The Role of Astrocytes in the Regulation of Synaptic Function and Neurotransmission: From Physiology to Neurological Disorders

Hamid Reza Moradi[1*], Sohrab Heydarian[2], Sahar Abdollahinezhad[1]

[1]Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
[2]Department of Veterinary, Agriculture Faculty, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

Article Info:

Received: **5 May 2026** ***Revised:*** **6 Aug 2026** ***Accepted*****: 12 Sep 2026**

ABSTRACT

Introduction: Astrocytes, the most abundant glial cells in the central nervous system, are no longer regarded as supportive elements but are increasingly recognized as active regulators of synaptic function and neurotransmission. Accumulating evidence highlights their crucial role in maintaining synaptic homeostasis and modulating neural circuits through their involvement in tripartite synapses and dynamic interactions with neurons. Astrocytes regulate extracellular levels of key neurotransmitters, such as glutamate and GABA, via high-affinity transporters, thereby preventing excitotoxicity and ensuring efficient synaptic signaling. The glutamate–glutamine cycle represents a fundamental metabolic cooperation between astrocytes and neurons, essential for sustaining neurotransmitter pools. Moreover, astrocytes influence synaptic plasticity through calcium-dependent release of gliotransmitters, including ATP, D-serine, and glutamate, which modulate long-term potentiation and long-term depression of synaptic transmission. In addition, astrocytes contribute to brain homeostasis by regulating ion balance, pH, energy metabolism, and neurovascular coupling. Under pathological conditions, reactive astrocytes may exert either neuroprotective or neurotoxic effects, significantly impacting synaptic integrity and neuronal survival. ***Conclusion:*** This review provides a comprehensive overview of the multifaceted roles of astrocytes in synaptic function and neurotransmission, highlighting their importance as potential therapeutic targets in neurological disorders.

Keywords:

1. Neuroglia
2. Neurotransmitter Agents
3. Neuronal Plasticity

***Corresponding Author:** Hamid Reza Moradi

Email: *hr.moradi@shirazu.ac.ir*

Uncorrected Proof

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

نقش آستروسیت‌ها در تنظیم عملکرد سیناپسی و انتقال عصبی: از فیزیولوژی تا اختلالات نورولوژی

حمید رضا مرادی[1*]، سهراب حیدریان[2]، سحر عبداللهی نژاد[1]

[1]گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
[2]گروه دامپزشکی، دانشکده کشاورزی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۵ اردیبهشت ۱۴۰۵ **اصلاحیه:** ۱۵ مرداد ۱۴۰۵ **پذیرش:** ۲۱ شهریور ۱۴۰۵

چـــــکیده

مقدمـــه: آســتروسیت‌ها به‌عنــوان فراوان‌تریــن ســلول‌های گلیــال در سیســتم عصــبی مرکــزی، دیگــر صرفــاً به‌عنــوان عناصــر پشــتیبان در نظــر گرفتــه نمی‌شــوند، بلکــه به‌طــور گســترده‌ای به‌عنــوان تنظیم‌کننده‌هــای فعــال عملکــرد سیناپــسی و انتقــال عصــبی شــناخته می‌شــوند. شــواهد فزاینــده نشــان می‌دهــد کــه آســتروسیت‌ها از طریــق مشــارکت در سیناپس‌هــای ســه‌گانه و برقــراری تعــاملات پویــا بــا نورون‌هــا، نقــش اســاسی در حفــظ هومئوســتاز سیناپــسی و تعدیــل مدارهــای عصــبی ایفــا می‌کننــد. آســتروسیت‌ها بــا اســتفاده از ناقل‌هــای بــا میــل ترکیــبی بــالا، ســطوح خارج‌ســلولی انتقال‌دهنده‌هــای عصــبی مهــمی ماننــد گلوتامــات و GABA را تنظیــم کــرده و از بــروز ســمیت تحریــکی جلوگیــری می‌کننــد و بدیــن ترتیــب، بــه حفــظ انتقــال مؤثــر پیام‌هــای سیناپــسی کمــک می‌نماینــد. چرخــه گلوتامات–گلوتامیــن نیــز به‌عنــوان یــک همــکاری متابولیــکی بنیــادی میــان آســتروسیت‌ها و نورون‌هــا، بــرای حفــظ ذخایــر انتقال‌دهنده‌هــای عصــبی ضــروری اســت. افــزون بــر ایــن، آســتروسیت‌ها از طریــق آزادســازی وابســته بــه کلسیــم گلیوترانســمیترهایی از جملــه ATP، D-ســرین و گلوتامــات، بــر انعطاف‌پذیــری سیناپــسی تأثیــر می‌گذارنــد و در تنظیــم تقویــت طولانی‌مــدت و تضعیــف طولانی‌مــدت انتقــال سیناپــسی مشــارکت دارنــد. همچنیــن، آســتروسیت‌ها بــا تنظیــم تعــادل یــونی، PH، متابولیســم انــرژی و اتصــال عصبی–عــروقی، در حفــظ هومئوســتاز مغــز نقــش دارنــد. در شــرایط پاتولوژیــک، آســتروسیت‌های واکنــشی ممکــن اســت اثــرات نورومحافظــتی یــا نوروتوکسیــک داشــته باشــند و از ایــن طریــق، بــر یکپارچــگی سیناپــسی و بقــای نورون‌هــا تأثیــر قابل‌توجــهی بگذارنــد. **نتیجه‌گیــری:** ایــن مقالــه مــروری، بــررسی جامــع بــر نقش‌هــای چندوجــهی آســتروسیت‌ها در عملکــرد سیناپــسی و انتقــال عصــبی ارائــه می‌دهــد و اهمیــت ایــن ســلول‌ها را به‌عنــوان اهــداف درمــانی بالقــوه در اخــتلالات نورولــوژی برجســته می‌ســازد.

واژه‌های کلیدی:
۱- نوروگلیال
۲- عوامل انتقال‌دهنده عصبی
۳- پلاستیسیته نورونی

***نویسنده مسئول:** حمید رضا مرادی

پست الکترونیک: *hr.moradi@shirazu.ac.ir*

Uncorrected Proof

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

مقدمه

سیستم عصبی مرکزی (CNS[1]) از شبکه‌ای پیچیده از نورون‌ها و سلول‌های گلیال تشکیل شده است که به‌صورت هماهنگ در پردازش، انتقال و ذخیره اطلاعات نقش دارند. در حالی که نورون‌ها به‌طور سنتی به‌عنوان عناصر اصلی انتقال سیگنال‌های عصبی شناخته می‌شدند، مطالعات چند دهه اخیر نشان داده‌اند که سلول‌های گلیال، به‌ویژه آستروسیت‌ها، نقش‌های بسیار فراتر از پشتیبانی ساختاری و متابولیکی ایفا می‌کنند. آستروسیت‌ها که فراوان‌ترین نوع سلول‌های گلیال در مغز هستند، با دارا بودن ساختار پیچیده و ارتباط گسترده با سیناپس‌ها، عروق خونی و سایر سلول‌های عصبی، به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های فعال در عملکرد سیناپسی و هومئوستاز مغزی مطرح شده‌اند (۲، ۱). پیشرفت‌های تکنیکی در حوزه‌های تصویربرداری، الکتروفیزیولوژی و زیست‌شناسی مولکولی، دیدگاه کلاسیک نسبت به آستروسیت‌ها را دگرگون کرده و نشان داده‌اند که این سلول‌ها در قالب مفهومی به نام سیناپس سه‌گانه[2] به‌طور مستقیم در انتقال سیناپسی مشارکت دارند (۳). در این چارچوب، آستروسیت‌ها نه‌تنها به سیگنال‌های نورونی پاسخ می‌دهند، بلکه از طریق آزادسازی گلیوترانسمیترها[3]، تنظیم غلظت انتقال‌دهنده‌های عصبی و تعدیل ریزمحیط سیناپسی، بر قدرت و کارایی انتقال سیناپسی اثر می‌گذارند. این تعاملات پویا، آستروسیت‌ها را به عناصر کلیدی در تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپسی، یادگیری و حافظه تبدیل کرده است (۶-۴).

از سوی دیگر، آستروسیت‌ها نقش اساسی در حفظ هومئوستاز مغزی دارند. آن‌ها با تنظیم یون‌های خارج‌سلولی، به‌ویژه پتاسیم، کنترل PH، تأمین متابولیت‌های انرژی مانند لاکتات، و مشارکت در اتصال عصبی–عروقی، شرایط بهینه برای فعالیت نورونی را فراهم می‌کنند (۷، ۱). علاوه بر این، چرخه گلوتامات–گلوتامین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مسیرهای متابولیک بین نورون‌ها و آستروسیت‌ها، تضمین‌کننده تداوم انتقال سیناپسی و جلوگیری از سمیت تحریکی است (۸). اهمیت عملکردی آستروسیت‌ها در شرایط پاتولوژیک نیز به‌خوبی آشکار شده است. در پاسخ به آسیب یا بیماری، آستروسیت‌ها دچار تغییرات فنوتیپی موسوم به آستروگلیوز[4] می‌شوند که می‌تواند بسته به شرایط، اثرات محافظتی یا مخرب بر بافت عصبی داشته باشد (۱۰، ۹). اختلال در عملکرد آستروسیت‌ها در طیف وسیعی از بیماری‌های عصبی، از جمله بیماری‌های نورودژنراتیو، اختلالات روانپزشکی و آسیب‌های مغزی، نقش کلیدی دارد.

با توجه به این شواهد، هدف از این مقاله مروری، بررسی جامع و یکپارچه نقش‌های چندبعدی آستروسیت‌ها در تنظیم عملکرد سیناپسی و انتقال عصبی است. در این راستا، ابتدا به نقش آستروسیت‌ها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های پویا پرداخته شده، سپس مشارکت آن‌ها در سیناپس‌های سه‌گانه، هومئوستاز انتقال‌دهنده‌های عصبی، انعطاف‌پذیری سیناپسی، و حفظ هومئوستاز مغزی مورد بررسی قرار می‌گیرد. در نهایت، نقش این سلول‌ها در سلامت و بیماری و پتانسیل آن‌ها به‌عنوان اهداف درمانی نوین مورد بحث قرار خواهد گرفت.

آستروسیت‌ها به عنوان تنظیم‌کننده‌های پویای عملکرد سیناپسی و انتقال عصبی

سلول‌های گلیال حدود ۳۳ تا ۶۶ درصد از توده مغز را تشکیل می‌دهند و در CNS بالغ به سه دسته اصلی شامل آستروسیت‌ها، الیگودندروسیت‌ها و میکروگلیا تقسیم می‌شوند که هر یک وظایف تخصصی متمایزی دارند. در این میان، آستروسیت‌ها به‌عنوان فراوان‌ترین نوع سلول‌های گلیال، نقش محوری در تنظیم عملکرد سیناپسی و انتقال عصبی ایفا می‌کنند (۱۱). در طی تکامل مغز، آستروسیت‌ها پس از نورون‌ها و عمدتاً از گلیای شعاعی ناحیه بطنی و نیز از طریق تقسیم موضعی پیش‌سازهای آستروسیتی در لایه‌های قشری منشأ می‌گیرند (۱۲). از نظر مورفولوژیک، آستروسیت‌ها دارای ساختاری بسیار شاخه‌دار با زوائد ظریف و گسترده‌ای هستند که با سیناپس‌ها تماس نزدیک برقرار می‌کنند. هر آستروسیت پروتوپلاسمی در ماده خاکستری شامل جسم سلولی، چندین شاخه اصلی، پایانه‌های عروقی[5] و شبکه‌ای از زوائد پری‌سیناپسی است که امکان تعامل مستقیم با اجزای سیناپسی را فراهم می‌سازد (۲، ۷). این سازمان‌دهی ساختاری پیچیده به آستروسیت‌ها اجازه می‌دهد تا تعداد زیادی از سیناپس‌ها را به‌طور همزمان پوشش داده و ریزمحیط سیناپسی را به‌طور دقیق تنظیم کنند. به همین دلیل، آستروسیت‌ها دیگر صرفاً به‌عنوان عناصر پشتیبان در نظر گرفته نمی‌شوند، بلکه به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های فعال و پویا در سیگنال‌دهی عصبی و هومئوستاز مغزی شناخته می‌شوند (۱۴، ۱۳).

آستروسیت‌ها از طریق آزادسازی گلیوترانسمیترهایی نظیر گلوتامات، GABA، ATP، آدنوزین، لاکتات و D-سرین[6]، به‌طور مستقیم در تنظیم انتقال سیناپسی مشارکت دارند. این سلول‌ها همچنین با تنظیم غلظت یون‌ها، به‌ویژه پتاسیم، کنترل PH، و تأمین متابولیت‌هایی مانند لاکتات، نقش اساسی در حفظ هومئوستاز محیط خارج‌سلولی ایفا می‌کنند. علاوه بر این، آستروسیت‌ها در پاسخ‌های ایمنی مغز از طریق

[1] Central nervous system
[2] Tripartite synapse
[3] Gliotransmitters
[4] Astrogliosis
[5] End feet
[6] D-serine

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

تعدیل سیتوکین‌ها و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS[7]) مشارکت دارند (۸). در شرایط پاتولوژیک، آستروسیت‌ها وارد حالت واکنش‌پذیر[8] می‌شوند که می‌تواند پیامدهای دوگانه‌ای داشته باشد؛ از یک سو اثرات محافظتی و از سوی دیگر تشدید آسیب عصبی از طریق اختلال در تنظیم گلیوترانسمیترها و عملکرد متابولیک (۱۵). از منظر عملکردی، آستروسیت‌ها بخش جدایی‌ناپذیر سیناپس‌های شیمیایی محسوب می‌شوند و در فرآیندهایی مانند سیناپتوژنز، پیرایش سیناپسی[9] و تنظیم قدرت سیناپسی نقش دارند . شواهد نشان می‌دهد که کارایی انتقال سیناپسی نه‌تنها به اجزای پیش و پس‌سیناپسی، بلکه به محیط پیرامونی سیناپس که به‌طور عمده توسط آستروسیت‌ها تنظیم می‌شود، وابسته است (۱۶) یکی از ویژگی‌های کلیدی آستروسیت‌ها، سیگنال‌دهی وابسته به کلسیم است که به‌عنوان مکانیسم اصلی ارتباط آن‌ها با نورون‌ها و سایر سلول‌های گلیال عمل می‌کند (۱۷). این سیگنال‌ها امکان هماهنگی فعالیت چندین سیناپس را به‌صورت همزمان فراهم کرده و نقش مهمی در نورومدولاسیون و تنظیم شبکه‌های عصبی دارند. در این راستا، مفهوم سیناپس سه‌گانه مطرح شده است که در آن آستروسیت‌ها به‌عنوان جزء سوم فعال در کنار نورون‌های پیش و پس‌سیناپسی عمل می‌کنند (۳). مطالعات نشان داده‌اند که زوائد آستروسیتی می‌توانند تا حدود ۶۰ درصد از محیط سیناپسی را در بر گیرند، که این امر نشان‌دهنده ظرفیت بالای آن‌ها در کنترل ریزمحیط سیناپسی است (۱۸، ۷). برخلاف دیدگاه سنتی که سلول‌های گلیال را عناصر غیرفعال تلقی می‌کرد، شواهد فزاینده حاکی از آن است که آستروسیت‌ها به‌طور فعال در توسعه سیناپس، انتقال سیناپسی و تنظیم تحریک‌پذیری نورونی نقش دارند (۲۰، ۱۹). در مجموع، آستروسیت‌ها به‌واسطه تعاملات گسترده با نورون‌ها، عروق خونی و سایر سلول‌های گلیال، به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی عملکرد سیناپسی و یکپارچگی شبکه‌های عصبی شناخته می‌شوند. این ویژگی‌ها آن‌ها را به یکی از عناصر اساسی در درک فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی مغز تبدیل کرده است.

سیناپس‌های سه‌گانه: نقش آستروسیت‌ها در انتقال و انعطاف‌پذیری سیناپسی

اصطلاح سیناپس سه‌گانه به مفهومی در فیزیولوژی سیناپسی اشاره دارد که بر اساس آن، آستروسیت‌ها به‌عنوان جزء سوم فعال در کنار نورون‌های پیش و پس‌سیناپسی در انتقال اطلاعات نقش دارند. این مفهوم بر وجود ارتباطی پویا و دوطرفه میان نورون‌ها و آستروسیت‌ها تأکید دارد؛ به‌گونه‌ای که آستروسیت‌ها نه‌تنها به فعالیت سیناپسی پاسخ می‌دهند، بلکه با تعدیل آن، در تنظیم انتقال عصبی مشارکت می‌کنند (۲۱). از نظر ساختاری، سیناپس‌های سه‌گانه از سه مؤلفه اصلی شامل پایانه پیش‌سیناپسی، غشای پس‌سیناپسی و زوائد پری‌سیناپسی آستروسیتی[10] تشکیل شده‌اند (۲۲). آستروسیت‌های پروتوپلاسمی در ماده خاکستری دارای هزاران زائده ظریف هستند که تماس نزدیکی با سیناپس‌ها برقرار کرده و بستر آناتومیکی لازم برای این تعاملات را فراهم می‌کنند (۲۳). مطالعات میکروسکوپ الکترونی نیز حضور این ساختارها را تأیید کرده و نشان داده‌اند که زوائد آستروسیتی می‌توانند بخش قابل‌توجهی از محیط سیناپسی را احاطه کنند. تکامل ساختارهای آستروسیتی پس از تولد به‌صورت مرحله‌ای رخ می‌دهد. در ابتدا، زوائد آستروسیتی به‌صورت همپوشان سازمان یافته و سپس به‌تدریج با ایجاد قلمروهای مستقل، فرآیندی موسوم astrocytic tiling را شکل می‌دهند که احتمالاً از طریق مهار تماسی بین سلول‌های مجاور تنظیم می‌شود. این سازمان‌دهی فضایی امکان کنترل دقیق ریزمحیط سیناپسی را فراهم می‌سازد (۲۴).

از نظر عملکردی، آستروسیت‌ها قادر به حس‌کردن فعالیت نورونی و پاسخ به آن از طریق سیگنال‌دهی وابسته به کلسیم هستند. افزایش کلسیم داخل‌سلولی در آستروسیت‌ها منجر به آزادسازی گلیوترانسمیترهایی نظیر ATP، گلوتامات، GABA و D-سرین می‌شود که به نوبه خود انتقال و قدرت سیناپسی را تعدیل می‌کنند (۲۶، ۲۵). این فرآیند که به‌عنوان "گلیوترانسمیسیون" شناخته می‌شود، نشان‌دهنده نقش فعال آستروسیت‌ها در تنظیم شبکه‌های عصبی است. شواهد نشان می‌دهد که آزادسازی گلیوترانسمیترها در آستروسیت‌ها از طریق مکانیسم‌های وابسته به کلسیم و با مشارکت سیستم اگزوسیتوزی مشابه نورون‌ها انجام می‌شود. این مواد در وزیکول‌های شبه‌سیناپسی[11] ذخیره شده و از طریق مسیرهای وابسته به کمپلکس SNARE و پروتئین‌هایی مانند VAMP2 و VAMP3 آزاد می‌شوند (۲۷). همچنین، آستروسیت‌ها نقش کلیدی در تنظیم غلظت انتقال‌دهنده‌های عصبی در فضای خارج‌سلولی دارند. به‌ویژه، برداشت سریع گلوتامات از شکاف سیناپسی برای جلوگیری از انتشار غیر اختصاصی سیگنال و پیشگیری از اگزیتوتوکسیسیتی ضروری است (۱۴). این تنظیم دقیق به حفظ اختصاصیت و کارایی انتقال سیناپسی کمک می‌کند. علاوه بر این، آستروسیت‌ها در پایداری و سازمان‌دهی سیناپس‌ها نقش دارند. مطالعات نشان داده‌اند که زوائد آستروسیتی تمایل بیشتری به برقراری تماس با خارهای دندریتیک بزرگ‌تر دارند، که این امر بیانگر نقش

[7] Reactive oxygen species
[8] Reactive astrocytes
[9] Pruning
[10] Perisynaptic Astrocytic Processes
[11] Synaptic-like microvesicles

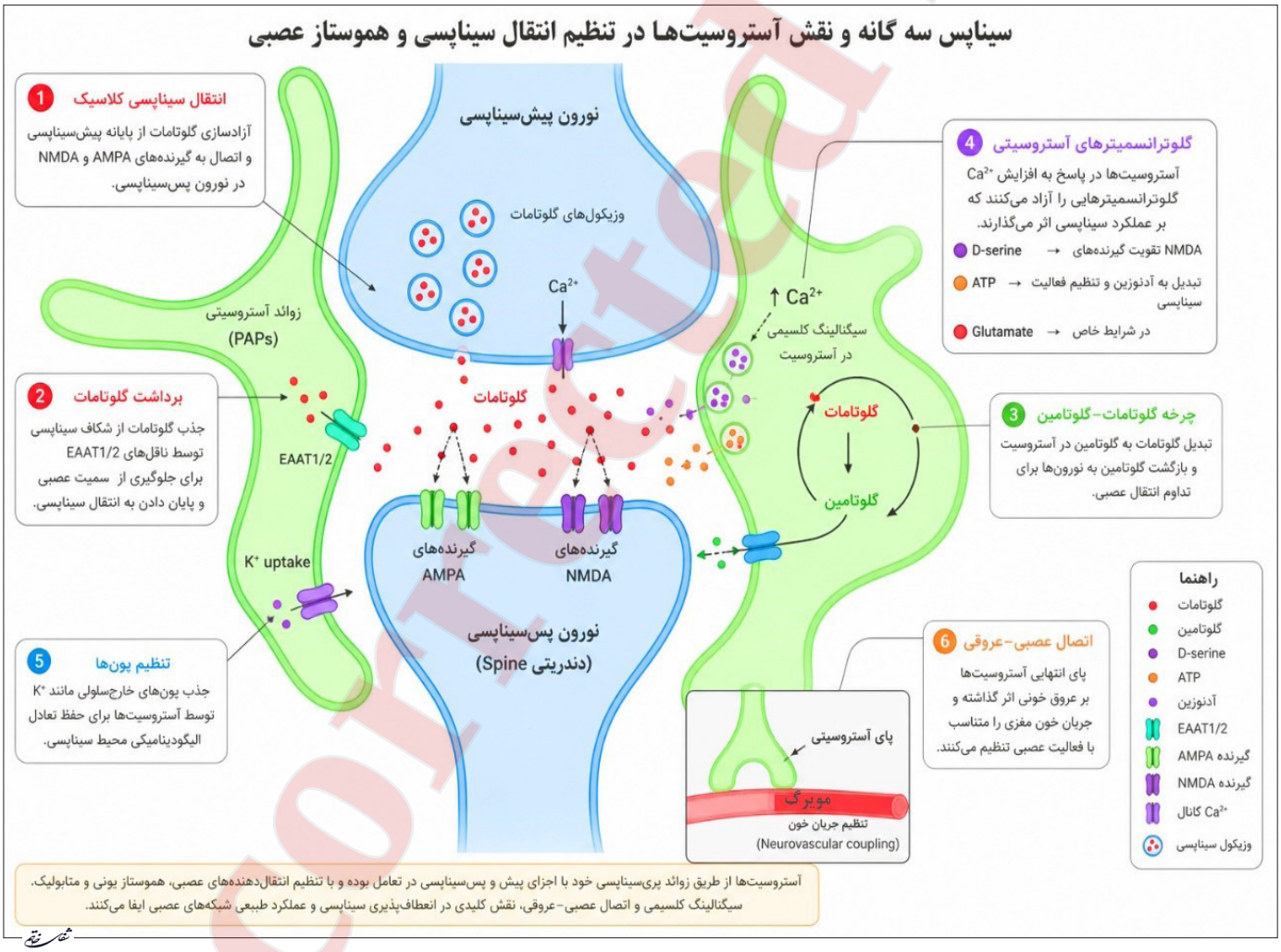
[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

آن‌ها در تقویت و تثبیت سیناپس‌های فعال است (۲۱)

فراتر از نقش‌های کلاسیک، آستروسیت‌ها در فرآیندهایی مانند ترشح اجزای ماتریکس خارج‌سلولی، فاگوسیتوز عناصر سیناپسی و حفظ هموئوستاز ریزمحیطی نیز مشارکت دارند که همگی در بازآرایی و پالایش مدارهای عصبی اهمیت دارند (۲۸). در مجموع، مفهوم سیناپس سه‌گانه نشان‌دهنده تغییر پارادایم در درک عملکرد مغز است؛ به‌طوری‌که فعالیت مغزی نه صرفاً حاصل عملکرد نورون‌ها، بلکه نتیجه تعامل هماهنگ میان نورون‌ها و سلول‌های گلیال، به‌ویژه آستروسیت‌ها، تلقی می‌شود. این دیدگاه، آستروسیت‌ها را به‌عنوان عناصر کلیدی در پردازش، انتقال و حتی ذخیره‌سازی اطلاعات در سیستم عصبی مطرح می‌سازد (تصویر ۱).

هموئوستاز انتقال‌دهنده‌های عصبی: چرخه گلوتامات–گلوتامین و فراتر از آن

آستروسیت‌ها که پیش‌تر به‌عنوان سلول‌های صرفاً پشتیبان در CNS شناخته می‌شدند، امروزه به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی هموئوستاز سیناپسی و سیگنال‌دهی عصبی مطرح هستند. این سلول‌ها با مشارکت فعال در انتقال سیناپسی و تنظیم ریزمحیط خارج‌سلولی، نقش اساسی در حفظ تعادل بین تحریک و مهار عصبی ایفا می‌کنند (۲۶). یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های دخیل در این فرآیند، "چرخه گلوتامات–گلوتامین[12]" است که یک ارتباط متابولیکی نزدیک بین نورون‌ها و آستروسیت‌ها را برقرار می‌سازد. در این چرخه، گلوتامات آزادشده از پایانه‌های پیش‌سیناپسی پس از



تصویر ۱- نمای شماتیک از "سیناپس سه‌گانه" که در آن آستروسیت‌ها به‌عنوان جزء سوم فعال در کنار عناصر پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی، در تنظیم انتقال سیناپسی و هموئوستاز عصبی مشارکت دارند. در این ساختار، گلوتامات آزادشده از پایانه پیش‌سیناپسی به گیرنده‌های AMPA و NMDA در نورون پس‌سیناپسی متصل شده و انتقال تحریکی را القا می‌کند. آستروسیت‌ها از طریق ناقل‌های با میل ترکیبی بالا (EAAT1/2) گلوتامات را از شکاف سیناپسی برداشت کرده و با تبدیل آن به گلوتامین، در چرخه گلوتامات–گلوتامین نقش اساسی در بازیافت انتقال‌دهنده‌های عصبی ایفا می‌کنند. افزایش کلسیم درون‌سلولی در آستروسیت‌ها منجر به آزادسازی گلیوترانسمیترهایی نظیر D-سرین، ATP و در برخی شرایط گلوتامات می‌شود که از طریق اثر بر گیرنده‌های سیناپسی، قدرت و کارایی انتقال سیناپسی را تعدیل می‌کنند. همچنین آستروسیت‌ها با تنظیم یون‌های خارج‌سلولی، به‌ویژه برداشت K^+، در حفظ تعادل الکتروفیزیولوژیک محیط سیناپسی نقش دارند. علاوه بر این، پایانه‌های عروقی آستروسیت‌ها با برقراری ارتباط با مویرگ‌ها، در تنظیم جریان خون مغزی از طریق مکانیسم اتصال عصبی–عروقی مشارکت می‌کنند. در مجموع، این تعاملات نشان‌دهنده نقش چندبعدی آستروسیت‌ها در یکپارچه‌سازی سیگنال‌های عصبی، متابولیکی و عروقی در سیستم عصبی مرکزی است.

[12] Glutamate–Glutamine Cycle

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

انجام عملکرد خود، عمدتاً توسط آستروسیت‌ها از فضای خارج‌سلولی برداشت می‌شود (تصویر ۱). این برداشت سریع برای جلوگیری از انتشار غیراختصاصی سیگنال و پیشگیری از اگزیتوتوکسیسیتی ضروری است (۲۹). در آستروسیت‌ها، گلوتامات به‌وسیله آنزیم گلوتامین سنتتاز به گلوتامین تبدیل می‌شود؛ مولکولی غیرنورواکتیو که از طریق ناقل‌های اختصاصی به نورون‌ها بازگردانده می‌شود. در نورون‌ها، گلوتامین توسط آنزیم گلوتامیناز مجدداً به گلوتامات تبدیل شده و برای بارگذاری در وزیکول‌های سیناپسی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این چرخه نه‌تنها برای حفظ ذخایر انتقال‌دهنده‌های عصبی ضروری است، بلکه برای تداوم انتقال سیناپسی نیز اهمیت حیاتی دارد. نورون‌ها به‌دلیل محدودیت‌های متابولیکی، توانایی کافی برای سنتز de novo گلوتامات و GABA از گلوکز را ندارند و بنابراین به آستروسیت‌ها به‌عنوان منبع تأمین پیش‌سازهای این انتقال‌دهنده‌ها وابسته هستند (۳۰). در مقابل، آستروسیت‌ها با بهره‌گیری از مسیرهای آناپلروتیک، به‌ویژه از طریق آنزیم پیرووات کربوکسیلاز، قادر به تأمین پیش‌سازهای چرخه اسید تری‌کربوکسیلیک (TCA)[13] و در نتیجه تولید گلوتامین هستند. کارایی این چرخه به‌شدت وابسته به عملکرد ناقل‌های با میل ترکیبی بالا برای گلوتامات است (۳۱). پنج ناقل اصلی شامل GLAST EAAT1، EAAT2، GLT-1 EAAC1، EAAT3، EAAT4 و EAAT5 شناسایی شده‌اند که در این میان، EAAT1 و EAAT2 عمدتاً در آستروسیت‌ها بیان می‌شوند و نقش اصلی در پاکسازی گلوتامات سیناپسی را بر عهده دارند. EAAT2 به‌ویژه در قشر مغز و هیپوکامپ غالب است، در حالی که EAAT1 در آستروسیت‌های برگمن مخچه بیان بالاتری دارد (۳۲).

مطالعات نشان می‌دهند که آستروسیت‌ها قادرند تا حدود ۹۰ درصد گلوتامات آزادشده در فضای خارج‌سلولی را جذب کنند، که این امر نقش آن‌ها را در جلوگیری از سمیت تحریکی و حفظ دقت انتقال سیناپسی برجسته می‌سازد (۳۳). علاوه بر گلوتامات، چرخه مشابهی برای GABA نیز وجود دارد که به حفظ تعادل بین سیگنال‌های تحریکی و مهاری کمک می‌کند (۲۹). از منظر متابولیکی، چرخه گلوتامات–گلوتامین ارتباط نزدیکی با متابولیسم انرژی مغز دارد. گلوکز به‌عنوان سوبسترای اصلی انرژی، از طریق گلیکولیز به پیرووات تبدیل شده و وارد چرخه TCA می‌شود. گلوتامات نیز از واسطه این چرخه، یعنی ۲-اکسوگلوتارات، تولید می‌شود و بدین ترتیب پلی میان متابولیسم انرژی و انتقال عصبی برقرار می‌گردد. اختلال در هر یک از اجزای این چرخه می‌تواند پیامدهای پاتولوژیک قابل‌توجهی داشته باشد. کاهش عملکرد ناقل‌های گلوتامات یا نقص در فعالیت گلوتامین سنتتاز منجر به تجمع گلوتامات در فضای خارج‌سلولی و افزایش خطر اگزیتوتوکسیسیتی می‌شود. همچنین، اختلال در متابولیسم گلوکز و تولید لاکتات در آستروسیت‌ها می‌تواند تأمین انرژی نورون‌ها را مختل کرده و بر تحریک‌پذیری عصبی تأثیر بگذارد (۳۴).

علاوه بر نقش‌های متابولیکی، آستروسیت‌ها از طریق بیان گیرنده‌های گلوتاماترژیک، از جمله گیرنده‌های متابوتروپیک (mGluRs) و یونوتروپیک مانند AMPA و NMDA، قادر به حس‌کردن سیگنال‌های سیناپسی و مشارکت در تنظیم انعطاف‌پذیری عصبی هستند. این ویژگی‌ها نشان می‌دهد که آستروسیت‌ها نه‌تنها در خاتمه سیگنال، بلکه در پردازش و تعدیل آن نیز نقش دارند (۳۵). در مجموع، چرخه گلوتامات–گلوتامین به‌عنوان یک محور مرکزی در هومئوستاز انتقال‌دهنده‌های عصبی، نمونه‌ای بارز از همکاری متابولیکی نورون–آستروسیت است. این تعامل پیچیده نه‌تنها برای حفظ عملکرد طبیعی سیناپس‌ها ضروری است، بلکه اختلال در آن می‌تواند زمینه‌ساز بسیاری از بیماری‌های عصبی و نورودژنراتیو باشد.

آستروسیت‌ها و انعطاف‌پذیری سیناپسی: نقش گلیوترانسمیترها در یادگیری و حافظه

آستروسیت‌ها از طریق آزادسازی گلیوترانسمیترها، سیگنال‌دهی وابسته به کلسیم و تعاملات شبکه‌ای، نقش مهمی در تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپسی و فرآیندهای شناختی ایفا می‌کنند. اختلال در عملکرد این سلول‌ها با بروز بیماری‌هایی نظیر آلزایمر و افسردگی مرتبط دانسته شده است (۳۶). انعطاف‌پذیری سیناپسی، به‌عنوان توانایی سیناپس‌ها در تغییر قدرت و کارایی در پاسخ به فعالیت عصبی، زیربنای مولکولی یادگیری و حافظه محسوب می‌شود. در این میان، هیپوکامپ به‌عنوان یکی از مهم‌ترین ساختارهای مغزی در پردازش و تثبیت حافظه، به‌دلیل ظرفیت بالای خود در بروز تغییرات انعطاف‌پذیری سیناپسی، مورد توجه ویژه قرار گرفته است (۲۱). این تغییرات شامل تقویت یا تضعیف اتصالات سیناپسی و بازآرایی مدارهای عصبی در پاسخ به تجربه‌های محیطی است. در چارچوب مفهوم سیناپس سه‌گانه، آستروسیت‌ها به‌عنوان منبع فعال سیگنال‌های تنظیمی، در کنار نورون‌های پیش و پس‌سیناپسی، در تعیین قدرت سیناپسی مشارکت دارند. این سلول‌ها با پوشش همزمان چندین سیناپس، قادرند به‌صورت هماهنگ فعالیت شبکه‌ای را تعدیل کنند (۳۷). یکی از مکانیسم‌های کلیدی انعطاف‌پذیری سیناپسی، تنظیم تعداد و عملکرد گیرنده‌های AMPA در غشای پس‌سیناپسی است. شواهد نشان می‌دهد که آستروسیت‌ها از طریق ترشح گلیوترانسمیترهایی مانند D-سرین، ATP و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α)، بر تراکم و پویایی این گیرنده‌ها تأثیر

[13] Tricarboxylic acid cycle

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

Uncorrected Proof

می‌گذارند. برای مثال، D-سرین به‌عنوان کوآگونیست گیرنده‌های NMDA، نقش حیاتی در القای تقویت طولانی‌مدت (LTP)[14] ایفا می‌کند، در حالی که ATP و مشتقات آن می‌توانند از طریق مسیرهای پورینرژیک، تنظیم‌کننده تضعیف طولانی‌مدت (LTD)[15] باشند (۱۳). علاوه بر این، افزایش‌های گذرای کلسیم داخل‌سلولی در آستروسیت‌ها، که در پاسخ به فعالیت نورونی رخ می‌دهد، محرک اصلی آزادسازی گلیوترانسمیترها است. این سیگنال‌های کلسیمی می‌توانند به‌صورت موضعی یا گسترده در شبکه آستروسیتی انتشار یابند و در نتیجه، هماهنگی فعالیت سیناپسی در مقیاس شبکه‌ای را تسهیل کنند. چنین ویژگی‌ای به آستروسیت‌ها امکان می‌دهد تا به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های فضایی–زمانی انعطاف‌پذیری سیناپسی عمل کنند (۱۷).

گلیوترانسمیترهای مرتبط با LTP

D-سرین: یادگیری و حافظه در سطح سلولی عمدتاً به انعطاف‌پذیری سیناپسی وابسته هستند، به‌ویژه تقویت طولانی‌مدت (LTP) که به افزایش پایدار قدرت سیناپسی در پاسخ به فعالیت گفته می‌شود. در این میان، D-سرین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین گلیوترانسمیترهای مشتق از آستروسیت‌ها، نقش کلیدی در تنظیم انعطاف‌پذیری وابسته به گیرنده‌های NMDA ایفا می‌کند. D-سرین به‌عنوان کوآگونیست در محل اتصال گلیسین گیرنده‌های NMDA عمل کرده و برای فعال‌سازی کامل این گیرنده‌ها ضروری است (۳۸). آستروسیت‌ها از طریق آزادسازی وابسته به کلسیم D-سرین، دسترسی این کوآگونیست را در فضای سیناپسی تنظیم می‌کنند و بدین ترتیب، آستانه القای LTP را کنترل می‌نمایند. مهار سیگنال‌دهی کلسیمی یا ترشح D-سرین در آستروسیت‌ها منجر به اختلال در LTP می‌شود، در حالی که این اثر با تجویز D-سرین اگزوژن قابل جبران است (۳۹). علاوه بر این، D-سرین در تنظیم ساختار سیناپسی نیز نقش دارد. مطالعات نشان داده‌اند که آستروسیت‌ها با ترشح این مولکول، بلوغ خارهای دندریتیک و یکپارچه‌سازی نورون‌های تازه‌متولدشده در هیپوکامپ را تسهیل می‌کنند. مهار ترشح وزیکولی آستروسیتی منجر به کاهش تراکم خارهای دندریتیک می‌شود، که نشان‌دهنده نقش مستقیم آستروسیت‌ها در نوروژنز بزرگسالان است (۴۰). از منظر مولکولی، مسیرهای خاصی در آزادسازی D-سرین دخیل هستند. برای مثال، کانال BEST1 در آستروسیت‌ها در تنظیم آزادسازی همزمان D-سرین و گلوتامات نقش دارد و از این طریق تون پایه گیرنده‌های NMDA و پدیده‌هایی مانند متاانعطاف‌پذیری و سرکوب هتروسیناپسی را تنظیم می‌کند (۴۱). با این حال، در شرایط پاتولوژیک، افزایش بیش از حد D-سرین می‌تواند اثرات زیان‌باری داشته باشد. در آسیب ترومای مغزی (TBI)، آستروسیت‌ها و میکروگلیا با افزایش بیان آنزیم سرین راسماز و ناقل ASCT1، تولید و آزادسازی D-سرین را افزایش می‌دهند که این امر منجر به بیش‌فعالی گیرنده‌های NMDA، آسیب سیناپسی و اختلالات شناختی می‌شود (۴۲). در همین راستا، مهار این مسیرها یا حذف انتخابی سرین راسماز در آستروسیت‌ها با بهبود عملکرد سیناپسی و بازیابی توانایی‌های شناختی همراه بوده است (۴۳). این یافته‌ها D-سرین گلیال را به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه در اختلالات نورولوژیک مطرح می‌کنند.

آدنوزین تری‌فسفات (ATP):ATP یکی دیگر از گلیوترانسمیترهای مهم آستروسیتی است که نقش چندوجهی در تنظیم انتقال و انعطاف‌پذیری سیناپسی دارد. آستروسیت‌ها در پاسخ به افزایش کلسیم داخل‌سلولی، ATP را آزاد می‌کنند که این فرآیند معمولاً در پاسخ به فعالیت نورونی و سیگنال‌های سیناپسی رخ می‌دهد (۴۴). ATP و متابولیت آن، آدنوزین، از طریق گیرنده‌های پورینرژیک شامل گیرنده‌های P2 (P2X و P2Y) و گیرنده‌های آدنوزین P1 (شامل A1 و A2A) اثرات خود را اعمال می‌کنند. این گیرنده‌ها در تنظیم عملکردهای شناختی، هیجانی و انعطاف‌پذیری سیناپسی، به‌ویژه در نواحی مانند هیپوکامپ و قشر پیش‌پیشانی، نقش دارند (۴۶، ۴۵). از نظر عملکردی، ATP می‌تواند اثرات دوگانه‌ای بر انتقال سیناپسی داشته باشد. در برخی شرایط، آزادسازی ATP از آستروسیت‌ها منجر به مهار سیناپسی از طریق تبدیل به آدنوزین و فعال‌سازی گیرنده‌های A1 می‌شود، که این مکانیسم در تنظیم ظریف فعالیت شبکه‌های عصبی اهمیت دارد. برای مثال، نشان داده شده است که گلوتامات آزادشده از نورون‌های هیپوکامپ می‌تواند آزادسازی ATP از آستروسیت‌ها را تحریک کند، که در نهایت منجر به سرکوب سیناپسی و اختلال در تثبیت حافظه ترس می‌شود (۴۷). علاوه بر این، گیرنده‌های پورینرژیک آستروسیتی مانند P2X7 و P2Y1 در فرآیندهای نوروالتهابی و تغییرات انعطاف‌پذیری سیناپسی مرتبط با اختلالات خلقی نقش دارند، در حالی که گیرنده‌های A1 اثرات محافظت‌کننده عصبی و مهاری بر فعالیت بیش‌ازحد شبکه‌های عصبی اعمال می‌کنند (۴۶).

مطالعات تجربی نشان داده‌اند که آستروسیت‌ها نه‌تنها در القا، بلکه در نگهداری و تثبیت تغییرات انعطاف‌پذیری سیناپسی نیز نقش دارند. به‌عنوان مثال، تنظیم سطح خارج‌سلولی گلوتامات و فراهم‌سازی کوفاکتورهای ضروری برای فعال‌سازی گیرنده‌های NMDA، از جمله مکانیسم‌هایی است که از طریق آن‌ها آستروسیت‌ها بر پایداری LTP تأثیر می‌گذارند. در مجموع، آستروسیت‌ها از طریق ترکیبی از مکانیسم‌های

[14] Long-Term Potentiation
[15] Long-Term Depression

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

بیوشیمیایی، الکتروفیزیولوژیک و شبکه‌ای، به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های کلیدی انعطاف‌پذیری سیناپسی عمل می‌کنند. این نقش فعال، دیدگاه کلاسیک نورون‌محور در مورد یادگیری و حافظه را به سمت یک مدل یکپارچه نورون–گلیا سوق داده و اهمیت آستروسیت‌ها را در فرآیندهای شناختی برجسته می‌سازد.

حفظ هومئوستاز مغزی: تنظیم یونی، متابولیسم و اتصال عصبی–عروقی

آستروسیت‌ها به‌عنوان عناصر کلیدی هومئوستاز در CNS، نقش اساسی در حفظ تعادل فیزیولوژیک محیط عصبی ایفا می‌کنند. این سلول‌ها با تنظیم دقیق یون‌ها، متابولیسم انرژی و جریان خون مغزی، شرایط بهینه را برای عملکرد نورونی و انتقال سیناپسی فراهم می‌سازند (۴۸، ۸). یکی از وظایف بنیادی آستروسیت‌ها، کنترل غلظت یون‌های خارج‌سلولی، به‌ویژه پتاسیم، سدیم و کلسیم است که نقش تعیین‌کننده‌ای در تنظیم تحریک‌پذیری نورون‌ها دارند. آستروسیت‌ها با داشتن مقاومت غشایی پایین و بیان انواع کانال‌های یونی وابسته و مستقل از ولتاژ، به‌ویژه کانال‌های پتاسیم، در پدیده "buffering پتاسیم" مشارکت می‌کنند و از تجمع بیش از حد آن در فضای خارج‌سلولی جلوگیری می‌نمایند (۴۹). علاوه بر این، آبشارهای سیگنال‌دهی کلسیم درون‌سلولی در آستروسیت‌ها، که در پاسخ به فعالیت نورونی ایجاد می‌شوند، نقش مهمی در هماهنگی پاسخ‌های گلیایی دارند. این سیگنال‌ها می‌توانند به آزادسازی گلیوترانسمیترهایی مانند ATP و گلوتامات منجر شده و از این طریق، به‌صورت بازخوردی فعالیت نورونی را تنظیم کنند (۵۰). کانال‌ها و پروتئین‌های غشایی آستروسیت‌ها، از جمله آکواپورین‌ها، کانال‌های TRP، کانال‌های K-ATP و گیرنده‌های پورینرژیک، نه‌تنها در حفظ هومئوستاز آب و یون نقش دارند، بلکه با فرآیندهایی مانند استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو نیز مرتبط هستند (۵۱).

آستروسیت‌ها نقش محوری در متابولیسم انرژی مغز ایفا می‌کنند. گلوکز به‌عنوان منبع اصلی انرژی، در آستروسیت‌ها از طریق گلیکولیز به لاکتات تبدیل شده و سپس به نورون‌ها منتقل می‌شود تا در تولید ATP مورد استفاده قرار گیرد؛ فرآیندی که به‌عنوان "شاتل لاکتات آستروسیت–نورون" شناخته می‌شود (۵۲). علاوه بر این، آستروسیت‌ها تنها سلول‌های مغزی هستند که گلیکوژن را ذخیره می‌کنند و در شرایطی مانند افزایش فعالیت عصبی یا هیپوگلیسمی، این ذخایر را برای حمایت از عملکرد نورونی بسیج می‌نمایند (۵۳).

همچنین، افزایش فعالیت مغزی با افزایش متابولیسم گلیکولیتیک و اکسیداتیو در آستروسیت‌ها همراه است که نشان‌دهنده نقش فعال این سلول‌ها در پاسخ به نیازهای انرژی شبکه‌های عصبی است (۵۴). اختلال در این عملکردهای متابولیکی، از جمله نقص در گلیکولیز یا تولید لاکتات، می‌تواند منجر به کاهش تأمین انرژی نورون‌ها و تغییر در تحریک‌پذیری عصبی شود (۵۵).

یکی از ویژگی‌های منحصربه‌فرد آستروسیت‌ها، موقعیت استراتژیک آن‌ها در مجاورت سیناپس‌ها و عروق خونی و نیز تنظیم جریان خون مغزی (CBF)[16] است. زوائد آستروسیتی می‌توانند هم‌زمان با هزاران سیناپس و نیز با مویرگ‌ها و شریانچه‌ها از طریق پاهای انتهایی تماس برقرار کنند، که این ویژگی آن‌ها را به عناصر کلیدی در اتصال عصبی–عروقی تبدیل می‌کند (۵۶). در این فرآیند، فعالیت نورونی منجر به فعال‌سازی آستروسیت‌ها و افزایش کلسیم داخل‌سلولی آن‌ها می‌شود، که به‌دنبال آن، آستروسیت‌ها عوامل وازواکتیو مانند مشتقات اسید آراشیدونیک، لاکتات و سایر متابولیت‌ها را آزاد می‌کنند. این سیگنال‌ها باعث تنظیم قطر عروق خونی و در نتیجه، تطابق جریان خون مغزی با نیازهای متابولیکی بافت عصبی می‌شوند (۵۸، ۵۷). با توجه به اینکه مغز با وجود تشکیل تنها حدود ۲ درصد از وزن بدن، نزدیک به ۲۰ درصد از اکسیژن و گلوکز بدن را مصرف می‌کند، تنظیم دقیق CBF برای عملکرد طبیعی آن ضروری است (۵۲). همچنین، شواهد جدید نشان می‌دهند که آستروسیت‌ها از طریق مسیرهای مرتبط با متابولیسم نیترات و نیتریت، به‌ویژه در شرایط هیپوکسی، در تنظیم دقیق CBF نقش دارند (۵۹). اگرچه نقش آستروسیت‌ها در اتصال عصبی-عروقی به‌طور گسترده پذیرفته شده است، برخی جنبه‌های دقیق این فرآیند، به‌ویژه میزان مشارکت مستقیم پاهای انتهایی آستروسیتی، همچنان موضوع بحث و بررسی هستند (۶۰). در مجموع، آستروسیت‌ها با ادغام عملکردهای یونی، متابولیکی و عروقی، یک سیستم تنظیمی چندلایه را برای حفظ هومئوستاز مغزی فراهم می‌کنند. این سلول‌ها از طریق کنترل ریزمحیط سیناپسی، تأمین انرژی نورون‌ها و تطبیق جریان خون با فعالیت عصبی، نقش اساسی در پایداری و کارایی شبکه‌های عصبی ایفا می‌کنند. اختلال در هر یک از این سطوح می‌تواند به بروز طیف گسترده‌ای از اختلالات عصبی منجر شود.

آستروسیت‌ها در سلامت و بیماری: از پالایش مدارهای عصبی تا اختلالات نورولوژیک

مطالعات اخیر نقش فعال آستروسیت‌ها را در تنظیم

[16] Cerebral Blood Flow

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

Uncorrected Proof

اتصال سیناپسی، از جمله تشکیل، پیرایش و بلوغ سیناپس‌ها در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک، به‌طور گسترده‌ای آشکار ساخته‌اند (۶۲، ۶۱). پیرایش سیناپسی به‌عنوان یک مکانیسم اساسی در سیستم عصبی مرکزی، برای حذف اتصالات غیرضروری و بهینه‌سازی شبکه‌های عصبی ضروری است. این فرآیند نه‌تنها در دوران رشد برای شکل‌گیری صحیح مدارهای عصبی اهمیت دارد، بلکه در بزرگسالی نیز برای حفظ تعادل سیناپسی حیاتی است. اختلال در تنظیم این مکانیسم می‌تواند در بروز و پیشرفت اختلالات روانپزشکی مانند اسکیزوفرنی و افسردگی، و نیز بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر نقش داشته باشد (۶۳). نقص در بازسازی سیناپسی وابسته به آستروسیت‌ها می‌تواند به اختلال در عملکرد شبکه‌های عصبی و تغییرات رفتاری منجر شود. در بسیاری از بیماری‌های عصبی، آستروسیت‌ها از طریق اختلال در تعامل با سیناپس‌ها، نقش محوری در شروع و پیشرفت پاتوفیزیولوژی سیناپسی ایفا می‌کنند (۶۴). با توجه به اینکه اتصالات سیناپسی در طول زندگی تحت تأثیر تجربه به‌طور مداوم بازآرایی می‌شوند، این پویایی ساختاری به‌عنوان زیربنای یادگیری و حافظه در نظر گرفته می‌شود (۶۵). آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی پستانداران، سلول‌هایی ناهمگن با تنوع عملکردی و منطقه‌ای قابل‌توجه هستند. این سلول‌ها زوائد خود را در حوزه‌های غیرهمپوشان گسترش داده و از این طریق قادرند به‌صورت موضعی توسعه و عملکرد مدارهای عصبی را تنظیم کنند (۶۶). در قشر مغز، نورون‌ها به‌صورت لایه‌ای سازمان یافته‌اند و تشکیل صحیح اتصالات سیناپسی آن‌ها برای عملکرد طبیعی مغز ضروری است. جالب توجه آن‌که اگرچه نورون‌ها پیش از آستروسیت‌ها تولید می‌شوند، اما سیناپتوژنز مؤثر وابسته به حضور و تمایز آستروسیت‌ها است (۶۷). توسعه مدارهای عصبی نیازمند هماهنگی دقیق بین انواع مختلف سلول‌ها است و آستروسیت‌ها با تنظیم فرآیندهای سیناپسی، نقش مهمی در این هماهنگی ایفا می‌کنند. این سلول‌ها از طریق سیگنال‌های شیمیایی و تماس‌های مستقیم سلولی، تشکیل، پیرایش و انعطاف‌پذیری سیناپسی را کنترل می‌کنند (۶۸). در نتیجه، درک نقش آستروسیت‌ها در تنظیم این فرآیندها می‌تواند به توسعه راهکارهای درمانی نوین برای اختلالات عصبی کمک کند (۶۹).

در شرایط آسیب و بیماری، آستروسیت‌ها دچار تغییرات فنوتیپی گسترده‌ای می‌شوند که به آن آستروگلیوز گفته می‌شود. این فرآیند شامل هیپرتروفی سلولی، افزایش بیان پروتئین‌های اسکلت سلولی و تکثیر است (۷۰).

آستروسیت‌های فعال‌شده می‌توانند نقش دوگانه‌ای ایفا کنند: از یک سو با تنظیم التهاب و ترشح عوامل نوروتروفیک اثرات محافظتی دارند، و از سوی دیگر با ایجاد اسکار گلیال و ترشح مولکول‌های التهابی می‌توانند مانع بازسازی عصبی شوند (۷۲، ۷۱). شواهد نشان می‌دهد که حداقل دو زیرنوع عملکردی از آستروسیت‌های واکنشی وجود دارد: فنوتیپ محافظت‌کننده (A2-like) که با ترشح فاکتورهای ترمیمی و سیناپتوژنیک همراه است. فنوتیپ آسیب‌رسان (A1-like) که با افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال در تنظیم کلسیم و ترشح سیتوکین‌ها و ROS همراه است (۷۴، ۷۳). آستروسیت‌های مفید مجموعه‌ای از مولکول‌های کلیدی شامل ترومبوسپوندین‌ها، SPARC، Hevin، TGF-β، IL-33، D-سرین، گلیپیکان‌ها، BDNF و کلسترول را ترشح می‌کنند که در تشکیل و بازسازی سیناپس‌ها نقش دارند. در مقابل، آستروسیت‌های مضر با ترشح سیتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی، در ایجاد التهاب عصبی مزمن مشارکت می‌کنند (۷۶، ۷۵). در بیماری‌های نورودژنراتیو، آستروسیت‌ها نقش برجسته‌ای در تعیین سرنوشت نورونی دارند. در بیماری آلزایمر، تغییر در عملکرد آستروسیت‌ها شامل اختلال در تنظیم کلسیم، کاهش برداشت گلوتامات، اختلال در پاکسازی آمیلوئید-بتا و نقص در متابولیسم انرژی مشاهده می‌شود که در مجموع منجر به سمیت تحریکی، اختلال در انعطاف‌پذیری سیناپسی و کاهش تأمین انرژی نورونی می‌گردد (۷۷). در مراحل اولیه بیماری، آستروسیت‌ها ممکن است از طریق برداشت و تجزیه آمیلوئید نقش محافظتی ایفا کنند، اما با پیشرفت بیماری، این عملکرد مختل شده و حتی مرگ آستروسیتی رخ می‌دهد. در مجموع، شواهد حاصل از سکته مغزی، اسکلروز چندگانه (MS)[17] و بیماری آلزایمر نشان می‌دهد که اختلال عملکرد آستروسیتی یک فرآیند یکنواخت نیست، بلکه بسته به نوع و مرحله بیماری می‌تواند بر هومئوستاز سیناپسی، متابولیسم، التهاب عصبی و بقای نورونی اثرات متفاوتی داشته باشد.

در سکته مغزی، به‌ویژه سکته ایسکمی، آستروسیت‌ها در پاسخ به اختلال متابولیک و آسیب بافتی دچار تغییرات ساختاری و عملکردی می‌شوند و از طریق تنظیم غلظت گلوتامات و یونهای خارج‌سلولی، حمایت متابولیکی از نورون‌ها، تنظیم استرس اکسیداتیو و مشارکت در عملکرد سد خونی-مغزی، در تعیین شدت و پیامد آسیب نقش دارند. آستروسیت‌های واکنشی می‌توانند در مراحل اولیه و بسته به شرایط بافتی اثرات محافظتی داشته باشند، اما فعال‌شدن پایدار آنها ممکن است با التهاب عصبی، اختلال در هومئوستاز یونی و متابولیک

[17] Multiple Sclerosis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

و تغییر عملکرد واحد عصبی-عروقی همراه شود (۷۹، ۷۸). در MS نیز آستروسیت‌ها در تعامل با میکروگلیا، سلولهای ایمنی و الیگودندروسیت‌ها در تنظیم محیط التهابی CNS مشارکت می‌کنند. تغییرات آستروسیتی در MS می‌تواند بر التهاب، آسیب میلین و فرآیندهای ترمیمی اثر بگذارد؛ از این‌رو، آستروسیت‌ها در این بیماری نیز می‌توانند بسته به مرحله و زمینه پاتولوژیک، هم در تشدید آسیب و هم در محدود کردن التهاب و حمایت از ترمیم بافتی نقش داشته باشند (۸۱، ۸۰).

همچنین، در اختلالات شناختی با منشأ عروقی، که دومین علت شایع زوال عقل محسوب می‌شود، آستروسیت‌ها در تنظیم جریان خون مغزی و عملکرد شناختی نقش دارند (۸۲). مطالعات رفتاری نشان داده‌اند که اختلال عملکرد آستروسیت‌ها در قشر پیش‌پیشانی می‌تواند بر حافظه کاری، توجه و یادگیری تأثیر بگذارد (۸۱). از دیدگاه درمانی، آستروسیت‌ها به‌عنوان اهداف بالقوه در مداخلات نورودژنراتیو مطرح شده‌اند. برای مثال: پرامی‌پکسول با افزایش گلوتاتیون در آستروسیت‌ها اثر آنتی‌اکسیدانی نشان داده است. انسولین داخل بینی احتمالاً از طریق بهبود متابولیسم آستروسیتی موجب بهبود عملکرد شناختی می‌شود. ترکیبات هدف‌گیرنده میتوکندری مانند Mito-Q و Mito-CP در مدل‌های ALS موجب حفظ عملکرد نورونی شده‌اند (۸۳،۸۴). در مجموع، آستروسیت‌ها دیگر صرفاً به‌عنوان سلول‌های پشتیبان در نظر گرفته نمی‌شوند، بلکه به‌عنوان تنظیم‌کنندگان کلیدی عملکرد سیناپسی، پویایی مدارهای عصبی و پاسخ به آسیب شناخته می‌شوند. درک عمیق‌تر از نقش‌های چندوجهی این سلول‌ها می‌تواند مسیرهای نوینی برای درمان بیماری‌های عصبی و شناختی فراهم سازد (جدول ۱).

جدول ۱- نقش‌های چندبعدی آستروسیت‌ها در تنظیم انتقال و انعطاف‌پذیری سیناپسی

گلیوترانسمیترها، ناقل‌ها یا گیرنده‌های درگیر	شرایط مطالعه (فیزیولوژیک / پاتولوژیک)	مکانیسم اثر / حوزه عملکردی آستروسیت	یافته‌های کلیدی	منابع
Glutamate / mGluR	فیزیولوژیک	انتقال سیناپسی / سیگنالینگ کلسیم	فعال‌سازی mGluR در آستروسیت‌ها موجب آزادسازی گلیوترانسمیتر می‌شود	(۸۵)
D-serine / SRR	پاتولوژیک (TBI)	نوروتوکسیسیتی / افزایش بیش از حد NMDAR	افزایش D-serine منجر به اگزیتوتوکسیسیتی می‌شود	(۴۲)
ATP → Adenosine	فیزیولوژیک	فعال‌سازی گیرنده‌های P2 و A1 / تنظیم عصبی	ATP آستروسیتی باعث مهار سیناپسی از طریق تبدیل به آدنوزین می‌شود	(۸۶)
Glutamate / EAAT2	فیزیولوژیک	برداشت گلوتامات / هومئوستاز سیناپسی	آستروسیت‌ها تقریباً ۹۰ درصد گلوتامات سیناپسی را پاکسازی می‌کنند	(۸۷)
GABA uptake (GAT-3)	فیزیولوژیک	برداشت GABA / تعادل تحریک و مهار	آستروسیت‌ها سطح GABA را تنظیم می‌کنند	(۸۸)
Lactate	فیزیولوژیک	انتقال انرژی / متابولیسم مغزی	لاکتات آستروسیتی برای حافظه بلندمدت ضروری است	(۸۹)
D-serine / NMDAR	فیزیولوژیک	کوآگونیست NMDAR / انعطاف‌پذیری سیناپسی (LTP)	ترشح D-serine از آستروسیت‌ها برای القای LTP ضروری است	(۳۹)
ATP / P2X7R	پاتولوژیک	التهاب عصبی	فعال‌سازی P2X7 در آستروسیت‌ها التهاب را تشدید می‌کند	(۹۰)
Calcium signaling	فیزیولوژیک	سیگنالینگ درون‌سلولی / تنظیم سیناپسی	امواج Ca^{2+} در آستروسیت‌ها فعالیت نورونی را هماهنگ می‌کند	(۹۱)
EAAT2 dysfunction	پاتولوژیک (ALS)	کاهش برداشت گلوتامات / تحلیل برنده عصبی	کاهش EAAT2 باعث سمیت گلوتامات می‌شود	(۹۲)
Gliotransmission (SNARE)	فیزیولوژیک	تنظیم سیناپس / آزادسازی وزیکولی	مهار SNARE در آستروسیت‌ها انتقال سیناپسی را مختل می‌کند	(۹۳)
BEST1 channel	فیزیولوژیک	انعطاف‌پذیری / آزادسازی D-serine و glutamate	کانال BEST1 تنظیم‌کننده NMDAR tone است	(۴۱)
Astrocyte-neuron lactate shuttle	فیزیولوژیک	انرژی سیناپسی / متابولیسم	انتقال لاکتات برای عملکرد سیناپسی حیاتی است	(۹۴)
Neurovascular coupling	فیزیولوژیک	جریان خون مغزی / سیگنال‌دهی وازواکتیو	آستروسیت‌ها جریان خون را با فعالیت نورونی هماهنگ می‌کنند	(۵۷)
Reactive astrocytes (A1/A2)	پاتولوژیک	تحلیل برنده عصبی / تغییر بیان ژن	آستروسیت‌های A1 نوروتوکسیک هستند	(۹۵)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

Glycogen metabolism	فیزیولوژیک	پشتیبانی نورونی / ذخیره انرژی	گلیکوژن آستروسیتی در فعالیت شدید مصرف می‌شود	(۹۶)
Astrocyte pruning	فیزیولوژیک	پیرایش سیناپسی / فاگوسیتوز	آستروسیت‌ها سیناپس‌ها را حذف می‌کنند	(۹۷)
ROS regulation	پاتولوژیک	التهاب عصبی / استرس اکسیداتیو	آستروسیت‌ها منبع ROS در بیماری‌ها هستند	(۹۸)
Gap junction (Cx43)	فیزیولوژیک	هومئوستاز/ ارتباط شبکه‌ای	شبکه آستروسیتی از طریق connexin ها تنظیم می‌شود	(۹۹)
TNF-α signaling	پاتولوژیک	انعطاف‌پذیری / تنظیم AMPAR	TNF-α آستروسیتی تراکم گیرنده AMPA را تغییر می‌دهد	(۱۰۰)

نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر، درک ما از نقش آستروسیت‌ها در سیستم عصبی مرکزی دستخوش تحول اساسی شده است؛ به‌گونه‌ای که این سلول‌ها دیگر صرفاً به‌عنوان عناصر حمایتی در نظر گرفته نمی‌شوند، بلکه به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های فعال و چندوجهی در عملکرد سیناپسی و شبکه‌های عصبی شناخته می‌شوند. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که آستروسیت‌ها از طریق مشارکت در ساختار "سیناپس سه‌گانه"، به‌طور مستقیم در انتقال اطلاعات عصبی دخالت داشته و با دریافت و پردازش سیگنال‌های سیناپسی، پاسخ‌های تنظیمی دقیقی را اعمال می‌کنند. آستروسیت‌ها با بهره‌گیری از مکانیسم‌هایی نظیر گلیوترانسمیتری، سیگنالینگ وابسته به کلسیم و تنظیم هومئوستاز یونی و متابولیک، نقش کلیدی در حفظ تعادل ریزمحیط سیناپسی ایفا می‌کنند. چرخه گلوتامات–گلوتامین به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مسیرهای متابولیکی مشترک بین نورون‌ها و آستروسیت‌ها، نمونه بارزی از این همکاری عملکردی است که برای تداوم انتقال عصبی و جلوگیری از سمیت تحریکی ضروری است. علاوه بر این، آزادسازی گلیوترانسمیترهایی مانند D-سرین و ATP توسط آستروسیت‌ها، به‌طور مستقیم در تنظیم انعطاف‌پذیری سیناپسی، به‌ویژه تقویت طولانی‌مدت (LTP)، و در نتیجه در فرآیندهای یادگیری و حافظه نقش دارد.

از سوی دیگر، آستروسیت‌ها با تنظیم جریان خون مغزی از طریق مکانیسم اتصال عصبی-عروقی و تأمین سوخت‌های متابولیکی مانند لاکتات، در پاسخ‌گویی به نیازهای انرژی‌بر مغز مشارکت می‌کنند. این عملکردها در کنار توانایی آن‌ها در تعدیل پاسخ‌های ایمنی و التهابی، جایگاه آستروسیت‌ها را به‌عنوان عناصر مرکزی در هومئوستاز مغزی تثبیت می‌کند. در شرایط پاتولوژیک، تغییرات عملکردی آستروسیت‌ها می‌تواند پیامدهای دوگانه‌ای داشته باشد؛ به‌طوری‌که آستروسیت‌های واکنشی می‌توانند هم در فرآیندهای ترمیمی و هم در تشدید آسیب‌های عصبی نقش ایفا کنند. اختلال در عملکرد آستروسیت‌ها با طیف وسیعی از بیماری‌های نورودژنراتیو و اختلالات شناختی مرتبط است، که این امر اهمیت هدف‌گیری مسیرهای آستروسیتی را در توسعه راهبردهای درمانی نوین برجسته می‌سازد. در مجموع، آستروسیت‌ها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های پویا و یکپارچه‌کننده فعالیت‌های سیناپسی و متابولیکی، نقش اساسی در عملکرد طبیعی و پاتولوژیک مغز دارند و مطالعه عمیق‌تر آن‌ها می‌تواند افق‌های جدیدی در علوم اعصاب و پزشکی بازساختی بگشاید.

منابع

1. Negah SS, Moradi HR, Forouzanfar F, Sahraian MA, Faraji M. The role of small extracellular vesicles derived from glial cells in the central nervous system under both normal and pathological conditions. Neurochemical Research. 2025; 50(2): 89.

2. Tondro G, Mohammadi A, Rajabzadeh G, Moradi HR, Negah SS. Niosomal Curcumin inhibited Gliomagenesis-Related markers in U87 cell line. 2023.

3. Palabaş T, Yılmaz E. Modulation of weak signal detection and transmission by an astrocyte in tripartite synapse model. Nonlinear Dynamics. 2025; 113(8): 8991-9004.

4. Boroomand M, Salehi E, Morady H, Rashidi M. Proective Effect of Frankincense Extract on the Histological Structure of Hippocampus and Cerebellum of Rats Exposed to Acrylamide. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(3): 64-76.

5. Moradi HR, Taherianfard M, Rashidi M, Javid Z, Hesami SA. Protective effects of wheat sprout on acrylamide toxicity in the hippocampus structure and spatial learning and memory of rat. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2023; 11(2): 10-9.

6. Sahab-Negah S, Hajali V, Moradi HR, Gorji

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

Uncorrected Proof

A. The impact of estradiol on neurogenesis and cognitive functions in Alzheimer's disease. Cellular and molecular neurobiology. 2020; 40(3): 283-99.

7. Tondro G, Rajabzade G, Mohammadi A, Moradi H, Sahab Negah S. Anti-inflammatory effects of nano-curcumin on a glioblastoma cell line. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2022; 10(3): 48-56.

8. Won W, Bhalla M, Lee J-H, Lee CJ. Astrocytes as Key Regulators of Neural Signaling in Health and Disease. Annual Review of Neuroscience. 2025; 48.

9. Hajali V, Moradi HR, Sahab Negah S. Neurotransmitters Play as a Key Role in Adult Neurogenesis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(4): 61-74.

10. Moradi HR, Heydarian S, Abdollahinezhad S. Effects of Nanoplastics and Microplastics on the Health of the Peripheral and Central Nervous System. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2024; 12(4): 97-110.

11. Chi-Castañeda D, Suárez-Pozos E, Ortega A. Glial cells: mere passive contributors to brain function? : Frontiers Media SA; 2024. p. 1360462.

12. Monteiro-Pacheco A, Carvalho J, Pinto L, Canedo T. Adult astrocyte generation across health and disease: A systematic review. Neural Regeneration Research. 2026: 10.4103.

13. Lines J, Corkrum M, Aguilar J, Araque A. The duality of astrocyte neuromodulation: Astrocytes sense neuromodulators and are neuromodulators. Journal of Neurochemistry. 2025; 169(4): e70054.

14. Murphy-Royal C, Dupuis J, Groc L, Oliet SHR. Astroglial glutamate transporters in the brain: Regulating neurotransmitter homeostasis and synaptic transmission. Journal of Neuroscience Research. 2017; 95(11): 2140-51.

15. Wu J, Li R, Wang J, Zhu H, Ma Y, You C, et al. Reactive astrocytes in glioma: emerging opportunities and challenges. International journal of molecular sciences. 2025; 26(7): 2907.

16. Bernardinelli Y, Muller D, Nikonenko I. Astrocyte-Synapse Structural Plasticity. Neural Plasticity. 2014; 2014(1): 232105.

17. Veiga A, Abreu DS, Dias JD, Azenha P, Barsanti S, Oliveira JF. Calcium-Dependent Signaling in Astrocytes: Downstream Mechanisms and Implications for Cognition. Journal of Neurochemistry. 2025; 169(2): e70019.

18. Khaksar Z, Moradi HR. Niacin (Vitamin B3) in Neurodegenerative Disorders: A Comprehensive Review of its Effects on Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's Diseases. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2025: 0-.

19. Khaksar Z, Morovvati H, Moradi HR, Sahab Negah S. The role of extracellular matrix in myelination and oligodendrogenesis of the central nervous system. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2019; 7(2): 66-82.

20. Moradi HR, Hajali V, Khaksar Z, Vafaee F, Forouzanfar F, Negah SS. The next step of neurogenesis in the context of Alzheimer's disease. Molecular Biology Reports. 2021; 48(7): 5647-60.

21. Menesse G, Millán AP, Torres JJ. Astrocyte-mediated higher-order control of synaptic plasticity. Communications Biology. 2026.

22. Hatashita Y, Inoue T. Recent optical approaches for anatomical and functional dissection of neuron–astrocyte circuitry. The Journal of Physiology. 2026; 604(4): 1547-57.

23. Herzberg W. Fibrillar astrocytes compared to protoplasmic astrocytes--electrophysiological function and model--REVIEW. Authorea Preprints. 2026.

24. Watanabe A, Guo C, Sjöström PJ. The developmental profile of visual cortex astrocytes. iScience. 2023; 26(6): 106828.

25. Covelo A, Araque A. Neuronal activity determines distinct gliotransmitter release from a single astrocyte. elife. 2018; 7: e32237.

26. Savtchouk I, Volterra A. Gliotransmission: beyond black-and-white. Journal of Neuroscience. 2018; 38(1): 14-25.

27. Li H, Zhao Y, Dai R, Geng P, Weng D, Wu W, et al. Astrocytes release ATP/ADP and glutamate in flashes via vesicular exocytosis. Molecular psychiatry. 2025; 30(6): 2475-2489.

28. Allen NJ, Eroglu C. Cell biology of astrocyte-synapse interactions. Neuron. 2017; 96(3): 697-708.

29. Andersen JV. The glutamate/GABA-glutamine cycle: Insights, updates, and advances. Journal of Neurochemistry. 2025; 169(3): e70029.

30. Hayashi MK. Structure-function relationship of transporters in the glutamate–glutamine cycle

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

Uncorrected Proof

of the central nervous system. International journal of molecular sciences. 2018; 19(4): 1177.

31. Tripodi F, Maffioli E, Sacchi S, Rabattoni V, Motta Z, Bearzi C, et al. Modulating the serine metabolism in human differentiated astrocytes: an integrated multi omics approach. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2025; 19: 1616911.

32. Satake SI. Ethanol disrupts cerebellar synaptic modulation by enhancing EAAT4-mediated glutamate uptake. Communications Biology. 2026.

33. Provenzano F, Torazza C, Bonifacino T, Bonanno G, Milanese M. The key role of astrocytes in amyotrophic lateral sclerosis and their commitment to glutamate excitotoxicity. International journal of molecular sciences. 2023; 24(20): 15430.

34. Di Giovanni S. The neuronal-like behaviour of macrophages. Trends in Cell Biology. 2025.

35. Dias JD, Viana JF, Alves LS, Veiga A, Matos B, Machado JL, et al. AstroWars: the return of the astrocytic metabotropic glutamate receptor 5. The Journal of Physiology. 2026; 604(4): 1518-30.

36. Angulo MC. The Power of Neuroglia in Driving Brain Function. Neurochemical Research. 2025; 50(3): 184.

37. Doliwa M, Kuzniewska B, Nader K, Reniewicz P, Kaczmarek L, Michaluk P, et al. Astrocyte-Secreted Lcn2 Modulates Dendritic Spine Morphology. Cells. 2025; 14(3): 159.

38. Gundersen V, Storm-Mathisen J, Bergersen LH. Neuroglial transmission. Physiological reviews. 2015; 95(3): 695-726.

39. Henneberger C, Papouin T, Oliet SH, Rusakov DA. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. Nature. 2010; 463(7278): 232-6.

40. Sultan S, Li L, Moss J, Petrelli F, Cassé F, Gebara E, et al. Synaptic integration of adult-born hippocampal neurons is locally controlled by astrocytes. Neuron. 2015; 88(5): 957-72.

41. Koh W, Park M, Chun YE, Lee J, Shim HS, Park MG, et al. Astrocytes render memory flexible by releasing D-serine and regulating NMDA receptor tone in the hippocampus. Biological psychiatry. 2022; 15; 91(8): 740-752.

42. Tapanes SA, Arizanovska D, Díaz MM, Folorunso OO, Harvey T, Brown SE, et al. Inhibition of glial D-serine release rescues synaptic damage after brain injury. Glia. 2022; 70(6): 1133-52.

43. Perez EJ, Tapanes SA, Loris ZB, Balu DT, Sick TJ, Coyle JT, et al. Enhanced astrocytic d-serine underlies synaptic damage after traumatic brain injury. The Journal of Clinical Investigation. 2017; 127(8): 3114-25.

44. Corkrum M, Covelo A, Lines J, Bellocchio L, Pisansky M, Loke K, et al. Dopamine-evoked synaptic regulation in the nucleus accumbens requires astrocyte activity. Neuron. 2020; 105(6): 1036-47. e5.

45. Illes P, Rubini P, Ulrich H, Yin H-Y, Tang Y. Dysregulation of Astrocytic ATP/Adenosine Release in the Hippocampus Cause Cognitive and Affective Disorders: Molecular Mechanisms, Diagnosis, and Therapy. MedComm. 2025; 6(5): e70177.

46. Zhao YF, Verkhratsky A, Tang Y, Illes P. Astrocytes and major depression: The purinergic avenue. Neuropharmacology. 2022; 220: 109252.

47. Li Y, Li L, Wu J, Zhu Z, Feng X, Qin L, et al. Activation of astrocytes in hippocampus decreases fear memory through adenosine A1 receptors. Elife. 2020; 9: e57155.

48. Verkhratsky A, Untiet V, Rose CR. Ionic signalling in astroglia beyond calcium. The Journal of Physiology. 2020; 598(9): 1655-1670.

49. McNeill J, Rudyk C, Hildebrand ME, Salmaso N. Ion channels and electrophysiological properties of astrocytes: implications for emergent stimulation technologies. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2021; 15: 644126.

50. Newman EA. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. Trends in neurosciences. 2003; 26(10): 536-42.

51. Wang S, Wang B, Shang D, Zhang K, Yan X, Zhang X. Ion channel dysfunction in astrocytes in neurodegenerative diseases. Frontiers in Physiology. 2022; 13: 814285.

52. Magistretti PJ, Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. Neuron. 2015; 86(4): 883-901.

53. Siervo M, Verdile G, Piknova B. Inorganic Nitrate Stores, Astrocyte Metabolism and Brain Health: An Emerging Paradigm. Nitric Oxide. 2025.

54. Figley CR, Stroman PW. The role (s) of astrocytes and astrocyte activity in neurometabolism, neurovascular coupling, and the production of

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

Uncorrected Proof

functional neuroimaging signals. European Journal of Neuroscience. 2011; 33(4): 577-88.

55. Gao K, Cheung-Hoi Yu A. Glutamate, a Key for Astrocytes to Participate in Brain Function and Diseases. Neurochemical Research. 2025; 50(3): 1-7.

56. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte Control of Synaptic Transmission and Neurovascular Coupling. Physiological Reviews. 2006; 86(3): 1009-31.

57. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. Nature. 2010; 468(7321): 232-43.

58. Filosa JA, Blanco VM. Neurovascular coupling in the mammalian brain. Experimental Physiology. 2007; 92(4): 641-6.

59. Christie IN, Theparambil SM, Braga A, Doronin M, Hosford PS, Brazhe A, et al. Astrocytes produce nitric oxide via nitrite reduction in mitochondria to regulate cerebral blood flow during brain hypoxia. Cell reports. 2023; (12): 113514.

60. Lind B, Volterra A. Fast 3D imaging in the auditory cortex of awake mice reveals that astrocytes control neurovascular coupling responses at arteriole-capillary junctions. 2025.

61. Kim SK, Hayashi H, Ishikawa T, Shibata K, Shigetomi E, Shinozaki Y, et al. Cortical astrocytes rewire somatosensory cortical circuits for peripheral neuropathic pain. The Journal of clinical investigation. 2016; 126(5): 1983-97.

62. Stogsdill JA, Eroglu C. The interplay between neurons and glia in synapse development and plasticity. Current opinion in neurobiology. 2017; 42: 1-8.

63. Park J, Chung W-S. Astrocyte-dependent circuit remodeling by synapse phagocytosis. Current Opinion in Neurobiology. 2023; 81: 102732.

64. Kim N-S, Chung W-S. Astrocytes regulate neuronal network activity by mediating synapse remodeling. Neuroscience Research. 2023; 187: 3-13.

65. Lawal O, Ulloa Severino FP, Eroglu C. The role of astrocyte structural plasticity in regulating neural circuit function and behavior. Glia. 2022; 70(8): 1467-83.

66. Haim LB, Rowitch DH. Functional diversity of astrocytes in neural circuit regulation. Nature Reviews Neuroscience. 2017; 18(1): 31-41.

67. Farhy-Tselnicker I, Allen NJ. Astrocytes, neurons, synapses: a tripartite view on cortical circuit development. Neural development. 2018; 13: 1-12.

68. Stevens B. Neuron-Astrocyte Signaling in the Development and Plasticity of Neural Circuits. Neurosignals. 2008; 16(4): 278-88.

69. Liu X, Ying J, Wang X, Zheng Q, Zhao T, Yoon S, et al. Astrocytes in neural circuits: key factors in synaptic regulation and potential targets for neurodevelopmental disorders. Frontiers in molecular neuroscience. 2021; 14: 729273.

70. Myer DJ, Gurkoff GG, Lee SM, Hovda DA, Sofroniew MV. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. Brain. 2006; 129(10): 2761-72.

71. Boghdadi AG, Teo L, Bourne JA. The Neuroprotective Role of Reactive Astrocytes after Central Nervous System Injury. Journal of Neurotrauma. 2020; 37(5): 681-691.

72. Yu G, Zhang Y, Ning B. Reactive astrocytes in central nervous system injury: subgroup and potential therapy. Frontiers in cellular neuroscience. 2021; 15: 792764.

73. Ishii T, Takanashi Y, Sugita K, Miyazawa M, Yanagihara R, Yasuda K, et al. Endogenous reactive oxygen species cause astrocyte defects and neuronal dysfunctions in the hippocampus: a new model for aging brain. Aging cell. 2017; 16(1): 39-51.

74. Liddelow SA, Barres BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential. Immunity. 2017; 46(6): 957-67.

75.Allen NJ, Bennett ML, Foo LC, Wang GX, Chakraborty C, Smith SJ, et al. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors. Nature. 2012; 486(7403): 410-4.

76. Clarke LE, Liddelow SA, Chakraborty C, Münch AE, Heiman M, Barres BA. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018; 115(8): E1896-E905.

77. Acosta C, Anderson HD, Anderson CM. Astrocyte dysfunction in Alzheimer disease. Journal of Neuroscience Research. 2017; 95(12): 2430-47.

78. Ramazi S, Arani F, Safaei A, Abbasi Z, Heidari Z, Ghasemian nafchi H, et al. The Role of astrocytes in the central nervous system: Physiological and pathophysiological conditions. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2021; 9(2) :119-139.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

Uncorrected Proof

79. Yousefi A, Moradi HR, Khaksar Z, Abbasi S. Transplacental and lactational exposure to polystyrene nanoplastics induces structural and cellular alterations in the hippocampus of rat offspring. Neuroscience. 2026; 612:192-204.

80. Moradi HR, Khaksar Z, Alipour F, Fathollahi S, Taherianfard M, Rashidi M, Khodayari M. Zingiber officinale protects against acrylamide-induced spatial memory impairment, oxidative stress, and neurodegeneration in rats. Avicenna Journal of Phytomedicine. 2026:e27806.

81. Price BR, Norris CM, Sompol P, Wilcock DM. An emerging role of astrocytes in vascular contributions to cognitive impairment and dementia. Journal of Neurochemistry. 2018; 144(5): 644-650.

82. Lima A, Sardinha VM, Oliveira A, Reis M, Mota C, Silva M, et al. Astrocyte pathology in the prefrontal cortex impairs the cognitive function of rats. Molecular psychiatry. 2014; 19(7): 834-41.

83. Craft S, Baker LD, Montine TJ, Minoshima S, Watson GS, Claxton A, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. Archives of neurology. 2012; 69(1): 29-38.

84. Mecocci P, Polidori MC. Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2012; 1822(5): 631-8.

85. Perea G, Araque A. Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses. Science. 2007; 317(5841): 1083-6.

86. Pascual O, Casper KB, Kubera C, Zhang J, Revilla-Sanchez R, Sul J-Y, et al. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. Science. 2005; 310(5745): 113-6.

87. Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, et al. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. Neuron. 1996; 16(3): 675-86.

88. Héja L, Barabás P, Nyitrai G, Kékesi KA, Lasztóczi B, Tőke O, et al. Glutamate uptake triggers transporter-mediated GABA release from astrocytes. PloS one. 2009; 4(9): e7153.

89. Suzuki A, Stern SA, Bozdagi O, Huntley GW, Walker RH, Magistretti PJ, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. Cell. 2011; 144(5): 810-23.

90. Illes P. P2X7 receptors amplify CNS damage in neurodegenerative diseases. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(17): 5996.

91. Khakh BS, McCarthy KD. Astrocyte calcium signaling: from observations to functions and the challenges therein. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2015; 7(4): a020404.

92. Lin C-LG, Kong Q, Cuny GD, Glicksman MA. Glutamate transporter EAAT2: a new target for the treatment of neurodegenerative diseases. Future medicinal chemistry. 2012; 4(13): 1689-700.

93. Araque A, Carmignoto G, Haydon PG, Oliet SH, Robitaille R, Volterra A. Gliotransmitters travel in time and space. Neuron. 2014; 81(4): 728-39.

94. Magistretti PJ, Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. Nature reviews neuroscience. 2018; 19(4): 235-49.

95. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature. 2017; 541(7638): 481–487.

96. Brown AM, Ransom BR. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. Glia. 2007; 55(12): 1263-71.

97. Chung W-S, Baldwin KT, Allen NJ. Astrocyte regulation of synapse formation, maturation, and elimination. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2024; 16(8): a041352.

98. Sofroniew MV. Astrocyte reactivity: subtypes, states, and functions in CNS innate immunity. Trends in immunology. 2020; 41(9): 758-70.

99. Giaume C. Astroglial Wiring is Adding Complexity to Neuroglial Networking. Front Neuroenergetics. 2010; 2.

100. Stellwagen D, Malenka RC. Synaptic scaling mediated by glial TNF-alpha. Nature. 2006; 440(7087): 1054-9.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-08]

Uncorrected Proof