

Оригинальная статья

Роль Cdc42 в формировании ключевых признаков старения

Умбаев Б.А.¹, Сафарова (Янцен) Ю.И.^{2*}, Несипбекова А.Е.³, Ермакова А.⁴, Олжаев Ф.С.⁵, Цой А.К.⁶, Аскарлова Ш.Н.⁷

Received: 20.05.2026

Accepted: 15.06.2026

Published: 30.06.2026

Citation: Bauyrzhan Umbayev, Yuliya Safarova (Yantsen), Assem Nessipbekova, Aislu Yermekova, Farkhad Olzhaev, Andrey Tsoy, Sholpan Askarova. Rol' Cdc42 v formirovani klyuchevy'x priznakov stareniya (The Role of Cdc42 in the Formation of Key Hallmarks of Aging) [in Russian]. Astana Medical Journal, 2026, 126(3), amj025.

<https://doi.org/10.54500/2790-1203-2026-3-126-amj025>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



¹ Ведущий научный сотрудник, Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

E-mail: bauyrzhan.umbayev@nu.edu.kz

² Ведущий научный сотрудник, Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан. E-mail: yantsen@nu.edu.kz

³ Ассистент исследователя, Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

E-mail: assem.nessipbekova@alumni.nu.edu.kz

⁴ Младший научный сотрудник, Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

E-mail: aislu.yermekova@nu.edu.kz

⁵ Старший научный сотрудник, Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

E-mail: folzhayev@nu.edu.kz

⁶ Ведущий научный сотрудник, Лаборатория биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан.

E-mail: andrey.tsoy@nu.edu.kz

⁷ Руководитель Лаборатории биоинженерии и регенеративной медицины, Центр наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан. E-mail: shaskarova@nu.edu.kz

* Корреспондирующий автор: yantsen@nu.edu.kz

Резюме

Введение. Старение представляет собой сложный биологический процесс, сопровождающийся накоплением молекулярных и клеточных нарушений, которые последовательно приводят к снижению функциональной активности тканей и развитию возраст-ассоциированных заболеваний. Концепция ключевых признаков старения формирует системную основу для анализа механизмов биологического старения. В последние годы накопленные данные указывают на важную роль малой GTPазы Cdc42 в регуляции возрастных процессов на различных уровнях клеточной организации. В настоящем обзоре представлен анализ современных исследований, посвящённых влиянию Cdc42 на все три категории признаков старения — первичные, антагонистические и интегративные. Рассмотрены механизмы участия Cdc42 в формировании геномной нестабильности, эпигенетических изменений, клеточной сенесценции, окислительного стресса и нарушений межклеточной коммуникации, включая SASP-зависимые процессы. Особое внимание уделено роли Cdc42 в регуляции динамики цитоскелета, митохондриальной функции и ответа на повреждение ДНК. Потенциал фармакологического

ингибирования Cdc42 также может быть использован в качестве перспективного подхода для коррекции возраст-ассоциированных клеточных нарушений и разработки геропротекторных стратегий. Данный обзор подчёркивает центральную роль Cdc42 в биологии старения и формирует основу для дальнейших исследований, направленных на замедление возрастных физиологических процессов и поддержание функционального долголетия.

Ключевые слова: Cdc42, старение, клеточная сенесценция, признаки старения, мезенхимальные стволовые клетки, геномная нестабильность, окислительный стресс, SASP, эпигенетические изменения, геропротекция.

1. Введение

Старение является сложным, многофакторным биологическим процессом, сопровождающимся прогрессирующим снижением функциональных резервов клеток, тканей и органов, что в конечном итоге приводит к развитию возраст-ассоциированных заболеваний и повышенной смертности. В последние годы концепция «признаков старения», предложенная López-Otín и соавт. [1], стала фундаментальной рамкой для систематизации молекулярных и клеточных механизмов старения. Согласно данной концепции, признаки старения подразделяются на первичные, антагонистические и интегративные, отражая иерархическую организацию процессов, лежащих в основе возрастных изменений.

Малые GTPазы семейства Rho, в частности Cdc42, играют ключевую роль в регуляции клеточной полярности, динамики актинового цитоскелета, миграции, пролиферации и межклеточных взаимодействий. В последние годы накапливается всё больше данных, указывающих на то, что Cdc42 является не только важным регулятором клеточной физиологии, но и значимым модификатором процессов старения. Изменение активности Cdc42 было выявлено в различных типах стареющих клеток и тканей, включая мезенхимальные стволовые клетки, эндотелиальные клетки, фибробласты и гемопоэтические клетки, что подчёркивает универсальность его участия в возраст-ассоциированных процессах [1]. Повышенная активность Cdc42 ассоциируется с рядом ключевых признаков старения, включая геномную нестабильность, эпигенетические нарушения, клеточную сенесценцию, окислительный стресс и нарушение межклеточной коммуникации [2,3]. Механистические исследования показали, что гиперактивация Cdc42 может приводить к снижению эффективности ответа на повреждение ДНК,

усилению продукции активных форм кислорода, изменению эпигенетических меток и активации сенесцентного фенотипа. В совокупности эти процессы способствуют нарушению тканевого гомеостаза и ускорению биологического старения.

Несмотря на растущий интерес к роли Cdc42 в старении, существующие данные остаются фрагментированными и зачастую рассматриваются в контексте отдельных клеточных моделей или патологических состояний. Отсутствует целостный анализ, интегрирующий роль Cdc42 в рамках всех трёх категорий признаков старения — первичных, антагонистических и интегративных.

В настоящем обзоре мы систематизируем и анализируем современные данные о роли Cdc42 в регуляции ключевых механизмов старения, уделяя особое внимание его влиянию на геномную стабильность, эпигенетические изменения, клеточную сенесценцию, окислительный стресс и SASP-зависимую межклеточную коммуникацию. Кроме того, обсуждается потенциал фармакологического ингибирования Cdc42 как перспективного направления для замедления возраст-ассоциированных нарушений и разработки геропротекторных стратегий.

В данной обзорной статье мы систематически рассматриваем роль Cdc42 в контексте всех трёх категорий признаков старения - первичные, антагонистические и интегративные.

Особое внимание уделено влиянию Cdc42 на первичные признаки старения, включая геномную нестабильность и эпигенетические изменения, антагонистические признаки, такие как клеточное старение и окислительный стресс, а также интегративные признаки, отражающие нарушение межклеточной коммуникации и развитие SASP.

Такой комплексный подход позволяет представить Cdc42 как центральный регулятор

возраст-ассоциированных клеточных процессов и выявить его потенциальную роль в формировании

системных изменений, лежащих в основе старения организма.

2. Материал и методы

Настоящая работа представляет собой обзорную статью, выполненную на основе систематического анализа опубликованных научных данных, посвящённых роли малой GTPазы Cdc42 в процессах старения. Поиск научных публикаций проводился в международных библиографических базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Для поиска использовались следующие ключевые слова и их комбинации: Cdc42, aging, hallmarks of aging, cellular senescence, genomic instability, epigenetic alterations, oxidative stress, SASP, intercellular communication. Поиск охватывал публикации, изданные преимущественно за период с 2000 по 2024 год.

В критерии включения были отнесены оригинальные экспериментальные исследования, обзорные статьи и метаанализы, опубликованные в рецензируемых научных журналах на английском языке и посвящённые молекулярным, клеточным и

физиологическим аспектам роли Cdc42 в старении. В обзор также включались работы, описывающие фармакологическую или генетическую модуляцию активности Cdc42 в контексте возраст-ассоциированных процессов. Критериями исключения являлись публикации без рецензирования, тезисы конференций без полного текста, дублирующие исследования, а также статьи, не содержащие экспериментальных или обобщённых данных, релевантных теме обзора.

Отбор публикаций осуществлялся в несколько этапов: первичный скрининг по названию и аннотации, последующий анализ полного текста статьи и финальный отбор публикаций, соответствующих целям настоящего обзора. В итоговый анализ были включены наиболее цитируемые и методологически значимые работы, формирующие современное представление о роли Cdc42 в биологии старения.

Первичные признаки старения

Геномная нестабильность и Cdc42

Одной из вероятных причин ускорения процессов старения является утрата целостности генома, или так называемая геномная нестабильность, в соматических тканях, вызванная накоплением мутаций [2, 3]. Некоторые авторы рассматривают геномную нестабильность как один из ключевых факторов старения, предполагая, что накопление повреждений нуклеиновых кислот запускает клеточное старение и метаболические изменения, которые, в свою очередь, приводят к снижению функции тканей и повышенной восприимчивости к возраст-ассоциированным заболеваниям [4]. Накопление повреждений ДНК может быть вызвано наследственными или приобретёнными дефектами репарации ДНК, репликации ДНК, контроля клеточного цикла или сегрегации хромосом. Наиболее важным регулятором стабильности генома является совокупность механизмов, объединённых под названием ответ на повреждение ДНК (DNA damage response, DDR) [5].

В последние годы всё большее внимание уделяется роли Rho GTPаз как белков, взаимодействующих с DDR и участвующих в поддержании стабильности генома [6]. Существенный вклад в понимание взаимодействия DDR и Cdc42 был внесён группой Фабио Форти [7–9]. Было показано, что сверхактивация Cdc42 в клетках приводит к снижению эффективности DDR при воздействии УФ-излучения на клетки HeLa [8] и кератиноциты человека (HaCaT) [5], что выражалось в неполной репарации ДНК и накоплении повреждений. В клетках с гиперактивацией Cdc42 (мутация G12V) после воздействия УФ-излучения и других генотоксических факторов изменялся статус фосфорилирования белков DDR, таких как H2AX, Chk1/2 и p53, а также наблюдалась повышенная чувствительность к генотоксическому стрессу (резкое снижение выживаемости клеток по сравнению с родительскими клетками).

Аналогичные результаты были получены при исследовании клеток трансгенных мышей Cdc42GAP-/-: гиперактивация Cdc42 приводила к снижению репарации ДНК, возникновению геномных

аномалий, индукции p53/p16 и снижению устойчивости и выживаемости при воздействии повреждающих ДНК агентов [10]. Таким образом, гиперактивация Cdc42 может способствовать развитию геномной нестабильности, являющейся одной из ключевых характеристик старения.

Эпигенетические изменения

В последние годы эпигенетические изменения рассматриваются как ключевой фактор возрастных изменений структуры и функций генома. Основными эпигенетическими механизмами являются метилирование ДНК, модификации гистонов и некодирующие РНК [11]. Взаимосвязь между Cdc42 и эпигенетическими изменениями изучена значительно хуже, чем связь с генетическими нарушениями.

Ацетилирование гистонов является распространённым явлением при старении и играет важную роль в модуляции структуры хроматина и активации транскрипции [12, 13]. Ранние исследования показали, что Cdc42 индуцирует

гиперацетилирование гистона H4 по лизину 16 (AcH4K16) в клетках 3T3 [14]. Florian и соавт. обнаружили, что старые гемопоэтические клетки, характеризующиеся повышенной активностью Cdc42, формируют две отдельные субпопуляции с низким и ультравысоким уровнем AcH4K16, тогда как молодые клетки в основном представлены одной субпопуляцией с высоким уровнем ацетилирования [15]. Кроме того, если в ядрах молодых клеток распределение AcH4K16 было полярным и противоположным цитоплазматическому тубулиновому полюсу, то в старых клетках наблюдалось аполярное распределение. Фармакологическое ингибирование активности Cdc42 в старых клетках снижало долю клеток с низким уровнем AcH4K16 и восстанавливало профиль, характерный для молодых клеток. Таким образом, Cdc42 участвует в регуляции эпигенетических изменений, нарушая распределение эпигенетических меток и усиливая процессы старения.

Антагонистические признаки старения

Cdc42 и клеточное старение

Клеточное старение инициируется различными стрессовыми факторами и характеризуется необратимой остановкой клеточного цикла и специфическими фенотипическими изменениями [16]. Клеточное старение относится к антагонистическим признакам, поскольку в зависимости от интенсивности может оказывать как защитное, так и вредное воздействие [1]. Считается, что эволюционно клеточное старение возникло как защитный механизм, направленный на удаление нежелательных клеток в процессе ремоделирования тканей [17].

Однако, при патологических состояниях, если на ранних стадиях клеточное старение подавляет фибротический ответ и способствует иммунному удалению повреждённых клеток, то на поздних стадиях эффективность этого процесса снижается, что приводит к накоплению сенесцентных клеток [18]. Снижение эффективности данного защитного механизма может быть связано с возрастными нарушениями иммунной системы или другими, пока не до конца изученными факторами. В результате клеточное старение рассматривается как фактор, нарушающий тканевую гомеостаз и способствующий ускоренному биологическому старению и развитию возраст-ассоциированных заболеваний [19].

Многочисленные исследования показали, что дисрегуляция Cdc42 может ускорять клеточное старение и тем самым способствовать возрастным патологиям. Так, в работе Wang и соавт. показано, что нокаут Cdc42GAP приводит к гиперактивации Cdc42 в клетках мышей, что сопровождается геномной нестабильностью, индукцией ингибиторов клеточного цикла p53, p21Cip1, p16Ink4a и фосфорилированного p53 (Ser-15), а также преждевременным старением [10]. Кроме того, в тканях (печень, почки и селезёнка) 9-месячных мышей Cdc42GAP^{-/-} наблюдалась высокая активность фермента SA-β-gal — биомаркера клеточного старения, тогда как у мышей дикого типа такая активность не выявлялась. Аналогичные признаки старения (повышенная активность SA-β-gal и характерная плоская, увеличенная морфология клеток) наблюдались и в эмбриональных фибробластах мышей Cdc42GAP^{-/-}.

Наши исследования также показали, что в стареющих ADMSC повышенная активность Cdc42 ассоциирована с маркерами старения, тогда как фармакологическое ингибирование Cdc42 снижало выраженность признаков клеточного старения [20]. Сходные результаты были получены и в исследованиях старых человеческих hADSC, где гиперактивация Cdc42 коррелировала со снижением

пролиферации, адгезии и жизнеспособности клеток, а также с повышенной экспрессией маркеров старения p16, p53 и p21; воздействие ингибитора ML141 улучшало функциональные показатели до уровня молодых клеток [21]. Кроме того, ретровирусная трансфекция активной формы CDC42 (CDC42 V12) в эндотелиальные клетки индуцировала сенесцентную морфологию и повышала экспрессию провоспалительных молекул [22].

Гиперактивация Cdc42 также наблюдается при репликативном старении. Так, в диплоидных человеческих фибробластах после 60 делений отмечались характерные сенесцентные морфологические изменения и повышение уровней SA- β -gal и Cdc42 по сравнению с клетками после 15 делений. Введение активной формы CDC42 (CDC42 V12) в молодые фибробласты приводило к индукции клеточного старения [23]. Интересные данные были получены и в исследованиях репликативного старения дрожжей, где повышение активности Cdc42 ускоряло клеточное старение и сокращало репликативную продолжительность жизни [24]. В то же время в некоторых исследованиях культивирование фибробластных линий сопровождалось снижением экспрессии Cdc42 с увеличением числа удвоений популяции (PD): 8, 28 и 48 [25].

Совокупность этих данных свидетельствует о том, что повышение активности Cdc42 в процессе старения может приводить к развитию клеточной сенесценции, ускоряя системные процессы старения организма и усиливая негативные аспекты антагонистических признаков старения.

Cdc42-зависимая активация окислительного стресса и старение

Согласно одной из наиболее распространённых теорий старения — свободнорадикальной теории старения (FRTA) — продукция активных форм кислорода (ROS) в результате митохондриального окислительного фосфорилирования и активности NADPH-оксидаз необходима для нормальных физиологических процессов, однако их избыточное накопление приводит к окислительному повреждению ДНК, белков и липидов и является ключевым событием, способствующим старению [26,27].

Ряд исследований показал связь между продукцией ROS и активностью Cdc42. Так, Qian и соавт. показали, что сверхэкспрессия конститутивно активной формы Cdc42 в эндотелиальных клетках индуцирует продукцию H_2O_2 [28]. Хотя точные механизмы Cdc42-зависимой активации ROS остаются не до конца изученными, одним из

возможных путей является активация NADPH-оксидаз (NOX) — ключевых ферментов, генерирующих ROS [29–31]. Показано, что Cdc42 может регулировать активацию NOX через реорганизацию актинового цитоскелета [30,31]. Актиновый цитоскелет взаимодействует с цитозольными компонентами NOX через F-актин-связывающие сайты, что способствует сборке и активации NADPH-оксидаз [32,33]. Это согласуется и с нашими данными, где было показано увеличение полимеризации актина и уровней ROS в мезенхимальных стволовых клетках по мере старения у крыс, тогда как ингибирование активности Cdc42 снижало окислительный стресс и актиновую полимеризацию [34]. Альтернативным механизмом активации ROS может быть участие Cdc42 в регуляции контактов между эндоплазматическим ретикулумом и митохондриями (ER–Mito) посредством актиновой полимеризации [35]. Lim и соавт. продемонстрировали, что Cdc42-зависимая полимеризация актина облегчает связывание митохондрий и эндоплазматического ретикулума в ответ на сигнал β_2 -адренорецептора [35]. Известно, что одной из основных функций ER–Mito контактов является перенос ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума в митохондриальные кристы, и что чрезмерное усиление этих контактов нарушает клеточную физиологию и связано с развитием окислительного стресса [36,37]. Таким образом, активация Cdc42 может усиливать митохондриальную продукцию ROS за счёт увеличения контактов между эндоплазматическим ретикулумом и митохондриями.

Недавно Walters и Cox показали, что межклеточный перенос митохондрий между сенесцентными клетками через межклеточные мостики регулируется Cdc42 [38]. В этом исследовании было показано, что человеческие фибробласты способны осуществлять межклеточный транспорт митохондрий через так называемые туннелирующие нанотрубки (TNT), содержащие F-актин и тубулин, в ответ на различные виды стресса (репликативное истощение, повреждение ДНК или активация онкогенов). При этом сенесцентные клетки имели большее количество таких межклеточных мостиков и преимущественно выступали донорами митохондрий. Примечательно, что ингибирование активности Cdc42 с помощью CASIN значительно снижало количество TNT. Авторы предполагают, что межклеточный транспорт митохондрий может быть одним из механизмов ускоренного преждевременного старения.

Учитывая, что митохондриальная дисфункция является характерной чертой старения [39], можно предположить, что митохондрии с нарушенной функцией и дисбалансом между продукцией и удалением ROS, попадая в интактные

клетки, способны усиливать продукцию ROS в клетках-реципиентах. Это может представлять собой ещё один механизм Cdc42-зависимой активации окислительного стресса при старении.

Интегративные признаки старения

Cdc42 и нарушение межклеточной коммуникации

Современные данные свидетельствуют о том, что стареющие клетки секретируют широкий спектр матричных металлопротеиназ (ММР), а также провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые способны изменять структуру окружающих тканей и вызывать локальное воспаление [40–45]. Этот феномен получил название секреторного фенотипа, ассоциированного со старением (senescence-associated secretory phenotype, SASP) [1, 3–6]. Факторы SASP способны ускорять старение тканей посредством аутокринных и паракринных механизмов (паракринное старение), а также способствовать развитию онкологических заболеваний [45].

Роль Cdc42 в регуляции SASP до настоящего времени остаётся недостаточно изученной. Предполагается, что регуляция продукции факторов SASP может осуществляться через активацию

сигнального пути Cdc42, поскольку показано, что Cdc42 играет активную роль в регуляции экзоцитоза и существенно усиливает секрецию белков [46]. Эти данные согласуются с результатами исследований, в которых ингибирование Cdc42 в старых мезенхимальных стволовых клетках человека с помощью ML141 приводило к значительному изменению цитокинового профиля [47], а симвастатин снижал выраженность SASP в стареющих человеческих фибробластах за счёт уменьшения активности Cdc42 [48]. Кроме того, было показано участие Cdc42 в усилении TNF- α -опосредованной секреции хемокина SASP CCL2 в культивируемых микрососудистых эндотелиальных клетках периферических нервов [49].

Поскольку SASP играет важную роль в старении тканей и органов, дальнейшие исследования необходимы для более глубокой оценки роли Cdc42 в регуляции SASP и изучения механизмов их взаимодействия.

3. Выводы

Представленные данные указывают на то, что Cdc42 является важным регулятором процессов старения, затрагивая первичные, антагонистические и интегративные признаки старения. Повышенная активность Cdc42 ассоциирована с геномной нестабильностью, эпигенетическими нарушениями, активацией клеточной сенесценции, усилением окислительного стресса и нарушением межклеточной коммуникации, что в совокупности способствует ускоренному биологическому старению. Центральная роль Cdc42 в регуляции цитоскелетной динамики, митохондриальной функции и секреторной активности делает его ключевым молекулярным узлом в биологии старения. Экспериментальные данные показывают, что фармакологическое ингибирование Cdc42 способно частично восстанавливать клеточные функции и снижать выраженность возраст-ассоциированных нарушений. Эти наблюдения

подчёркивают перспективность Cdc42 как терапевтической мишени для разработки геропротекторных стратегий. В то же время необходимы дальнейшие исследования для оценки тканеспецифических эффектов и долгосрочной безопасности модуляции Cdc42.

В целом, углублённое изучение Cdc42 может способствовать развитию новых подходов к пониманию механизмов старения и поддержанию функционального долголетия.

Конфликт интересов: Отсутствует.

Финансирование: Данное исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан в рамках гранта ИРН AP26100053 «Наночастицы PLGA-PEG с ингибитором Cdc42: новый подход к регенерации костной ткани при остеопорозе».

Вклад авторов: Концептуализация – Б.У., Ш.А.; Методология – Б.У., Ю.С., А.Н., А.Е., Ф.О и А.Ц.;

(оригинальная черновая подготовка) - Б.У. и Ю.С.;
написание (обзор и редактирование) - Б.У., Ю.С. и
Ш.А. Все авторы прочитали и одобрили

окончательный вариант рукописи и согласились с
его содержанием.

Литература

1. López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
2. Vijg, J., & Suh, Y. (2013). Genome instability and aging. *Annual Review of Physiology*, 75, 645–668. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183715>
3. Blokzijl, F., de Ligt, J., Jager, M., Sasselli, V., Roerink, S., Sasaki, N., Huch, M., Boymans, S., Kuijk, E., Prins, P., Nijman, I. J., Martincorena, I., Mokry, M., Wiegerinck, C. L., Middendorp, S., Sato, T., & Clevers, H. (2016). Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature*, 538(7624), 260–264. <https://doi.org/10.1038/nature19768>
4. Vijg, J., & Montagna, C. (2017). Genome instability and aging: Cause or effect? *Translational Medicine of Aging*, 1, 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.tma.2017.09.003>
5. Giglia-Mari, G., Zotter, A., & Vermeulen, W. (2011). DNA damage response. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(1), a000745. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a000745>
6. Magalhaes, Y. T., et al. (2021). GTPases, genome, actin: A hidden story in DNA damage response and repair mechanisms. *DNA Repair*, 100, 103070. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103070>
7. Eduardo da Silva, L., Russo, L. C., & Forti, F. L. (2020). Overactivated Cdc42 acts through Cdc42EP3/Borg2 and NCK to trigger DNA damage response signaling and sensitize cells to DNA-damaging agents. *Experimental Cell Research*, 395(2), 112206. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112206>
8. Ascer, L. G., et al. (2015). CDC42 GTPase activation affects HeLa cell DNA repair and proliferation following UV radiation-induced genotoxic stress. *Journal of Cellular Biochemistry*, 116(9), 2086–2097. <https://doi.org/10.1002/jcb.25164>
9. Silva, L. E., et al. (2019). Proteomic and interactome approaches reveal PAK4, PHB-2, and 14-3-3η as targets of overactivated Cdc42 in cellular responses to genomic instability. *Journal of Proteome Research*, 18(10), 3597–3614. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00294>
10. Wang, L., et al. (2007). Cdc42 GTPase-activating protein deficiency promotes genomic instability and premature aging-like phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(4), 1248–1253. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609145104>
11. Gonzalo, S. (2010). Epigenetic alterations in aging. *Journal of Applied Physiology*, 109(2), 586–597. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00238.2010>
12. Peleg, S., et al. (2016). The metabolic impact on histone acetylation and transcription in ageing. *Trends in Biochemical Sciences*, 41(8), 700–711. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.05.008>
13. Krishnan, V., et al. (2011). Histone H4 lysine 16 hypoacetylation is associated with defective DNA repair and premature senescence in Zmpste24-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(30), 12325–12330. <https://doi.org/10.1073/pnas.1102789108>
14. Alberts, A. S., Geneste, O., & Treisman, R. (1998). Activation of SRF-regulated chromosomal templates by Rho-family GTPases requires a signal that also induces H4 hyperacetylation. *Cell*, 92(4), 475–487. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80941-0](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80941-0)
15. Florian, M. C., et al. (2012). Cdc42 activity regulates hematopoietic stem cell aging and rejuvenation. *Cell Stem Cell*, 10(5), 520–530. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.04.007>
16. Kudlova, N., De Sanctis, J. B., & Hajdich, M. (2022). Cellular senescence: Molecular targets, biomarkers, and senolytic drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4168. <https://doi.org/10.3390/ijms23084168>
17. Muñoz-Espín, D., & Serrano, M. (2014). Cellular senescence: From physiology to pathology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(7), 482–496. <https://doi.org/10.1038/nrm3823>
18. Kumari, R., & Jat, P. (2021). Mechanisms of cellular senescence: Cell cycle arrest and senescence-associated secretory phenotype. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 645593. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593>
19. Mylonas, A., & O’Loghlen, A. (2022). Cellular senescence and ageing: Mechanisms and interventions. *Frontiers in Aging*, 3, 866718. <https://doi.org/10.3389/fragi.2022.866718>

20. Umbayev, B., et al. (2018). Elevated levels of the small GTPase Cdc42 induces senescence in male rat mesenchymal stem cells. *Biogerontology*, 19(3–4), 287–301. <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9750-4>
21. Chaker, D., et al. (2018). Inhibition of the RhoGTPase Cdc42 by ML141 enhances hepatocyte differentiation from human adipose-derived mesenchymal stem cells via the Wnt5a/PI3K/miR-122 pathway: Impact of the age of the donor. *Stem Cell Research & Therapy*, 9(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0916-8>
22. Ito, T. K., et al. (2014). A crucial role for CDC42 in senescence-associated inflammation and atherosclerosis. *PLoS ONE*, 9(7), e102186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102186>
23. Cho, K. A., et al. (2004). Morphological adjustment of senescent cells by modulating caveolin-1 status. *Journal of Biological Chemistry*, 279(40), 42270–42278. <https://doi.org/10.1074/jbc.M402199200>
24. Kang, P. J., et al. (2022). Upregulation of the Cdc42 GTPase limits the replicative life span of budding yeast. *Molecular Biology of the Cell*, 33(4), br5. <https://doi.org/10.1091/mbc.E21-09-0454>
25. Tsukamoto, K., et al. (2002). Retarded intracellular lipid transport associated with reduced expression of Cdc42, a member of Rho-GTPases, in human aged skin fibroblasts: A possible function of Cdc42 in mediating intracellular lipid transport. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(11), 1899–1904. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000037095.69683.BB>
26. Shields, H. J., Traa, A., & Van Raamsdonk, J. M. (2021). Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: A comprehensive review of comparative and experimental studies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 628157. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157>
27. Santos, A. L., Sinha, S., & Lindner, A. B. (2018). The good, the bad, and the ugly of ROS: New insights on aging and aging-related diseases from eukaryotic and prokaryotic model organisms. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1941285. <https://doi.org/10.1155/2018/1941285>
28. Qian, Y., et al. (2003). Hydrogen peroxide formation and actin filament reorganization by Cdc42 are essential for ethanol-induced in vitro angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(18), 16189–16197. <https://doi.org/10.1074/jbc.M300035200>
29. Wang, X., et al. (2012). Cdc42-dependent activation of NADPH oxidase is involved in ethanol-induced neuronal oxidative stress. *PLoS ONE*, 7(5), e38075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038075>
30. Qian, Y., et al. (2005). Cdc42 regulates arsenic-induced NADPH oxidase activation and cell migration through actin filament reorganization. *Journal of Biological Chemistry*, 280(5), 3875–3884. <https://doi.org/10.1074/jbc.M408273200>
31. Choy, J. S., et al. (2014). Endothelial actin depolymerization mediates NADPH oxidase–superoxide production during flow reversal. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 306(1), H69–H77. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00503.2013>
32. Shao, D., Segal, A. W., & Dekker, L. V. (2010). Subcellular localisation of the p40phox component of NADPH oxidase involves direct interactions between the Phox homology domain and F-actin. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 42(10), 1736–1743. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2010.06.019>
33. Suzuki, M., et al. (2003). Actin assembly is a crucial factor for superoxide anion generation from adherent human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(1), 126–133. <https://doi.org/10.1067/mai.2003.1520>
34. Lim, Y., et al. (2021). β 2-Adrenergic receptor regulates ER-mitochondria contacts. *Scientific Reports*, 11(1), 21477. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00976-4>
35. Booth, D. M., et al. (2016). Redox nanodomains are induced by and control calcium signaling at the ER-mitochondrial interface. *Molecular Cell*, 63(2), 240–248. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.040>
36. Moltedo, O., Remondelli, P., & Amodio, G. (2019). The mitochondria–endoplasmic reticulum contacts and their critical role in aging and age-associated diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 172. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00172>
37. Walters, H. E., & Cox, L. S. (2021). Intercellular transfer of mitochondria between senescent cells through cytoskeleton-supported intercellular bridges requires mTOR and CDC42 signalling. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 6697861. <https://doi.org/10.1155/2021/6697861>
38. Lin, M. T., & Beal, M. F. (2006). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443(7113), 787–795. <https://doi.org/10.1038/nature05292>
39. Coppé, J. P., et al. (2010). The senescence-associated secretory phenotype: The dark side of tumor suppression. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 5, 99–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>

40. Waldera Lupa, D. M., et al. (2015). Characterization of skin aging-associated secreted proteins (SAASP) produced by dermal fibroblasts isolated from intrinsically aged human skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(8), 1954–1968. <https://doi.org/10.1038/jid.2015.120>
41. Byun, H. O., Lee, Y. K., Kim, J. M., & Yoon, G. (2015). From cell senescence to age-related diseases: Differential mechanisms of action of senescence-associated secretory phenotypes. *BMB Reports*, 48(10), 549–558. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2015.48.10.102>
42. Ritschka, B., et al. (2017). The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration. *Genes & Development*, 31(2), 172–183. <https://doi.org/10.1101/gad.290635.116>
43. Ghosh, K., & Capell, B. C. (2016). The senescence-associated secretory phenotype: Critical effector in skin cancer and aging. *Journal of Investigative Dermatology*, 136(11), 2133–2139. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.06.621>
44. Ohtani, N. (2022). The roles and mechanisms of senescence-associated secretory phenotype (SASP): Can it be controlled by senolysis? *Inflammation and Regeneration*, 42(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s41232-022-00197-8>
45. Sato, M., et al. (2012). The small GTPase Cdc42 modulates the number of exocytosis-competent dense-core vesicles in PC12 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 420(2), 417–421. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.03.031>
46. Liu, S., et al. (2015). Simvastatin suppresses breast cancer cell proliferation induced by senescent cells. *Scientific Reports*, 5, 17895. <https://doi.org/10.1038/srep17895>
47. Langert, K. A., Pervan, C. L., & Stubbs, E. B., Jr. (2014). Novel role of Cdc42 and RalA GTPases in TNF- α mediated secretion of CCL2. *Small GTPases*, 5, e29519. <https://doi.org/10.4161/sgtp.29519>

Cdc42-тың қартаюдың негізгі белгілерінің қалыптасуындағы рөлі

[Умбаев Б.А.](#)¹, [Сафарова \(Янцен\) Ю.И.](#)², [Несипбекова А.Е.](#)³, [Ермекова А.](#)⁴, [Олжаев Ф.С.](#)⁵,
[Цой А.К.](#)⁶, [Аскарова Ш.Н.](#)⁷

¹ Жетекші ғылыми қызметкер, Биоинженерия және регенеративті медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: bauyrzhan.umbayev@nu.edu.kz

² Жетекші ғылыми қызметкер, Биоинженерия және регенеративті медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: yantsen@nu.edu.kz

³ Зерттеуші ассистенті, Биоинженерия және регенеративті медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: assem.nessipbekova@alumni.nu.edu.kz

⁴ Кіші ғылыми қызметкер, Биоинженерия және регенеративті медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: aislu.yermekova@nu.edu.kz

⁵ Аға ғылыми қызметкер, Биоинженерия және регенеративті медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: folzhayev@nu.edu.kz

⁶ Жетекші ғылыми қызметкер, Биоинженерия және регенеративті медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: andrey.tsoy@nu.edu.kz

⁷ Биоинженерия және регенеративті медицина зертханасының меңгерушісі, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан. E-mail: shaskarova@nu.edu.kz

Түйіндеме

Кіріспе. Қартаю – молекулалық және жасушалық бұзылыстардың біртіндеп жиналуымен сипатталатын күрделі биологиялық үдеріс, ол тіңдердің функционалдық белсенділігінің төмендеуіне және жасқа байланысты аурулардың дамуына алып келеді. Қартаюдың негізгі белгілері тұжырымдамасы биологиялық қартаю механизмдерін талдауға арналған жүйелі негіз қалыптастырады. Соңғы жылдары жиналған деректер Cdc42 шағын GTPазасының жасушалық ұйымдасуының әртүрлі деңгейлерінде қартаюға байланысты үдерістерді реттеудегі маңызды рөлін көрсетеді. Осы шолу мақалада Cdc42-нің қартаю белгілерінің барлық үш санатына — бастапқы, антагонистік және интегративті белгілерге — әсерін сипаттайтын заманауи зерттеулерге талдау ұсынылады. Cdc42-нің геномдық тұрақсыздықтың қалыптасуына, эпигенетикалық өзгерістерге, жасушалық сенесценцияға, тотығу стрессіне және SASP-ке тәуелді үдерістерді қоса алғанда, жасушааралық коммуникацияның бұзылуына қатысу механизмдері қарастырылады. Cdc42-нің цитоскелет динамикасын, митохондриялық функцияны және ДНҚ-ның зақымдалуына жауап беру үдерістерін реттеудегі рөліне ерекше

назар аударылады. Сонымен қатар, Cdc42 белсенділігін фармакологиялық тежеу жасқа байланысты жасушалық бұзылыстарды түзету және геропротекторлық стратегияларды әзірлеу үшін перспективалы тәсіл ретінде қарастырылады. Бұл шолу Cdc42-нің қартаю биологиясындағы орталық рөлін айқындап, жасқа байланысты физиологиялық үдерістерді баяулатуға және функционалдық ұзақ өмір сүруді қолдауға бағытталған болашақ зерттеулерге негіз қалайды.

Түйін сөздер: Cdc42, қартаю, жасушалық сенесценция, қартаю белгілері, мезенхималық дің жасушалары, геномдық тұрақсыздық, тотығу стресі, SASP, эпигенетикалық өзгерістер, геропротекция.

The Role of Cdc42 in the Formation of Key Hallmarks of Aging

[Bauyrzhan Umbayev](#)¹, [Yuliya Safarova \(Yantsen\)](#)², [Assem Nessipbekova](#)³, [Aislu Yermekova](#)⁴,
[Farkhad Olzhayev](#)⁵, [Andrey Tsoy](#)⁶, [Sholpan Askarova](#)⁷

¹ Leading researcher, Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. E-mail: bauyrzhan.umbayev@nu.edu.kz

² Leading researcher, Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. E-mail: yantsen@nu.edu.kz

³ Research assistant, Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. E-mail: assem.nessipbekova@alumni.nu.edu.kz

⁴ Junior researcher, Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. E-mail: aislu.yermekova@nu.edu.kz

⁵ Senior researcher, Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. E-mail: folzhayev@nu.edu.kz

⁶ Leading researcher, Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. E-mail: andrey.tsoy@nu.edu.kz

⁷ Head of the Laboratory of Bioengineering and Regenerative Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan. E-mail: shaskarova@nu.edu.kz

Abstract

Background. Aging represents a complex biological process characterized by the progressive accumulation of molecular and cellular alterations that ultimately lead to a decline in tissue functional capacity and the development of age-associated diseases. The concept of the hallmarks of aging provides a systematic framework for analyzing the mechanisms underlying biological aging. In recent years, accumulating evidence has highlighted the important role of the small GTPase Cdc42 in the regulation of aging-related processes at multiple levels of cellular organization. This review presents an analysis of current studies addressing the impact of Cdc42 on all three categories of aging hallmarks—primary, antagonistic, and integrative. The mechanisms through which Cdc42 contributes to genomic instability, epigenetic alterations, cellular senescence, oxidative stress, and impaired intercellular communication, including SASP-dependent processes, are discussed. Particular attention is given to the role of Cdc42 in the regulation of cytoskeletal dynamics, mitochondrial function, and the DNA damage response. The potential of pharmacological inhibition of Cdc42 is also considered as a promising approach for correcting age-associated cellular dysfunctions and developing geroprotective strategies. This review underscores the central role of Cdc42 in the biology of aging and provides a foundation for future studies aimed at slowing age-related physiological processes and promoting functional longevity.

Keywords: Cdc42, aging, cellular senescence, hallmarks of aging, mesenchymal stem cells, genomic instability, oxidative stress, SASP, epigenetic alterations, geroprotection.