

НЕЙРОНАЛЬНЫЕ ЭКЗОСОМЫ КАК НОВАЯ СИСТЕМА СИГНАЛИНГА

Обзор

© 2023 А.А. Яковлев^{1,2}

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 Москва, Россия; электронная почта: al_yakovlev@ihna.ru

² Научно-практический психоневрологический центр им. З.П. Соловьева,
Департамент здравоохранения Москвы, 115419 Москва, Россия

Поступила в редакцию 07.11.2022

После доработки 01.03.2023

Принята к публикации 03.03.2023

С каждым годом изучению нейрональных экзосом посвящается все больше и больше работ. Существенно исследован потенциал экзосом как диагностических маркеров для нейродегенеративных заболеваний, и похожие схемы поиска маркеров заимствованы для исследования психиатрических патологий. Выявлены основы биогенеза экзосом в разных типах клеток, активно идет исследование физиологического значения экзосом, проясняются многие аспекты сигналинга с их участием. При этом накоплены данные, указывающие на роль экзосомального сигналинга как на важный элемент межнейрональной коммуникации. Достаточно ли у нас оснований, чтобы назвать экзосомы новым неканоническим нейротрансммитером в головном мозге? Ответу на этот вопрос посвящена данная дискуссионная работа, в которой автор представляет на суд научной общественности концепцию о возможной роли экзосом мозга как сигнальной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экзосомы, экстраклеточные везикулы, нейроны, деполяризация, кальций, малые ГТФазы Rab, комплекс SNARE.

DOI: 10.31857/S0320972523040024, EDN: AKCJBZ

ВВЕДЕНИЕ

Под термином «экстраклеточные везикулы» понимаются любые секретируемые клеткой в экстраклеточное пространство мембранные везикулы [1]. Экстраклеточные везикулы принято классифицировать на три основные группы в зависимости от механизма их образования. Экзосомы имеют размер 50–150 нм и являются продуктом эндолизосомальной системы. Микровезикулы (100–1000 нм), иначе называемые микрочастицы или эктосомы, являются результатом отшнуровывания мембранных везикул непосредственно от плазматической мембраны. Апоптотические тельца (400–4000 нм) являются остатками клеток, погибших в результате апоптоза. Между экзосомами, микровезикулами и апоптотическими тельцами могут быть как сходства, так и различия по внутривезикулярному составу [2]. Зачастую истинное происхождение экстраклеточных везикул неизвестно или даже не может быть установлено, в таком случае при-

нято говорить о размере и/или плотности везикул, не вдаваясь в подробности. Например, вполне допустимо говорить о малых экстраклеточных везикулах только на основании размера (до 200 нм) вне зависимости от природы везикулы.

Экзосомы характеризуются несколькими характерными белковыми маркерами. Это тетраспанины (CD81, CD9, CD63) и характерные мембранные белки эндолизосомальной системы (например, Alix, TSG101, HSC 70). Список маркеров экзосом постоянно пополняется по мере появления новых экспериментальных данных, но актуальное положение дел всегда можно найти в общедоступных базах данных, например на www.exocarta.org. Экзосомы образуются в результате отшнуровывания везикул с цитоплазматическим содержанием внутрь поздних эндосом. Собственно, после слияния образованного этим способом мультивезикулярного тельца с плазматической мембраной содержащиеся в нем интралюминальные везикулы становятся экзосомами.

В настоящее время принято считать, что таким способом клетка не только избавляется от ненужных внутриклеточных компонентов, но и обменивается информацией с другими клетками организма. Последнему обстоятельству с каждым годом находится все больше и больше подтверждений, так что в некотором смысле можно говорить об экзосомальной системе сигналинга [3]. За многие годы изучения не было обнаружено клеток, не способных к секреции экзосом, так что, видимо, стоит заключить, что все клетки секретируют экзосомы. В частности, в нервной системе нейроны, олигодендроциты, астроциты и микроглия секретируют экзосомы, передающие информацию как между клетками мозга, так и за гематоэнцефалический барьер [4, 5]. Характерной особенностью экзосом является их стабильность. Отчасти эта стабильность объясняется наличием сигнала «свой/не ешь меня» на мембране экзосом, что защищает от поглощения экзосом фагоцитирующими клетками.

Экзосомы обнаружены во всех исследованных биологических жидкостях, среди которых есть и кровь, и цереброспинальная жидкость. Экзосомы содержат все характерные типы биологических макромолекул: белки, липиды и нуклеиновые кислоты. Кроме того, в экзосомах переносятся некоторые метаболиты. Согласно базам данных, в экзосомах человеческих клеток разных типов к настоящему времени было идентифицировано что-то около 6000 белков, сотни микроРНК и сотни липидов.

С каждым годом растет интерес к исследованию экзосом при нейродегенеративных заболеваниях. В первую очередь работы посвящены поиску экзосомальных маркеров для диагностики ранних стадий нейродегенерации, но также и выяснению роли экзосом в распространении нейродегенеративной патологии и возможному применению экзосом в терапии [6–8]. Еще раз стоит отметить, что в реальных экспериментах не всегда удается выяснить биогенез исследуемых экстраклеточных везикул, поэтому сказанное про экзосомы, наверное, в некоторой степени может относиться не к экзосомам, а, например, к микровезикулам. Четких маркеров, позволяющих однозначно разделить разные типы везикул, пока не существует. Тем не менее, опираясь на совокупность приведенных в публикациях характеристик везикул (размер, плотность, наличие маркеров белковой природы), можно полагать, что основная масса работ все же имеет дело с экзосомами.

В настоящее время идет интенсивный поиск экзосомальных маркеров самых ран-

них стадий нейродегенеративных заболеваний, а также маркеров, позволяющих следить за прогрессированием заболеваний. Высокий потенциал экзосом как диагностического инструмента для нейродегенеративных заболеваний определяется несколькими причинами. Первое, состав экзосом изменяется с течением заболевания. Второе, экзосомы проникают через гематоэнцефалический барьер, причем в обоих направлениях. Третье, существование методов выделения экзосом мозга в крови, основанных на поверхностных маркерах экзосом [6, 9, 10]. Специфичными маркерами экзосом нейронов являются белки клеточной адгезии L1CAM (он же CD171) и NCAM, а также субъединицы GluR2/3 AMPA-рецептора глутамата [11]. Транспорт возбуждающих аминокислот EAAT-1 (он же GLAST) специфически содержится на экзосомах астроцитов [12]. Олигодендроглиальные экзосомы специфически характеризуются протеолипидным белком миелина (PLP) и олигодендроцитарным гликопротеином миелина (MOG) [13].

СЕКРЕЦИЯ ЭКЗОСОМ НЕЙРОНАМИ

Секреция экзосом нейронами головного мозга была показана на нескольких моделях нейронов в культуре. В культуре первичных кортикальных нейронов (E19 DIV9) можно видеть секрецию экзосом [11]. На базальном уровне секреция экзосом нейронами происходит постоянно, и нейрональные экзосомы содержат как белки, характерные для экзосом из других типов клеток, так и белки, специфичные для нейронов. Среди общих экзосомальных белков идентифицированы актин, тубулин, клатрин, Alix, TSG101, HSC 70 и некоторые другие, ожидаемые, широко распространенные экзосомальные белки из самых разных типов клеток. Идентифицированы и отличительные белки нейрональных экзосом – это белок клеточной адгезии L1, он же CD171, субъединицы GluR2 и GluR3 AMPA-рецептора глутамата, специфичная для мозга форма церулоплазмينا и прионный белок PrP^{Sc} [11]. Самой важной находкой ранних исследований экзосомального сигналинга в нейронах стало открытие драматического влияния деполяризации на секрецию экзосом нейронами в культуре. Деполяризация является абсолютно необходимой составляющей функционирования нейронов и совершенно точно отличает нейроны от подавляющего большинства клеток других типов. И деполяризация

вызывает многократное усиление и секреции экзосом, и секреции GluR2/3-субъединиц AMPA-рецептора глутамата в составе экзосом [11]. Заметна гетерогенность экзосом, секретируемых нейронами в культуре, по плотности, по размеру, по представленным в составе экзосом антигенам. Этому факту стоит отдельно уделить несколько строк. Дело в том, что представленные в крови экзосомы характеризуются большой гетерогенностью практически по всем своим характеристикам [14]. Оказывается, что даже очень похожие друг на друга клетки одного типа секретируют экзосомы, различающиеся по многим своим основным характеристикам. Причины такой гетерогенности пока не известны.

Деполаризация в нейронах вызывает сильное увеличение концентрации внутриклеточного кальция. Судя по всему, именно кальций является индуктором секреции экзосом как в нейронах, так и в других клетках [15–18]. Можно попробовать ответить на вопрос, почему при деполяризации происходит усиление секреции экзосом нейронами. Продолжительная деполяризация является признаком длительной активности нейрона. Может быть, секреция в экзосомах субъединиц глутаматного рецептора призвана избавить нейрон от дальнейшей деполяризации? Хорошо известно, что длительное повышение концентрации кальция в нейроне может привести к его гибели [19–24]. Известны основные эффекторы кальция в клетке и основные схемы, приводящие к гибели клетки после повышения концентрации кальция [19, 20]. С этой точки зрения, избавление от глутаматных рецепторов посредством их секреции в составе экзосом предотвращает дальнейшее повышение концентрации внутриклеточного кальция и является для нейрона защитной стратегией. Дополнительной убедительности этому предположению придают особенности строения нейрона. А именно, синапсы лишены лизосом и, соответственно, избавиться от рецепторов путем их деградации локально в синапсе нейроны не способны, тогда как мультивезикулярные тела есть и в аксонах, и в дендритах [25]. Таким образом, структура в очередной раз может подсказать функцию. Синапс, лишенный лизосом, может избавляться от рецепторов посредством их секреции с помощью мультивезикулярных телец. С другой стороны, секреция в составе экзосом NR1-субъединицы NMDA-рецептора глутамата не происходит ни на базальном уровне, ни при деполяризации нейронов [11]. Естественно, этот факт не опровергает предположение, выдвинутое в работе Fauré et al. [11]

о защитном избавлении нейронов от некоторых рецепторов с помощью экзосом, но делает интерпретацию не столь однозначной. В такой парадигме совершенно неясно, зачем же вместе с глутаматными рецепторами нейрон избавляется, например, от церуллоплазмина и PrP^c. Таким образом, предположение об экзосомах, как о средстве избавления от ненужных рецепторов, вполне имеет право на существование, но, судя по всему, точно не является единственной возможной интерпретацией.

Вообще, сокращение (как и увеличение) числа AMPA-рецепторов в синапсе является большой частью физиологии нейрона. Самыми исследованными примерами вовлечения AMPA-рецептора в работу нейрона являются долговременная депрессия и долговременная потенция [26]. Считается, что увеличение числа AMPA-рецепторов в синапсе приводит к долговременной потенции, а уменьшение их числа — к долговременной депрессии [27]. Известно, что синаптическая активность приводит к интернализации GluR2- и GluR3-, но не GluR1-субъединиц AMPA-рецептора [28]. В самых ранних экспериментальных работах по этой теме было показано, что GluR2-субъединица AMPA-рецептора, интернализованная в нейроне, колокализует с мембранным белком LAMP1, и совершенно логично был сделан вывод, что GluR2 в этой ситуации расщепляется в лизосомах [28]. В настоящее время известно, что LAMP1 является не только маркером лизосомальной мембраны, но также и секретируется в составе экзосом [29]. Таким образом, при физиологических состояниях, таких как продолжительная синаптическая активность, субъединицы AMPA-рецептора интернализуются внутрь клетки, а затем могут быть секретированы в составе экзосом [11].

На модели первичных нейронов в культуре (E19 DIV15) результаты подтверждают все предыдущие находки [30]. А именно, деполяризация вызывает существенное (в 5–10 раз) усиление секреции экзосом нейронами. В составе экзосом в этой ситуации также обнаружены GluR2- и GluR3-субъединицы AMPA-рецептора. Повышение концентрации внутриклеточного кальция с помощью ионофора вызывает секрецию экзосом, а кальциевый хелатор предотвращает секрецию. С помощью электронной микроскопии установлено, что секреция происходит из соматодендритного компартмента нейронов. Если усиление синаптической активности вызывает секрецию экзосом, то ее угнетение предотвращает секрецию, при том что увеличение секреции экзосом зависит

от активности и AMPA-, и NMDA-рецепторов. Все эти обстоятельства указывают на то, что секреция экзосом является частью нормальной физиологии нейрона.

К настоящему времени секреция экзосом показана для нейронов на разных стадиях созревания в культуре (от DIV3 до DIV15) [11, 30, 31]. Довольно неожиданно, в модели на нейронах, полученных при индукции плюрипотентных стволовых клеток, деполяризация не вызывает увеличения секреции экзосом, при этом авторы предполагают существенное различие в условиях проведения экспериментов [32]. При этом очевидно, что первичные нейроны в культуре в существенной степени отличаются от дифференцированных в нейрональный фенотип стволовых клеток, но какой (-ие) конкретно фактор (-ы) определяет (-ют) различие в характере секреции экзосом при деполяризации, остается неизвестным.

Секреция экзосом показана не только из постсинаптического компартмента. В простой модели *in vitro* на синапсосах коры головного мозга мыши показана секреция экзосом из пресинаптического компартмента [33]. Синапсосомы представляют собой экспериментальный объект, в живом мозге не существующий, это замкнутые окончания аксонов, полученные при гомогенизации головного мозга. Несмотря на несколько искусственную природу, синапсосомы зарекомендовали себя как полезный экспериментальный объект, с помощью которого можно моделировать довольно сложные физиологические процессы, например, выброс медиатора в ответ на деполяризацию [34]. По крайней мере, синапсосомы содержат все характерные пресинаптические структуры, необходимые для работы реального синапса, а также ферменты и сигнальные белки, необходимые для синаптических процессов [33]. Оказывается, синапсосомы также содержат белки, являющиеся маркерами экзосом (TSG101, флотиллин-1, CD9, CD63) [33]. Видимо, следует сделать вывод, что в норме экзосомы содержатся в окончаниях аксонов нейронов коры головного мозга [33]. Эти данные подтверждаются электронной микроскопией [33]. Высвобождение экзосом из синапсосом происходит в базальных условиях и усиливается под действием деполяризующего стимула [33]. При этом, по данным электронной микроскопии, происходит истощение синапсосомального пула мультивезикулярных телец. Ключевым для стимуляции секреции является наличие в среде кальция, как и для других экспериментов по экзосомальной секреции [33]. Этот факт наводит на мысль, что

секреция экзосом из пресинаптических терминалей является активным физиологическим процессом.

Кальций принципиально важен для синаптической передачи. В частности, высвобождение нейромедиатора зависит от повышения концентрации кальция в пресинапсе [35]. Если и секреция экзосом из пресинапса зависит от кальция, то мы должны видеть одновременную секрецию и экзосом, и нейромедиатора при повышении концентрации кальция. Так в действительности и происходит [33]. Через несколько минут после деполяризации синапсосом из коры головного мозга мышей в кальцийсодержащей среде происходит и секреция экзосом, и секреция основного возбуждающего медиатора этих клеток — глутамата. Важное различие между этими двумя процессами заключается в их чувствительности к регуляторным синаптическим механизмам. При деполяризации на фоне кальция агонисты пресинаптических ГАМК-рецепторов предотвращают высвобождение глутамата из синапсосом, тогда как секреция экзосом в этих условиях не меняется [33]. Механизм такого различия между двумя кальций-зависимыми процессами еще предстоит выяснить.

Нейроны — не единственные клетки мозга, которые обмениваются информацией между собой с помощью экзосом. Под действием кальция происходит секреция экзосом из олигодендроцитов [13]. Повышение кальция в олигодендроцитах происходит в ответ на секрецию глутамата нейронами, а секретированные олигодендроглиальные экзосомы поглощаются нейронами [15]. Нейроны в культуре секретируют ростовые факторы VEGF и FGF-2 в составе экстраклеточных везикул [36]. Эти факторы являются индукторами роста эндотелиальных клеток. Деполяризация приводит к секреции экзосом из нейритного компартмента клетки [37]. Секретируемые экзосомы обогащены микроРНК, специфичными для мозга. Также эти экзосомы содержат белки, специфичные для дендритного компартмента клетки. Экспрессия астроглиального транспортера глутамата GLT-1 (иначе называемого EAAT2) индуцируется такими нейрональными экзосомами [38]. Высвобождение экзосом усиливается при деполяризации нейронов. Экзосомы поглощаются селективно глиальными клетками, при этом хорошо известно, что астроглиальный белок GLT-1 играет основную роль в удалении экстраклеточного глутамата.

Клетки смешанной культуры гиппокампальных клеток (нейроны и астроглия) проявляют избирательность в поглощении

секретированных кортикальными нейронами экзосом [39]. Экзосомы кортикальных нейронов были предусмотрительно помечены GFP, после чего количественный анализ поглощения экзосом клетками стал легко решаемой задачей. Оказалось, что экзосомы кортикальных нейронов колокализуются только в MAP2-позитивных клетках, то есть в нейронах, и ни в каких других [39]. Специально было показано, что с GFAP-позитивными клетками, то есть астроглией, экзосомы кортикальных нейронов не колокализуются, видимо не взаимодействуют. Электронная микроскопия подтверждает, что экзосомы связываются с поверхностью нейронов, при этом важно отметить, что не каждый нейрон, и не вся поверхность нейрона принимают участие во взаимодействии с экзосомами. Конкретными участками связывания экзосом с поверхностью нейронов оказались пресинаптические сайты (синаптофизин-позитивные), расположенные напротив постсинаптических сайтов (PSD95-позитивных), хотя экзосомы и связывались далеко не с каждым таким сайтом. Отдельно было показано, что экзосомы из культуральной жидкости клеток нейробластомы неселективно связываются с клетками в гиппокампальной культуре, не проявляя предпочтения ни к нейронам, ни к астроглии, более-менее равномерно взаимодействуя с поверхностью клеток без какого-либо предпочтения в участках связывания [39]. В какой степени эта находка в эксперименте на культуре клеток приложима к функционирующему мозгу, остается неизвестным, но если мы вправе проводить аналогию, то можем сказать, что нейрональные экзосомы специфически связываются с пресинаптическими терминалями нейронов, но не с астроглиальными клетками.

Синапсы содержат как морфологические структуры, необходимые для секреции экзосом [24], так и белки, необходимые для биогенеза экзосом [40]. Важным структурным и функциональным компонентом для биогенеза экзосом является белок Alix, представленный в синапсах [41]. В нейронах коры головного мозга крысы Alix накапливается в пресинапсе по мере созревания этих клеток, и, более того, концентрация Alix в пресинапсе возрастает двукратно после стимуляции (деполяризация бикакулином/4-аминопиридином) зрелых нейронов (DIV15). Этот процесс зависит от концентрации кальция. Флуоресцентно меченный Alix в норме распределен более-менее равномерно по цитоплазме, но уже после двух минут деполяризации Alix концентрируется в работающих (секретирующих нейромедиатор) пресинапсах.

Всего Alix обнаруживается примерно в 80% работающих пресинапсов, но практически не обнаруживается в постсинапсах, по колокализации с синапсином и PSD95 соответственно [41]. На срезах из мозга мышей, не экспрессирующих Alix, гораздо хуже вырабатывается долговременная потенция, вероятно, из-за сниженной площади синаптических контактов. Насколько Alix важен для секреции экзосом из пресинапса, и чем важны эти экзосомы для работы нейрона, остается пока невыясненным.

АППАРАТ СЕКРЕЦИИ

Хорошо известно, что регулируемая секреция в клетках происходит при участии белков семейства SNARE. Это семейство представлено десятками гомологичных белков эукариотических организмов, от дрожжей до человека. Механизм участия белков SNARE в секреции везикул заключается в узнавании друг друга представителем этого семейства, локализованным на мембране везикулы (v-SNARE) и представителем этого же семейства, заякоренным внутри клетки на плазматической мембране (t-SNARE). Взаимодействие v-SNARE и t-SNARE приводит к заякориванию везикулы в плазматической мембране, слиянию мембран и секреции содержимого везикулы во внеклеточное пространство. В том, что белки семейства SNARE необходимы для регулируемой секреции, убеждают результаты генетических исследований. У дрожжей нокаут по некоторым из генов, кодирующих белки SNARE, летален, а подавление экспрессии белков SNARE у дрозофилы, нематоды или мыши подавляет и нейротрансмиссию, и секрецию в нейрональных клетках [42–46]. Конечно, не все представители семейства SNARE в одинаковой степени необходимы для регулируемой секреции, но в целом хотя бы несколько представителей семейства SNARE обязательно являются необходимым звеном механизма секреции в конкретной клетке.

Еще одним необходимым звеном регулируемой секреции является внутриклеточный направленный трафик везикул. За этот процесс в клетке отвечают белки семейства Rab. Это представители малых ГТФаз, причем их наиболее представленная группа — в геноме эукариот. Направление трафика везикулы внутри клетки зависит от того, какой из белков Rab локализован на мембране этой везикулы, например, Rab3 на мембране везикулы приводит к ее секреции, а Rab7 приведет везикулу

в лизосому [47]. Нарушение работы белков семейства Rab нарушает экзоцитоз в клетках самых разных типов различных организмов [48–53]. Белки семейства Rab столь же незаменимы в регулируемой секреции везикул, как и представители SNARE, выполняя функции сортировщиков везикул разного генеза внутри клетки.

Имея в виду универсальное вовлечение белков Rab и SNARE в трафик и секрецию везикул, неудивительно будет узнать, что и механизм слияния мультивезикулярного тельца с плазматической мембраной включает в себя взаимодействие белков SNARE и зависит от активности малых ГТФаз семейства Rab, то есть происходит по хорошо известному сценарию регулируемой секреции [54–56]. Несмотря на то что хорошие доказательства участия именно этих механизмов в секреции мультивезикулярных телец получены на ненейрональных клетках, по большому счету, нет сомнений, что у нейронов процесс происходит в общем-то также. Вероятно, только такой вариант и можно предполагать, зная сколь универсальны системы Rab и SNARE в секреции везикул, так что зависимость от Rab и SNARE секреция экзосом лишь подтверждает универсальность такого сценария.

ПОПЫТКА ОБОБЩЕНИЯ

Для дальнейших обобщений полезно будет отталкиваться от нескольких формальных определений, прекрасно изложенных в настольной книге нейробиолога, «Basic Neurochemistry» [57]. Классическое определение нейромедиатора включает три положения. Нейромедиатор должен быть в составе везикул, должен высвобождаться в ответ на повышение внутриклеточной концентрации кальция, и его экзогенная аппликация должна производить тот же эффект, что и высвобождение в физиологическом процессе. Нетрудно заметить, что экзосомы формально попадают под определение нейромедиатора.

Конститутивная секреция является общей особенностью всех эукариотических клеток. Если секреторная везикула сливается с плазматической мембраной, высвобождая содержимое без внешнего стимула, то этот процесс и будет называться конститутивной секрецией или неспецифическим экзоцитозом. Регулируемая секреция отличима от конститутивной секреции в силу двух с половиной основных обстоятельств. Первое, регулируемая секреция зависит от экстраклеточного стимула, который приводит к ограниченному по времени

и в пространстве повышению концентрации ионов кальция, что, в свою очередь, приводит к слиянию мембраны секреторной везикулы с плазматической мембраной и секреции содержимого везикулы во внеклеточное пространство. Второе, в секреторных везикулах должен содержаться секретируемый продукт в концентрированном виде, а самих везикул должно быть много. И последнее, секреторные везикулы, как правило, хранятся в виде некоторого запаса вблизи мест высвобождения, это обстоятельство может и не наблюдаться, например, в результате длительной активности и расходованию запаса секреторных везикул.

Если речь идет о привычной синаптической секреции нейромедиатора, то под секреторной везикулой подразумевается синаптическая везикула, а в случае экзосомального сигналинга секреторной везикулой является мультивезикулярное тельце. Таким образом, для того чтобы секрецию можно было назвать регулируемой, клетки (нейроны) должны синтезировать, упаковывать и хранить специальные секреторные везикулы, а также быстро высвобождать их после специфической для данной клетки физиологической стимуляции.

Таким образом, выше изложены и на рисунке представлены все формальные обстоятельства, на основании которых секреция экзосом нейронами является регулируемой секрецией, а сами экзосомы являются нейромедиаторами. Данный факт ни в коем случае не является ни новой экспериментальной находкой, ни плодом расшифровки сложно-интерпретируемых результатов. Скорее, речь идет о полезном для дальнейшего развития области давно назревшем обобщении. Взгляд на секрецию экзосом, как на избавление клетки от ненужных белков, устаревал постепенно, начиная с момента появления, и сейчас экзосомы — часть богатой области межклеточной коммуникации вместе с нейротрансмиттерами и гормонами [3]. Но место экзосом в межклеточной коммуникации пока выглядит неопределенным, поэтому сейчас самое время попытаться сформулировать новый взгляд на экзосомный сигналинг. А именно, экзосомы представляют собой новый неканонический нейротрансмиттер в головном мозге. Но к чему этот маневр — назвать давно известную вещь новым именем? Смысл такого переименования в том, чтобы начать поиск эффекторов экзосом в мозге по аналогии с классическими нейротрансмиттерами. Принципиальной можно считать лишь разницу в размерах, так как все классические нейротрансмиттеры имеют характерную молекулярную массу 0,5–50 кДа,

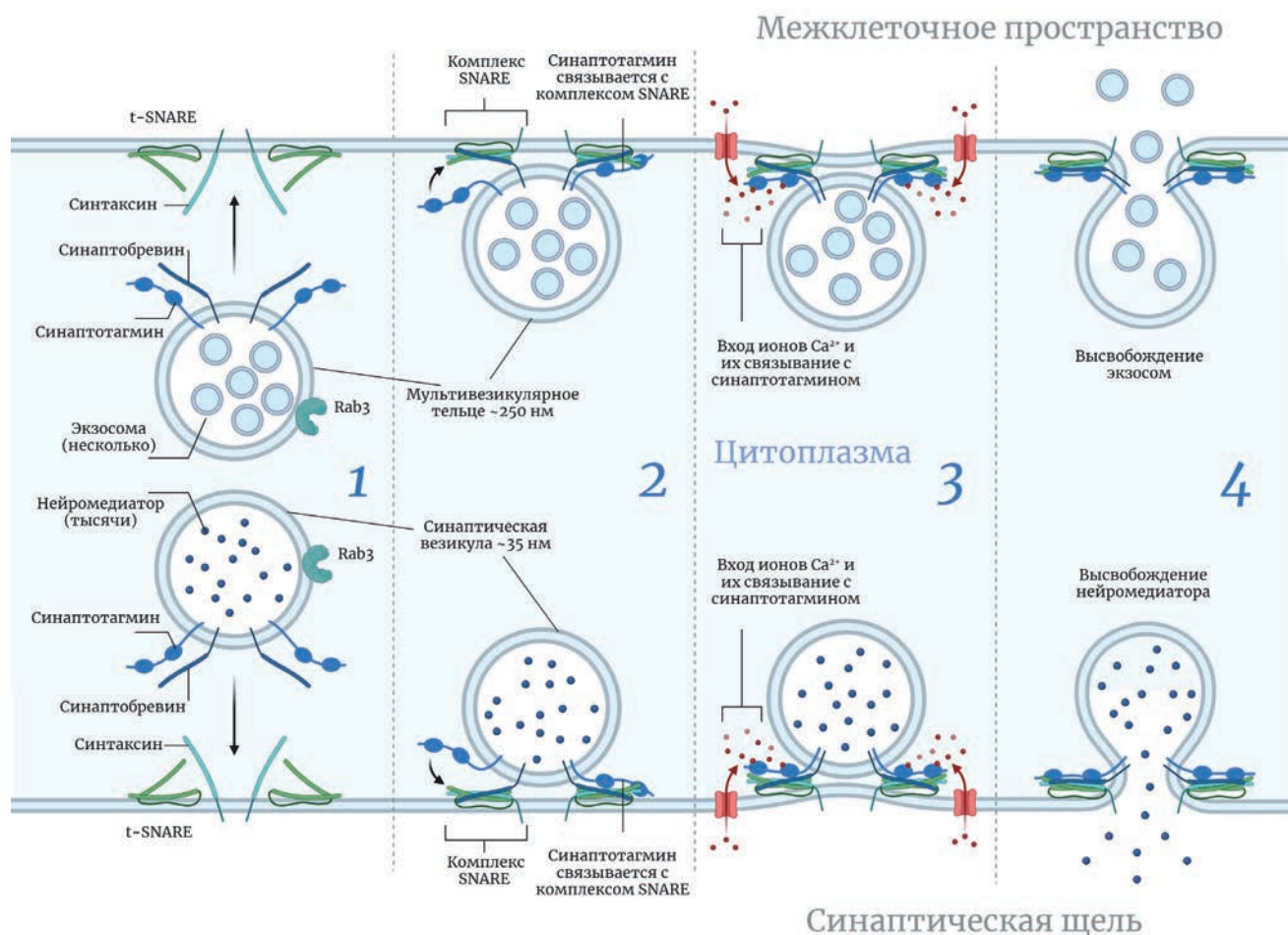


Иллюстрация процессов, происходящих в пресинаптическом компартменте, подчеркивающая параллели между секрецией нейромедиатора и секрецией экзосом. 1 – В неактивном состоянии в пресинапсе находятся загруженные нейромедиатором синаптические пузырьки и загруженные интралюменальными везикулами мультивезикулярные тельца. 2 – Подготовленное к секреции состояние синаптических пузырьков и мультивезикулярных телец (характерная при- мембранная локализация). 3 – Вход ионов кальция в клетку запускает каскад секреции. 4 – Слияние внутриклеточных компартментов с плазматической мембраной и высвобождение их содержимого во внеклеточное пространство

а экзосомы, конечно, значительно больше – десятки МДа. Но при этом многие системы сигналинга экзосом могут быть похожи на сигналинг нейротрансмиттеров – от вызываемого изменения концентрации ионов до феноменов долговременной потенциации сигнала. По крайней мере, характерные структурно-функциональные особенности экзосом мозга позволяют предположить именно это.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 21-75-20112).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных автором исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Théry, C., Witwer, K. W., Aikawa, E., Alcaraz, M. J., Anderson, J. D., Andriantsitohaina, R., Antoniou, A., Arab, T., Archer, F., Atkin-Smith, G. K., Ayre, D. C., Bach, J. M., Bachurski, D., Baharvand, H., Balaj, L., Baldacchino, S., Bauer, N. N., Baxter, A. A., Bebawy, M., Beckham, C., Bedina Zavec, A., Benmoussa, A., Berardi, A. C., Bergese, P., Bielska, E., Blenkiron, C., Bobis-Wozowicz, S., Boilard, E., Boireau, W., Bongiovanni, A., Borràs, F. E., Bosch, S., Boulanger, C. M., Breakefield, X., Breglio, A. M., Brennan, M. Á., Brigstock, D. R., Brisson, A., Broekman, M. L., Bromberg, J. F., Bryl-Górecka, P., Buch, S., Buck, A. H., Burger, D., Busatto, S., Buschmann, D., Bussolati, B., Buzás, E. I., Byrd, J. B., Camussi, G.,

- Carter, D. R., Caruso, S., Chamley, L. W., Chang, Y. T., Chen, C., Chen, S., Cheng, L., Chin, A. R., Clayton, A., Clerici, S. P., Cocks, A., Cocucci, E., Coffey, R. J., Cordeiro-da-Silva, A., Couch, Y., Coumans, F. A., Coyle, B., Crescitelli, R., Criado, M. F., D'Souza-Schorey, C., Das, S., Datta Chaudhuri, A., de Candia, P., De Santana, E. F., De Wever, O., Del Portillo, H. A., Demaret, T., Deville, S., Devitt, A., Dhondt, B., Di Vizio, D., Dieterich, L. C., Dolo, V., Dominguez Rubio, A. P., Dominici, M., Dourado, M. R., Driedonks, T. A., Duarte, F. V., Duncan, H. M., Eichenberger, R. M., Ekström, K., El Andaloussi, S., Elie-Caille, C., Erdbrügger, U., Falcón-Pérez, J. M., Fatima, F., Fish, J. E., Flores-Bellver, M., Försönits, A., Frelet-Barrand, A., Fricke, F., Fuhrmann, G., Gabrielsson, S., Gámez-Valero, A., Gardiner, C., Gärtner, K., Gaudin, R., Gho, Y. S., Giebel, B., Gilbert, C., Gimona, M., Giusti, I., Goberdhan, D. C., Görgens, A., Gorski, S. M., Greening, D. W., Gross, J. C., Gualerzi, A., Gupta, G. N., Gustafson, D., Handberg, A., Haraszi, R. A., Harrison, P., Hegyesi, H., Hendrix, A., Hill, A. F., Hochberg, F. H., Hoffmann, K. F., Holder, B., Holthofer, H., Hosseinkhani, B., Hu, G., Huang, Y., Huber, V., Hunt, S., Ibrahim, A. G., Ikezu, T., Inal, J. M., Isin, M., Ivanova, A., Jackson, H. K., Jacobsen, S., Jay, S. M., Jayachandran, M., Jenster, G., Jiang, L., Johnson, S. M., Jones, J. C., Jong, A., Jovanovic-Talisman, T., Jung, S., Kalluri, R., Kano, S. I., Kaur, S., Kawamura, Y., Keller, E. T., Khamari, D., Khomyakova, E., Khvorova, A., Kierulf, P., Kim, K. P., Kislinger, T., Klingeborn, M., Klink, D. J. 2nd, Kornek, M., Kosanović, M. M., Kovács, Á. F., Krämer-Albers, E. M., Krasemann, S., Krause, M., Kurochkin, I. V., Kusuma, G. D., Kuypers, S., Laitinen, S., Langevin, S. M., Languino, L. R., Lannigan, J., Lässer, C., Laurent, L. C., Lavieu, G., Lázaro-Ibáñez, E., Le Lay, S., Lee, M. S., Lee, Y. X. F., Lemos, D. S., Lenassi, M., Leszczynska, A., Li, I. T., Liao, K., Libregts, S. F., Ligeti, E., Lim, R., Lim, S. K., Liné, A., Linnemannstöns, K., Llorente, A., Lombard, C. A., Lorenowicz, M. J., Lörincz, Á. M., Lötvall, J., Lovett, J., Lowry, M. C., Loyer, X., Lu, Q., Lukomska, B., Lunavat, T. R., Maas, S. L., Malhi, H., Marcilla, A., Mariani, J., Mariscal, J., Martens-Uzunova, E. S., Martin-Jaular, L., Martinez, M. C., Martins, V. R., Mathieu, M., Mathivanan, S., Maugeri, M., McGinnis, L. K., McVey, M. J., Meckes, D. G. Jr., Meehan, K. L., Mertens, I., Minciacchi, V. R., Möller, A., Möller Jørgensen, M., Morales-Kastresana, A., Morhayim, J., Mullier, F., Muraca, M., Musante, L., Mussack, V., Muth, D. C., Myburgh, K. H., Najrana, T., Nawaz, M., Nazarenko, I., Nejsun, P., Neri, C., Neri, T., Nieuwland, R., Nimrichter, L., Nolan, J. P., Nolte-'t, Hoen, E. N., Noren Hooten, N., O'Driscoll, L., O'Grady, T., O'Loghlen, A., Ochiya, T., Olivier, M., Ortiz, A., Ortiz, L. A., Osteikoetxea, X., Østergaard, O., Ostrowski, M., Park, J., Pegtel, D. M., Peinado, H., Perut, F., Pfaffl, M. W., Phinney, D. G., Pieters, B. C., Pink, R. C., Pisetsky, D. S., Pogge von Strandmann, E., Polakovicova, I., Poon, I. K., Powell, B. H., Prada, I., Pulliam, L., Quesenberry, P., Radeghieri, A., Raffai, R. L., Raimondo, S., Rak, J., Ramirez, M. I., Raposo, G., Rayyan, M. S., Regev-Rudzki, N., Ricklefs, F. L., Robbins, P. D., Roberts, D. D., Rodrigues, S. C., Rohde, E., Rome, S., Rouschop, K. M., Rugghetti, A., Russell, A. E., Saá, P., Sahoo, S., Salas-Huenuleo, E., Sánchez, C., Saugstad, J. A., Saul, M. J., Schiffelers, R. M., Schneider, R., Schøyen, T. H., Scott, A., Shahaj, E., Sharma, S., Shatnyeva, O., Shekari, F., Shelke, G. V., Shetty, A. K., Shiba, K., Siljander, P. R., Silva, A. M., Skowronek, A., Snyder, O. L. 2nd., Soares, R. P., Sódar, B. W., Soekmadji, C., Sotillo, J., Stahl, P. D., Stoorvogel, W., Stott, S. L., Strasser, E. F., Swift, S., Tahara, H., Tewari, M., Timms, K., Tiwari, S., Tixeira, R., Tkach, M., Toh, W. S., Tomasini, R., Torrecilhas, A. C., Tosar, J. P., Toxavidis, V., Urbanelli, L., Vader, P., van Balkom, B. W., van der Grein, S. G., Van Deun, J., van Herwijnen, M. J., Van Keuren-Jensen, K., van Niel, G., van Royen, M. E., van Wijnen, A. J., Vasconcelos, M. H., Vechetti, I. J. Jr., Veit, T. D., Vella, L. J., Velot, É., Verweij, F. J., Vestad, B., Viñas, J. L., Visnovitz, T., Vukman, K. V., Wahlgren, J., Watson, D. C., Wauben, M. H., Weaver, A., Webber, J. P., Weber, V., Wehman, A. M., Weiss, D. J., Welsh, J. A., Wendt, S., Wheelock, A. M., Wiener, Z., Witte, L., Wolfram, J., Xagorari, A., Xander, P., Xu, J., Yan, X., Yáñez-Mó, M., Yin, H., Yuana, Y., Zappulli, V., Zarubova, J., Žekas, V., Zhang, J. Y., Zhao, Z., Zheng, L., Zheutlin, A. R., Zickler, A. M., Zimmermann, P., Zivkovic, A. M., Zocco, D., and Zuba-Surma, E. K. (2018) Minimal information for studies of extracellular vesicles 2018 (MISEV2018): a position statement of the International Society for Extracellular Vesicles and update of the MISEV2014 guidelines, *J. Extracell. Vesicles*, **7**, 1535750, doi: 10.1080/20013078.2018.1535750.
2. Kalluri, R., and LeBleu, V. S. (2020) The biology, function, and biomedical applications of exosomes, *Science*, **367**, doi: 10.1126/science.aau6977.
 3. Van Niel, G., Carter, D. R. F., Clayton, A., Lambert, D. W., Raposo, G., and Vader, P. (2022) Challenges and directions in studying cell-cell communication by extracellular vesicles, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **23**, 369-382, doi: 10.1038/s41580-022-00460-3.
 4. Khaspekov, L. G., and Yakovlev, A. A. (2023) Perspectives for the use of small extracellular vesicles as a transport vehicle through the blood-brain barrier, *Neurochem. J.*, **39**, 1-18.
 5. Yakovlev, A. A. (2022) Neuroprotective effects of astrocyte extracellular vesicles in stroke, *Neurochem. J.*, **16**, 121-129, doi: 10.1134/s1819712422020143.

6. Jia, L., Zhu, M., Kong, C., Pang, Y., Zhang, H., Qiu, Q., Wei, C., Tang, Y., Wang, Q., Li, Y., Li, T., Li, F., Wang, Q., Li, Y., Wei, Y., and Jia, J. (2021) Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage, *Alzheimer's Dement.*, **17**, 49-60, doi: 10.1002/alz.12166.
7. Wang, Y., Balaji, V., Kaniyappan, S., Krüger, L., Irsen, S., Tepper, K., Chandupatla, R., Maetzler, W., Schneider, A., Mandelkow, E., and Mandelkow, E. M. (2017) The release and trans-synaptic transmission of Tau via exosomes, *Mol. Neurodegener.*, **12**, 5, doi: 10.1186/s13024-016-0143-y.
8. Xin, H., Li, Y., Cui, Y., Yang, J. J., Zhang, Z. G., and Chopp, M. (2013) Systemic administration of exosomes released from mesenchymal stromal cells promote functional recovery and neurovascular plasticity after stroke in rats, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **33**, 1711-1715, doi: 10.1038/jcbfm.2013.152.
9. Goetzl, E. J., Kapogiannis, D., Schwartz, J. B., Lobach, I. V., Goetzl, L., Abner, E. L., Jicha, G. A., Karydas, A. M., Boxer, A., and Miller, B. L. (2016) Decreased synaptic proteins in neuronal exosomes of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease, *FASEB J.*, **30**, 4141-4148, doi: 10.1096/fj.201600816R.
10. Winston, C. N., Goetzl, E. J., Akers, J. C., Carter, B. S., Rockenstein, E. M., Galasko, D., Masliah, E., and Rissman, R. A. (2016) Prediction of conversion from mild cognitive impairment to dementia with neuronally derived blood exosome protein profile, *Alzheimer's Dement.*, **3**, 63-72, doi: 10.1016/j.dadm.2016.04.001.
11. Fauré, J., Lachenal, G., Court, M., Hirrlinger, J., Chatellard-Causse, C., Blot, B., Grange, J., Schoehn, G., Goldberg, Y., Boyer, V., Kirchhoff, F., Raposo, G., Garin, J., and Sadoul, R. (2006) Exosomes are released by cultured cortical neurons, *Mol. Cell. Neurosci.*, **31**, 642-648, doi: 10.1016/J.MCN.2005.12.003.
12. Gosselin, R.-D., Meylan, P., and Decosterd, I. (2013) Extracellular microvesicles from astrocytes contain functional glutamate transporters: regulation by protein kinase C and cell activation, *Front. Cell. Neurosci.*, **7**, 251, doi: 10.3389/FNCEL.2013.00251.
13. Krämer-Albers, E. M., Bretz, N., Tenzer, S., Winterstein, C., Möbius, W., Berger, H., Nave, K. A., Schild, H., and Trotter, J. (2007) Oligodendrocytes secrete exosomes containing major myelin and stress-protective proteins: trophic support for axons? *Proteomics Clin. Appl.*, **1**, 1446-1461, doi: 10.1002/prca.200700522.
14. Kowal, J., Arras, G., Colombo, M., Jouve, M., Morath, J. P., Primdal-Bengtson, B., Dingli, F., Loew, D., Tkach, M., and Théry, C. (2016) Proteomic comparison defines novel markers to characterize heterogeneous populations of extracellular vesicle subtypes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, E968-E977, doi: 10.1073/pnas.1521230113.
15. Savina, A., Furlán, M., Vidal, M., and Colombo, M. I. (2003) Exosome release is regulated by a calcium-dependent mechanism in K562 cells, *J. Biol. Chem.*, **278**, 20083-20090, doi: 10.1074/jbc.M301642200.
16. Emmanouilidou, E., Melachroinou, K., Roumeliotis, T., Garbis, S. D., Ntzouni, M., Margaritis, L. H., Stefanis, L., and Vekrellis, K. (2010) Cell-produced α -synuclein is secreted in a calcium-dependent manner by exosomes and impacts neuronal survival, *J. Neurosci.*, **30**, 6838-6851, doi: 10.1523/JNEUROSCI.5699-09.2010.
17. Frühbeis, C., Fröhlich, D., Kuo, W. P., Amphornrat, J., Thilemann, S., Saab, A. S., Kirchhoff, F., Möbius, W., Goebbels, S., Nave, K. A., Schneider, A., Simons, M., Klugmann, M., Trotter, J., and Krämer-Albers, E. M. (2013) Neurotransmitter-triggered transfer of exosomes mediates oligodendrocyte-neuron communication, *PLoS Biol.*, **11**, e1001604, doi: 10.1371/journal.pbio.1001604.
18. Kapustin, A. N., Chatrou, M. L., Drozdov, I., Zheng, Y., Davidson, S. M., Soong, D., Furmanik, M., Sanchis, P., De Rosales, R. T., Alvarez-Hernandez, D., Shroff, R., Yin, X., Muller, K., Skepper, J. N., Mayr, M., Reutelingsperger, C. P., Chester, A., Bertazzo, S., Schurgers, L. J., and Shanahan, C. M. (2015) Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion, *Circ. Res.*, **116**, 1312-1323, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305012.
19. Wang, H. G., Pathan, N., Ethell, I. M., Krajewski, S., Yamaguchi, Y., Shibasaki, F., McKeon, F., Bobo, T., Franke, T. F., and Reed, J. C. (1999) Ca^{2+} -induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of BAD, *Science*, **284**, 339-343, doi: 10.1126/science.284.5412.339.
20. Lee, M. S., Kwon, Y. T., Li, M., Peng, J., Friedlander, R. M., and Tsai, L. H. (2000) Neurotoxicity induces cleavage of p35 to p25 by calpain, *Nature*, **405**, 360-364, doi: 10.1038/35012636.
21. White, B. C., Sullivan, J. M., DeGracia, D. J., O'Neil, B. J., Neumar, R. W., Grossman, L. I., Rafols, J. A., and Krause, G. S. (2000) Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury, *J. Neurol. Sci.*, **179**, 1-33, doi: 10.1016/S0022-510X(00)00386-5.
22. Hardingham, G. E., Fukunaga, Y., and Bading, H. (2002) Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways, *Nat. Neurosci.*, **5**, 405-414, doi: 10.1038/nn835.
23. Szydlowska, K., and Tymianski, M. (2010) Calcium, ischemia and excitotoxicity, *Cell Calcium*, **47**, 122-129, doi: 10.1016/j.ceca.2010.01.003.
24. Berridge, M. J., Lipp, P., and Bootman, M. D. (2000) The versatility and universality of calcium signalling, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **1**, 11-21, doi: 10.1038/35036035.
25. Cooney, J. R., Hurlburt, J. L., Selig, D. K., Harris, K. M., and Fiala, J. C. (2002) Endosomal compartments

- serve multiple hippocampal dendritic spines from a widespread rather than a local store of recycling membrane, *J. Neurosci.*, **22**, 2215-2224, doi: 10.1523/jneurosci.22-06-02215.2002.
26. Malinow, R., and Malenka, R. C. (2002) AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity, *Annu. Rev. Neurosci.*, **25**, 103-126, doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758.
27. Bredt, D. S., and Nicoll, R. A. (2003) AMPA receptor trafficking at excitatory synapses, *Neuron*, **40**, 361-379, doi: 10.1016/S0896-6273(03)00640-8.
28. Lee, S. H., Simonetta, A., and Sheng, M. (2004) Subunit rules governing the sorting of internalized AMPA receptors in hippocampal neurons, *Neuron*, **43**, 221-236, doi: 10.1016/j.neuron.2004.06.015.
29. Mathieu, M., Névo, N., Jouve, M., Valenzuela, J. I., Maurin, M., Verweij, F. J., Palmulli, R., Lankar, D., Dingli, F., Loew, D., Rubinstein, E., Boncompain, G., Perez, F., and Théry, C. (2021) Specificities of exosome versus small ectosome secretion revealed by live intracellular tracking of CD63 and CD9, *Nat. Commun.*, **12**, 1-18, doi: 10.1038/s41467-021-24384-2.
30. Lachenal, G., Pernet-Gallay, K., Chivet, M., Hemming, F. J., Belly, A., Bodon, G., Blot, B., Haase, G., Goldberg, Y., and Sadoul, R. (2011) Release of exosomes from differentiated neurons and its regulation by synaptic glutamatergic activity, *Mol. Cell. Neurosci.*, **46**, 409-418, doi: 10.1016/j.mcn.2010.11.004.
31. Ghidoni, R., Paterlini, A., Albertini, V., Glionna, M., Monti, E., Schiaffonati, L., Benussi, L., Levy, E., and Binetti, G. (2011) Cystatin C is released in association with exosomes: a new tool of neuronal communication which is unbalanced in Alzheimer's disease, *Neurobiol. Aging*, **32**, 1435-1442, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.013.
32. Karttunen, J., Heiskanen, M., Joki, T., Hyysalo, A., Navarro-Ferrandis, V., Miettinen, S., Narkilahti, S., and Pitkänen, A. (2022) Effect of cell culture media on extracellular vesicle secretion from mesenchymal stromal cells and neurons, *Eur. J. Cell Biol.*, **101**, 151270, doi: 10.1016/j.ejcb.2022.151270.
33. Olivero, G., Cisani, F., Marimpietri, D., Di Paolo, D., Gagliani, M. C., Podestà, M., Cortese, K., and Pittaluga, A. (2021) The depolarization-evoked, Ca^{2+} -dependent release of exosomes from mouse cortical nerve endings: new insights into synaptic transmission, *Front. Pharmacol.*, **12**, 670158, doi: 10.3389/fphar.2021.670158.
34. Pittaluga, A. (2019) Acute functional adaptations in isolated presynaptic terminals unveil synaptosomal learning and memory, *Int. J. Mol. Sci.*, **20**, 3641, doi: 10.3390/ijms20153641.
35. Südhof, T. C. (2004) The synaptic vesicle cycle, *Annu. Rev. Neurosci.*, **27**, 509-547, doi: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131412.
36. Schiera, G., Proia, P., Alberti, C., Mineo, M., Savettieri, G., and di Liegro, I. (2007) Neurons produce FGF2 and VEGF and secrete them at least in part by shedding extracellular vesicles, *J. Cell. Mol. Med.*, **11**, 1384-1394, doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00100.x.
37. Goldie, B. J., Dun, M. D., Lin, M., Smith, N. D., Verrills, N. M., Dayas, C. V., and Cairns, M. J. (2014) Activity-associated miRNA are packaged in Map1b-enriched exosomes released from depolarized neurons, *Nucleic Acids Res.*, **42**, 9195-9208, doi: 10.1093/nar/gku594.
38. Morel, L., Regan, M., Higashimori, H., Ng, S. K., Esau, C., Vidensky, S., Rothstein, J., and Yang, Y. (2013) Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1, *J. Biol. Chem.*, **288**, 7105-7116, doi: 10.1074/JBC.M112.410944.
39. Chivet, M., Javalet, C., Laulagnier, K., Blot, B., Hemming, F. J., and Sadoul, R. (2014) Exosomes secreted by cortical neurons upon glutamatergic synapse activation specifically interact with neurons, *J. Extracell. Vesicles*, **3**, 24722, doi: 10.3402/jev.v3.24722.
40. Baietti, M. F., Zhang, Z., Mortier, E., Melchior, A., Degeest, G., Geeraerts, A., Ivarsson, Y., Depoortere, F., Coomans, C., Vermeiren, E., Zimmermann, P., and David, G. (2012) Syndecan-syntenin-ALIX regulates the biogenesis of exosomes, *Nat. Cell. Biol.*, **14**, 677-685, doi: 10.1038/ncb2502.
41. Laporte, M. H., Chi, K. Il, Caudal, L. C., Zhao, N., Schwarz, Y., Rolland, M., Martinez-Hernandez, J., Martineau, M., Chatellard, C., Denarier, E., Mercier, V., Lemaître, F., Blot, B., Moutaux, E., Cazorla, M., Perrais, D., Lanté, F., Bruns, D., Fraboulet, S., Hemming, F. J., Kirchhoff, F., and Sadoul, R. (2022) Alix is required for activity-dependent bulk endocytosis at brain synapses, *PLoS Biol.*, **20**, e3001659, doi: 10.1371/journal.pbio.3001659.
42. Washbourne, P., Thompson, P. M., Carta, M., Costa, E. T., Mathews, J. R., Lopez-Bendito, G., Molnár, Z., Becher, M. W., Valenzuela, C. F., Partridge, L. D., and Wilson, M. C. (2002) Genetic ablation of the t-SNARE SNAP-25 distinguishes mechanisms of neuroexocytosis, *Nat. Neurosci.*, **5**, 19-26, doi: 10.1038/NN783.
43. Schulze, K. L., Broadie, K., Perin, M. S., and Bellen, H. J. (1995) Genetic and electrophysiological studies of *Drosophila* syntaxin-1A demonstrate its role in nonneuronal secretion and neurotransmission, *Cell*, **80**, 311-320, doi: 10.1016/0092-8674(95)90414-X.
44. Schoch, S., Deák, F., Königstorfer, A., Mozhayeva, M., Sara, Y., Südhof, T. C., and Kavalali, E. T. (2001) SNARE function analyzed in synaptobrevin/VAMP knockout mice, *Science*, **294**, 1117-1122, doi: 10.1126/SCIENCE.1064335.

45. Nonet, M. L., Saifee, O., Zhao, H., Rand, J. B., and Wei, L. (1998) Synaptic transmission deficits in *Caenorhabditis elegans* synaptobrevin mutants, *J. Neurosci.*, **18**, 70-80, doi: 10.1523/JNEUROSCI.18-01-00070.1998.
46. Gerst, J. E. (1999) SNAREs and SNARE regulators in membrane fusion and exocytosis, *Cell. Mol. Life Sci.*, **55**, 707-734, doi: 10.1007/S000180050328.
47. Stenmark, H. (2009) Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**, 513-525, doi: 10.1038/nrm2728.
48. Shirakawa, R., Yoshioka, A., Horiuchi, H., Nishiooka, H., Tabuchi, A., and Kita, T. (2000) Small GTPase Rab4 regulates Ca²⁺-induced α -granule secretion in platelets, *J. Biol. Chem.*, **275**, 33844-33849, doi: 10.1074/jbc.M002834200.
49. Raffaniello, R. D., Lin, J., and Raufman, J.-P. (1996) Actions and expression of RAB-GDP dissociation inhibitor in dispersed chief cells from guinea pig stomach, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **225**, 232-237, doi: 10.1006/bbrc.1996.1159.
50. Regazzi, R., Ravazzola, M., Iezzi, M., Lang, J., Zahraoui, A., Andereggen, E., Morel, P., Takai, Y., and Wollheim, C. B. (1996) Expression, localization and functional role of small GTPases of the Rab3 family in insulin-secreting cells, *J. Cell Sci.*, **109**, 2265-2273, doi: 10.1242/jcs.109.9.2265.
51. Smith, J., Thompson, N., Thompson, J., Armstrong, J., Hayes, B., Crofts, A., Squire, J., Teahan, C., Upton, L., and Solari, R. (1997) Rat basophilic leukaemia (RBL) cells overexpressing Rab3a have a reversible block in antigen-stimulated exocytosis, *Biochem. J.*, **323**, 321-328, doi: 10.1042/bj3230321.
52. Holz, R. W., Brondyk, W. H., Senter, R. A., Kuizon, L., and Macara, I. G. (1994) Evidence for the involvement of Rab3A in Ca²⁺-dependent exocytosis from adrenal chromaffin cells, *J. Biol. Chem.*, **269**, 10229-10234, doi: 10.1016/S0021-9258(17)34051-6.
53. Doussau, F., Clabecq, A., Henry, J.-P., Darchen, F., and Poulain, B. (1998) Calcium-dependent regulation of Rab3 in short-term plasticity, *J. Neurosci.*, **18**, 3147-3157, doi: 10.1523/jneurosci.18-09-03147.1998.
54. Ostrowski, M., Carmo, N. B., Krumeich, S., Fanget, I., Raposo, G., Savina, A., Moita, C. F., Schauer, K., Hume, A. N., Freitas, R. P., Goud, B., Benaroch, P., Hacohen, N., Fukuda, M., Desnos, C., Seabra, M. C., Darchen, F., Amigorena, S., Moita, L. F., and Thery, C. (2010) Rab27a and Rab27b control different steps of the exosome secretion pathway, *Nat. Cell Biol.*, **12**, 19-30, doi: 10.1038/ncb2000.
55. Savina, A., Fader, C. M., Damiani, M. T., and Colombo, M. I. (2005) Rab11 promotes docking and fusion of multivesicular bodies in a calcium-dependent manner, *Traffic*, **6**, 131-143, doi: 10.1111/j.1600-0854.2004.00257.x.
56. Sun, C., Wang, P., Dong, W., Liu, H., Sun, J., and Zhao, L. (2020) LncRNA PVT1 promotes exosome secretion through YKT6, RAB7, and VAMP3 in pancreatic cancer, *Aging*, **12**, 10427, doi: 10.18632/AGING.103268.
57. Brady, S. T., Siegel, G. J., Albers, R. W., and Price, D. L. (2011) *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology*, Eighth Edition, doi: 10.1016/C2009-0-00066-X.

NEURONAL EXOSOMES AS A NEW SIGNALING SYSTEM

Review

A. A. Yakovlev^{1,2}

¹ *Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Science, 117485 Moscow, Russia; e-mail: al_yakovlev@ihna.ru*

² *Scientific and Practical Psychoneurological Center named after Z. P. Solovy'ov, Moscow Healthcare Department, 115419 Moscow, Russia*

Every year more and more works are devoted to the study of neuronal exosomes. The potential of exosomes as diagnostic markers for neurodegenerative diseases has been significantly explored., and similar marker search patterns have been adopted for the study of psychiatric pathologies. The fundamentals of exosome biogenesis in different cell types have been elucidated., the physiological significance of exosomes is being actively studied., and many aspects of signaling with their participation are being elucidated. At the same time., data have been accumulated pointing to the role of exosomal signaling as an important element of interneuronal communication. Do we have enough evidence to call exosomes a new non-canonical neurotransmitter in the brain? This discussion work is devoted to answering this question., in which the author presents to the scientific community the concept of the possible role of brain exosomes as a signaling system.

Keywords: exosomes, extracellular vesicles, neurons, depolarization, calcium, Rab small GTPases, SNARE complex