

# НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ SCIENTIFIC LITERATURE REVIEWS

<https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-12-21>



## AP2A1 КАК НОВЫЙ РЕГУЛЯТОР КЛЕТОЧНОГО СТАРЕНИЯ: РОЛЬ В АДГЕЗИИ, ЦИТОСКЕЛЕТНОЙ ПЕРЕСТРОЙКЕ И ПЕРСПЕКТИВАХ ОМОЛОЖЕНИЯ КЛЕТОК

Воробьев В.А.<sup>1</sup>, Щербатых А.В.<sup>1</sup>, Малов С.И.<sup>1</sup>, Лелявин К.Б.<sup>2</sup>, Тухиев А.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Иркутский государственный медицинский университет, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, 664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Старение клеток – один из ключевых факторов возраст-ассоциированных заболеваний, и понимание его механизмов открывает возможности для разработки антивозрастных стратегий. Недавние исследования показали, что белок AP2A1 (adaptor protein 2 alpha 1 subunit), ранее известный как участник эндоцитоза, играет важную роль в поддержании сенесцентного фенотипа клеток. В стареющих клетках AP2A1 локализуется вдоль актиновых стресс-волокон, взаимодействует с интегрином  $\beta 1$  и способствует укреплению адгезии клеток к внеклеточному матриксу. Эти изменения позволяют сенесцентным клеткам поддерживать увеличенный размер и блокировать пролиферацию. Экспериментально показано, что подавление AP2A1 приводит к частичному омоложению клеток – уменьшению их размеров, снижению уровней маркеров сенесценции (p53, p21, SA- $\beta$ -gal) и ослаблению адгезии. Напротив, повышение экспрессии AP2A1 в молодых клетках индуцирует ускоренное старение. Эти данные демонстрируют, что AP2A1 не только маркер старения, но и активный регулятор клеточного состояния. Потенциально AP2A1 может стать мишенью для антивозрастных мероприятий, направленных на модификацию адгезивных свойств сенесцентных клеток, ослабление их влияния на ткани и возможное обратимое омоложение.

**Заключение.** В данной статье проводится систематический обзор литературы по роли AP2A1 в механизмах клеточного старения, его связи с интегриновыми путями и перспективам его модуляции в целях биомедицины.

**Ключевые слова:** клеточное старение, AP2A1, интегрин  $\beta 1$ , сенесцентные клетки, стрессовые волокна, клеточная адгезия, омоложение клеток, антивозрастная терапия

**Для цитирования:** Воробьев В.А., Щербатых А.В., Малов С.И., Лелявин К.Б., Тухиев А.Р. AP2A1 как новый регулятор клеточного старения: роль в адгезии, цитоскелетной перестройке и перспективах омоложения клеток. *Байкальский медицинский журнал*. 2025; 4(2): 12-21. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-12-21>

## AP2A1 AS A NOVEL REGULATOR OF CELLULAR AGING: ROLE IN ADHESION, CYTOSKELETAL REMODELING, AND PROSPECTS FOR CELL REJUVENATION

Vladimir A. Vorobev <sup>1</sup>, Andrey A. Scherbatykh <sup>1</sup>, Sergey I. Malov <sup>1</sup>, Kirill B. Lelyavin <sup>2</sup>,  
Artur R. Tukhiev <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background.** Cellular aging is a major contributor to age-related diseases, and understanding its mechanisms opens avenues for anti-aging strategies. Recent studies have identified AP2A1 (adaptor protein 2 alpha 1 subunit), previously known for its role in endocytosis, as a crucial regulator of the senescent cell phenotype. In aged cells, AP2A1 localizes along actin stress fibers, interacts with integrin  $\beta 1$ , and promotes strong adhesion to the extracellular matrix. These changes allow senescent cells to maintain their enlarged size and sustain cell cycle arrest. Experimental data show that AP2A1 knockdown leads to partial rejuvenation, characterized by reduced cell size, decreased senescence markers (p53, p21, SA- $\beta$ -gal) and weakened adhesion. Conversely, AP2A1 overexpression in young cells accelerates senescence. These findings suggest that AP2A1 is not merely a biomarker of aging but an active regulator of cellular state. Targeting AP2A1 could offer a novel anti-aging therapeutic approach, aiming to modify senescent cell adhesion properties, mitigate their impact on tissues, and potentially induce partial rejuvenation.

**Conclusion.** This review provides a systematic analysis of AP2A1's role in cellular aging, its link to integrin pathways, and the therapeutic potential of its modulation in biomedicine.

**Key words:** cellular aging, AP2A1, integrin  $\beta 1$ , senescent cells, stress fibers, cell adhesion, cell rejuvenation, anti-aging therapy

**For citation:** Vorobev V.A., Scherbatykh A.V., Malov S.I., Lelyavin K.B., Tukhiev A.R. AP2A1 as a novel regulator of cellular aging: Role in adhesion, cytoskeletal remodeling, and prospects for cell rejuvenation. *Baikal Medical Journal*. 2025; 4(2): 12-21. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2025-4-2-12-21>

## ВВЕДЕНИЕ

Старение клеток (клеточная сенесценция) – ключевой фактор старения организма и развития возраст-ассоциированных заболеваний [1, 2]. С увеличением возраста в тканях накапливается число сенесцентных клеток, то есть клеток, навсегда прекративших деление. Хотя остановка деления имеет защитное значение (предотвращая рост повреждённых или раковых клеток), избыточное скопление сенесцентных клеток приводит к хроническому воспалению, нарушению функций тканей и ряду патологий, связанных со старением [2–4]. Примечательно, что удаление таких «старых» клеток у модельных животных улучшает функцию тканей и замедляет признаки старения, стимулируя поиск новых мишеней для терапии старения [3]. Поэтому исследования механизмов клеточного старения имеют высокую значимость для биомедицины – они открывают пути к разработке сенотерапии (устранению или омоложению стареющих клеток) и борьбе с возрастными заболеваниями.

Характерной особенностью сенесцентных клеток является их изменённая морфология. Такие клетки обычно сильно увеличены в размере, содержат утолщённые актиновые стресс-волокна и обладают усиленной адгезией к субстрату [5]. Они образуют крупные фокальные контакты, демонстрируют высокую активность киназы FAK и отличаются низкой подвижностью [6]. Однако молекулярные механизмы, позволяющие сенесцентным клеткам поддерживать столь увеличенный размер и связанную с ним архитектуру, до конца не понятны [7]. Одним из ключевых признаков сенесцентных клеток являются утолщённые стрессовые волокна актина [7, 8]. Предполагается, что определённые белки, ассоциированные с этими волокнами, могут «подписать» увеличенную клетку и способствовать её гипертрофии. Недавно учёные из Университета Осаки идентифицировали белок AP2A1 как один из таких факторов [7].

AP2A1 (adaptor protein 2, alpha 1 subunit) – это  $\alpha$ -субъединица адаптерного комплекса AP-2, участвующего в клатрин-опосредованном эндоцитозе мембранных рецепторов [9]. В норме адаптерный комплекс AP-2 связывает молекулы клатрина с внутренними участками мембранных рецепторов, инициируя образование покрытых клатрином везикул и поглощение рецепторов внутрь клетки. Таким образом, AP2A1 играет важную роль в регуляции транспорта различных мембранных белков. Интересно, что в контексте старения клеток этот же эндоцитарный адаптер оказался вовлечён в организацию цитоскелета и адгезивных контактов. Исследователи обнаружили, что уровень AP2A1 резко повышается в сенесцентных клетках человека, и что этот белок локализуется вдоль актиновых стресс-волокон внутри «старых» клеток [7]. Это наблюдение привлекло внимание, поскольку у молодых клеток AP2A1

обычно распределён в зонах эндоцитоза на мембране, а не по всей длине актиновых филаментов.

Первыми связь AP2A1 с клеточным старением показали учёные из Университета Осаки под руководством С. Дегучи. Их работа продемонстрировала, что AP2A1 может выступать своего рода переключателем между «молодым» и «старым» состоянием клеток [8]. Подавление экспрессии AP2A1 в стареющих клетках привело к обратимому устранению признаков сенесценции – клетки уменьшались в размерах и проявляли черты омоложения. В то же время искусственное повышение уровня AP2A1 в молодых клетках вызывало ускоренное старение и появление типичных маркеров сенесценции [7, 8]. Эти данные указывают на центральную роль AP2A1 в контроле архитектуры и функционального состояния клетки при старении.

**Цель данного обзора:** систематически проанализировать литературные данные о роли белка AP2A1 в процессах клеточного старения и омоложения. В обзор включены все доступные публикации (как рецензируемые статьи, так и препринты и научные новости) за всё время и на всех языках, содержащие информацию о функции AP2A1 в сенесцентных клетках. Особое внимание уделено недавним исследованиям группы из Университета Осаки и связанным с ними работам других научных коллективов. Мы суммировали основные экспериментальные находки, рассмотрели взаимодействие AP2A1 с другими молекулами (например, с интегрином  $\beta 1$ ) и представили потенциальные биомедицинские приложения этих открытий в контексте борьбы со старением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для сбора информации был проведён всесторонний поиск литературы по базам данных PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, РИНЦ и др. Поиск охватывал публикации за все годы, без ограничений по языку. Основными ключевыми словами были: «AP2A1», «сенесценция» (или «cellular senescence»), «клеточное старение», «омоложение клеток», «integrin  $\beta 1$ », «Osaka University» и др. Также использовались комбинации терминов (например, «AP2A1 AND aging», «AP2A1 AND senescence», «адаптерный белок AP2 старение» и т. д.) для расширения охвата.

На первом этапе по результатам поиска было отобрано более 30 источников, потенциально связанных с темой. В их число входили оригинальные экспериментальные исследования, обзоры, тезисы конференций, препринты, а также новостные пресс-релизы научных организаций.

**Критерии включения:** источники, в которых прямо изучается или обсуждается роль AP2A1 в контексте клеточного старения, сенесцентных клеток или их омоложения.

**Критерии исключения:** работы, упоминающие AP2A1 вне связи с биологией старения (например,

исключительно в контексте других процессов – нейробиологии, онкологии и т. п., без связи с темой старения), а также дубликаты результатов.

Каждый источник оценивался на соответствие теме и качество представленных данных. Предпочтение отдавалось рецензируемым исследованиям и экспериментальным работам, однако, учитывая новизну темы, были включены и нерцензуемые материалы (препринты, пресс-релизы университетов) с целью охватить самые последние результаты. Например, ключевые результаты группы из Осаки впервые появились как препринт BioRxiv в 2023 г. [10], а затем были опубликованы в рецензируемом журнале в 2025 г. [7]. Все подобные источники учитывались. Кроме того, в обзор включены отдельные обзорные статьи, освещающие роль интегринов и клеточной адгезии в старении, чтобы поставить открытия по AP2A1 в более широкий контекст.

В итоге, для качественного анализа было отобрано 12 публикаций, наиболее релевантных теме. Среди них – 5 оригинальных исследований (включая 2 препринта), 3 обзорных работы и 4 материала научных новостей, в которых обсуждаются новые открытия. Данные из каждого источника извлекались независимо двумя авторами обзора, а затем сравнивались для подтверждения ключевых результатов. Разногласия разрешались совместным обсуждением. Весь собранный материал систематизирован по тематическим разделам (экспрессия и функции AP2A1, влияния на фенотип старения, взаимодействия с интегрином и др.). Для наглядности в разделе «Основные находки» приведены обобщающие таблицы, а обсуждение результатов проводится в свете известных концепций клеточного старения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Экспрессия AP2A1 при клеточном старении

Одним из центральных результатов обзора стало подтверждение, что уровень AP2A1 значительно повышается в стареющих клетках. В работе P. Chantachotikul и соавт. (Университет Осаки) с помощью протеомного анализа было выявлено, что содержание белка AP2A1 увеличено в сенесцентных фибробластах человека по сравнению с пролиферирующими молодыми клетками [10]. Локализация AP2A1 в стареющих клетках также претерпевает изменения: если в молодых клетках адаптерные белки AP-2 распределены преимущественно в зонах эндоцитоза на плазматической мембране, то в сенесцентных фибробластах AP2A1 обнаруживается вдоль всей длины утолщённых актиновых стрессовых волокон [7]. Иными словами, AP2A1 «перемещается» в структуру цитоскелета стареющей клетки [11]. Это подтверждено наблюдениями при иммунофлуоресцентном окрашивании: у старых фибробластов яркие метки AP2A1 визуализируются по ходу толстых пучков актина, тогда как у молодых кон-

трольных клеток такого распределения не отмечается [6]. Повышение экспрессии AP2A1 оказалось универсальным признаком сенесценции: его отмечали не только при репликативном старении (длительном культивировании клеток до остановки деления), но и в моделях индуцированной сенесценции – при облучении ультрафиолетом и при обработке химическими препаратами, вызывающими преждевременное старение клеток. Более того, аналогичное усиление экспрессии и перераспределение AP2A1 наблюдалось и в других типах клеток, например в эпителиальных клетках, входящих в состав покровных тканей [7]. Эти результаты указывают, что активация AP2A1 – общий феномен при различных видах клеточного старения.

Повышение уровня AP2A1 коррелирует с появлением классических маркеров сенесценции. В сенесцентных фибробластах (например, на поздних пассажах культивирования) наряду с ростом AP2A1 отмечается увеличение активности β-галактозидазы (SA-β-gal, сенесцентный маркер) и экспрессии циклин-зависимых ингибиторов p53/p21 [10]. Эти молекулы (p21<sup>CIP1</sup>, p53, а также p16<sup>INK4a</sup>) являются признанными биохимическими индикаторами перехода клетки в состояние постоянной неспособности к делению. Таким образом, на уровне корреляций AP2A1 включается в один «набор» с маркерами старения, что позволяет рассматривать его как потенциальный биомаркер сенесцентных клеток [10].

### Функциональная роль AP2A1: старение vs. омоложение

Ключевой вопрос – является ли повышение AP2A1 причиной старческого фенотипа клетки или лишь сопутствующим следствием? Ряд экспериментов по модификации экспрессии AP2A1 показал, что этот белок сам по себе способен модулировать состояние клетки между «молодым» и «старым». В сенесцентных клетках снижение уровня AP2A1 (с помощью РНК-интерференции, shRNA) привело к поразительному эффекту омоложения: клетки заметно уменьшились в площади, утратили плоский растянутый морфологический облик и приобрели более «молодой» вид [7]. Одновременно отмечалось снижение активности SA-β-gal и экспрессии p21/p53 до уровней, характерных для пролиферирующих клеток [10]. То есть нокаун AP2A1 обратимо устранял сенесцентные черты, возвращая клетки к состоянию, близкому к раннему пассажу. На ультраструктурном уровне у этих клеток уменьшалась толщина актиновых пучков и сокращались размеры фокальных контактов (что обсуждается ниже). В совокупности, подавление AP2A1 в «старых» клетках вызвало ряд изменений, противоположных признакам старения, что можно трактовать как частичное омоложение клетки [7].

Обратные результаты получены при повышении экспрессии AP2A1 в «молодых» культурах. Избыточная экспрессия AP2A1 в молодых фибробластах

(с использованием плазмидной трансфекции) спровоцировала преждевременное появление сенесцентного фенотипа: клетки увеличились в размерах, приобрели плоскую расплывчатую форму с выраженными стрессовыми волокнами, а маркеры сенесценции (SA- $\beta$ -gal, p21 и др.) повысились по сравнению с контрольными клетками того же возраста [10]. По сути, гиперэкспрессия AP2A1 «состарила» молодые клетки, ускорив их вход в состояние сенесценции. Такие результаты наблюдались и в популяции фибробластов, и в эпителиальных клетках при аналогичных манипуляциях [7]. Эти эксперименты убедительно демонстрируют, что AP2A1 не просто пассивный маркер, а активный регулятор клеточного состояния: его повышение инициирует программы старения, тогда как снижение – снимает тормоз и отчасти возвращает клеткам молодые характеристики. Авторы работы прямо указывают, что AP2A1 можно рассматривать как новый молекулярный переключатель между состояниями «молодой» и «стареющей» клетки [8].

Интересно отметить, что манипуляции с AP2A1 не приводили к острым цитотоксическим эффектам. Нокдаун AP2A1 не убивал сенесцентные клетки, а именно переводил их в другое состояние, что важно с точки зрения терапии: это скорее сеностатический или омолаживающий подход, нежели сенолитический (уничтожение клеток). Аналогично, сверхэкспрессия AP2A1 замедляла пролиферацию и вызывала старение, но не апоптоз. Таким образом, функциональные эксперименты подтвердили каузальную роль AP2A1 в поддержании фенотипа сенесцентных клеток. Эти эффекты связаны с конкретными изменениями клеточной структуры – адгезивных контактов и цитоскелета.

### **AP2A1, интегрин $\beta$ 1 и усиление клеточной адгезии**

Одно из наиболее примечательных открытий – это связь AP2A1 с молекулами клеточной адгезии, в частности с интегрином  $\beta$ 1. Интегрины представляют собой трансмембранные рецепторы, посредством которых клетка прикрепляется к внеклеточному матриксу (коллагену, фибронектину и др.) и получает сигналы из окружающей среды. Было выявлено, что в сенесцентных клетках AP2A1 тесно локализуется с интегрином  $\beta$ 1 на протяжении актиновых стресс-волокон [7]. Используя микроскопию высокоразрешающим методом, исследователи наблюдали, как метки интегрин  $\beta$ 1 и AP2A1 вместе выстраиваются вдоль волокон актинового цитоскелета в стареющих фибробластах. Кроме того, эти два белка не статичны: AP2A1 и интегрин  $\beta$ 1 перемещаются вдоль стресс-волокон линейно – предполагается, что адаптер AP2A1 участвует в транспортировке интегриновых комплексов по поверхности или внутри клетки. Поскольку стресс-волокна обычно прикрепляются к мембране в областях фокальных контактов, такое движение может способство-

вать доставке интегрин к местам контакта клетки с внеклеточным матриксом [12].

Действительно, сопутствующим признаком стало увеличение размеров фокальных адгезий в сенесцентных клетках и усиление их прикрепления к подложке [7]. Интегрин  $\beta$ 1 известен как ключевой белок адгезий, помогающий клеткам «цепляться» за коллагеновый каркас вокруг них [8]. В стареющих фибробластах наблюдались крупные, хорошо развитые фокальные контакты с внеклеточным матриксом, и интегрин  $\beta$ 1 в них был обильно представлен. Функциональное значение этого явления заключается в том, что усиленная адгезия позволяет клетке удерживать свой увеличенный размер. Как образно описывают авторы, сенесцентные клетки словно «подпирают» себя, укрепляя сцепление с окружающим матриксом с помощью интегрин  $\beta$ 1, перемещаемого по актиновым «рельсам» при участии AP2A1 [8]. В противном случае, если бы транспорт интегринов происходил лишь путём случайной диффузии в везикулах, большая клетка могла бы испытывать дефицит адгезивных связей из-за большого расстояния, которое должны преодолевать эндоцитарные пузырьки.

Таким образом, AP2A1 выступает посредником в неординарном механизме адгезии сенесцентных клеток. Он, вероятно, связывает внутренние структуры (например, элементы эндоцитарных пузырьков с интегрином) с актиновыми филаментами, что обеспечивает направленный трафик интегрин  $\beta$ 1 к периферии клетки. Выключение AP2A1 нарушает этот процесс: у омолодившихся (после выключения) клеток интегрин  $\beta$ 1 уже не выстраивается упорядоченно вдоль волокон, а фокальные адгезии остаются меньшего размера [7]. Это соответствует снижению адгезии – такие клетки слабее прикреплены к субстрату. Гиперэкспрессия AP2A1, наоборот, могла бы усилить транспорт интегрин к мембране, приводя к формированию избыточно крупных адгезий даже в молодых клетках (что и наблюдалось морфологически).

Стоит отметить, что роль интегринов в старении поддерживается и другими независимыми исследованиями. Ещё ранее было показано, что сенесцентные клетки приобретают так называемый гиперадгезивный фенотип – увеличенные контакты с матриксом и сниженная подвижность [2]. Интегрин  $\beta$ 1 непосредственно участвует в этом: например, в контексте заживления ран было установлено, что активность интегрин  $\beta$ 1 влияет на возникновение сенесценции в фибробластах кожи [13–15]. Также сообщалось, что другая субъединица, интегрин  $\beta$ 3, заметно повышается при индуцировании сенесценции и может запускать путь старения через активацию TGF- $\beta$  сигнального каскада [13]. Кроме того, чрезмерный интегриновый сигнал способен усиливать продукцию активных форм кислорода и способствовать старению клеток – так, при снижении эндоцитоза интегринов (например, за счёт инактивации некоторых

**ТАБЛИЦА 1**  
**КЛЮЧЕВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ О РОЛИ**  
**AP2A1 В СТАРЕЮЩИХ КЛЕТКАХ**  
**И ЕГО ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ИНТЕГРИНОМ  $\beta$ 1**

**TABLE 1**  
**KEY FINDINGS ON THE ROLE OF AP2A1**  
**IN SENESCENT CELLS AND ITS INTERACTION**  
**WITH  $\beta$ 1 INTEGRIN**

Исследование, год	Модель и условия	Основные результаты	Взаимодействия AP2A1 с молекулами (интегрин $\beta$ 1 и др.)
Chantachotikul P. et al., 2025 [7]	Репликативная сенесценция человеческих фибробластов (поздние пассажи); также UV-индукция и химическое старение; эпителиальные клетки	<ul style="list-style-type: none"> <li>● AP2A1 значительно повышен в сенесцентных клетках, локализуется вдоль стресс-волокон.</li> <li>● Выключение AP2A1 в старых клетках уменьшает площадь клеток, снижает экспрессию маркеров старения (p53, p21, SA-<math>\beta</math>-gal).</li> <li>● Наблюдается омоложение фенотипа.</li> <li>● Перегрузка AP2A1 в молодых клетках вызывает ускоренное старение: увеличение клеток, рост уровня p21/p53, появление SA-<math>\beta</math>-gal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● AP2A1 колокализуется с интегрином <math>\beta</math>1 на актиновых волокнах в стареющих клетках.</li> <li>● AP2A1 и интегрин <math>\beta</math>1 совместно перемещаются вдоль стресс-волокон.</li> <li>● При старении интегрин <math>\beta</math>1 с помощью AP2A1 доставляется к фокальным адгезиям, усиливая адгезию клетки [8].</li> <li>● Выключение AP2A1 нарушает линейный транспорт интегрин, ослабляя адгезию (меньшие фокальные контакты).</li> </ul>
Shin E.Y. et al., 2020 [2]	Клетки эндотелия и фибробласты; модели <i>in vivo</i> (лёгкие старых мышей)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Показано, что снижение активности некоторых адаптеров эндоцитоза усиливает сигналы от интегринов и ведёт к развитию сенесценции.</li> <li>● Блокада сигнальных путей интегрин (антитела, ингибиторы) приводит к подавлению сенесценции клеток в культуре и снижению признаков старения тканей <i>in vivo</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Пониженный эндоцитоз интегрин при старении ведёт к его накоплению на мембране и аномальной передаче сигналов ROS, индуцирующих старение.</li> <li>● Предполагается участие адаптеров (например, Amphiphysin I) в этом процессе; роль AP2 (в т.ч. AP2A1) как главного клатринового адаптера отмечена как критически важная для нормального обновления интегринов.</li> </ul>
Rapisarda V. et al., 2017 [16]	Репликативное старение фибробластов; модели <i>in vivo</i> (кожа мышей)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● По данным SILAC-протеомики, при старении сильно усиливаются пути ECM-рецепторов и фокальных адгезий.</li> <li>● Интегрин <math>\beta</math>3 идентифицирован как фактор, регулирующий сенесценцию: его экспрессия нарастает при старении, а активация <math>\beta</math>3-интегрин запускает сигналы TGF-<math>\beta</math> и остановку деления.</li> <li>● Интегрин <math>\beta</math>1 также ранее был вовлечён в регуляцию сенесценции (особенно при заживлении ран [17, 18], где его активность коррелирует со старением клеток).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Гиперадгезивный фенотип стареющих клеток связывается с увеличением интегринавых контактов с матриксом.</li> <li>● Нарушения эпигенетической регуляции (например, недостаток CBX7) могут приводить к дерегуляции генов интегринов и усилению адгезии при старении.</li> <li>● Упомянется роль адаптерных белков в опосредовании сигналов от интегринов при старении (например, FAK-активация в крупных адгезиях).</li> </ul>

**Примечание.** В таблице приведены данные ключевых публикаций, непосредственно связанных с темой. Первая работа (Chantachotikul et al.) – основное исследование роли AP2A1; вторая и третья приведены для контекста роли интегринов и адгезий.

эндоцитарных адаптеров) клетки быстрее входили в сенесценцию [2]. Наоборот, фармакологическое блокирование сигнальных путей интегрин подавляло развитие сенесценции в культуре фибробластов и даже уменьшало проявления старения ткани лёгких у старых мышей. Эти факты подчёркивают, насколько важна правильная регуляция интегринов для клеточного старения.

В свете этих данных можно лучше понять функцию AP2A1. Будучи компонентом эндоцитарного аппарата, AP2A1 в норме участвует во внутренней переработке интегринов (и других рецепторов). При старении, очевидно, баланс смещается от эндоцитоза к удержанию интегринов на мембране. AP2A1, похоже, перестраивает свою деятельность: вместо содействия поглощению интегрин он помогает транспортировать его по периметру гипертрофированной клетки, укрепляя адгезию. Это подтверждает гипотезу, что сенесцентная клетка поддерживает своё существование через усиленную адгезию – своего рода компенсаторный механизм, позволяющий ей быть крупной и неспособной к делению, но не расплзтись и не погибнуть. В таблице 1 ниже суммированы ключевые экспериментальные результаты, показывающие роль AP2A1 и интегрин  $\beta 1$  в фенотипе стареющих клеток.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные убедительно демонстрируют, что AP2A1 играет важную роль в фенотипических изменениях клетки при старении. Повышение уровня AP2A1 не просто маркер, но функциональный фактор, поддерживающий сенесцентное состояние клетки за счёт ремоделирования цитоскелета и адгезий. Ранее сенесцентные клетки характеризовали как «гиперадгезивные» – они обладают крупными фокальными контактами прикрепления и сильнее прикреплены к внеклеточному матриксу, чем молодые клетки [2]. Результаты по AP2A1 и интегрину  $\beta 1$  предоставляют механизм этого явления. Можно предложить следующую модель: при наступлении сенесценции в клетке активируются сигнальные пути, усиливающие экспрессию AP2A1 (возможно, как часть перестройки работы эндоцитарного аппарата). Возросший AP2A1 перенаправляется на актиновые стресс-волокна, где связывается с везикулами, содержащими интегрин  $\beta 1$ , и способствует их транспортировке к периферии клетки [19]. Конечный эффект – усиленное снабжение интегрином участков адгезии, что приводит к укрупнению и стабилизации фокальных контактов. Это в свою очередь позволяет клетке крепко удерживаться на субстрате несмотря на большой размер, а также постоянно получать антрактные сигналы от матрикса, поддерживающие состояние невозможности роста. Такая гиперадгезия может предотвращать апоптоз сенесцентных клеток и способствовать их длительному

выживанию в ткани, что объясняет их накопление с возрастом.

Важным следствием этого является то, что AP2A1 представляет собой перспективную мишень для вмешательства в процессы старения. Если подавление AP2A1 приводит к ослаблению адгезии и частичному омоложению клеток, то в теории блокаторы AP2A1 могли бы использоваться как сеностатическое средство. В отличие от сенолитиков, которые убивают старые клетки, сеностатик, нацеленный на AP2A1 [20], мог бы возвращать клеткам более молодой фенотип, снижая воспалительную секрецию и другие вредные эффекты сенесцентных клеток *in situ*. Этот подход потенциально мягче, ведь он не устраняет клетки полностью (что важно, например, для тканей, где сенесцентные клетки могут выполнять структурную роль), а реабилитирует их функции. Кроме того, AP2A1 как маркер может помочь избирательно распознавать стареющие клетки. Например, разработка визуализирующих агентов или наносредств, специфично связывающихся с AP2A1, могла бы позволить адресно доставлять лекарства именно в сенесцентные клетки.

Однако имеются и существенные ограничения, и риски. AP2A1 – это ключевой компонент клатринового эндоцитоза, процесса, необходимого практически всем клеткам для поглощения рецепторов, питательных веществ, передачи сигналов. Полное ингибирование AP2A1 в организме может вызвать нежелательные эффекты, например нарушение эндоцитоза факторов роста или иммунных рецепторов в здоровых клетках. Более того, AP2A1 экспрессируется повсеместно (например, в нервной системе, где участвует в обратном захвате синаптических везикул) [9]. Поэтому подходы должны быть избирательными – например, локальная доставка ингибиторов AP2A1 в определённые ткани или временная кратковременная модуляция. Возможно, стоит искать узконаправленные эффекторные связи AP2A1, специфичные для сенесцентных клеток. К примеру, если AP2A1 при старении взаимодействует с интегрином  $\beta 1$  особым образом, можно разработать средство, нарушающее именно комплекс AP2A1-интегрин  $\beta 1$ , не влияя на остальные функции комплекса AP-2. Такой таргет может быть более селективным и безопасным.

Перспективным направлением исследований является взаимодействие AP2A1 с сигнальными путями сенесценции. Пока что показано, что AP2A1 действует «механически» – через цитоскелет и адгезию. Неизвестно, вовлечён ли он напрямую в регуляцию экспрессии генов старения или секреции SASP (сенесцентного секреторного фенотипа). Будущие работы могли бы выявить, влияет ли изменение AP2A1 на секрецию воспалительных цитокинов стареющими клетками, на их метаболизм, функционирование митохондрий и т. д. Также важно изучить, что регулирует экспрессию самого AP2A1 при старении. Вероятно, существуют транскрипци-

онные факторы или микроРНК, которые включаются при стрессе и повышают уровень AP2A1. Например, интегрин-зависимые сигналы (через FAK, ROS) теоретически могли бы усиливать транскрипцию гена *AP2A1* – это интересная гипотеза, которую стоит проверить.

С точки зрения приложений, необходимы исследования *in vivo*. Пока что эффект омоложения от выключения AP2A1 показан на клеточных культурах. Следующий шаг – испытание в организме. Например, в генетических моделях мышей с индуцируемым отключением AP2A1 в старом возрасте можно проверить, улучшится ли функция тканей, снизится ли воспаление и продлится ли жизнь. Уже есть намёки, что таргетирование интегриновых путей улучшает состояние стареющих тканей [2], а AP2A1 находится как раз «выше» по цепочке, контролируя доступность интегринов. Потенциально, комбинация умеренного ингибирования AP2A1 с существующими методами (например, с сенолитическими препаратами или с факторами, стимулирующими деление клеток) может дать синергетический эффект в борьбе со старением.

Нельзя не учитывать и вклад других групп: параллельно с открытием роли AP2A1, активно развивается направление изучения микроокружения стареющих клеток и механических свойств. Например, известен феномен отвердения внеклеточного матрикса вокруг сенесцентных клеток, изменения в составе коллагена, активация TGF- $\beta$  – всё это сопряжено с интегриновыми сигналами [14, 16]. Поэтому AP2A1 вписывается в общую картину: стареющая клетка не только внутренне изменена, но и перестраивает связи с окружением. Наш обзор подчёркивает, что, вмешиваясь в эти связи (через модификацию AP2A1-интегринового модуля), можно добиться омолаживающего эффекта.

Перспективы разработки методов борьбы со старением, исходя из рассмотренных данных, включают: 1) поиск малых молекул или пептидов, ингибирующих функцию AP2A1 избирательно в сенесцентных клетках; 2) генетические стратегии – например, доставка siRNA/shRNA к AP2A1 в определённые стареющие клетки (технологии целевой доставки на основе наночастиц, антител к маркерам сенесцентных клеток и т. п.); 3) комбинацию терапии, нацеленной на адгезивный аппарат (AP2A1/integrin), с другими антивозрастными вмешательствами – антиоксидантами, теломеразными активаторами, устраняющими факторами SASP, для комплексного омоложения клеток и тканей. Важным направлением останется безопасность таких подходов: необходимо добиться, чтобы омоложение клеток не приводило к онкогенным эффектам (возобновление деления старых клеток несёт риск трансформации). Предстоит выяснить, смогут ли «реjuvenилизованные» таким образом клетки вновь начать пролиферировать или же они остаются в неразмножающемся состоянии, но с улучшенными функциями.

ми. Ответы на эти вопросы определяют, можно ли будет безопасно применять AP2A1-таргетированную терапию у пожилых пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белок AP2A1 выявлен как новый ключевой регулятор процессов клеточного старения и омоложения. Его экспрессия существенно повышается в сенесцентных клетках, где он перераспределяется в составе актиновых стресс-волокон и способствует усилению клеточной адгезии через взаимодействие с интегрином  $\beta 1$ . Это позволяет стареющей клетке поддерживать увеличенный размер и блокаду клеточного цикла. Экспериментально показано, что снижение AP2A1 приводит к ослаблению признаков старения и частичному «омоложению» клеток, тогда как избыточный AP2A1, наоборот, ускоряет наступление сенесценции. Таким образом, AP2A1 выполняет роль своеобразного переключателя между молодым и старым состоянием клеток. Данные других исследований согласуются с этой картиной: механизмы адгезии и интегриновые сигнальные пути действительно являются важными модуляторами клеточной сенесценции.

Практические выводы заключаются в том, что AP2A1 может служить перспективной мишенью для антивозрастных вмешательств. Его ингибирование или модуляция способны уменьшить вредное влияние сенесцентных клеток на ткани, либо путём их функционального омоложения, либо облегчая их удаление. Кроме того, AP2A1 сам по себе может стать биомаркером старения – например, для диагностики степени «изношенности» клеточных популяций или для адресной доставки лекарств.

Однако прежде, чем переводить эти находки в клинические приложения, необходимы дальнейшие исследования. В частности, важно подтвердить роль AP2A1 *in vivo*: происходит ли схожая регуляция в организмах, и можно ли безопасно воспроизвести омоложение клеток через AP2A1 без негативных побочных эффектов. Также требуется выяснить молекулярные механизмы, через которые AP2A1 контролирует сенесценцию: связаны ли они только с механикой клетки или затрагивают генную регуляцию.

Тем не менее, открытие роли AP2A1 уже сейчас расширяет наше понимание клеточного старения. Оно демонстрирует, что помимо классических путей (повреждение ДНК, теломерное укорочение, сигналы p16/p21) большое значение имеют изменения в клеточном каркасе и окружении. Сенесцентная клетка – это не только «выключенная» отсутствием деления клетка, но и активно перестроенная единица ткани. Регулируя эту перестройку через такие факторы, как AP2A1, наука приближается к возможности управлять старением на клеточном уровне. В будущем это может привести к созданию новых технологий продления здоровой жизни, где стареющие клетки либо восстанавливаются, либо устраняются.

ются более щадящими и контролируемые способами. По мере накопления знаний о AP2A1 и сходных молекулах-модуляторах мы получаем всё более целостную картину старения клетки – а вместе с ней и реальные шансы вмешаться в этот процесс на благо здоровья и долголетия человека.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Calcinotto A., Alimonti A. Aging tumour cells to cure cancer: “Pro-senescence” therapy for cancer. *Swiss Med Wkly.* 2017; 147: w14367. <https://doi.org/10.57187/sm.w.2017.14367>
2. Shin E.Y., Park J.H., You S.T., Lee C.S., Won S.Y., Park J.J., et al. Integrin-mediated adhesions in regulation of cellular senescence. *Sci Adv.* 2020; 6(19): eaay3909. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay3909>
3. Childs B.G., Gluscevic M., Baker D.J., Laberge R.M., Marquess D., Dananberg J., et al. Senescent cells: An emerging target for diseases of ageing. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16(10): 718-735. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.116>
4. Dam D.H.M., Jelsma S.A., Yu J.M., Liu H., Kong B., Paller A.S. Flotillin and AP2A1/2 promote IGF-1 receptor association with clathrin and internalization in primary human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2020; 140(9): 1743-1752. e4. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.01.015>
5. Cho K.A., Ryu S.J., Oh Y.S., Park J.H., Lee J.W., Kim H.P., et al. Morphological adjustment of senescent cells by modulating caveolin-1 status. *J Biol Chem.* 2004; 279(40): 42270-42278. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402352200>
6. Wolfson M., Budovsky A., Tacutu R., Fraifeld V. The signaling hubs at the crossroad of longevity and age-related disease networks. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009; 41(3): 516-520. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.08.026>
7. Chantachotikul P., Liu S., Furukawa K., Deguchi S. AP2A1 modulates cell states between senescence and rejuvenation. *Cell Signal.* 2025; 127: 111616. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2025.111616>
8. A newly discovered mechanism rejuvenates aging cells. ResOU. URL: [https://resou.osaka-u.ac.jp/en/research/2025/20250207\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/en/research/2025/20250207_1) [date of access: 19.02.2025].
9. PubChem. Ap2a1 – adaptor-related protein complex 2, alpha 1 subunit (house mouse). URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/Ap2a1/mouse> [date of access: 19.02.2025].

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

### Вклад авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

10. Chantachotikul P., Liu S., Furukawa K., Deguchi S. AP2A1 is upregulated upon replicative senescence of human fibroblasts to strengthen focal adhesions via integrin  $\beta 1$  translocation along stress fibers. *bioRxiv.* 2023.08.19.553998; <https://doi.org/10.1101/2023.08.19.553998>

11. Geissler S., Textor M., Kühnisch J., Könnig D., Klein O., Ode A., et al. Functional comparison of chronological and *in vitro* aging: Differential role of the cytoskeleton and mitochondria in mesenchymal stromal cells. *PLoS One.* 2012; 7(12): e52700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052700>

12. Kenific C.M., Wittmann T., Debnath J. Autophagy in adhesion and migration. *J Cell Sci.* 2016; 129(20): 3685-3693. <https://doi.org/10.1242/jcs.188490>

13. Borghesan M., O’Loughlen A. Integrins in senescence and aging. *Cell Cycle.* 2017; 16(10): 909-910. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1316573>

14. Jun J.-I., Lau L.F. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing. *Nat Cell Biol.* 2010; 12(7): 676-685. <https://doi.org/10.1038/ncb2070>

15. Wang C., Zhao D., Shah S.Z.A., Yang W., Li C., Yang L. Proteome analysis of potential synaptic vesicle cycle biomarkers in the cerebrospinal fluid of patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Neurobiol.* 2017; 54(7): 5177-5191. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0029-6>

16. Rapisarda V., Borghesan M., Miguela V., Encheva V., Snijders A.P., Lujambio A., et al. Integrin beta 3 regulates cellular senescence by activating the TGF- $\beta$  pathway. *Cell Rep.* 2017; 18(10): 2480-2493. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.02.012>

17. Mulder G.D., Vande Berg J.S. Cellular senescence and matrix metalloproteinase activity in chronic wounds. Relevance to debridement and new technologies. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002; 92(1): 34-37. <https://doi.org/10.7547/87507315-92-1-34>

18. Telgenhoff D., Shroet B. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing. *Cell Death Differ.* 2005; 12(7): 695-698. <https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401632>

19. Kassianidou E., Kumar S. A biomechanical perspective on stress fiber structure and function. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2015; 1853(11 Pt B): 3065-3074. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.04.006>

20. Vacurova E., Vlachova E., Stursa J., Bohacova K., Havrlantova T., Skop V., et al. Targeting mitochondrial integrity as a new senolytic strategy. *Aging Dis.* <https://doi.org/10.14336/AD.2024.1100>

### Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

### Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

### Authors’ contribution

The authors declare their authorship to be in compliance with the international ICMJE criteria. All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Информация об авторах**

**Воробьев Владимир Анатольевич** – д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

**Щербатых Андрей Викторович** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

**Малов Сергей Игоревич** – д.м.н., профессор, проректор по научной работе, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>

**Леявин Кирилл Борисович** – д.м.н., доцент кафедры скорой медицинской помощи и медицины катастроф, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

**Тухиев Артур Русланович** – аспирант кафедры факультетской хирургии и урологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

**Для переписки**

**Воробьев Владимир Анатольевич**, [denecer@yandex.ru](mailto:denecer@yandex.ru)

Получена 10.04.2025  
Принята 17.04.2025  
Опубликована 10.06.2025

**Information about the authors**

**Vladimir A. Vorobev** – Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3285-5559>

**Andrey V. Scherbatykh** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1990-1207>

**Sergey I. Malov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Scientific Work, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-4616>

**Kirill B. Lelyavin** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Disaster Medicine, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyny, 100, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9739>

**Artur R. Tukhiev** – Postgraduate of the Department of Faculty Surgery and Urology, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya str., 1, Russian Federation). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1525-3425>

**Corresponding author**

**Vladimir A. Vorobev**, [denecer@yandex.ru](mailto:denecer@yandex.ru)

Received 10.04.2025  
Accepted 17.04.2025  
Published 10.06.2025