K., Hatcher A. et al. Identification of diverse astrocyte populations and their malignant analogs // *Nat Neurosci*. 2017. Vol. 20, № 3. P. 396–405.
- Karten B., Peake K.B., Vance J.E. Mechanisms and consequences of impaired lipid trafficking in Niemann-Pick type C1-deficient mammalian cells // *Biochim Biophys Acta*. 2009. Vol. 1791, № 7. P. 659–670.
- Kucukdereli H., Allen N.J., Lee A.T. et al. Control of excitatory CNS synaptogenesis by astrocyte-secreted proteins Hevin and SPARC // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011. Vol. 108, № 32. P. 440–449.
- Li J., Vestergaard M., Obel C. et al. A nationwide study on the risk of autism after prenatal stress exposure to maternal bereavement // *Pediatrics*. 2009. Vol. 123. P. 1102–1107.

35. Lioy D.T., Garg S.K., Monaghan C.E. et al. A role for glia in the progression of Rett's syndrome // *Nature*. 2011. Vol. 475. P. 497–500.
36. Lively S., Brown I.R. The extracellular matrix protein SC1/Hevin localizes to multivesicular bodies in Bergmann glial fibers in the adult rat cerebellum // *Neurochem Res*. 2010. Vol. 35, № 2. P. 315–322.
37. Mauch D.H., Nagler K., Schumacher S. et al. CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol // *Science*. 2001. Vol. 294, № 5545. P. 1354–1357.
38. Maurin T., Zongaro S., Bardoni B. Fragile X. syndrome: from molecular pathology to therapy // *Neurosci Biobehav Rev*. 2014. Vol. 46. Pt. 2. P. 242–255.
39. Meyer-Franke A., Kaplan M.R., Pfrieger F.W., Barres B.A. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture // *Neuron*. 1995. Vol. 15, № 4. P. 805–819.
40. Miyazaki S., Hiraoka Y., Hidema S., Nishimori K. Prenatal minocycline treatment alters synaptic protein expression, and rescues reduced mother call rate in oxytocin receptor-knockout mice // *Biochem Biophys Res Commun*. 2016. Vol. 472. P. 319–323.
41. Molofsky A.V., Kelley K.W., Tsai H.H. et al. Astrocyte-encoded positional cues maintain sensorimotor circuit integrity // *Nature*. 2014. Vol. 509, № 7499. P. 189–194.
42. Murai K.K., Nguyen L.N., Irie F. et al. Control of hippocampal dendritic spine morphology through ephrin-A3/EphA4 signaling // *Nat Neurosci*. 2003. Vol. 6, № 2. P. 153–160.
43. Nagler K., Mauch D.H., Pfrieger F.W. Glia-derived signals induce synapse formation in neurones of the rat central nervous system // *J Physiol*. 2001. Vol. 15, № 533. P. 665–679.
44. Okabe Y., Takahashi T., Mitsumasa C. et al. Alterations of gene expression and glutamate clearance in astrocytes derived from an MeCP2-null mouse model of Rett syndrome // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. e35354.
45. Pacey L.K., Doering L.C. Developmental expression of FMRP in the astrocyte lineage: implications for fragile X syndrome // *Glia*. 2007. Vol. 55. P. 1601–1609.
46. Piochon C., Kloth A.D., Grasselli G. et al. Cerebellar plasticity and motor learning deficits in a copy-number variation mouse model of autism // *Nat Commun*. 2014. Vol. 5. P. 5586.
47. Risher W.C., Patel S., Kim I.H. et al. Astrocytes refine cortical connectivity at dendritic spines // *Elife*. 2014. Vol. 17. P. 3.
48. Russo F.B., Freitas B.C., Pignatari G.C. et al. Modeling the Interplay Between Neurons and Astrocytes in Autism Using Human Induced Pluripotent Stem Cells // *Biol Psychiatry*. 2018. Vol. 83. P. 569–578.
49. Sevin M., Lesca G., Baumann N. et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C // *Brain*. 2007. Vol. 130. P. 120–133.
50. Singh S.K., Stogsdill J.A., Pulimood N.S. et al. Astrocytes assemble thalamocortical synapses by bridging NRX1alpha and NL1 via hevin // *Cell*. 2016. Vol. 164. P. 183–196.
51. Sudhof T.C. Neuroligins and neuroligins link synaptic function to cognitive disease // *Nature*. 2008. Vol. 455, № 7215. P. 903–911.
52. Sudhof T.C. Synaptic Neuroligin Complexes: A molecular code for the logic of neural circuits // *Cell*. 2017. Vol. 171, № 4. P. 745–769.
53. Tanasic S., Mattusch C., Wagner E.M. et al. Desipramine targets astrocytes to attenuate synaptic plasticity via modulation of the ephrinA3/EphA4 signalling // *Neuropharmacology*. 2016. Vol. 105. P. 154–163.
54. Tang G., Gudsnek K., Kuo S.H. et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits // *Neuron*. 2014. Vol. 83. P. 1131–1143.
55. Ullian E.M., Sapperstein S.K., Christopherson K.S., Barres B.A. Control of synapse number by glia // *Science*. 2001. Vol. 291, № 5504. P. 657–661.
56. van Deijk A.F., Camargo N., Timmerman J. et al. Astrocyte lipid metabolism is critical for synapse development and function in vivo // *Glia*. 2017. Vol. 65, № 4. P. 670–682.
57. Voineagu I., Wang X., Johnston P. et al. Transcriptomic analysis of autistic brain reveals convergent molecular pathology // *Nature*. 2011. Vol. 474. P. 380–384.
58. Wallingford J., Scott A.L., Rodrigues K., Doering L.C. Altered developmental expression of the astrocyte-secreted factors Hevin and SPARC in the fragile X mouse model // *Front Mol Neurosci*. 2017. Vol. 10. P. 268.
59. Wei H., Zou H., Sheikh A.M. et al. IL-6 is increased in the cerebellum of autistic brain and alters neural cell adhesion, migration and synaptic formation // *J Neuroinflammation*. 2011. Vol. 8. P. 52.
60. Xu X., Miller E.C., Pozzo-Miller L. Dendritic spine dysgenesis in Rett syndrome // *Front Neuroanat*. 2014. Vol. 8. P. 97.
61. Yang Q., Feng B., Zhang K. et al. Excessive astrocyte-derived neurotrophin-3 contributes to the abnormal neuronal dendritic development in a mouse model of fragile X syndrome // *PLoS Genet*. 2012. Vol. 8. e1003172.
62. Youssef E.A., Berry-Kravis E., Czech C. et al. Effect of the mGluR5-NAM basimglurant on behavior in adolescents and adults with fragile X syndrome in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial: FragXis phase 2 results // *Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 43. P. 503–512.
63. Zoghbi H.Y. Rett syndrome: what do we know for sure? // *Nat Neurosci*. 2009. Vol. 12. P. 239–240.

Поступила 17.04.18.