

# Дорожная карта изучения биологических маркеров старения

□ — молекулярные и субклеточные маркеры □ — клеточные маркеры и маркеры популяций клеток □ — тканевые маркеры

### Иммунологические маркеры

#### Маркеры воспаления

- Увеличение в крови уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов
  - Интерлейкин-6
  - С-реактивный белок
  - Растворимый антагонист рецептора интерлейкина-1
  - Фактор некроза опухоли
- Изменения числа лейкоцитов и лейкоцитарной формулы
  - Уменьшение содержания лимфоцитов
  - Увеличение общего числа лейкоцитов
  - Увеличение числа нейтрофилов

#### Маркеры иммунного старения (иммуносенесценции)

- Возрастные изменения в популяции лимфоцитов
  - Истощение пула «наивных» клеток
    - T-клетки
    - B-клетки
  - Изменения в популяции T-лимфоцитов
    - Уменьшение содержания T-клеток памяти
    - Возрастная инактивация и дегенерация тимуса
    - Инвертированное соотношение CD4+/CD8+
    - Накопление эффекторных T-клеток
    - Обеднение репертуара T-клеток
  - Уменьшение числа клеток-природных киллеров
  - Накопление «дважды негативных» (IgD-CD27-) B-лимфоцитов
- Возрастные изменения функции лимфоцитов
  - Снижение функциональной активности T-лимфоцитов
  - Низкий лимфопролиферативный ответ на стимуляцию патогенами
  - Снижение цитотоксической функции природных киллеров
  - Возрастные изменения продукции и репертуара вырабатываемых антител
  - Накопление антител класса M (IgM)
  - Увеличение содержания циркулирующих антител класса G (IgG) против цитомегаловируса

### Нейрологические маркеры

- Снижение экспрессии генов «раннего ответа», регулирующих память и процессы синаптической пластичности
  - Arc (activity-regulated cytoskeletal gene)
  - bdnf (brain-derived neurotrophic factor)
  - Снижение экспрессии гена zif268 (индукционный А-фактор роста нервов)
- Нарушение стабилизации микротрубул в нейронах и дегенерация нейронов
  - Накопление фосфорилированного Tau-белка
  - Накопление общего Tau-белка
  - Активация BACE-1 (фермент, расщепляющий предшественник β-амилоида)

### Маркеры нарушения посттрансляционной модификации, неферментативного гликозилирования и агрегации белков

- Активация внеклеточных протеаз
  - Увеличение в соединительной ткани и эпидермисе экспрессии и активности металлопротеаз, деградирующих белки межклеточного матрикса
  - Гиперактивация коллагеназы
- Активация неферментативного гликозилирования (маркер метаболического стресса)
  - Возрастное увеличение экспрессии рецептора конечных продуктов неферментативного гликозилирования (RAGE)
  - Накопление поперечных сшивок (глюкозепана) в коллагене и прочих белках межклеточного матрикса и соединительной ткани
  - Накопление конечных продуктов неферментативного гликозилирования (AGEs)
- Агрегация белков и пептидов
  - Накопление и осаждение β-амилоида (в особенности изоформы-40 и 42)
  - Аберрантная агрегация α-синуклеина
  - Агрегация хантинтина
  - Нарушение Hsp27/Hsp70-зависимого рефолдинга и накопление непроцессированных и ошибочно процессированных белков

### Эпигенетические маркеры

- Накопление в клетке фокусов фосфорилированного гистона H2A (γH2A; маркер повреждения ДНК)
- Накопление в клетке густов хроматина, ассоциированных с сенесценцией (SAHF)
- Супрессия ДНК-геликазы Lsh
- Снижение активности ДНК-метилаз и уровня метилирования геномной ДНК
  - Возраст-зависимая инактивация материнской копии X-хромосомы
  - Супрессия метилазы Dnmt3a
  - Падение уровня глобального метилирования ДНК
    - Супрессия метилазы Dnmt1
  - Уменьшение содержания 5-метилдезоксипитимина
  - Снижение уровня метилирования CpG-островков
- Активация и возрастание экспрессии гистоновых ацетилаз
  - Активация и увеличение экспрессии ацетилазы CREBBP и ее коактиватора SATB-1
  - Падение активности/экспрессии гистоновых деацетилаз
    - Снижение амплитуды активации деацетилазы SIRT1
    - Супрессия деацетилаз
      - HDAC1
      - SIRT6
- Уменьшение активности/экспрессии гистоновых убиквитиназ
  - dRING1A
  - dRING2A
  - Активация и возрастание экспрессии гистоновых деацетилаз
    - Активация деметилазы KDM6B (JMJD3) SATB-1
  - Падение активности/экспрессии гистоновых метилаз
    - EZH1
    - EZH2
    - Mel-18

### Маркеры стрессоустойчивости

- Нарушение регуляции и амплитуды шаперон-зависимого ответа на стрессовое воздействие
  - Замедление шаперон-зависимой аутофагии
    - Падение уровня лизосом-ассоциированного мембранного белка (тип 2a) (рецептор шаперон-зависимой аутофагии)
    - Накопление липофуцина (конечный продукт агрегации недоокисленных липидов и полудегрированных белков)
  - Уменьшение экспрессии и активности HSF1 (фактор транскрипции, стимулируемый тепловым шоком)
    - Hsp70
    - Hsp927
  - Снижение уровня белков теплового шока
  - Снижение уровня/супрессия белка, взаимодействующего с C-концом Hsp70 (CHIP) (деградация убиквитинированных белков)
- Снижение поли-ADP-рибозилирования
  - Уменьшение экспрессии поли-ADP-рибозилазы PARP-1 и PARP-2
- Снижение уровня активации деацетилазы SIRT1 в ответ на клеточный стресс

### Маркеры поддержания энергетического и метаболического гомеостаза

- Активация mTOR-зависимого сигнального пути
  - Активация/увеличение экспрессии белка-1, связывающего эукариотический фактор инициации 4E (4E-BP1)
    - Супрессия/падение экспрессии AMP-зависимой протеинкиназы (AMPK) (негативный регулятор белкового синтеза в мышцах)
  - Активация/увеличение экспрессии протеинкиназы рибосомального белка S6 (S6K1) (активатор белкового синтеза)
  - Отсутствие увеличения экспрессии мышечной изоформы инсулиноподобного гормона роста-1 (механо-IGF1) при мышечной нагрузке
- Нарушения в жировой ткани и нарушения обмена липидов
  - Накопление адипонектина (у мужчин)
  - Снижение превращения преадипоцитов в зрелые адипоциты
  - Снижение экспрессии адипогенных факторов транскрипции C/EBPα, C/EBPβ и PPARγ в преадипоцитах
  - Увеличение экспрессии антиадипогенных факторов C/EBPβ-LIP и CHOP в преадипоцитах
  - Возрастная индукция в преадипоцитах экспрессии CUG-триплет-связывающего белка-1 (CUGBP1)
  - Нарастание в крови уровня циркулирующих свободных жирных кислот (маркер липотоксичности)
- Экспрессия сенесцентной β-галактозидазы
- Снижение уровня активации транскрипционных факторов семейства FOXO
- Уменьшение экспрессии гормона и β-галактозидазы KLOTHO

### Маркеры окислительного стресса

- Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты
  - Снижение активности:
    - глутатионпероксидазы
    - каталазы
    - внеклеточной супероксид-дисмутазы
  - Увеличение активности Cu,Zn-зависимой супероксиддисмутазы
- Накопление продуктов окисления
  - Накопление:
    - 8-гидрокси-2'-дезокситимина (маркер окисления ДНК)
    - кисленного глутатиона
    - малонового диальдегида (продукт перекисного окисления липидов)
  - Снижение содержания каротиноидов
- Накопление Кавеолина-1

### Маркеры регуляции клеточного цикла

- Возрастные изменения экспрессии микроРНК
  - Активация экспрессии miR-34a, miR-217 (репрессоры SIRT1)
  - Супрессия экспрессии miR-17, miR-19b, miR20a, miR-106a, miR-107
- Гиперэкспрессия и/или нерегулируемая конститутивная активация супрессоров опухоли
  - p19/Arf
  - p53
- Уменьшение экспрессии и снижение уровней негативных регуляторов локуса Ink4a/Ink4b/ARF семейства Polycomb
  - Nspc1
  - CBX7
  - CBX8
  - Bmi1
- Индукция экспрессии и накопление ингибиторов клеточного цикла, роста и пролиферации
  - Ингибиторы циклин-зависимых киназ 4/6 p15/Ink4b и 4/6 p16/Ink4a
  - Ингибитор клеточного цикла p21(Cip1/Wafl)

### Маркеры циркадного ритма

- Уменьшение синтеза мелатонина и активности мелатонин-зависимого сигнального пути
  - Снижение уровней экспрессии активности ключевых ферментов биосинтеза мелатонина (арахиламин-N-ацетилтрансфераза и ацетилсеротонин-O-метилтрансфераза)
  - Снижение продукции мелатонина
  - Снижение синтеза мелатонинных рецепторов (MT1 и MT2)
- Уменьшение фотоиндуцируемой выработки регуляторов циркадного ритма
  - Белки семейства Per (Per1, Per2, Per3)
  - Регуляторный белок Bmal1

### Маркеры строения и функции теломер

- Потеря функциональности теломер
  - Накопление в клетке TIF (фокусов, вызванных дисфункцией теломер)
- Укорочение теломер
- Уменьшение экспрессии гистоновой деацетилазы SIRT6
- Снижение/отсутствие активности теломеразы

### Генетические маркеры

- Носительство варианта C150 (полиморфизм C150T) в митохондриальной ДНК
- Носительство варианта Q192 (полиморфизм Q192R) в гене параксоназы-1
- Гомозиготное носительство 1/1 (полиморфизм I405V) в гене белка-переносчика эфиров холестерина (CETP)
- Носительство аллеля G (маркер rs2802288; с.621+13183A>G) гена FOXO3A
- Гомозиготное носительство варианта FF (полиморфизм F352V) гена KLOTHO
- Гомозиготное носительство варианта A/A (полиморфизм -641A/C, rs2542052) в гене аполипопротеина C3

### Маркеры репродукции

- Нарушения гипоталамо-гипофизарной системы
  - Снижение выработки и содержания в крови половых гормонов (тестостерона) и их предшественников (дигидроэпандростеронсульфата)
  - Учащение выброса и снижение амплитуды выброса лютеинизирующего гормона из гипофиза в кровь
- Ухудшение количества и «качества» спермы
  - Снижение ингибина B
  - Снижение подвижности сперматозоидов
  - Снижение количества сперматозоидов в сперме