

РОЛЬ ЛИПИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Обзор

© 2023 О.В. Галкина^{1*}, О.В. Ветровой^{1,2}, И.Е. Красовская¹, Н.Д. Ещенко¹

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, биологический факультет, кафедра биохимии, 199034 Санкт-Петербург, Россия; электронная почта: o.v.galkina@spbu.ru

² ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034 Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 17.10.2022

После доработки 24.01.2023

Принята к публикации 26.01.2023

Липиды представляют собой чрезвычайно гетерогенную группу соединений, что обуславливает большое разнообразие выполняемых ими биологических функций. Традиционное представление о липидах, как о важных структурных компонентах клетки и соединениях, играющих трофическую роль, в настоящее время дополняется сведениями о возможном участии липидов в сигналинге, причём не только внутриклеточном, но и межклеточном. В обзорной статье рассматриваются современные данные о роли липидов и их метаболитов, образующихся в глиальных клетках (астроциты, олигодендроциты, микроглия), в коммуникации этих клеток с нейронами. Помимо специфики метаболических превращений липидов в каждом типе глиальных клеток, отдельное внимание обращено на сигнальные молекулы липидной природы (фосфатидная кислота, арахидоновая кислота и её метаболиты, холестерин и др.) и возможность их участия в реализации синаптической пластичности, а также в других возможных механизмах, связанных с реализацией феномена нейропластичности. Обобщение этих новых данных может существенно расширить знания о регуляторных функциях липидов в нейроглиальных взаимоотношениях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ЦНС, головной мозг, синаптическая пластичность, нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглия, нейроглиальные взаимодействия, липиды, метаболизм липидов.

DOI: 10.31857/S0320972523030041, EDN: QWGKTA

ВВЕДЕНИЕ

Нейропластичность — фундаментальное свойство нервной системы, которое реализуется на различных уровнях и с помощью разных механизмов. В настоящее время наибольшее внимание привлекает изучение синаптической пластичности. Под синаптической пластичностью понимают способность образовывать новые связи, контакты, увеличивать проводимость между нейронами. Механизмы, поддерживающие синаптическую пластичность, включают в себя реорганизацию или новообразование синаптических структур, изменение количества выбрасываемого нейромедиатора и эффективности ответа на этот нейромедиатор, заключающиеся в модуляции плотности рецеп-

торов в постсинаптической мембране, а также проводимости ионных каналов и пр. Ремоделирование синапсов происходит в различных областях мозга на протяжении всей жизни.

Помимо разных типов нейронов, центральная нервная система (ЦНС) содержит морфологически и функционально различные популяции глиальных клеток, количественно преобладающих над нейронами в головном мозге млекопитающих и составляющих по массе от 33 до 66%. Глиальные клетки подразделяются на основные разновидности — астроциты, олигодендроциты, микроглию, эпендимальные клетки (рис. 1). Существуют также некоторые вариации внутри каждой из групп. Важно отметить, что каждый тип клеток выполняет специализированные функции [1, 2].

Принятые сокращения: АК — арахидоновая кислота; ДГК — дилицеролкиназа; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ЛП — липопротеины; ОЛ — олигодендроциты; ФК — фосфатидная кислота; Аро — аполипопротеин.

* Адресат для корреспонденции.

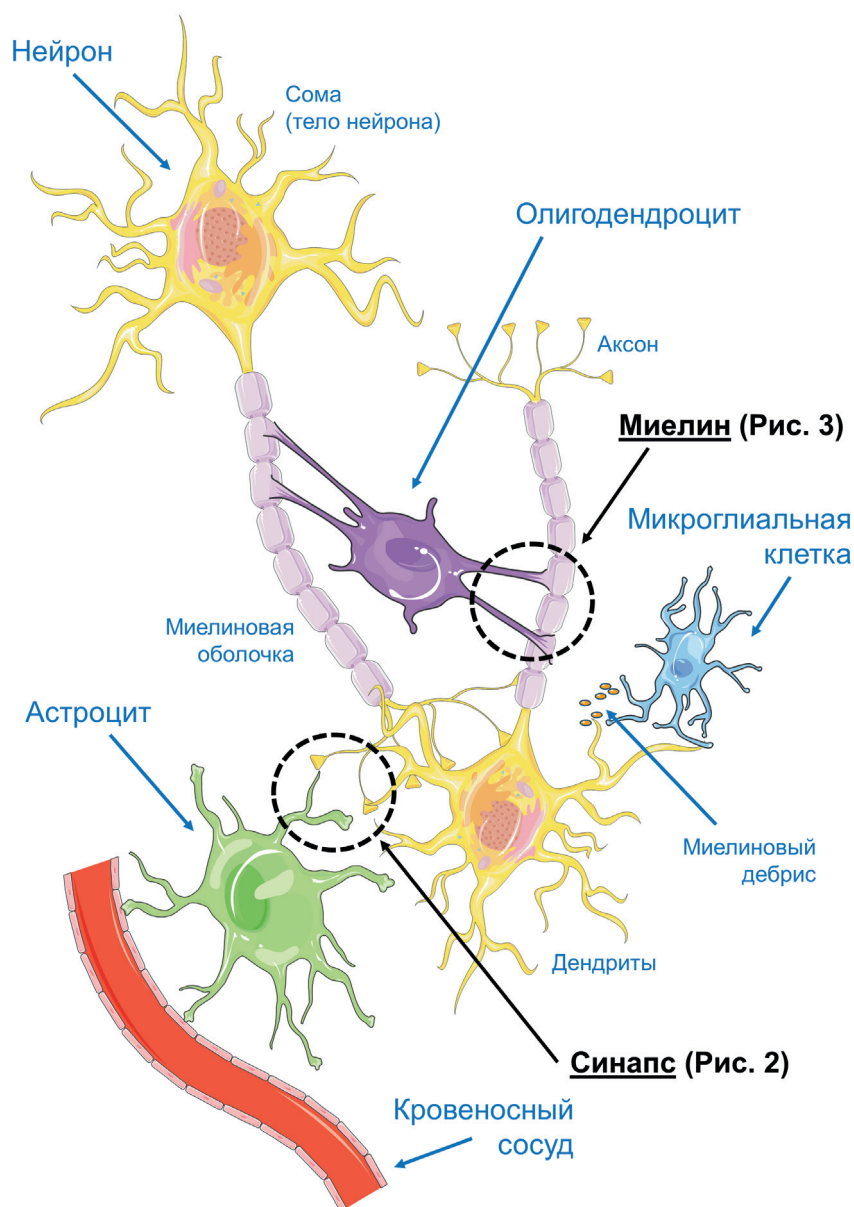


Рис. 1. Схема взаимодействия нейрона и глиальных клеток (астроцита, олигодендроцита, микроглиальной клетки). Кружками обведены места, которые более подробно представлены на рис. 2 и 3. Шаблоны, использованные для создания рисунка, находятся в свободном доступе на сайте Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>)

При этом из всех глиальных клеток астроциты наиболее тесно взаимодействуют со всеми участками нейронов (с телом клетки, дендритами, аксонами и синаптическими окончаниями). Олигодендроциты связаны главным образом с аксоном (в обонятельной луковице имеются миелинизированные дендриты), обеспечивая высокую скорость проведения нервного импульса за счёт формирования миелиновой оболочки; в периферической нервной системе за формирование миелина отвечает разновидность олигодендроцитов — шванновские клетки. Без участия клеток микроглии было бы невозможно полноценное протекание процессов апоптоза, митофагии. Кро-

ме того, показана существенная роль микроглиальных клеток в обеспечении контроля над формированием синаптических контактов во время созревания мозга. Эпендимальные клетки (эпендима) выстилают стенки желудочков головного мозга и спинномозгового канала и способствуют выработке спинномозговой жидкости. Базальная мембрана этих клеток контактирует с астроцитами, а зрелые нейроны в основном не вступают в прямое взаимодействие с клетками эпендимы, за исключением участков внутри и вокруг субэпендимальных зон [3].

Таким образом, тесная кооперация между нейронами и глиальными клетками, наряду с компартментализацией отдельных этапов

метаболизма между ними, необходимы для обеспечения правильного функционирования мозга. К настоящему времени накапливается всё больше доказательств важной роли липидов в коммуникации между нейронами и глиальными клетками при обеспечении механизмов пластичности мозга, нарушение которых сопряжено с широким спектром неврологических расстройств и нейродегенеративных заболеваний. Роль липидов в функционировании нейронов была описана нами ранее [4].

При изучении роли липидов в нейроглиальных взаимоотношениях внимание исследователей стала привлекать не только трофическая поддержка нейронов, но и выявление новых функций отдельных липидов — сигнальных и регуляторных. В этом отношении больше всего сведений получено на астроцитах, в то время как сигнальные функции липидов других глиальных клеток изучены фрагментарно. Работа в этом направлении представляет большой интерес и перспективна.

Следует подчеркнуть, что для липидов, в отличие от других классов соединений, весьма сложно разграничить «метаболические» и сигнальные функции. Многие «сигнальные» липиды обычно являются продуктами ферментативного расщепления или превращения «структурных» липидов плазматической мембраны или образуются в ходе метаболических превращений, то есть процессы метаболизма липидов и их сигнальные функции тесно связаны. Более того, выраженная компартментализация отдельных этапов метаболизма липидов между разными типами клеток нервной системы ещё более осложняет разграничение метаболических и сигнальных/регуляторных функций липидов.

Несмотря на возросший интерес к данной теме и её актуальность, в литературе всё ещё мало экспериментальных данных о потенциальных перекрёстных взаимодействиях в области метаболизма липидов между клетками ЦНС. Такая коммуникация с участием липидов и их метаболитов может служить ещё одним примером того, как глиальные клетки регулируют деятельность нейрона.

Цель данной работы — охарактеризовать вклад липидов различных глиальных клеток (астроцитов, олигодендроцитов, микроглии) в регуляцию деятельности нейронов. В отличие от ряда обзоров по сходной тематике, в этой статье мы попытались дополнительно учесть компартментализацию отдельных этапов метаболизма липидов и работу многочисленных систем, обеспечивающих трафик липидов и их производных.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АСТРОЦИТОВ С НЕЙРОНАМИ И ДРУГИМИ КЛЕТКАМИ ЦНС

Функции астроцитов. Астроциты, наиболее хорошо изученные специализированные глиальные клетки, являются, по мнению многих авторов, преобладающим типом во взрослом мозге [5], хотя ряд исследователей указывает, что соотношение нейронов и астроцитов может сильно отличаться в различных структурах мозга [6].

Астроциты выполняют многочисленные функции в головном мозге, включая регуляцию целостности гематоэнцефалического барьера [7], внеклеточной концентрации нейротрансмиттеров (особенно глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)) [8], гомеостаза воды и ионов [9, 10], а также метаболическую и трофическую поддержку нейронов, которая реализуется при контакте между эндотелиальными клетками, астроцитами и нейронами [11, 12]. Взаимодействие нейрон–астроцит существенно не только для функционирования зрелого мозга [13, 14], но и имеет большое значение для развивающегося мозга, когда астроциты оказывают влияние на рост и развитие нейронов, образование синаптических контактов [12, 15, 16]. В последние годы появляется всё больше данных, подтверждающих, что астроциты играют непосредственную роль в обработке информации в ЦНС. Это привело к появлению понятий «трёхстороннего синапса» (tripartite synapse) и «глиотрансмиссии» [17]. Трёхсторонний синапс служит ярким примером межклеточной интеграции в ЦНС и представляет собой структуру, где отростки астроцитов активно взаимодействуют с пре- и постсинаптическими нейронами в области синапса. В настоящее время такая кооперация установлена для глутаматных, ГАМК и ацетилхолиновых синапсов, однако достоверных подтверждений её существования в дофаминергической и серотонинергической системах пока не найдено. Высвобождение нейротрансмиттеров из пресинаптического окончания активирует метаболитные рецепторы на астроцитах, которые реагируют повышением уровня внутриклеточного кальция. Это, в свою очередь, стимулирует высвобождение химических медиаторов (например, глутамата, ГАМК, АТР, D-серина), названных «глиотрансмиттерами», посредством различных механизмов, которые до сих пор остаются предметом дискуссий [18, 19]. Глиотрансмиттеры могут стимулировать или подавлять синаптическую передачу в зависимости от типа медиатора [20–22]. Помимо глиотранс-

миттеров, астроциты способны высвобождать множество факторов, влияющих на нейроны, в том числе большие везикулы, содержащие функционирующие митохондрии и липидные капли, электронно-плотные везикулы, содержащие нейропептид Y и другие нейропептиды, осуществлять транспорт глюкозы и лактата, а также выделять другие сигнальные молекулы [23, 24]. В совокупности весь массив таких данных послужил обоснованием концепции «активной среды» (*active milieu*) [25], когда в эту интеграцию включены другие глиальные клетки, сосуды и внеклеточное пространство.

Таким образом, функциональная взаимосвязь между астроцитами и нейронами, а также другими клетками является строго регулируемым процессом и имеет решающее значение для поддержания нормальной работы мозга. В данном разделе мы подробнее остановимся на тех соединениях липидной природы, которые могут участвовать в реализации различных механизмов нейропластичности, особенно синаптической пластичности.

Роль астроцитарных липидов в межклеточных взаимодействиях. Липиды — не только структурные компоненты клеток ЦНС, но и важнейшие соединения, обеспечивающие функциональную активность нейронов. Содержание липидов в мозге является одним из самых высоких среди всех органов и тканей, за исключением жировой ткани [26]. Особенности состава липидов (количество представителей основных классов липидов и их соотношение) и их функциональная роль в нейронах обсуждались нами ранее [4, 27]. Гораздо меньше известно о функциях липидов в самих астроцитах, однако за последние годы интерес к этой теме значительно вырос [24, 28].

Как уже упоминалось выше, астроциты оказывают влияние на рост и ветвление нейритов, а также на образование синапсов, то есть на процессы, непосредственно вовлечённые в реализацию феномена синаптической пластичности. Такое влияние может осуществляться за счёт секреции астроцитами различных сигнальных молекул [23], в том числе липидной природы, синтезируемых этими глиальными клетками. Ярким примером сигнальных функций липидов является фосфатидная кислота (ФК), образующаяся в астроцитах в основном при действии фосфолипазы D1. Нокдаун гена этого фермента в астроцитах снижал ветвление дендритов в смешанной культуре клеток гиппокампа [29]. Кроме того, нарушение роста нейритов при болезни Альцгеймера также ассоциируется с дисфункцией фосфолипазы D1 [30].

Внутриклеточное образование ФК может регулироваться несколькими ферментами: фосфолипазой D (гидролиз мембранных фосфолипидов), дилицеролкиназой (фосфорилирование диацилглицерола), ацилтрансферазой (присоединение жирной кислоты к лизофосфатидату), а также при участии ферментов биосинтеза фосфолипидов *de novo*. Дефекты различных ферментов, участвующих в образовании ФК, приводят к развитию многих нейропатологий, что подтверждает важную роль ФК как регуляторного фактора [31]. В экспериментах на мышах с нокаутом гена *Fmr1*, связанным с торможением экспрессии дилицеролкиназы, обнаружено изменение соотношения уровней диацилглицерола и ФК в нейронах [32]. Следствием этого дисбаланса может быть нарушение передачи сигналов от ФК, необходимых для созревания дендритных шипиков, в частности сигналов, стимулирующих полимеризацию актина, необходимую для стабилизации структуры шипика.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что фосфолипаза D и дилицеролкиназа (ДГК), подвергающиеся сложной и жёсткой регуляции, являются двумя основными ферментами, участвующими в образовании ФК, используемой для сигнальных процессов [33–35]. Например, было показано, что среди 10 известных изоформ дилицеролкиназ 6 участвуют в некоторых формах синаптической пластичности [34–36]. Так, ДГКβ может быть вовлечена в процессы роста дендритов и синаптогенеза в клетках гиппокампа [37], ДГКβ и ДГКξ, расположенные в области постсинаптической плотности, участвуют в формировании долговременной потенциации, лежащей в основе памяти и обучения [38, 39]. Кроме того, ДГКα является уникальной изоформой ДГК из-за её экспрессии в глиальных клетках — этот фермент локализуется в олигодендрокитах [40].

Механизмы, посредством которых реализуются биологические эффекты ФК, могут быть различны и до сих пор интенсивно изучаются. Прежде всего, благодаря конусообразной пространственной конфигурации молекулы ФК способствует искривлению мембраны и изменению её структуры, что необходимо как для слияния везикул, так и для взаимодействия с мембраной некоторых растворимых белков. Например, ФК связывается с белком синтаксин-1A в комплексе SNARE [41]. Кроме того, ФК может действовать как мессенджер, напрямую взаимодействуя со специфическими лигандами [42]. При связывании ФК с белком возможно изменение каталитической

активности фермента или присоединение белка к мембране. Был идентифицирован ряд мишеней ФК, включающих белки, участвующие в фосфорилировании и дефосфорилировании белков и липидов, в регуляции рецепторов, связанных с G-белками, а также в везикулярном транспорте и метаболизме [43–45]. Не стоит забывать, что ФК является ключевым промежуточным соединением при биосинтезе фосфолипидов и источником других сигнальных молекул, таких как диацилглицерол, лизофосфатидная кислота, свободные жирные кислоты, фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (PI4,5P₂). Всё это делает ФК жизненно важным регулятором нейротрансмиссии и синаптической пластичности. По всей видимости, немаловажное значение имеет также, какой именно молекулярный вид ФК образуется [46].

Взаимодействуя с различными белками (киназами, фосфатазами, фосфолипазами, G-белками и др.), ФК может регулировать такие процессы, как пролиферация клеток, транспорт везикул, организация цитоскелета и, таким образом, играть существенную роль в развитии нейронов. Механизм действия внеклеточной ФК в данном случае может быть опосредован рецепторами, связанными с G-белками и дальнейшей активацией протеинкиназы А и соответствующих сигнальных путей в нейронах [29] (рис. 2).

Среди сигнальных молекул липидной природы, выделяемых астроцитами, также необходимо упомянуть сфингозин-1-фосфат, эйкозаноиды, холестерин [22]. Эйкозаноиды, образующиеся из арахидоновой кислоты (в частности простагландины), служат важными медиаторами в ЦНС. Они могут участвовать в регуляции синаптической передачи, воспалительных реакций, в контроле скорости кровотока в мозге [47–49]. Так, высвобождение глутамата из нейронов, помимо передачи межнейронального сигнала, также приводит к активации астроцитарных метаболитных рецепторов глутамата, сопровождающейся повышением уровня внутриклеточного Ca²⁺ и стимуляцией фосфолипазы А₂, что ведёт к образованию свободной арахидоновой кислоты (АК) (рис. 2) [50]. Увеличение количества АК стимулирует, в свою очередь, образование её метаболитов, которые оказывают вазодилатирующий эффект на близлежащие артериолы. Простагландин Е₂ обеспечивает расширение артериол путём связывания с рецептором на гладкомышечных клетках стенки артериол. Эпоксэйкозатриеновая кислота тоже может вызывать расширение сосудов, но уже посредством ингибирования рецепторов тромбоксана,

вазоконстриктирующего метаболита АК [19]. В некоторых исследованиях на переживающих срезах мозга и изолированной сетчатке увеличение уровня внутриклеточного Ca²⁺ в астроцитах также приводило к вазоконстрикции. Оказалось, что этот эффект связан с окислением арахидоната до 20-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-НЕТЕ) в гладкомышечных клетках сосудов [50, 51]. Таким образом, регуляция кровоснабжения мозга метаболитами АК, выделяющимися из астроцитов, является ещё одним механизмом, связанным с пластичностью мозга.

Астроциты принимают участие в работе эндоканнабиноидной системы в головном мозге. Эти глиальные клетки имеют каннабиноидные рецепторы типа CB₁R, которые связывают анандамид и 2-арахидоноилглицерин (эндогенные лиганды, образующиеся из N-ацилфосфатидилэтаноламина и диацилглицерола соответственно), выделяемые постсинаптическими нейронами. Активация рецепторов CB₁R приводит к Ca²⁺-зависимому высвобождению глутамата астроцитами в области трёхстороннего синапса [52] (рис. 2). Особо следует подчеркнуть, что высвобождение глиотрансмиттеров (глутамата, АТР и др.) может происходить не только в области трёхстороннего синапса, но и в дистальных участках астроцита, удалённых от источника эндоканнабиноидов, регулируя, таким образом, активность синапсов других нейронов. Следовательно, с помощью такого механизма передачи каннабиноидного сигнала астроциты могут вызывать как временные регуляторные эффекты, так и контролировать длительные изменения в нескольких синапсах, что важно для процессов синаптической пластичности [53]. Высказываются предположения о взаимосвязи эндоканнабиноидной и эйкозаноидной сигнальных систем, поскольку их метаболические пути (биосинтез при участии АК, пути окисления при участии циклооксигеназы и липоксигеназы, взаимные превращения) тесно переплетаются [54]. По нашему мнению, эти исследования находятся только в самом начале, и многое ещё предстоит выяснить.

Хорошо известно, что астроциты обеспечивают метаболическую поддержку нейронов. Поскольку нейроны имеют самую высокую потребность в энергии и обычно не содержат значительного пула глюкозы, гликогена или липидных капель, то в условиях высокой активности энергетические субстраты должны поступать в эти клетки извне. Считается, что астроциты участвуют в поглощении и распределении многих соединений головного

В астроцитах более интенсивно, чем в нейронах, протекает метаболизм липидов [58, 59]. Такие процессы, как β -окисление жирных кислот и кетогенез, осуществляются в основном в астроцитах, а образующиеся в результате метаболиты (ацетил-CoA, NADH, FADH₂, кетоны) поступают в нейроны для последующего синтеза АТФ [60–62]. Низкий уровень β -окисления в нейронах связан с невысокой скоростью переноса длинноцепочечных CoA-производных жирных кислот через внутреннюю митохондриальную мембрану и низкой активностью самих ферментов β -окисления [61]. Предполагается, что процесс окисления жирных кислот может сопровождаться возникновением окислительного стресса [62]. Периодам интенсивной нейрональной активности также сопутствует повышение уровня активных форм кислорода, накопление гидроперекисей жирных кислот и развитие окислительного стресса, к которому нейроны очень чувствительны. Защита нейронов от токсического действия гидроперекисей, т.е. нейропротекторная функция, осуществляется астроцитами, которые аккумулируют окисленные жирные кислоты в своих липидных каплях [63, 64]. Их транспорт происходит с участием аполипопротеин-содержащих липопротеинов (рис. 2). Липидные капли в астроцитах, помимо гидроперекисей жирных кислот, содержат большой пул липидов, необходимый для обеспечения нейронов энергией. Предполагается, что в периоды интенсивной активности или длительного стресса нейроны могут индуцировать образование липидных капель в соседних астроцитах [65]. В то же время стоит подчеркнуть, что в норме в клетках головного мозга взрослых животных липидные капли присутствуют в очень незначительных количествах, однако их накопление, в основном в астроцитах и микроглии, наблюдается в ходе развития мозга, при старении и при некоторых патологических состояниях, таких как нейродегенеративные заболевания [64, 66].

Астроциты интенсивно синтезируют и секретируют молекулы различных липидов, включая стеролы, жирные кислоты и триглицериды; синтезируют глицеро- и сфинголипиды [59, 67–69]. Важно, что именно астроциты являются основным источником в ЦНС докозагексаеновой и арахидоновой кислот, которые образуются в этих клетках путём удлинения незаменимых жирных кислот, поступающих через гематоэнцефалический барьер [70].

Достаточно много работ посвящено изучению метаболизма холестерина в астро-

цитах [71–73]. Содержание этого липида необычайно высоко в головном мозге, при этом максимальное его количество обнаружено в миелине, о чём речь пойдёт ниже [74].

Астроциты — основные клетки взрослого мозга, которые синтезируют холестерин и поставляют его в нейроны в составе липопротеинов [68, 71]. Будучи важным структурным компонентом липидного бислоя, этот липид активно используется нейронами для формирования мембран в ходе синаптогенеза как в развивающемся, так и во взрослом мозге, и в больших концентрациях присутствует в синаптических пузырьках [75, 76]. Эти факты позволяют рассматривать холестерин как астроцитарный фактор, способствующий синаптогенезу.

Интересно отметить, что астроциты и нейроны используют разные постскаваленовые этапы биосинтеза холестерина [68], в ходе которых, помимо холестерина, образуются разные промежуточные метаболиты, обладающие разной биологической активностью [77]. В частности, в астроцитах такие промежуточные метаболиты используются в синтезе нейростероидных гормонов [78].

Биосинтез холестерина и жирных кислот в клетках находится под контролем семейства транскрипционных факторов SREBP (sterol regulatory element binding protein), которые регулируют синтез белков, участвующих в метаболизме этих липидов [79]. Снижение активности SREBP в астроцитах мутантных мышей (за счёт инактивации гена, кодирующего белок SCAP (SREBP cleavage-activating protein — активатора SREBP)) приводило к замедлению секреции холестерина и фосфолипидов этими клетками, что сопровождалось нарушением функций пресинаптических структур ближайших нейронов *in vivo* [59]. Это неудивительно, поскольку известно, что холестерин связывается с синаптофизинном при образовании синаптических пузырьков в пресинапсе [80, 81]. Кроме того, холестерин является важным компонентом липидных рафтов, присутствие его необходимо для кластеризации и обеспечения стабильности рецепторов нейромедиаторов, ростовых факторов и других биологически активных соединений в постсинаптической мембране, что, несомненно, является важным фактором, обеспечивающим феномен синаптической пластичности [81–83].

Как мы видим, транспорт липидов имеет большое значение для нейроглиальных взаимодействий. Многочисленные исследования, проведённые за последние годы, демонстрируют роль этих процессов как в ходе развития

нервной системы, так и в поддержании когнитивных функций мозга во взрослом состоянии. Процессы транспорта липидных молекул осуществляются разнообразными межклеточными и внутриклеточными переносчиками [84]. Нейроны и астроциты взрослого мозга экспрессируют несколько мембранных переносчиков жирных кислот, таких как FATP1 (fatty acid transport protein), FATP4, CD36(FAT), а астроциты и клетки-предшественники олигодендроцитов — ещё и FABP7 [64, 85, 86]. FABP (fatty acid binding proteins) контролируют поступление и внутриклеточное распределение жирных кислот, а следовательно, участвуют в метаболизме липидов, трансдукции сигналов и регуляции активности генов. Синтез FABP7 в мозге взрослых животных необходим для регуляции работы астроцитарных рафтов (через изменение экспрессии кавеолина-1) и ответа на внешние стимулы этими глиальными клетками, что, в свою очередь, обеспечивает нормальное функционирование нейронов [87]. Было показано, что дефицит FABP7 у мышей с нокаутом гена *Fabp7* приводит к изменению морфологии дендритных шипиков и снижению количества возбуждающих синапсов [88]. Стимулируемый астроцитарным лактатом биосинтез жирных кислот в нейронах сопровождается их последующим транспортом в астроциты при участии FATP1 или FATP4 и запасанием в липидных каплях [89]. Эти транспортёры также участвуют в переносе синтезированных жирных кислот (например, ключевых докозагексаеновой и арахидоновой) из астроцитов, что в дальнейшем стимулирует их использование для включения в фосфолипиды нейрональных мембран [64].

В транспорте липидов в головном мозге участвуют липопротеины (ЛП). ЛП, циркулирующие в кровяном русле, не способны проникать через гематоэнцефалический барьер, за исключением липопротеинов высокой плотности, таким образом, они должны вырабатываться непосредственно в клетках центральной нервной системы. Считается, что астроциты являются основным местом синтеза и сборки собственных ЛП в головном мозге [90]. К наиболее распространённым аполипопротеинам (Апо) в составе ЛП нервной ткани относятся АпоЕ и АпоJ. АпоЕ участвует в транспорте жирных кислот и холестерина из астроцитов в нейроны, связываясь с представителями семейства рецепторов липопротеинов низкой плотности или рецептором аполипопротеина Е2 (АпоER2) [58, 89]. Нокаут генов этих рецепторов у мышей приводит к снижению количества синапсов и нарушению про-

цессов обучения и памяти [91, 92]. Интересно, что усиленная экспрессия гена *АпоЕ4*, по-видимому, связана с повышенным риском возникновения болезни Альцгеймера, поскольку обнаружено, что АпоЕ4 может связываться с β -амилоидным пептидом, способствуя образованию фибриллярных структур [93–95]. Важную роль в транспорте липидов и нейроглиальных взаимодействиях играет также белок АпоD [96].

Если транспорт липидов из астроцитов в нейроны может осуществляться как аполипопротеинами, так и в составе ЛП, то нейроны выводят избыток холестерина с помощью ЛП, превращая его в 24(S)-гидроксистерин [58]. Эта реакция катализируется холестерин-24(S)-гидроксилазой (CYP46A1), которая экспрессируется исключительно в нейронах [97]. Нейроны и астроциты синтезируют также разные мембранные переносчики холестерина, регулирующие его отток из клеток: в астроцитах преобладают ABCA1 и ABCG1, а в нейронах — ABCG4 [58].

Таким образом, не только образующиеся в астроцитах сигнальные молекулы липидов или их производных, но и процессы метаболизма и транспорта липидов играют существенную роль во взаимодействии астроцитов и нейронов, о чём свидетельствует развитие целого ряда патологий ЦНС при нарушении этих процессов [26, 98, 99].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОЛИГОДЕНДРОЦИТОВ С НЕЙРОНАМИ

Функции олигодендроцитов. Миелинизирующие клетки глии — олигодендроциты (ОЛ) и шванновские клетки также чрезвычайно важны для поддержания взаимосвязи клеток и их функционирования в нервной системе. Олигодендроциты — это разветвлённые крупные глиальные клетки, которые образуют специфическую многослойную липидно-белковую структуру — миелиновую оболочку вокруг аксона. Один олигодендроцит способен миелинизировать до 50–60 сегментов аксонов. Миелиновая оболочка не только обеспечивает быстрое скачкообразное проведение импульсов по аксону, но и выполняет трофическую функцию, поддерживая целостность и выживание аксона, что необходимо для реализации феномена нейропластичности [100].

Помимо зрелых ОЛ, в последнее время выделяют отдельную популяцию клеток-предшественников олигодендроцитов — NG2-глию, составляющую около 5% от общего количества

глиальных клеток. Эта популяция глиальных клеток сохраняется в ЦНС взрослых животных и продолжает генерировать зрелые миелинизирующие ОЛ на протяжении всей жизни, однако их функции во взрослом мозге ещё выяснены не до конца [2, 101]. Наиболее интересным фактом является то, что эти клетки способны образовывать функциональные синапсы с нейронами [102].

Олигодендроциты и NG2-клетки экспрессируют потенциал-зависимые ионные каналы (Nav, Kv, Cav) и различные рецепторы нейромедиаторов. Ключевой особенностью является присутствие калиевых каналов, среди которых особое значение имеет преобладающий подтип — обращённые K^+ -каналы (Kir4.1) [103]. Нейромедиаторы и K^+ , высвобождаемые синаптическими окончаниями аксонов, действуют на ионные каналы и рецепторы ОЛ, таким образом, нейроны могут оказывать влияние на процесс миелинизации. Активность и количество ионных каналов и рецепторов меняется как во время развития, регулируя процессы миелинизации, так и при патологических (демиелинизирующих) состояниях [101, 104].

Помимо образования миелина, ОЛ секретируют различные факторы, осуществляя, наряду с астроцитами, метаболическую поддержку нейронов и участвуя в стабилизации цитоскелета аксонов. Олигодендроциты поставляют лактат, который транспортируется через переносчик MCT1 в периаксональное пространство, откуда он поглощается аксонами с участием MCT2 [101]. Такое дополнительное поступление энергетического субстрата способствует бесперебойной работе Na^+/K^+ -АТФазы для восстановления ионной асимметрии в области перехватов Ранвье.

Роль липидов олигодендроцитов в межклеточных взаимодействиях. Уникальной характеристикой, которая отличает миелин от других биологических мембран, является необычайно высокое содержание липидов, которое доходит до 70–80% от сухого веса миелина. Согласно недавним исследованиям, липидом миелина ЦНС человека насчитывает около 700 различных представителей липидов [105], структура и соотношение которых меняются в процессе развития головного мозга [106].

Дифференцировка и созревание ОЛ сопровождаются повышенной экспрессией ферментов синтеза липидов. Считается, что к окончанию периода миелинизации ОЛ синтезируют около 40% от общего количества липидов в мозге человека. Основные классы липидов зрелого (компактного) миелина — холестерин, глицерофосфолипиды и гликофинголипиды, присут-

ствуют в довольно постоянном соотношении (около 2/2/1). Всего идентифицировано около 20 классов липидов, при этом преобладающими являются холестерин, галактозилцерамиды и этаноламинплазмалогены. В миелине присутствуют уникальные молекулярные виды липидов, которых нет в соседних нейрональных или глиальных клетках, что обеспечивает плотность упаковки этих мембран. В целом липиды миелина содержат меньше полиненасыщенных жирных кислот и больше представителей, имеющих очень длинные ацильные цепи [105, 107]. Качественные и/или количественные изменения соотношений молекулярных видов или классов липидов всегда связаны с дисфункцией миелина.

Относительно недавно было высказано предположение, что жирные кислоты с очень длинной цепью (ДЦЖК) могут окисляться в пероксисомах, расположенных в отростках олигодендроцитов, примыкающих к аксонам (адаксональный слой миелина). Образовавшиеся укороченные жирные кислоты могут транспортироваться в аксоны и использоваться как субстраты для митохондриального β -окисления [108]. Таким образом, ОЛ, наряду с астроцитами, могут обеспечивать аксоны субстратами для получения энергии или сигнальными молекулами. С другой стороны, метаболиты, образующиеся в аксонах, могут поддерживать процессы миелинизации в ОЛ. Так, N-ацетил-аспартат (NAc-Asp), образующийся в аксональных митохондриях, транспортируется в ОЛ и там расщепляется аспартатацилазой до ацетата и аспартата [109]. Эти соединения могут использоваться как непосредственно для синтеза липидов (ацетат), так и опосредовать увеличение экспрессии генов (аспартат через ряд промежуточных метаболитов), участвующих в синтезе сульфатидов и сфингомиелина (рис. 3).

Одним из наиболее изученных липидов, в связи с его ролью в формировании миелина, является холестерин. На долю этого липида в миелине мозга взрослых животных приходится до 80% от общего липидного состава, а доступность холестерина определяет скорость и своевременность миелинизации. Скорость биосинтеза холестерина *de novo* в олигодендроцитах максимальна именно в период интенсивной миелинизации [81, 110, 111]. Отсутствие синтеза холестерина в ОЛ у мышей с нокаутами генов ферментов этого процесса (скваленсинтазы, 3-гидрокси-3-метилглутарил КоА синтазы I) приводит к отсроченному началу миелинизации [110, 112]. Кроме того, определённую роль в формировании пула

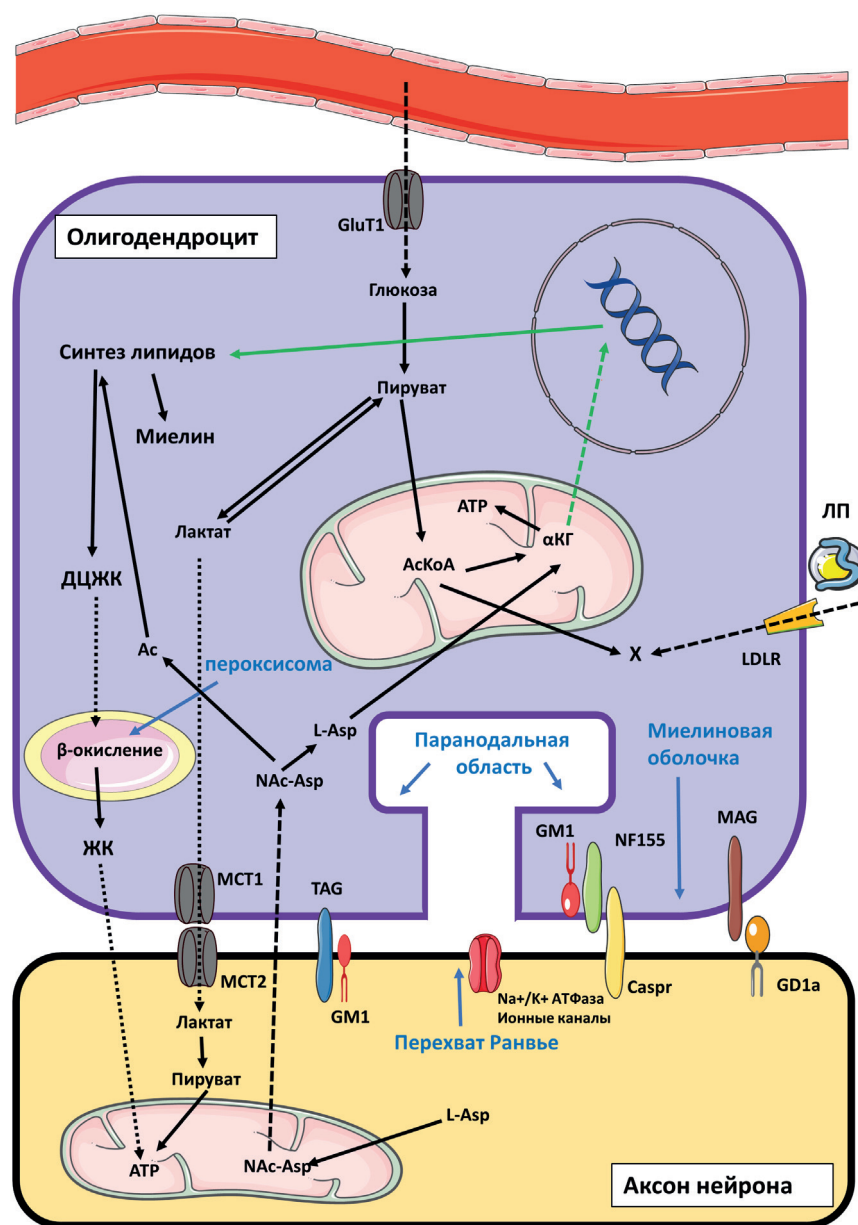


Рис. 3. Схема участия липидов и их метаболитов во взаимодействии олигодендроцит–нейрон, в том числе в стабилизации миелинового слоя (адаксональный слой миелина). Сплошными стрелками показаны пути превращения соединений, пунктирными – пути транспорта соединений; зелёные стрелки – активирующие пути. Шаблоны, использованные для создания рисунка, находятся в свободном доступе на сайте Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>). Сокращения: ДЦЖК – длинноцепочечные жирные кислоты; ЖК – жирные кислоты; αКГ – альфа-кетоглутарат; ЛП – липопротеины; X – холестерин; Ас – ацетил; GLUT – транспортёр глюкозы; GM1, GD1a – ганглиозиды; LDL-R – рецептор ЛП низкой плотности; MAG – миелин-ассоциированный гликопротеин; MCT – монокарбоновые транспортёры; NAc-Asp – N-ацетил-аспартат; белки клеточной адгезии: TAG (Transient Axonal Glycoprotein), NF155 (Neurofascin), Caspr (Contactin-associated protein)

холестерина ОЛ в процессе миелинизации могут играть астроциты, поставляя холестерин в составе ЛП [113]. Важным участником внутриклеточного транспорта холестерина, посредством которого он мобилизуется из ЛП в эндолизосомальной системе, является трансмембранный белок Нимана–Пика С1 (Npc1). Делеция гена Npc1 как в нейронах, так и в олигодендроцитах приводит к нарушению об-

разования миелина и даже остановке созревания олигодендроцитов [114].

Влияя на жидкость мембраны и взаимодействуя с белками, холестерин способствует сборке миелина и более плотной упаковке липидов в этой мембранной структуре. Холестерин необходим не только для формирования миелиновых мембран, но и, возможно, участвует в передаче сигнала внутрь олигодендро-

цита, активируя сигнальные пути, стимулирующие процесс миелинизации. Составляя основу рафтов, холестерин может обеспечивать сборку белковых комплексов в этих микродоменах. В экспериментах на рыбках *Danio* было показано, что присутствие холестерина облегчает передачу сигналов, опосредованную сигнальным каскадом PI3K/Akt/mTOR (одним из основных факторов миелинизации) в клетках-предшественниках олигодендроцитов. Поскольку киназа mTOR также контролирует экспрессию генов, необходимых для синтеза холестерина, то этот факт может указывать на существование петли положительной обратной связи, регулирующей процесс миелинизации [115].

Таким образом, липиды являются не только важными структурными компонентами миелиновых мембран, они также определяют локализацию белков в клеточной мембране ОЛ, влияя на их функции. Ключевая роль липидов в липид-белковых взаимодействиях наиболее ярко проявляется в период начала интенсивной миелинизации, когда растущий ОЛ должен вступить в контакт с аксоном. При этом в процессах межклеточной адгезии и узнавания основная роль среди липидов отводится ганглиозидам и сульфocereброзидам [24, 116, 117]. Установлено, что ганглиозид GM1, расположенный в паранодальных областях миелиновой оболочки, имеет решающее значение для взаимодействия глиального белка нейрофасцина-155 (NF155) и аксонального комплекса контактин/Caspr1 (контактин-ассоциированный белок 1) (рис. 3). Это белки клеточной адгезии, взаимодействие которых необходимо для сохранения цитоархитектоники паранодальных регионов. У мутантных мышей с нарушением синтеза GM1 или сульфocereброзидов наблюдается снижение уровня Caspr и NF155 в рафтах, а также изменение количества и локализации ионных каналов в паранодальных областях около перехватов Ранвье [118, 119].

Со своей стороны, ганглиозиды нейронов, в частности GM1, GD1a и GT1b, также участвуют в стабилизации миелиновых мембран. GD1a и GT1b, два наиболее распространённых ганглиозида аксональных мембран, взаимодействуют с миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG), являясь его рецепторами [120–122]. Передача сигналов между ганглиозидами аксона и иммуноглобулиновыми доменами MAG с участием Fak1-киназы определяет расстояние между аксоном и самой внутренней (адаксональной) мембраной миелина, контролирует образование миелина, а также ингибирует рост нейритов в развивающемся мозге или регенерацию аксона во взрослом мозге [122].

По всей видимости, ганглиозиды GM3, GM1, GD1b и GD3 могут модулировать расположение в мембранном рафте другой молекулы адгезии, TAG-1 (transient-axonal glycoprotein 1), которая экспрессируется как в нейронах, так и в олигодендроцитах [123, 124]. Этот белок в основном находится в юкстапаранодальных областях, где необходим для правильной локализации и компартментализации калиевых каналов (в частности Kv1.1/1.2). Однако особенности взаимодействия этой молекулы адгезии с ганглиозидами и его участия в стабилизации миелина ещё предстоит изучить.

Нарушения синтеза гликолипидов, играющих важную роль в формировании и поддержании структуры миелина, приводит к развитию различных демиелинизирующих заболеваний [117].

Таким образом, рассмотренные данные, подтверждая значимость олигодендроцитарных липидов в обеспечении функциональной активности ЦНС, указывают на перспективность дальнейших исследований этих сложных аспектов межклеточной коммуникации.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МИКРОГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК С НЕЙРОНАМИ

Функции микроглии. Ещё один тип глиальных клеток — микроглия — составляет около 10–15% от популяции клеток головного мозга взрослых животных и представляет собой фагоцитирующие и иммунокомпетентные клетки нервной системы, функционально отличные от аналогичных клеток периферических тканей. На ранних стадиях развития в мозге присутствует множество различных субпопуляций микроглии, однако с возрастом эта гетерогенность снижается [125]. Эти клетки играют важную роль в развитии ЦНС и поддерживают гомеостаз как в развивающемся, так и во взрослом мозге. В функции микроглиальных клеток входит удаление апоптотических и некротических клеток, несвёрнутых белков (например β -амилоида), а также миелинового дебриса. На ранних этапах развития мозга микроглия поддерживает выживание нейронов и ОЛ, способствует апоптотической гибели избыточных нейронов-предшественников и дифференцировке клеток-предшественников ОЛ. В постнатальный период эти клетки участвуют в поддержании пула клеток-предшественников ОЛ, созревании синапсов и ремоделировании нейронных сетей, таким образом, активно участвуя в процессах, обеспечивающих пластичность мозга.

Являясь важной частью врождённой иммунной системы, клетки микроглии активируются при различного рода воспалительных процессах в ЦНС, что является характерным признаком нейровоспаления и нейродегенерации [126, 127]. Таким образом, микроглиальные клетки могут взаимодействовать с нейронами, астроцитами и олигодендроцитами, оказывая влияние на их функционирование. Медиаторами такого взаимодействия служат внеклеточные везикулы и липопротеины [128, 129]. Нарушение взаимодействия между нейронами и микроглией оказывает негативное действие на функции ЦНС, включая память и некоторые типы поведения [130].

Роль липидов микроглии в межклеточных взаимодействиях. В литературе накоплен большой массив данных об участии про- и противовоспалительных факторов, хемокинов и других соединений, выделяемых микроглией, в межклеточных взаимоотношениях в ЦНС. Значительно меньше сведений о липидах микроглии и об их возможной роли во взаимодействии этих клеток с нейронами, астроцитами и олигодендроцитами. В последние годы эти вопросы всё больше стали привлекать внимание, такие исследования весьма интересны и перспективны. Однако точная роль липидов микроглии и конкретные механизмы всё ещё остаются мало изученными.

Важно отметить, что клетки микроглии могут как сами синтезировать липиды, так и получать их извне (транспорт при участии ApoE и ApoJ) и накапливать [127, 129, 131]. Липидный состав микроглии характеризуется высоким содержанием сфинголипидов, в частности сфингомиелинов, с преобладанием молекулярных видов, которые не встречаются в других клетках ЦНС [26]. В публикациях появляются данные, указывающие на то, что процессы метаболизма липидов в клетках микроглии участвуют в активации этих клеток, вызывая миграцию, фагоцитоз и запуск воспалительных реакций и, таким образом, опосредованно влияя на функции нейронов и других глиальных клеток [131, 132]. Кроме того, скорость метаболизма липидов изменяется в процессе развития клеток микроглии и при переходе из одного состояния в другое — для взрослой микроглии [125, 131, 133].

Традиционно ключевая роль микроглии отводится фагоцитозу богатого липидами миелинового дебриса или олигодендроцитов, находящихся в стадии апоптоза (рис. 1). При нейровоспалительных заболеваниях разрушение миелиновых оболочек приводит к накоплению остатков миелина, что стимулирует

запуск фагоцитоза клетками микроглии [134]. Поглощение фрагментов миелина опосредуется появлением на поверхности микроглиальных клеток основного фагоцитарного рецептора CD36 (транслоказа жирных кислот), в свою очередь, поступление миелина увеличивает экспрессию CD36, усиливая дальнейший захват миелинового дебриса [135]. С одной стороны, поглощение миелина, содержащего большое количество холестерина, требует его элиминации, поскольку накопление этого липида и продуктов его метаболизма способствуют нейровоспалению [127, 136]. С другой стороны, холестерин является также биологически активным соединением, которое способствует выживанию микроглиальных клеток в культуре и поставляется из астроцитов [133]. Установлено, что в условиях демиелинизации микроглия начинает синтезировать десмо-стерол, непосредственный предшественник в биосинтезе холестерина и агонист X-рецепторов печени (LXR), тем самым способствуя ремиелинизации [137]. В целом, баланс между поступлением холестерина и его оттоком может играть важную роль в функционировании этих глиальных клеток и представлять собой ещё один вариант проявления нейропластичности, а также играть роль в развитии нейровоспалительных заболеваний.

Одной из особенностей микроглии является её высокая чувствительность к факторам внешней среды, связанная в том числе и с экспрессией широкого спектра рецепторов. Всё больше данных свидетельствует о том, что жирные кислоты пищи уникальным образом изменяют метаболизм микроглиальных клеток и изменяют их «фенотип» (стимулируют их превращение в другую субпопуляцию) [131, 132, 138]. В недавних исследованиях было показано, что микроглия может реагировать на избыточное потребление насыщенных жиров, вызывая дисфункцию нейронов в медиабазальном гипоталамусе — области мозга, контролирующей энергетический метаболизм, и таким образом влияя на гипоталамический контроль метаболизма в других тканях [129].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, совокупность рассмотренных литературных данных, накопленных за последние годы, убедительно доказывает, что многие липиды служат межклеточными и внутриклеточными сигнальными молекулами, участвующими в нейроглиальных взаимодействиях, регулируя различные функции

головного мозга и способствующими реализации нейропластичности на разных уровнях. Как уже говорилось выше, сигнальные функции липидов тесно связаны с их метаболическими превращениями, поскольку многие «сигнальные» липиды обычно являются продуктами ферментативного расщепления или превращения «структурных» липидов плазматической мембраны. В то же время в мозге наблюдается выраженная компартментализация отдельных этапов метаболизма липидов между разными типами клеток нервной системы.

Так, процессы окисления жирных кислот и биосинтез холестерина во взрослом мозге в основном связаны с астроцитами, в то время как в олигодендроцитах биосинтез холестерина и гексозилцерамидов имеет самую высокую интенсивность на ранних этапах развития мозга. Пути превращения арахидоновой кислоты — жирной кислоты, вовлечённой в передачу сигналов воспаления — в основном осуществляются в микроглиальных клетках, обеспечивающих иммунные реакции и гомеостаз мозга. Тем не менее роль липидов в регуляции функций микроглиальных клеток и взаимоотношений их с другими клетками нервной ткани пока ещё мало изучена и представляется весьма перспективным направлением исследований. Роли липидов астроцитарных и олигодендроцитарных клеток в межклеточных взаимодействиях уделено в современной литературе больше внимания, однако здесь также остаётся много вопросов.

Интересным направлением, на наш взгляд, является изучение роли астроцитов в защите нейрона от окислительного стресса и участие в этом липидных капель. Мало изученной областью остаётся вклад ганглиозидов в процессы взаимодействия между аксоном и примыкающей к нему миелиновой мембраной. Отдельного направления исследований заслуживают процессы транспорта липидов между глиальными клетками.

Вклад авторов. О.В. Галкина, О.В. Ветровой, И.Е. Красовская, Н.Д. Ещенко — написание текста статьи; О.В. Галкина — анализ литературных данных; Н.Д. Ещенко, О.В. Ветровой — существенный вклад в концепцию и дизайн статьи; О.В. Галкина, О.В. Ветровой — подготовка наглядного материала; И.Е. Красовская — редактирование текста статьи.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) в рамках проекта НЦМУ Павловский центр «Интегративная физиология — медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости», направление: «Биологические и социальные основы инклюзии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Barres, B. A. (2008) The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease, *Neuron*, **60**, 430-440, doi: 10.1016/j.neuron.2008.10.013.
2. Jakel, S., and Dimou, L. (2017) Glial cells and their function in the adult brain: a journey through the history of their ablation, *Front. Cell Neurosci.*, **11**, 24, doi: 10.3389/fncel.2017.00024.
3. Hatton, G. I. (2002) Glial-neuronal interactions in the mammalian brain, *Adv. Physiol. Educ.*, **26**, 225-237, doi: 10.1152/advan.00038.2002.
4. Galkina, O. V., Vetrovoy, O. V., and Eschenko, N. D. (2021) The role of lipids in implementing specific functions in the central nervous system, *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **47**, 1004-1013.
5. Sofroniew, M. V., and Vinters, H. V. (2010) Astrocytes: biology and pathology, *Acta Neuropathol.*, **119**, 7-35, doi: 10.1007/s00401-009-0619-8.
6. Von Bartheld, C. S., Bahney, J., and Herculano-Houzel, S. (2016) The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: A review of 150 years of cell counting, *J. Comp. Neurol.*, **524**, 3865-3895, doi: 10.1002/cne.24040.
7. Abbott, N. J., Ronnback, L., and Hansson, E. (2006) Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier, *Nat. Rev. Neurosci.*, **7**, 41-53, doi: 10.1038/nrn1824.
8. Rothstein, J. D., Dykes-Hoberg, M., Pardo, C. A., Bristol, L. A., Jin, L., Kuncl, R. W., Kanai, Y., Hediger, M. A., Wang, Y., Schielke, J. P., and Welty, D. F. (1996) Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate, *Neuron*, **16**, 675-686, doi: 10.1016/s0896-6273(00)80086-0.
9. Simard, M., and Nedergaard, M. (2004) The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis, *Neuroscience*, **129**, 877-896, doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.09.053.
10. Butt, A. M., and Kalsi, A. (2006) Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system

- glia: a special role for Kir4.1 in glial functions, *J. Cell Mol. Med.*, **10**, 33-44, doi: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00289.x.
11. Hewett, J. A. (2009) Determinants of regional and local diversity within the astroglial lineage of the normal central nervous system, *J. Neurochem.*, **110**, 1717-1736, doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06288.x.
 12. 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.
 13. Pannasch, U., Vargová, L., Reingruber, J., Ezan, P., Holcman, D., Giaume, C., Syková, E., and Rouach, N. (2011) Astroglial networks scale synaptic activity and plasticity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 8467-8472, doi: 10.1073/pnas.1016650108.
 14. Varcianna, A., Myszczyńska, M. A., Castelli, L. M., O'Neill, B., Kim, Y., Talbot, J., Nyberg, S., Nyamali, I., Heath, P. R., Stopford, M. J., Hautbergue, G. M., and Ferraiuolo, L. (2019) Micro-RNAs secreted through astrocyte-derived extracellular vesicles cause neuronal network degeneration in C9orf72 ALS, *EBioMedicine*, **40**, 626-635, doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.067.
 15. Ullian, E. M., Sapperstein, S. K., Christopherson, K. S., and Barres, B. A. (2001) Control of synapse number by glia, *Science*, **291**, 657-661, doi: 10.1126/science.291.5504.657.
 16. Hu, R., Cai, W. Q., Wu, X. G., and Yang, Z. (2007) Astrocyte-derived estrogen enhances synapse formation and synaptic transmission between cultured neonatal rat cortical neurons, *Neuroscience*, **144**, 1229-1240, doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.09.056.
 17. Araque, A. (1999) Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner, *Trends Neurosci.*, **22**, 208-215, doi: 10.1016/s0166-2236(98)01349-6.
 18. Harada, K., Kamiya, T., and Tsuboi, T. (2016) Gliotransmitter release from astrocytes: functional, developmental, and pathological implications in the brain, *Front. Neurosci.*, **9**, 499, doi: 10.3389/fnins.2015.00499.
 19. Haydon, P. G., and Carmignoto, G. (2006) Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling, *Physiol. Rev.*, **86**, 1009-1031, doi: 10.1152/physrev.00049.2005.
 20. Fellin, T., and Carmignoto, G. (2004) Neurone-to-astrocyte signalling in the brain represents a distinct multifunctional unit, *J. Physiol.*, **559** (Pt 1), 3-15, doi: 10.1113/jphysiol.2004.063214.
 21. Hamilton, N. B., and Attwell, D. (2010) Do astrocytes really exocytose neurotransmitters? *Nat. Rev. Neurosci.*, **11**, 227-238, doi: 10.1038/nrn2803.
 22. Petrelli, F., and Bezzi, P. (2016) Novel insights into gliotransmitters, *Curr. Opin. Pharmacol.*, **26**, 138-145, doi: 10.1016/j.coph.2015.11.010.
 23. 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.
 24. Barber, C. N., and Raben, D. M. (2019) Lipid metabolism crosstalk in the brain: glia and neurons, *Front. Cell Neurosci.*, **13**, 212, doi: 10.3389/fncel.2019.00212.
 25. Semyanov, A., and Verkhratsky, A. (2021) Astrocytic processes: from tripartite synapses to the active milieu, *Trends Neurosci.*, **44**, 781-792, doi: 10.1016/j.tins.2021.07.006.
 26. Fitzner, D., Bader, J. M., Penkert, H., Bergner, C. G., Su, M., Weil, M. T., Surma, M. A., Mann, M., Klose, C., and Simons, M. (2020) Cell-type- and brain-region-resolved mouse brain lipidome, *Cell Rep.*, **32**, 108132, doi: 10.1016/j.celrep.2020.108132.
 27. Galkina, O. V., Putilina, F. E., and Eshchenko, N. D. (2014) Changes in the lipid composition of the brain during early ontogenesis, *Neurochem. J.*, **8**, 83-88, doi: 10.1134/S1819712414020044.
 28. Lee, J. A., Hall, B., Allsop, J., Alqarni, R., and Allen, S. P. (2021) Lipid metabolism in astrocytic structure and function, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **112**, 123-136, doi: 10.1016/j.semcdb.2020.07.017.
 29. Zhu, Y. B., Gao, W., Zhang, Y., Jia, F., Zhang, H. L., Liu, Y. Z., Sun, X. F., Yin, Y., and Yin, D. M. (2016) Astrocyte-derived phosphatidic acid promotes dendritic branching, *Sci. Rep.*, **6**, 21096, doi: 10.1038/srep21096.
 30. Cai, D., Zhong, M., Wang, R., Netzer, W. J., Shields, D., Zheng, H., Sisodia, S. S., Foster, D. A., Gorelick, F. S., Xu, H., and Greengard, P. (2006) Phospholipase D1 corrects impaired betaAPP trafficking and neurite outgrowth in familial Alzheimer's disease-linked presenilin-1 mutant neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 1936-1940, doi: 10.1073/pnas.0510710103.
 31. Tanguy, E., Wang, Q., Moine, H., and Vitale, N. (2019) Phosphatidic acid: from pleiotropic functions to neuronal pathology, *Front. Cell Neurosci.*, **13**, 2, doi: 10.3389/fncel.2019.00002.
 32. Tabet, R., Moutin, E., Becker, J. A., Heintz, D., Fouillen, L., Flatter, E., Krężel, W., Alunni, V., Koebel, P., Dembélé, D., Tassone, F., Bardoni, B., Mandel, J. L., Vitale, N., Muller, D., Le Merrer, J., and Moine, H. (2016) Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP) controls diacylglycerol kinase activity in neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, E3619-E3628, doi: 10.1073/pnas.1522631113.
 33. Huang, P., Altshuler, Y. M., Hou, J. C., Pessin, J. E., and Frohman, M. A. (2005) Insulin-stimulated plasma membrane fusion of Glut4 glucose transporter-containing vesicles is regulated by phospholipase vD1, *Mol. Biol. Cell*, **16**, 2614-2623, doi: 10.1091/mbc.e04-12-1124.
 34. Shirai, Y., and Saito, N. (2014) Diacylglycerol kinase as a possible therapeutic target for neuronal diseases, *J. Biomed. Sci.*, **21**, 28, doi: 10.1186/1423-0127-21-28.
 35. Lee, D., Kim, E., Tanaka-Yamamoto, K. (2016) Diacylglycerol kinases in the coordination of synaptic

- plasticity, *Front. Cell Dev. Biol.*, **4**, 92, doi: 10.3389/fcell.2016.00092.
36. Barber, C. N., and Raben, D. M. (2020) Roles of DGKs in neurons: postsynaptic functions? *Adv. Biol. Regul.*, **75**, 100688, doi: 10.1016/j.jbior.2019.100688.
37. Hozumi, Y., Watanabe, M., Otani, K., and Goto, K. (2009) Diacylglycerol kinase beta promotes dendritic outgrowth and spine maturation in developing hippocampal neurons, *BMC Neurosci.*, **10**, 99, doi: 10.1186/1471-2202-10-99.
38. Shirai, Y., Kouzuki, T., Kakefuda, K., Moriguchi, S., Oyagi, A., Horie, K., Morita, S. Y., Shimazawa, M., Fukunaga, K., Takeda, J., Saito, N., and Hara, H. (2010) Essential role of neuron-enriched diacylglycerol kinase (DGK), DGKbeta in neurite spine formation, contributing to cognitive function, *PLoS One*, **5**, e11602, doi: 10.1371/journal.pone.0011602.
39. Seo, J., Kim, K., Jang, S., Han, S., Choi, S. Y., and Kim, E. (2012) Regulation of hippocampal long-term potentiation and long-term depression by diacylglycerol kinase ζ , *Hippocampus*, **22**, 1018-1026, doi: 10.1002/hipo.20889.
40. Goto, K., Watanabe, M., Kondo, H., Yuasa, H., Sakane, F., and Kanoh, H. (1992) Gene cloning, sequence, expression and in situ localization of 80 kDa diacylglycerol kinase specific to oligodendrocyte of rat brain, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **16**, 75-87, doi: 10.1016/0169-328x(92)90196-i.
41. Wheeler, S. E., Stacey, H. M., Nahaei, Y., Hale, S. J., Hardy, A. B., Reimann, F., Gribble, F. M., Larraufie, P., Gaisano, H. Y., and Brubaker, P. L. (2017) The SNARE protein syntaxin-1a plays an essential role in biphasic exocytosis of the incretin hormone glucagon-like peptide 1, *Diabetes*, **66**, 2327-2338, doi: 10.2337/db16-1403.
42. Tanguy, E., Kassas, N., and Vitale, N. (2018) Protein-phospholipid interaction motifs: a focus on phosphatidic acid, *Biomolecules*, **8**, 20, doi: 10.3390/biom8020020.
43. Limatola, C., Schaap, D., Moolenaar, W. H., and van Blitterswijk, W. J. (1994) Phosphatidic acid activation of protein kinase C-zeta overexpressed in COS cells: comparison with other protein kinase C isotypes and other acidic lipids, *Biochem. J.*, **304** (Pt 3), 1001-1008, doi: 10.1042/bj3041001.
44. Jang, J.-H., Lee, C. S., Hwang, D., and Ryu, S. H. (2012) Understanding of the roles of phospholipase D and phosphatidic acid through their binding partners, *Prog. Lipid Res.*, **51**, 71-81, doi: 10.1016/j.plipres.2011.12.003.
45. Park, C., Kang, D. S., Shin, G. H., Seo, J., Kim, H., Suh, P. G., Bae, C. D., and Shin, J. H. (2015) Identification of novel phosphatidic acid-binding proteins in the rat brain, *Neurosci. Lett.*, **595**, 108-113, doi: 10.1016/j.neulet.2015.04.012.
46. Kassas, N., Tanguy, E., Thahouly, T., Fouillen, L., Heintz, D., Chasserot-Golaz, S., Bader, M. F., Grant, N. J., and Vitale, N. (2017) Comparative characterization of phosphatidic acid sensors and their localization during frustrated phagocytosis, *J. Biol. Chem.*, **292**, 4266-4279, doi: 10.1074/jbc.M116.742346.
47. Sang, N., Zhang, J., Marcheselli, V., Bazan, N. G., and Chen, C. (2005) Postsynaptically synthesized prostaglandin E2 (PGE2) modulates hippocampal synaptic transmission via a presynaptic PGE2 EP2 receptor, *J. Neurosci.*, **25**, 9858-9870, doi: 10.1523/JNEUROSCI.2392-05.2005.
48. Lima, I. V., Bastos, L. F., Limborço-Filho, M., Fiebich, B. L., and de Oliveira, A. C. (2012) Role of prostaglandins in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases, *Mediators Inflamm.*, **2012**, 946813, doi: 10.1155/2012/946813.
49. Pedersen, A. L., and Saldanha, C. J. (2017) Reciprocal interactions between prostaglandin E2- and estradiol-dependent signaling pathways in the injured zebra finch brain, *J. Neuroinflamm.*, **14**, 262, doi: 10.1186/s12974-017-1040-1.
50. Attwell, D., Buchan, A. M., Charpak, S., Lauritzen, M., Macvicar, B. A., and Newman, E. A. (2010) Glial and neuronal control of brain blood flow, *Nature*, **468**, 232-243, doi: 10.1038/nature09613.
51. Liu, Y., Zhang, H., Wu, C. Y., Yu, T., Fang, X., Ryu, J. J., Zheng, B., Chen, Z., Roman, R. J., and Fan, F. (2021) 20-HETE-promoted cerebral blood flow autoregulation is associated with enhanced pericyte contractility, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, **154**, 106548, doi: 10.1016/j.prostaglandins.2021.106548.
52. Navarrete, M., Perea, G., Maglio, L., Pastor, J., García de Sola, R., and Araque, A. (2013) Astrocyte calcium signal and gliotransmission in human brain tissue, *Cereb. Cortex*, **23**, 1240-1246, doi: 10.1093/cercor/bhs122.
53. Navarrete, M., Díez, A., and Araque, A. (2014) Astrocytes in endocannabinoid signalling, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.*, **369**, 20130599, doi: 10.1098/rstb.2013.0599.
54. Rouzer, C. A., and Marnett, L. J. (2011) Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes P450: cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways, *Chem. Rev.*, **111**, 5899-5921, doi: 10.1021/cr2002799.
55. Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., and Meisel, A. (2013) Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function, *Trends Neurosci.*, **36**, 587-597, doi: 10.1016/j.tins.2013.07.001.
56. Falkowska, A., Gutowska, I., Goschorska, M., Nowacki, P., Chlubek, D., and Baranowska-Bosiacka, I. (2015) Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism, *Int. J. Mol. Sci.*, **16**, 25959-25981, doi: 10.3390/ijms161125939.

57. Furuya, S.T., Tabata, J., Mitoma, K., Yamada, M., Yamasaki, A., Makino, A., Yamamoto, T., Watanabe, M., Kano, M., and Hirabayashi, Y. (2000) L-Serine and glycine serve as major astroglia-derived trophic factors for cerebellar Purkinje neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 11528-11533, doi: 10.1073/pnas.200364497.
58. Chen, J., Zhang, X., Kusumo, H., Costa, L. G., and Guizzetti, M. (2013) Cholesterol efflux is differentially regulated in neurons and astrocytes: Implications for brain cholesterol homeostasis, *Biochim. Biophys. Acta*, **1831**, 263-275, doi: 10.1016/j.bbalip.2012.09.007.
59. 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.
60. McPherson, P.A., and McEneny, J. (2012) The biochemistry of ketogenesis and its role in weight management, neurological disease and oxidative stress, *J. Physiol. Biochem.*, **68**, 141-151, doi: 10.1007/s13105-011-0112-4.
61. Schonfeld, P., and Reiser, G. (2013) Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **33**, 1493-1499, doi: 10.1038/jcbfm.2013.128.
62. Speijer, D., Manjeri, G. R., and Szklarczyk, R. (2014) How to deal with oxygen radicals stemming from mitochondrial fatty acid oxidation, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B Biol. Sci.*, **369**, 20130446, doi: 10.1098/rstb.2013.0446.
63. Bailey, A. P., Koster, G., Guillermer, C., Hirst, E. M., MacRae, J. I., Lechene, C. P., Postle, A. D., and Gould, A. P. (2015) Antioxidant role for lipid droplets in a stem cell niche of *Drosophila*, *Cell*, **163**, 340-353, doi: 10.1016/j.cell.2015.09.020.
64. Smolič, T., Zorec, R., and Vardjan, N. (2021) Pathophysiology of lipid droplets in neuroglia, *Antioxidants*, **11**, 22, doi: 10.3390/antiox11010022.
65. Ioannou, M. S., Jackson, J., Sheu, S. H., Chang, C. L., Weigel, A. V., Liu, H., Pasolli, H. A., Xu, C. S., Pang, S., Matthies, D., Hess, H. F., Lippincott-Schwartz, J., and Liu, Z. (2019) Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity, *Cell*, **177**, 1522-1535.e14, doi: 10.1016/j.cell.2019.04.001.
66. Yang, D., Wang, X., Zhang, L., Fang, Y., Zheng, Q., Liu, X., Yu, W., Chen, S., Ying, J., and Hua, F. (2022) Lipid metabolism and storage in neuroglia: role in brain development and neurodegenerative diseases, *Cell Biosci.*, **12**, 106, doi: 10.1186/s13578-022-00828-0.
67. Moore, S. A. (2001) Polyunsaturated fatty acid synthesis and release by brain-derived cells *in vitro*, *J. Mol. Neurosci.*, **16**, 195-200, discussion 215-221, doi: 10.1385/JMN:16:2-3:195.
68. Nieweg, K., Schaller, H., and Pfrieger, F. W. (2009) Marked differences in cholesterol synthesis between neurons and glial cells from postnatal rats, *J. Neurochem.*, **109**, 125-134, doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.05917.x.
69. Garcia Corrales, A. V., Haidar, M., Bogie, J. F. J., and Hendriks, J. J. A. (2021) Fatty acid synthesis in glial cells of the CNS, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 8159, doi: 10.3390/ijms22158159.
70. Aizawa, F., Nishinaka, T., Yamashita, T., Nakamoto, K., Koyama, Y., Kasuya, F., and Tokuyama, S. (2016) Astrocytes release polyunsaturated fatty acids by lipopolysaccharide stimuli, *Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 1100-1106, doi: 10.1248/bpb.b15-01037.
71. Pfrieger, F. W., and Ungerer, N. (2011) Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes, *Progr. Lipid Res.*, **50**, 357-371, doi: 10.1016/j.plipres.2011.06.002.
72. Orth, M., and Bellosta, S. (2012) Cholesterol: its regulation and role in central nervous system disorders, *Cholesterol*, **2012**, 292598, doi: 10.1155/2012/292598.
73. Zhang, J., and Liu, Q. (2015) Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain, *Protein Cell*, **6**, 254-264, doi: 10.1007/s13238-014-0131-3.
74. Dietschy, J. M., and Turley, S. D. (2004) Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal, *J. Lipid Res.*, **45**, 1375-1397, doi: 10.1194/jlr.R400004-JLR200.
75. Mauch, D. H., Nägler, K., Schumacher, S., Göritz, C., Müller, E. C., Otto, A., and Pfrieger, F. W. (2001) CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol, *Science*, **294**, 1354-1357, doi: 10.1126/science.294.5545.1354.
76. Göritz, C., Mauch, D. H., Nägler, K., and Pfrieger, 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.
77. Moutinho, M., Nunes, M. J., and Rodrigues, E. (2017) The mevalonate pathway in neurons: It's not just about cholesterol, *Exp. Cell Res.*, **360**, 55-60, doi: 10.1016/j.yexcr.2017.02.034.
78. Lloyd-Evans, E., and Waller-Evans, H. (2020) Biosynthesis and signalling functions of central and peripheral nervous system neurosteroids in health and disease, *Essays Biochem.*, **64**, 591-606, doi: 10.1042/EBC20200043.
79. Camargo, N., Brouwers, J. F., Loos, M., Gutmann, D. H., Smit, A. B., and Verheijen, M. H. (2012) High-fat diet ameliorates neurological deficits caused by defective astrocyte lipid metabolism, *FASEB J.*, **26**, 4302-4315, doi: 10.1096/fj.12-205807.
80. Thiele, C., Hannah, M. J., Fahrenholz, F., and Hutter, W. B. (2000) Cholesterol binds to synaptophysin and is required for biogenesis of synaptic vesicles, *Nat. Cell Biol.*, **2**, 42-49, doi: 10.1038/71366.
81. Petrov, A. M., Kasimov, M. R., and Zefirov, A. L. (2016) Brain cholesterol metabolism and its

- defects: linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction, *Acta Naturae*, **8**, 58-73, doi: 10.32607/20758251-2016-8-1-58-73.
82. Allen, J. A., Halverson-Tamboli, R. A., and Rasenick, M. M. (2007) Lipid raft microdomains and neurotransmitter signalling, *Nat. Rev. Neurosci.*, **8**, 128-140, doi: 10.1038/nrn2059.
 83. Delle Bovi, R. J., Kim, J., Suresh, P., London, E., and Miller, W. T. (2019) Sterol structure dependence of insulin receptor and insulin-like growth factor 1 receptor activation, *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, **1861**, 819-826, doi: 10.1016/j.bbmem.2019.01.009.
 84. Tracey, T. J., Steyn, F. J., Wolvetang, E. J., and Ngo, S. T. (2018) Neuronal lipid metabolism: multiple pathways driving functional outcomes in health and disease, *Front. Mol. Neurosci.*, **11**, 10, doi: 10.3389/fnmol.2018.00010.
 85. Bruce, K. D., Zsombok, A., and Eckel, R. H. (2017) Lipid processing in the brain: a key regulator of systemic metabolism, *Front. Endocrinol.*, **8**, 60, doi: 10.3389/fendo.2017.00060.
 86. Killoy, K. M., Harlan, B. A., Pehar, M., and Vargas, M. R. (2020) FABP7 upregulation induces a neurotoxic phenotype in astrocytes, *Glia*, **68**, 2693-2704, doi: 10.1002/glia.23879.
 87. Kagawa, Y., Yasumoto, Y., Sharifi, K., Ebrahimi, M., Islam, A., Miyazaki, H., Yamamoto, Y., Sawada, T., Kishi, H., Kobayashi, S., Maekawa, M., Yoshikawa, T., Takaki, E., Nakai, A., Kogo, H., Fujimoto, T., and Owada, Y. (2015) Fatty acid-binding protein 7 regulates function of caveolae in astrocytes through expression of caveolin-1, *Glia*, **63**, 780-794, doi: 10.1002/glia.22784.
 88. 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.
 89. Liu, L., MacKenzie, K. R., Putluri, N., Maletić-Savatić, M., and Bellen, H. J. (2017) The glia-neuron lactate shuttle and elevated ros promote lipid synthesis in neurons and lipid droplet accumulation in glia via APOE/D, *Cell Metab.*, **26**, 719-737.e6, doi: 10.1016/j.cmet.2017.08.024.
 90. Wang, H., and Eckel, R. H. (2014) What are lipoproteins doing in the brain? *Trends Endocrinol. Metab.*, **25**, 8-14, doi: 10.1016/j.tem.2013.10.003.
 91. Evola, M., Hall, A., Wall, T., Young, A., and Grammas, P. (2010) Oxidative stress impairs learning and memory in apoE knockout mice, *Pharm. Biochem. Behav.*, **96**, 181-186, doi: 10.1016/j.pbb.2010.05.003.
 92. Weeber, E. J., Beffert, U., Jones, C., Christian, J. M., Forster, E., Sweatt, J. D., and Herz, J. (2002) Reelin and ApoE receptors cooperate to enhance hippocampal synaptic plasticity and learning, *J. Biol. Chem.*, **277**, 39944-39952, doi: 10.1074/jbc.M205147200.
 93. Castellano, J. M., Kim, J., Stewart, F. R., Jiang, H., DeMattos, R. B., Patterson, B. W., Fagan, A. M., Morris, J. C., Mawuenyega, K. G., Cruchaga, C., Goate, A. M., Bales, K. R., Paul, S. M., Bateman, R. J., and Holtzman, D. M. (2011) Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid-beta peptide clearance, *Sci. Transl. Med.*, **3**, 89ra57, doi: 10.1126/scitranslmed.3002156.
 94. Jones, P. B., Adams, K. W., Rozkalne, A., Spires-Jones, T. L., Hshieh, T. T., Hashimoto, T., von Armin, C. A., Mielke, M., Bacska, B. J., and Hyman, B. T. (2011) Apolipoprotein E: isoform specific differences in tertiary structure and interaction with amyloid-beta in human Alzheimer brain, *PLoS One*, **6**, e14586, doi: 10.1371/journal.pone.0014586.
 95. Yamazaki, Y., Zhao, N., Caulfield, T. R., Liu, C. C., and Bu, G. (2019) Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies, *Nat. Rev. Neurol.*, **15**, 501-518, doi: 10.1038/s41582-019-0228-7.
 96. Yin, J., Spillman, E., Cheng, E. S., Short, J., Chen, Y., Lei, J., Gibbs, M., Rosenthal, J. S., Sheng, C., Chen, Y. X., Veerasammy, K., Choetso, T., Abzalimov, R., Wang, B., Han, C., He, Y., and Yuan, Q. (2021) Brain-specific lipoprotein receptors interact with astrocyte derived apolipoprotein and mediate neuron-glia lipid shuttling, *Nat. Commun.*, **12**, 2408, doi: 10.1038/s41467-021-22751-7.
 97. Cartocci, V., Servadio, M., Trezza, V., and Pallottini, V. (2017) Can cholesterol metabolism modulation affect brain function and behavior? *J. Cell Physiol.*, **232**, 281-286, doi: 10.1002/jcp.25488.
 98. Alecu, I., and Bennett, S. (2019) Dysregulated lipid metabolism and its role in α -synucleinopathy in Parkinson's disease, *Front. Neurosci.*, **13**, 328, doi: 10.3389/fnins.2019.00328.
 99. Adibhatla, R. M., and Hatcher, J. F. (2007) Role of lipids in brain injury and diseases, *Fut. Lipidol.*, **2**, 403-422, doi: 10.2217/17460875.2.4.403.
 100. Nave, K. A. (2010) Myelination and the trophic support of long axons, *Nat. Rev. Neurosci.*, **11**, 275-283, doi: 10.1038/nrn2797.
 101. Butt, A. M., Papanikolaou, M., and Rivera, A. (2019) Physiology of oligodendroglia, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1175**, 117-128, doi: 10.1007/978-981-13-9913-8_5.
 102. Sakry, D., Karram, K., and Trotter, J. (2011) Synapses between NG2 glia and neurons, *J. Anat.*, **219**, 2-7, doi: 10.1111/j.1469-7580.2011.01359.x.
 103. Papanikolaou, M., Butt, A. M., and Lewis, A. (2020) A critical role for the inward rectifying potassium channel Kir7.1 in oligodendrocytes of the mouse optic nerve, *Brain Struct. Funct.*, **225**, 925-934, doi: 10.1007/s00429-020-02043-4.
 104. Cherchi, F., Bulli, I., Venturini, M., Pugliese, A. M., and Coppi, E. (2021) Ion channels as new attractive

- targets to improve re-myelination processes in the brain, *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 7277, doi: 10.3390/ijms22147277.
105. Gopalakrishnan, G., Awasthi, A., Belkaid, W., De Faria, O. Jr., Liazoghli, D., Colman, D. R., and Dhaunchak, A. S. (2013) Lipidome and proteome map of myelin membranes, *J. Neurosci. Res.*, **91**, 321-334, doi: 10.1002/jnr.23157.
 106. Löhmann, C., Schachmann, E., Dandekar, T., Villmann, C., and Becker, C. M. (2010) Developmental profiling by mass spectrometry of phosphocholine containing phospholipids in the rat nervous system reveals temporo-spatial gradients, *J. Neurochem.*, **114**, 1119-1134, doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06836.x.
 107. Montani, L. (2021) Lipids in regulating oligodendrocyte structure and function, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **112**, 114-122, doi: 10.1016/j.semcdb.2020.07.016.
 108. Kassmann, C. M. (2014) Myelin peroxisomes – essential organelles for the maintenance of white matter in the nervous system, *Biochimie*, **98**, 111-118, doi: 10.1016/j.biochi.2013.09.020.
 109. Singhal, N. K., Huang, H., Li, S., Clements, R., Gadd, J., Daniels, A., Kooijman, E. E., Bannerman, P., Burns, T., Guo, F., Pleasure, D., Freeman, E., Shriver, L., and McDonough, J. (2017) The neuronal metabolite NAA regulates histone H3 methylation in oligodendrocytes and myelin lipid composition, *Exp. Brain Res.*, **235**, 279-292, doi: 10.1007/s00221-016-4789-z.
 110. Saher, G., Brügger, B., Lappe-Siefke, C., Möbius, W., Tozawa, R., Wehr, M. C., Wieland, F., Ishibashi, S., and Nave, K. A. (2005) High cholesterol level is essential for myelin membrane growth, *Nat. Neurosci.*, **8**, 468-475, doi: 10.1038/nn1426.
 111. Saher, G., and Stumpf, S. K. (2015) Cholesterol in myelin biogenesis and hypomyelinating disorders, *Biochim. Biophys. Acta*, **1851**, 1083-1094, doi: 10.1016/j.bbalip.2015.02.010.
 112. Mathews, E. S., Mawdsley, D. J., Walker, M., Hines, J. H., Pozzoli, M., and Appel, B. (2014) Mutation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase I reveals requirements for isoprenoid and cholesterol synthesis in oligodendrocyte migration arrest, axon wrapping, and myelin gene expression, *J. Neurosci.*, **34**, 3402-3412, doi: 10.1523/JNEUROSCI.4587-13.2014.
 113. Camargo, N., Goudriaan, A., van Deijk, A. F., Otte, W. M., Brouwers, J. F., Lodder, H., Gutmann, D. H., Nave, K. A., Dijkhuizen, R. M., Mansvelder, H. D., Chrast, R., Smit, A. B., and Verheijen, M. H. G. (2017) Oligodendroglial myelination requires astrocyte-derived lipids, *PLoS Biol.*, **15**, e1002605, doi: 10.1371/journal.pbio.1002605.
 114. Yu, T., and Lieberman, A. P. (2013) Npc1 acting in neurons and glia is essential for the formation and maintenance of CNS myelin, *PLoS Genet.*, **9**, e1003462, doi: 10.1371/journal.pgen.1003462.
 115. Mathews, E. S., and Appel, B. (2016) Cholesterol biosynthesis supports myelin gene expression and axon ensheathment through modulation of P13K/Akt/mTor signaling, *J. Neurosci.*, **36**, 7628-7639, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0726-16.2016.
 116. Posse de Chaves, E., and Sipione, S. (2010) Sphingolipids and gangliosides of the nervous system in membrane function and dysfunction, *FEBS Lett.*, **584**, 1748-1759, doi: 10.1016/j.febslet.2009.12.010.
 117. Bonetto, G., and Di Scala, C. (2019) Importance of lipids for nervous system integrity: cooperation between gangliosides and sulfatides in myelin stability, *J. Neurosci.*, **39**, 6218-6220, doi: 10.1523/JNEUROSCI.0377-19.2019.
 118. Susuki, K., Baba, H., Tohyama, K., Kanai, K., Kuwabara, S., Hirata, K., Furukawa, K., Furukawa, K., Rasband, M. N., and Yuki, N. (2007) Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers, *Glia*, **55**, 746-757, doi: 10.1002/glia.20503.
 119. Ishibashi, T., Dupree, J. L., Ikenaka, K., Hirahara, Y., Honke, K., Peles, E., Popko, B., Suzuki, K., Nishino, H., and Baba, H. (2002) A myelin galactolipid, sulfatide, is essential for maintenance of ion channels on myelinated axon but not essential for initial cluster formation, *J. Neurosci.*, **22**, 6507-6514, doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-15-06507.2002.
 120. Yang, L. J., Zeller, C. B., Shaper, N. L., Kiso, M., Hasegawa, A., Shapiro, R. E., and Schnaar, R. L. (1996) Gangliosides are neuronal ligands for myelin-associated glycoprotein, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 814-818, doi: 10.1073/pnas.93.2.814.
 121. Vinson, M., Strijbos, P. J., Rowles, A., Facci, L., Moore, S. E., Simmons, D. L., and Walsh, F. S. (2001) Myelin-associated glycoprotein interacts with ganglioside GT1b. A mechanism for neurite outgrowth inhibition, *J. Biol. Chem.*, **276**, 20280-20285, doi: 10.1074/jbc.M100345200.
 122. Pronker, M., Lemstra, S., Snijder, J., Heck, A. J., Thies-Weesie, D. M., Pasterkamp, R. J., and Janssen, B. J. (2016) Structural basis of myelin-associated glycoprotein adhesion and signalling, *Nat. Commun.*, **7**, 13584, doi: 10.1038/ncomms13584.
 123. Kasahara, K., Watanabe, K., Takeuchi, K., Kaneko, H., Oohira, A., Yamamoto, T., and Sanai, Y. (2000) Involvement of gangliosides in glycosylphosphatidylinositol-anchored neuronal cell adhesion molecule TAG-1 signaling in lipid rafts, *J. Biol. Chem.*, **275**, 34701-34709, doi: 10.1074/jbc.M003163200.
 124. Loberto, N., Prioni, S., Prinetti, A., Ottico, E., Chigorno, V., Karageorgos, D., and Sonnino, S. (2003) The adhesion protein TAG-1 has a ganglioside environment in the sphingolipid-enriched membrane domains of neuronal cells in culture, *J. Neurochem.*, **85**, 224-233, doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01655.x.
 125. Hammond, T. R., Dufort, C., Dissing-Olesen, L., Giera, S., Young, A., Wysoker, A., Walker, A. J.,

- Gergits, F., Segel, M., Nemesh, J., Marsh, S. E., Saunders, A., Macosko, E., Ginhoux, F., Chen, J., Franklin, R. J. M., Piao, X., McCarroll, S. A., and Stevens, B. (2019) Single-cell RNA sequencing of microglia throughout the mouse lifespan and in the injured brain reveals complex cell-state changes, *Immunity*, **50**, 253–271.e6, doi: 10.1016/j.immuni.2018.11.004.
126. Li, Q., and Barres, B. (2018) Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease, *Nat. Rev. Immunol.*, **18**, 225–242, doi: 10.1038/nri.2017.125.
127. Loving, B. A., and Bruce, K. D. (2020) Lipid and lipoprotein metabolism in microglia, *Front. Physiol.*, **11**, 393, doi: 10.3389/fphys.2020.00393.
128. Lombardi, M., Parolisi, R., Scaroni, F., Bonfanti, E., Gualerzi, A., Gabrielli, M., Kerlero de Rosbo, N., Uccelli, A., Giussani, P., Viani, P., Garlanda, C., Abbracchio, M. P., Chaabane, L., Buffo, A., Fumagalli, M., and Verderio, C. (2019) Detrimental and protective action of microglial extracellular vesicles on myelin lesions: astrocyte involvement in remyelination failure, *Acta Neuropathol.*, **138**, 987–1012, doi: 10.1007/s00401-019-02049-1.
129. Folick, A., Koliwad, S. K., and Valdearcos, M. (2021) Microglial lipid biology in the hypothalamic regulation of metabolic homeostasis, *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **12**, 668396, doi: 10.3389/fendo.2021.668396.
130. Zhan, Y., Paolicelli, R. C., Sforzini, F., Weinhard, L., Bolasco, G., Pagani, F., Vyssotski, A. L., Bifone, A., Gozzi, A., Ragozzino, D., and Gross, C. T. (2014) Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior, *Nat. Neurosci.*, **17**, 400–406, doi: 10.1038/nn.3641.
131. Chausse, B., Kakimoto, P. A., and Kann, O. (2021) Microglia and lipids: how metabolism controls brain innate immunity, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **112**, 137–144, doi: 10.1016/j.semcdb.2020.08.001.
132. Chausse, B., Kakimoto, P. A., Caldeira-da-Silva, C. C., Chaves-Filho, A. B., Yoshinaga, M. Y., Yoshinaga, M. Y., da Silva, R. P., Miyamoto, S., and Kowalski, A. J. (2019) Distinct metabolic patterns during microglial remodeling by oleate and palmitate, *Biosci. Rep.*, **39**, BSR20190072, doi: 10.1042/BSR20190072.
133. Bohlen, C. J., Bennett, F. C., Tucker, A. F., Collins, H. Y., Mulinyawe, S. B., and Barres, B. A. (2017) Diverse requirements for microglial survival, specification, and function revealed by defined-medium cultures, *Neuron*, **94**, 759–773.e8, doi: 10.1016/j.neuron.2017.04.043.
134. Kopper, T. J., and Gensel, J. C. (2018) Myelin as an inflammatory mediator: myelin interactions with complement, macrophages, and microglia in spinal cord injury, *J. Neurosci. Res.*, **96**, 969–977, doi: 10.1002/jnr.24114.
135. Grajchen, E., Wouters, E., van de Haterd, B., Haidar, M., Hardonnière, K., Dierckx, T., Van Broeckhoven, J., Erens, C., Hendrix, S., Kerdine-Römer, S., Hendriks, J. J. A., and Bogie, J. F. J. (2020) CD36-mediated uptake of myelin debris by macrophages and microglia reduces neuroinflammation, *J. Neuroinflammation*, **17**, 224, doi: 10.1186/s12974-020-01899-x.
136. Cantuti-Castelvetri, L., Fitzner, D., Bosch-Queralt, M., Weil, M.-T., Su, M., and Sen, P. (2018) Defective cholesterol clearance limits remyelination in the aged central nervous system, *Science*, **359**, 684, doi: 10.1126/science.aan4183.
137. Berghoff, S. A., Spieth, L., Sun, T., Hosang, L., Schlaphoff, L., Depp, C., Düking, T., Winchenbach, J., Neuber, J., Ewers, D., Scholz, P., van der Meer, F., Cantuti-Castelvetri, L., Sasmita, A. O., Meschkat, M., Ruhwedel, T., Möbius, W., Sankowski, R., Prinz, M., Huitinga, I., Sereda, M. W., Odoardi, F., Ischebeck, T., Simons, M., Stadelmann-Nessler, C., Edgar, J. M., Nave, K. A., and Saher, G. (2021) Microglia facilitate repair of demyelinated lesions via post-squalene sterol synthesis, *Nat. Neurosci.*, **24**, 47–60, doi: 10.1038/s41593-020-00757-6.
138. Leyrolle, Q., Layé, S., and Nadjar, A. (2019) Direct and indirect effects of lipids on microglia function, *Neurosci. Lett.*, **708**, 134348, doi: 10.1016/j.neulet.2019.134348.

THE ROLE OF LIPID IN THE REGULATION OF NEUROGLIAL INTERACTIONS

Review

O. V. Galkina^{1*}, O. V. Vetrovoy^{1,2}, I. E. Krasovskaya¹, and N. D. Eschenko¹

¹ Biochemistry Department, Faculty of Biology, Saint-Petersburg State University, 199034 St. Petersburg, Russia; e-mail: o.v.galkina@spbu.ru

² Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034 St. Petersburg, Russia

Lipids are an extremely heterogeneous group of compounds, resulting in a wide variety of biological functions they perform. The traditional view of lipids as important structural components of the cell and compounds playing a trophic role is currently being supplemented by information on the possible participation of lipids in signaling, not only intracellular, but also intercellular. The review article discusses current data on the role of lipids and their metabolites formed in glial cells (astrocytes, oligodendrocytes, microglia) in the communication of these cells with neurons. In addition to the metabolic transformations of lipids in each type of glial cells, special attention is paid to the lipid signal molecules (phosphatidic acid, arachidonic acid and its metabolites, cholesterol, etc.) and the possibility of their participation in the implementation of the synaptic plasticity, as well as in other possible mechanisms associated with the realization of the neuroplasticity. The generalization of these new data can significantly expand knowledge about the regulatory functions of lipids in neuroglial relationships.

Keywords: central nervous system, brain, synaptic plasticity, neurons, astrocytes, oligodendrocytes, microglia, neuronal-glial interactions, lipids, lipid metabolism