УДК 57.085.23
DOI: 10.7868/S3034606126030038

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, ИНДУЦИРУЮЩИЕ ПЕРЕХОД РАКОВЫХ КЛЕТОК В ПОКОЯЩЕЕСЯ СОСТОЯНИЕ

И. И. Суворова*

Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, 194064, Российская Федерация

** E-mail: irsuvorov@yandex.ru*

Аннотация. Современная литература содержит обширный массив данных в области изучения покоящихся раковых клеток. К настоящему времени описаны многочисленные сигнальные пути, идентифицированы новые молекулярные маркеры и выявлены ключевые фенотипические корреляции, в частности, связь между стволовостью и состоянием покоя. Сформировалось представление о том, что фенотип клеточного покоя включает гетерогенные состояния с различной степенью «глубины» пролиферативного блока. Тем не менее накопленные результаты требуют дальнейшей концептуализации для более фундаментального понимания биологии спящих опухолевых клеток. В настоящем обзоре систематизированы данные, свидетельствующие о существовании как минимум шести консервативных молекулярных стратегий, обеспечивающих переход и выживаемость раковых клеток в состоянии покоя. Проведенный анализ демонстрирует, что эти механизмы кооптируются опухолевыми клетками из программ самообновления и выживания соматических клеток и приобретают специфические черты в контексте онкогенеза. Более того, в обзоре анализируется согласованность реализации этих стратегий в индукции долгосрочной программы клеточного покоя, иерархия которых детерминирована спецификой сигналов микроокружения и продолжительностью пролиферативного ареста.

Ключевые слова: покоящиеся раковые клетки, покоящиеся стволовые клетки, рецидив, остановка клеточного цикла, p38MAPK, mTOR

Принятые сокращения: ВКМ — внеклеточный матрикс; ГСК — гематопоэтические стволовые клетки; ДРК — диссеминированные раковые клетки; ЭР — эндоплазматический ретикулум; ЭСК — эмбриональные стволовые клетки.

Финансирование работы. Работа выполнена за счет средств бюджета Института цитологии РАН (Санкт-Петербург, Россия). Никаких дополнительных грантов на руководство данным конкретным исследованием или его проведение получено не было.

Соблюдение этических стандартов. В работе отсутствуют эксперименты с участием человека или животных в качестве объектов исследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ссылка для цитирования. Суворова. И. И. Универсальные сигнальные пути, индуцирующие переход раковых клеток в покоящееся состояние. Цитология / Cell and Tissue Biology, 2026. Т. 68. № 3. С. 246–262. doi: 10.7868/S3034606126030038

Поступила в редакцию: 27.02.2026
После доработки: 25.03.2026
Принята к публикации 06.04 2026

© Суворова. И. И., 2026

ЦИТОЛОГИЯ / CELL AND TISSUE BIOLOGY, 2026, том 68, № 3, с. 246—262

DOI: 10.7868/S3034606126030038

Universal Signaling Pathways Driving the Transition of Cancer Cells into a Dormant State

I. I. Suvorova

Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 194064, Russian Federation

** E-mail: irsuvorov@yandex.ru*

Abstract. Current literature provides extensive data covering the field of study of dormant cancer cells. Different signaling pathways have been described, new molecular participants have been identified, some phenotypic correlations have been found, such as between stemness and the dormant state, and it has become clear that the dormant state is a heterogeneous state with graded depth. Accumulated results require further conceptualizations for closer comprehension of the biology of dormant tumor cells. We consolidate the existing data to indicate that non-proliferating cancer cells utilize six common molecular strategies to form dormancy. In the present review, we provide these molecular strategies and the way they are coherently applied in cancer cells depending on the specificity of external signals and duration of cell cycle blockage.

Keywords: dormant cancer cells, quiescent stem cells, recurrence, cell cycle arrest, p38MAPK, mTOR

Funding: This work was supported by ongoing institutional funding (Institute of Cytology, RAS, St. Petersburg, Russia). No additional grants to carry out or direct this particular research were obtained.

Ethics approval and consent to participate. This work does not contain any studies involving human and animal subjects.

Conflict of interest. The author of this work declare that they have no conflicts of interest.

For citation. Suvorova I. I. Universal signaling pathways driving the transition of cancer cells into a dormant state. Tsitologiya / Cell and Tissue Biology, 2026. V. 68. No. 3. P. 246–262. doi: 10.7868/S3034606126030038

Received February 2, 2026
Revised March 25, 2026
Accepted April 6 2026

© Suvorova I. I., 2026

В настоящее время остро стоит проблема понимания природы так называемых покоящихся опухолевых клеток, которые являются причиной рецидива всех типов рака. Многочисленными исследованиями обнаружено, что раковые клетки могут временно образовывать латентное фенотипическое состояние, позволяющее им бездействовать продолжительное время во взрослом организме и таким образом избегать радио- и химиотерапии. Окрашенный меченными антителами белок Ki67 и встроенный в ДНК синтетический аналог тимидина BrDU пока что являются универсальными маркерами, используемыми в клинике для прогноза рецидивов и течения заболевания в целом, но их недостаточно для эффективной диагностики остаточного заболевания. Отсутствие релевантных маркеров во многом связано с ограниченным пониманием биологии спящих раковых клеток.

Во-первых, до сих пор нет полной ясности, в какой степени стратегия клеточного покоя является адаптивной (то есть фенотипической) или генетической. Недавно было хорошо показано, что все раковые клетки обладают компетентностью для входа в покоящееся состояние (Rehman et al., 2021). С другой стороны, существуют определенные опухолевые линии, например, линия плоскоклеточного рака HEp3, у которой клетки после длительного пассирования *in vitro* спонтанно переходят в состояние покоя (фазу G_0) при переносе в условия *in vivo*. Эти данные свидетельствуют о том, что некоторые мутации или эпигенетические изменения могут обуславливать предрасположенность опухолевых клеток к формированию спящего фенотипа, индуцируемого при определенных условиях микроокружения.

Во-вторых, нет полного понимания того, насколько программа покоя, воспроизводимая раковыми клетками, является отражением нормальной репродуктивной стратегии покоя стволовых клеток, которые формируют многочисленные покоящиеся популяции в мозге, коже, легких, кишечнике, костном мозге и других тканях.

И, наконец, в-третьих, до сих пор нет четкого определения покоящегося состояния раковой клетки. Под этим термином в настоящее время понимают нахождение раковых клеток в медленно пролиферирующем состоянии, в состоянии кратковременного бездействия, а также в состоянии пролонгированного блока клеточного цикла, к которому относят клеточный покой и старение. Интерпретируя наблюдаемые типы пролиферативных ограничений как одну и ту же молекулярную форму клеточного покоя, невозможно корректно идентифицировать молекулярные, физиологические и фенотипические свойства раковых клеток, релевантные для разных по времени и условиям клеточного ареста. Например, устойчивый фенотип не пролиферирующих раковых клеток может возникать как в результате повреждения митотического аппарата, так и в результате перехода в фазу G_0 клеточного цикла. При этом раковые клетки в фазе G_0 могут находиться в обратимом и необратимом блоке клеточного цикла (старении). Раковые клетки в состоянии обратимого покоя демонстрируют различную скорость реактивации пролиферации, что может отражать различную степень глубины покоящегося состояния и обуславливать сроки рецидивов. По этой причине возникает необходимость в систематизации накопленных данных о природе покоящегося состояния раковых клеток для понимания динамики опухолевой прогрессии и прогнозирования клинического течения заболевания.

В представленном обзоре рассматривается гетерогенность фенотипов спящих опухолевых клеток, обусловленная активацией консервативных сигнальных путей, регулирующих покой стволовых клеток. На основе анализа данных из литературы выделены шесть универсальных молекулярных стратегий перехода опухолевых клеток в состояние пролиферативного покоя, активация которых детерминируется сигналами микроокружения и механизмами внутриклеточной адаптации.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРАТЕГИЯ 1. ИНГИБИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В УСЛОВИЯХ МЕХАНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В настоящее время хорошо известно, что соотношение активностей сигнальных путей ERK1/2 и p38MAPK является эффективным показателем пролиферативного блока различных типов раковых клеток. Активация p38MAPK при подавлении пути ERK1/2 выступает универсальным механизмом индукции покоящегося состояния как в соматических, так и злокачественных клетках (Aguirre-Ghiso et al., 2001; Hui et al., 2007; Adam et al., 2009). Концептуальная роль сигнального пути p38MAPK заключается в интеграции сигналов микроокружения на уровень хроматина для формирования адаптивного стресс-ответа клетки через блок клеточного цикла. В частности, активация киназы p38MAPK является повсеместной реакцией выживания злокачественных клеток на отсутствие внеклеточного матрикса (ВКМ) или невозможности прикрепиться к нему, которая связывает между собой остановку пролиферации и реорганизацию цитоскелета (Aguirre-Ghiso, et al., 2001; Hui et al., 2007; Adam et al., 2009) (рис. 1*а*).

Раковые клетки, как и обычные клетки организма, чувствительны к физической жесткости своего микроокружения, сформированного белками ВКМ, и реагируют на неё изменением интенсивности пролиферации (Liu et al., 2018; Tao et al., 2023). Установлено, что коллаген I типа в организованной фибриллярной форме подавляет пролиферацию клеток, тогда как его мономерная или денатурированная форма, напротив, стимулирует рост (Koyama et al., 1996; Henriet et al., 2000; Herz et al., 2003). Повышение плотности ВКМ, сформированного на основе фибриногена, приводит к снижению пролиферации клеток различных типов рака человека, вплоть до полного ингибирования и их перехода в покоящееся состояние (Liu et al., 2018; Matte et al., 2019; Jingyuan et al., 2023).

Переход от жесткого каркаса ВКМ к мягкому инициирует механозависимое переключение сигнальных путей: подавление активности p38MAPK снимает блок

с пролиферации, позволяя клетке запустить ERK1/2-опосредованную клеточную прогрессию (Aguirre-Ghiso, et al., 2001; Matte et al., 2019). Работы Агирре-Гисо и соавторов на модели клеток карциномы человека HEp3, предрасположенных к состоянию покоя, показали, что наличие фибронектина в среде возвращает покоящиеся опухолевые клетки к пролиферативному профилю. В этих условиях ингибируется p38MAPK и как следствие реэкспрессируется рецептор урокиназы uPAR, находящийся под негативным управлением p38MAPK. Рецептор uPAR активирующе взаимодействует с α5β1-интегрином, позволяя ему установить стабильное взаимодействие с фибрином. Сформировавшаяся передача сигнала фибриноген/α5β1-интегрин формирует конститутивный уровень активности ERK1/2, замыкая петлю обратной связи (Aguirre-Ghiso, et al., 2001). В соответствии с этим фиброзные изменения в тканях являются потенциальным местом реактивации спящих раковых клеток, которые в ответ будут образовывать пролиферативные метастатические поражения посредством передачи сигналов от β1-интегрина к ERK1/2 (Barkan et al., 2010). Таким образом, BKM выступает в роли критического регулятора, определяющего переход раковых клеток из состояния метастатического роста в состояние покоя и наоборот (Barkan et al., 2010). На основе различных свойств BKM разработаны многочисленные двумерные и трехмерные модели культивирования опухолевых клеток для перевода их в состоянии ареста пролиферации и дальнейшего изучения свойств покоящегося состояния (Pradhan, Slater, 2019; Preciado, Aksan, 2022).

Изменения в цитоскелетной архитектонике являются ключевым молекулярным событием в индукции программы клеточного покоя в раковых клетках, индуцируемой механическим воздействием BKM (Yang et al., 2007). Активно пролиферирующие раковые клетки характеризуются развитым цитоскелетом с выраженными актиновыми стресс-фибриллами, которые необходимы для формирования стабильной адгезии и обеспечения высокой миграционной активности (Barkan et al., 2008). Переход раковых клеток в состояние пролиферативного ареста сопровождается перераспределением F-актина из продольных структур в кортикальный слой клетки (Barkan et al., 2008). Исследования на линиях раковых клеток D2.0R, K7M2, K7M2AS1.46 и MCF-7 в условиях трехмерного культивирования подтверждают, что такая архитектура цитоскелета является характерным маркером пролиферативного покоя (Barkan et al., 2008). Наблюдаемая реорганизация F-актина представляет собой адаптивный механизм в ответ на остановку клеточного цикла, связанной с механическим воздействием внешней среды. В условиях отсутствия субстрата для адгезии формирование плотного кортикального слоя может служить укреплением периферического каркаса клетки, обеспечивая её структурную целостность. Подобный механизм компенсаторного упрочнения цитоскелета ранее был описан на моделях клеток почек, подвергнутых хроническому давлению жидкостного потока (Verma et al., 2012). Аналогичные механизмы обнаруживаются в нишах мышечных стволовых клеток, покоящееся состояние которых поддерживается механической компрессией между базальной мембраной и поверхностью мышечного волокна (Tao et al., 2023).

Напряжение в актиновой архитектонике обычно регулируются семейством ГТФаз Rho, состоящим из белков RhoA, Cdc42 и Rac1 (Imamura et al., 1998; Shiu et al., 2004; Verma et al., 2012). Было обнаружено, что Rho-ГТФаза Cdc42 является ключевой молекулой, преобразующей механические стимулы в индукцию покоящегося состояния раковых клеток, неспособных прикрепиться к субстрату (Liu et al., 2018). Было показано, что Cdc42 транслоцируется из цитоплазмы в ядро, чтобы запустить программу покоя на генетическом уровне посредством активации оксиредуктазы Tet2. Эпигенетический фактор Tet2 гидроксиметилирует гены *p21* and *p27*, обеспечивая их экспрессию (Liu et al., 2018). Авторы продемонстрировали, что Cdc42-опосредованное состояние покоя, детерминированное жесткой структурой BKM, может быть воспроизведено и в первичных культурах раковых клеток при их помещении в соответствующие условия механического воздействия.

Примечательно, что этот механизм эпигенетической активации программы покоя, опосредованный ядерной транслокацией Cdc42, может представлять собой универсальную стратегию поддержания спящего состояния в популяциях гематопоэтических стволовых клеток (ГСК). Было показано, что покой ГСК также регулируется механочувствительной передачей сигналов, транслоцирумых ГТФазой Cdc42 в ядро для индукции генной экспрессии *p21* (Yang et al., 2007). Делеция *Cdc42* в ГСК приводит к аберрантной реорганизации F-актина и значительному снижению уровня белка p21, что провоцирует их спонтанную и аномальную пролиферацию. Нокаут по гену *Cdc42* также лишает ГСК способности к эффективной адгезии и миграции, и, как следствие, трансплантация $Cdc42^{-/-}$ ГСК облученным реципиентам оказывается неэффективной из-за неспособности клеток восстановить кроветворение (Yang et al., 2007). Эти результаты указывают на то, что у ГСК нарушена способность к адекватному восприятию механических стимулов микроокружения, что и обуславливает их нерегулируемую пролиферативную активность. Таким образом, сигнальный путь F-актин/Cdc42/p21 лежит в основе механосенсорной чувствительности как нормальных, так и злокачественных клеток к физическим параметрам ниши, выступая связующим звеном между сигналами адгезии и контролем пролиферации. При попадании в микроокружение с эластичной структурой BKM, затрудняющей адгезию, раковые клетки переходят в состояние пролиферативного блока. Этот процесс инициируется p38MAPK-опосредованной блокадой клеточного цикла, за которой следует реорганизация F-актина в периферическую кортикальную структуру. В дальнейшем механочувствительные молекулы транслируют сигнал в ядро, где на эпигенетическом уровне формируется

адаптивный ответ. Этот ответ может проявиться в виде краткосрочной задержки клеточного цикла и развиться в долгосрочную программу покоя, либо завершиться апоптозом вследствие невозможности восстановления пролиферативного потенциала.

Имеющиеся литературные данные указывают на то, что длительное физическое ингибирование пролиферации различных опухолевых линий, включая клетки первичных опухолей, помещенные в гидрогелевую систему silica-PEG, приводит к массовой гибели раковых клеток, лишенных привычного субстрата (Preciado, Aksan, 2022). Лишь малая фракция одиночных раковых клеток выживает в условиях пролонгированного механического стресса, успешно активируя программу покоя (Preciado, Aksan, 2022). Эти результаты свидетельствуют о том, что выживание определенных субпопуляций раковых клеток в условиях длительного механического давления обусловлено их исходной биологической компетентностью к входу в состояние покоя. Потенциальные механизмы этой компетентности подробно рассматриваются в следующих главах.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРАТЕГИЯ 2. ИНДУКЦИЯ ПОКОЯ ЧЕРЕЗ ПЕРСИСТЕНТНЫЙ СТРЕСС ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА (ЭР) И АКТИВАЦИЮ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ PERK

Диссеминация раковых клеток от первичной опухоли и их последующее выживание является катастрофическим событием для пациентов, потому что диссеминированные раковые клетки (ДРК) являются источником будущих метастазирующих клеток, которые засевают различные органы и ткани и часто сохраняются там в латентном состоянии. Согласно современным данным, предшественники латентных метастазов характеризуются специфической фенотипической адаптацией, которая предрасполагает опухолевые клетки к переходу в состояние покоя и ускользанию от надзора врожденного иммунитета (Malladi et al., 2016; Dhimolea et al., 2021). Имеющиеся свидетельства указывают на то, что в основе этой адаптации могут лежать консервативные внутриклеточные механизмы, которые активируются в нормальных клетках в процессе открепления от субстрата.

Известно, что соматические клетки, как например, эпителиальные клетки и фибробласты, при утрате контакта с субстратом активируют сигнальные каскады, определяющие их дальнейшую судьбу: либо индукцию апоптоза через механизм аноикиса, либо запуск адаптивных путей выживания (Fung et al., 2008). Установлено, что активация аутофагии является критическим внутриклеточным событием, обеспечивающим жизнеспособность клеток в суспензии. Этот процесс выступает в роли адаптивного механизма, поддерживающего энергетический гомеостаз в условиях утраты контакта с ВКМ (Fung et al., 2008). Дело в том, что при утрате контакта с субстратом клетки подвергаются не только механическому, но и метаболическому (энергетическому) стрессу, так как потеря адгезии приводит к резкому угнетению транспорта глюкозы (Fung et al., 2008). Соответственно, активация аутофагии является в первую очередь клеточным ответом на голодание, вызванное потерей субстрата. В частности, было продемонстрировано, что аутофагия активируется в ответ на реорганизацию актинового цитоскелета, события полимеризации и деполимеризации которого провоцировали образование пре-аутофагосомных мембран в голодающих клетках посредством активации ГТФазы RhoA (Aguilera et al., 2012). Соответственно, Rho-опосредованная аутофагия выступает первичным механизмом поддержания жизнеспособности при утрате контакта с внеклеточным матриксом, что позволяет клетке переключиться на энергосберегающий режим метаболизма до момента восстановления адгезии к субстрату.

В условиях длительной утраты адгезии уровень аутофагии усиливается вследствие возникновения стресса ЭР, который поддерживает высокий уровень катаболических реакций в неблагоприятных условиях (Avivar-Valderas et al., 2011; Avivar-Valderas et al., 2013) (рис. 1*б*). Было показано, что в эпителиальных клетках, находящихся в суспензии в течение 24 ч, возникает высокого уровня стресс ЭР, выраженность которого коррелирует с высоким уровнем активации аутофагии (Avivar-Valderas et al., 2011; Avivar-Valderas et al., 2013). Стресс ЭР представляет собой нарушение гомеостаза внутренней среды ЭР, вызванное различными физиологическими и патологическими факторами, включая отсутствие адгезивного субстрата, дефицит питательных веществ и развитие гипоксии. Это приводит к накоплению в полости ЭР неправильно свернутых белков, что инициирует так называемый клеточный ответ на несвернутые белки (unfolded protein response, UPR). Реализация программы UPR осуществляется через активацию трех ключевых сигнальных путей, инициируемых сенсорными белками PERK, IRE1 и ATF6, соотношение которых определяет дальнейшую судьбу клетки в условиях стресса ЭР. Так, например, было показано, что выживание соматических клеток в условиях стресса ЭР осуществляется через канонический путь активации киназы PERK, которая подавляет глобальную трансляцию белков посредством фосфорилирования eIF2α и одновременно активирует аутофагию (Avivar-Valderas, et al., 2011; Avivar-Valderas et al., 2013). Считается, что PERK-опосредованная передача сигнала является одним из ключевых цитопротективных механизмов в соматических клетках, испытывающих стресс ЭР, в том числе в условиях утраты контакта с субстратом.

Этапы появления ДРК в процессе онкогенеза могут отражать физиологическую стратегию соматических клеток выживать в условиях потери субстрата, активируя PERK-зависимые сигнальные пути в ответ на стресс ЭР. Об этом свидетельствуют результаты, что хронический стресс ЭР является ключевой характеристикой возникающих ДРК и сохраняется в них на протяжении всего периода латентности (Bartkowiak et al., 2015; Pommier et al., 2018; Pommier et al., 2018; Ranganathan et al., 2008).

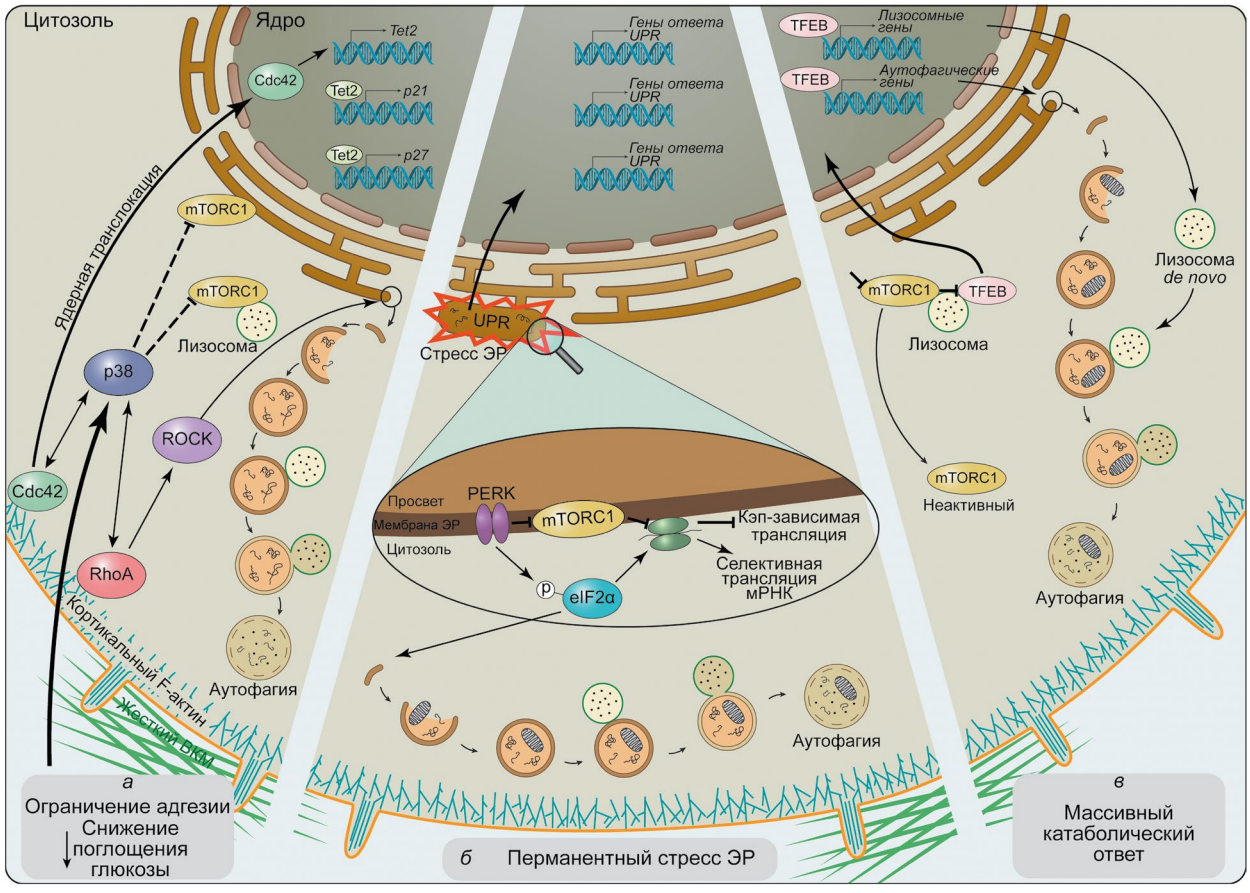


Рис. 1. Молекулярные события, ведущие к формированию пролиферативного покоя в нормальных и злокачественных клетках, и их взаимосвязь в индукции клеточного покоя. *а* — В условиях механического стресса раковая клетка теряет способность к адгезии с внеклеточным матриксом, что запускает p38MAPK-зависимый стрессовый ответ и адаптивную реакцию в виде реорганизации F-актина на периферии; в результате активируется механосенсорная ГТФаза Cdc42, которая транслоцируется в ядро, где индуцирует экспрессию *Tet2*; Tet2 ремодулирует хроматин, активируя гены ингибиторов клеточного цикла *p21* и *p27*; параллельно ГТФаза RhoA активирует Rho-ассоциированную протеинкиназу ROCK, которая индуцирует аутофагию для компенсации дефицита поглощения глюкозы и питательных веществ; одновременно с этим стрессовые сигналы от p38MAPK передаются на комплекс mTORC1, локализованному на лизосомах, активность которого снижается. *б* — Длительный p38MAPK-зависимый стрессовый ответ может трансформироваться в стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР). Накопление неправильно свернутых белков в просвете ЭР индуцирует ответ на несвернутые белки (UPR); активируется одна из трех ветвей UPR — киназа PERK, которая ингибирует локализованный на мембране ЭР комплекс mTORC1 и фосфорилирует белок eIF2α (компонент преинициаторного комплекса трансляции); в результате подавляется mTOR-зависимая (кэп-зависимая) трансляция и инициируется селективная eIF2α-опосредованная трансляция мРНК, содержащих uORFs; параллельно eIF2α индуцирует аутофагию, обеспечивая выживание раковой клетки в условиях хронического стресса ЭР. *в* — На фоне стресса ЭР, приводящего к подавлению активности mTOR, происходит освобождение фактора TFEB из-под негативной регуляции mTORC1 и его транслокация в ядро; в ядре TFEB инициирует транскрипцию широкого спектра аутофагических и лизосомных генов, что ведет к активному биогенезу лизосом и интенсификации аутофагического процесса. Новообразованные лизосомы избегают негативной регуляции со стороны mTORC1, так как последний остается в цитозоле в неактивном состоянии и не способен рекрутироваться на лизосомные мембраны в условиях метаболического стресса. Рисунок 1 выполнен с помощью программного обеспечения Adobe Illustrator CS6 (Adobe Systems Incorporated, San Jose, California, USA).

Одной из причин затянувшегося стресса ЭР является неспособность ДРК при определенных типах рака активировать специфические сигнальные каскады, такие как путь IRE1α, которые в норме купирует UPR и восстанавливают гомеостаз в ЭР (Pommier et al., 2018). Показано, что перманентный стресс ЭР лежит в основе фенотипической предрасположенности ДРК к формированию покоящегося состояния *in vivo* (Ranganathan et al., 2008). Авторы этой работы продемонстрировали, что длительное культивирование линии клеток эпидермоидной

карциномы человека HEp3 приводит к формированию предрасположенной к покою не клональной популяции клеток. Это означает, что при повторной инокуляции *in vivo* полученная культура раковых клеток склонна к переходу в покоящееся состояние, тогда как контрольные (исходные) линии образуют активные метастазы. Было выявлено, что причиной приобретения фенотипической предрасположенности к формированию покоящегося состояния *in vivo* в клетках линии HEp3 был высокий уровень базальной активации пути PERK-eIF2α. Интересно, что наличие высокого уровня активности этого пути само по себе было недостаточным для индукции остановки роста *in vitro*, однако оказывалось эффективным для запуска программы покоя при реинокуляции *in vivo* (Ranganathan et al., 2008). Авторы сделали вывод, что наблюдаемая разница между клетками HEp3 в условиях *in vitro* и *in vivo* может быть также связана с внешними условиями, которые усиливают изначально высокую передачу сигналов PERK-eIF2a. При этом авторы (Ranganathan et al., 2008) обнаружили, что само по себе ингибирование PERK недостаточно для полного восстановления пролиферативной способности клеток HEp3, предрасположенных к состоянию покоя, до исходного уровня, и такие клетки сохраняют фенотип медленной прогрессии по клеточному циклу. Следовательно, переход клеток HEp3 в состояние покоя обеспечивается не только передачей сигнала PERK–eIF2α, но и дополнительными сигнальными механизмами, что указывает на сложную структуру программы долгосрочного покоя в раковых клетках.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРАТЕГИЯ 3. ИНДУКЦИЯ АУТОФАГО-ЛИЗОСОМНОГО ПУТИ

К настоящему времени надежно установлено, что состояние покоя может поддерживаться в краткосрочной (транзитной) и пролонгированной (глубокой) формах ареста клеточного цикла. Как было показано на моделях соматических и стволовых клеток, эти фазы могут быть дифференцированы на основании интенсивности аутофагической и лизосомной активностей, которые служат маркером глубины клеточной гибернации (Kobayashi et al., 2019; Liang et al., 2020; García-Prat et al., 2021) (рис. 1*в*). В условиях стабильной передачи сигналов гибернации, например при длительном дефиците сыворотки, фибробласты прогрессивно переходят в состояние глубокого покоя, которое сопровождается последовательным подавлением транскрипционных модулей, ответственных за прогрессию клеточного цикла, репликацию ДНК и другие пролиферативные каскады (Kwon et al., 2017; Fujimaki et al., 2019). Выход фибробластов из состояния покоя происходит с разной скоростью в зависимости от достигнутой глубины покоя и базируется на реактивации внутриклеточных путей, характерных для исходного пролиферативного фенотипа (Kwon et al., 2017; Fujimaki et al., 2019). Соответственно, неглубоко покоящиеся фибробласты проявляют более выраженную тенденцию к возвращению к пролиферации, чем глубоко спящие клетки.

К настоящему времени убедительно показано, что экспрессия генов аутофагии и интенсивность самого аутофагического процесса неуклонно возрастают по мере углубления состояния покоя в соматических и стволовых клетках. Этот процесс сопровождается значительной индукцией лизосомного биогенеза и усилением функций лизосом, что в совокупности обеспечивает поддержание состояния обратимой клеточной гибернации (Kobayashi et al., 2019; Liang et al., 2020; García-Prat et al., 2021). Нарушение процессов аутофагии и лизосомной деградации в покоящихся фибробластах и стволовых клетках индуцирует их переход в состояние необратимого покоя или клеточного старения. Этот фенотип был охарактеризован как более глубокая стадия необратимого покоя по сравнению с фазой обратимого покоя (Ho et al., 2017; Leeman et al., 2018; Fujimaki et al., 2019; García-Prat et al., 2021). Это подтверждается результатами работы на фибробластах человека, которые подвергались контактному ингибированию в течение 150 сут, входили в состояние длительного покоя, которое в итоге приводило к индукции старения (Marthandan et al., 2014). В настоящее время высокий аутофагический статус служит клинически значимым маркером покоящихся опухолевых клеток, а также универсальным признаком покоящихся стволовых клеток (Ho et al., 2017; Vera-Ramirez, et al., 2018; García-Prat et al., 2021; Rehman et al., 2021).

Можно предположить, что персистентный стресс ЭР является основным триггером аутофагии в пролиферативно остановленных раковых клетках (Avivar-Valderas et al., 2011). Однако существующие данные указывают на то, что в спящих стволовых клетках и раковых клетках аутофагия также массивно индуцируется транскрипционным фактором TFEB, что необходимо для выживания в условиях продолжительной блокады клеточного цикла (Kobayashi et al., 2019; García-Prat et al., 2021; Zangrossi et al., 2021). По всей видимости, вовлечение TFEB может происходить на более поздних стадиях перехода клеток в состояние глубокой гибернации, которое характеризуется увеличением аутофагической и лизосомной активностей.

В настоящее время TFEB определен как один из ключевых прямых координаторов аутофагии и одновременно мастер-регулятором биогенеза лизосом (Settembre et al., 2011). Так, например, TFEB является ключевым регулятором репродуктивного покоя у нематоды *Caenorhabditis elegans*. TFEB индуцирует у нематод масштабные транскриптомные изменения, связанные с морфологической и физиологической адаптациями, необходимыми для входа, выживания и поддержания покоящегося состояния (Gerisch et al., 2020). Было показано, что TFEB аккумулируется в ядре глубоко спящих ГСК, где запускает транскрипцию лизосомных и аутофагических генов, индуцируя конститутивную активацию аутофаго-лизосомного пути (García-Prat et al., 2021). Обычно TFEB участвует в реакциях на стресс в пролиферирующих клетках, обеспечивая фенотипическую пластичность, однако активация этого транскрипционного фактора в спящих клетках управляет переходом в более глубокое состояние покоя, как это

было показано на примере глубоко покоящихся ГСК по сравнению с краткосрочно-покоящимися популяциями (García-Prat et al., 2021). Показано, что интенсивное функционирование катаболических путей, вызванное TFEB, приводит к усиленной деградации рецепторов поглощения питательных веществ, дополнительно ограничивая митогенную стимуляцию спящих ГСК (García-Prat et al., 2021). Полученные результаты о роли TFEB в переходе спящих клеток в более глубокое состояние было сходным образом подтверждено в нейральных стволовых клетках (Kobayashi et al., 2019). Таким образом, авторы идентифицировали TFEB-зависимый механизм, посредством которого может поддерживаться состояние покоя стволовых клеток в течение нескольких месяцев и лет.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРАТЕГИЯ 4. ИНГИБИРОВАНИЕ MTOR-ЗАВИСИМОЙ ТРАНСЛЯЦИИ БЕЛКОВ

Активность серин-треониновой киназы mTOR является критичной для пролиферации всех типов клеток. Посредством особой молекулярной структуры, позволяющей образовывать различные мультисубъединичные комплексы, mTOR вовлечена в многочисленные клеточные процессы, связанные с белковым синтезом. В настоящее время функционирование каталитической субъединицы mTOR выявлено в составе двух известных комплексов mTORC1 и mTORC2, а также предварительно в составе комплексов mTORC3 и mTORC4 (Harwood et al., 2018; Nguyen et al., 2019).

Хорошо изученный комплекс mTORC1 благодаря его специфическому связыванию с рапамицином играет центральную роль в глобальном синтезе белков. Канонический путь функционирования mTORC1 включает фосфорилирование белков 4E-BP1 и S6K1, которые препятствуют сборке факторов инициации трансляции на 5'-конце мРНК. В частности, фосфорилирование 4E-BP1 предотвращает его негативное связывание с eIF4E, что активирует кэп-зависимую трансляцию. Комплекс mTORC2 локализован в митохондриях и в мембранах ЭР, ассоциированных с митохондриями, и по большей части вовлечен в регуляцию таких метаболических путей как цикл Кребса, метаболизм аминокислот, жирных кислот и липидов. Кроме того, было показано, что mTORC2 участвует в регуляции динамики и организации актинового цитоскелета. При этом было установлено, что комплексы mTORC1 и mTORC2, несмотря на то что они могут по-разному влиять на клеточную судьбу, способны регулировать активность друг друга.

В недавних исследованиях было установлено, что киназа mTOR способна взаимодействовать с транскрипционным фактором ETV7 из семейства ETS, формируя специфический комплекс mTORC3 (Harwood et al., 2018). Однако механизмы регуляции активности mTORC3, равно как и биологические функции этого комплекса, на сегодняшний день остаются практически неизученными. Известно, что масса комплекса mTORC3 сопоставима с массой комплекса mTORC2; и что данный комплекс невосприимчив к рапамицину (Harwood et al., 2018). На клетках немелкоклеточной карциномы лёгкого было показано, что киназа mTOR может также активироваться белком EAK-7 с формированием комплекса mTORC4, состоящего из mTOR, mLST8, mEAK-7 и ассоциированной с ней киназой DNA-PK (Nguyen et al., 2019). mEAK-7 является эволюционно консервативным белком эукариот и локализован на мембране лизосом (Nguyen et al., 2019). Показано, что mEAK-7 рекрутирует mTOR в лизосому и активирует альтернативные mTOR-зависимые пути биосинтеза белков в клетке, усиливая пролиферацию опухолевых клеток (Nguyen et al., 2019). Таким образом, основная функция mTOR в клетке — поддержание анаболических процессов через взаимодействия с различными регуляторными белками-партнерами, что может обуславливать направленность анаболических эффектов.

В настоящее время установлено, что анаболические функции mTOR, связанные с пролиферацией и клеточным ростом, в значительной степени подавлены в нормальных и раковых клетках, которые обратимо остановлены в своей прогрессии по клеточному циклу, и в еще большей степени — в клетках, находящихся в состоянии глубокого покоя. Этот факт был идентифицирован на различных типах покоящихся стволовых клетках, включая ЭСК, гемотопоэтические, нейральные, сателлитные стволовые клетки, а также стволовые клеткаи волосяного фолликула и ооциты (Zhang et al., 2006; Chen et al., 2008; Castilho et al., 2009; Gan, dePinho, 2009; Adhikari et al., 2010; Juntilla et al., 2010; Kellenberger, Tauchi, 2013; Kim et al., 2013; Deng et al., 2015; Romine et al., 2015; Bulut-Karslioglu et al., 2016; Nieto-González et al., 2019; Hussein et al., 2020). Путь mTOR в спящих стволовых клетках часто ингибируется со стороны повышения активностей его негативных регуляторов, как например, PTEN и TSC1/2, которые являются критичным для поддержания этого фенотипического состояния (Zhang et al., 2006; Chen et al., 2008).

Согласно последним данным РНК секвенирования спящие раковые клетки демонстрируют сходный транскриптом с диапаузированными ЭСК и характеризуются подавленной активностью киназы mTOR (Kim et al., 2013; Dhimolea et al., 2021; Rehman et al., 2021). В настоящее время показано, что фармакологическое ингибирование киназы mTOR может являться механистической основой получения культур ЭСК и злокачественных клеток в состоянии пролиферативного бездействия. Применение ингибитора АТФ-азной активности INK128, обеспечивающего полное подавление обоих комплексов mTOR, позволяет эффективно индуцировать состояние физиологического покоя или диапаузы в ЭСК с сохранением их жизнеспособности как *in vitro*, так и *in vivo* (Bulut-Karslioglu et al., 2016; Hussein et al., 2020). Аналогичным образом культуру раковых клеток можно перевести в состояние обратимой гибернации, выход из которой наблюдается спустя 14 сут после отмены ингибитора mTOR-киназы INK128 (Rehman et al., 2021).

Хорошо известно, что активация TFEB находится под регуляцией комплекса mTORC1 (Cui et al., 2023). В отсутствиеи стресса TFEB локализован в лизосомах, где mTORC1 ингибирует его, препятствуя ядерной транслокации. TFEB в условиях ингибирования mTORC1 освобождается из-под негативного влияния и индуцирует транскрипцию генов аутофаго-лизосомного пути в клетках. Соответственно, ингибирование киназы mTOR представляет собой один из центральных узлов индукции программы клеточного покоя как в нормальных, так и в злокачественных раковых клетках, на котором сходятся различные вне- и внутриклеточные сигналы, ведущие к подавлению анаболических процессов, связанных с пролиферацией.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРАТЕГИЯ 5. МЕХАНИЗМЫ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ПРИ ПЕРЕХОДЕ В СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ПОКОЯ

К настоящему времени транскрипционный регулятор NR2F1 уже утвердился в качестве потенциального клинического маркера опухолевых клеток в состоянии пролиферативного покоя; его экспрессия позволяет точно идентифицировать латентные метастазы в костном мозге (Sosa et al., 2015; Borgen et al., 2018; Khalil et al., 2021). Экспрессия NR2F1 положительно регулируется сигнальным путем p38MAPK и является ключевым компонентом транскрипционной программы долгосрочного покоя (Khalil et al., 2021). Индукция покоя в раковых клетках посредством гиперэкспрессии NR2F1 была подтверждена в экспериментах *in vitro* на органоидах, полученных от пациентов, и в моделях *in vivo* (Khalil et al., 2021). Установлено, что активация NR2F1 в опухолевых клетках является результатом изменения паттернов метилирования ДНК, возникающих после химиотерапии (Sosa et al., 2015). Кроме того, транскрипция NR2F1 может быть индуцирована при воздействии деметилирующих агентов (например, 5-азацитидина) и ретиноевой кислоты при различных типах рака (Sosa et al., 2015). Следовательно, в идентичных условиях микроокружения преимущество при входе в состояние покоя получают те раковые клетки, которые обладают деметилированным промотором гена *NR2F1*. Таким образом, «эпигенетическая терапия» с использованием деметилирующих агентов способна провоцировать формирование пула латентных раковых клеток в организме пациентов. В то же время этот подход может быть эффективно применен в системах *in vitro* для моделирования механизмов транскрипционного репрограммирования, обеспечивающего переход опухолевых клеток в состояние покоя.

Семейство NFAT объединяет пять кальций-регулируемых транскрипционных факторов (NFAT1–NFAT5). Несмотря на их широко известную роль в регуляции экспрессии цитокинов в иммунных клетках, белки NFAT также контролируют гены клеточного цикла и могут выступать в качестве ингибиторов пролиферации в нормальных тканях (Caetano et al., 2002). Установлено, что транскрипционный фактор NFATc4 маркирует популяции медленно делящихся раковых стволовых клеток яичника (Cole et al., 2020). Авторы этой работы показали, что воздействие цисплатина на опухолевые клетки приводило к ядерной транслокации NFATc4 и активации его транскрипционного модуля. В результате раковые клетки останавливались в фазе G_0 клеточного цикла и формировали химиорезистентность как *in vitro*, так и *in vivo*. Таким образом, NFATc4 был предварительно идентифицирован как потенциальный маркер покоящихся клеток рака яичника. Примечательно, что члены семейства NFAT также участвуют в регуляции состояния покоя нормальных стволовых клеток. Так, NFATc1 преимущественно экспрессируется в стволовых клетках волосяного фолликула и поддерживает их в состоянии гибернации (Horsley et al., 2008). Механизм действия белка NFATc1 заключается в прямом подавлении экспрессии гена *CDK4*, что оказывается достаточным для ингибирования прогрессии клеточного цикла (Horsley et al., 2008).

Ингибирование транскрипционного фактора MYC уже определено как неотъемлемая часть механизма, регулирующего вход ЭСК в состояние диапаузы *in vitro* и *in vivo* (Bulut-Karslioglu et al., 2016). Диапауза представляет собой стадию обратимо приостановленной пролиферации клеток внутренней клеточной массы бластоцисты, которая может быть воспроизведена *in vivo* и на стволовых клетках мыши *in vitro* (Hussein et al., 2020). Химиорезистентные остаточные опухолевые клетки, сохраняющиеся после лечения у пациентов, а также обнаруженные в доклинических моделях, характеризуются значительным подавлением транскрипционного фактора MYC и по транскриптому напоминают состояние диапаузированных ЭСК (Vera-Ramirez, et al., 2018; Dhimolea et al., 2021; Rehman et al., 2021). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что подавление MYC-зависимого транскриптома служит фундаментальной молекулярной основой клеточного покоя. Так, например, активация MYC обнаруживается в субпопуляции нейральных стволовых клеток, склонных к быстрой реактивации, но полностью отсутствует в стволовых клетках, находящихся в состоянии глубокой гибернации (Marqués-Torrejón et al., 2021; Cai et al., 2021). В покоящихся нейральных стволовых клетках также не наблюдали обогащения транскрипционными мишенями MYC, ассоциированными с пролиферацией (Cai et al., 2021). Ингибирование MYC было повсеместно идентифицировано в покоящихся ГСК, что сопровождалось активацией TFEB-опосредованного биогенеза лизосом и аутофагии (García-Prat et al., 2021). Установлено, что между транскрипционными модулями TFEB и MYC возникал антагонизм, который определял баланс катаболических и анаболических процессов, необходимых для инициации или подавления программы долгосрочного покоя в ГСК (García-Prat et al., 2021).

Таким образом, эпигенетическое предопределение раковых клеток к покою, реализуемое через координацию путей NFATC, NR2F1 и MYC, выступает ключевым механизмом, переводящим краткосрочную адаптивную

реакцию пролиферативного блока в стабильную программу долгосрочного покоя. В отличие от сигнальных путей, индуцированных механическим и энергетическим влияниями, эпигенетическое репрограммирование формирует специфический ландшафт хроматина, который определяет биологическую компетентность нормальных и раковых клеток к пролонгированному выживанию в условиях клеточного ареста при неблагоприятном микроокружении.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРАТЕГИЯ 6. АКТИВАЦИЯ UORF-ОПОСРЕДОВАННОЙ СЕЛЕКТИВНОЙ ТРАНСЛЯЦИИ

В настоящее время тесная связь между свойствами стволовости и покоем злокачественных клеток была установлена при различных типах рака (Kleffel et al., 2013; Talukdar et al., 2019). На основании многочисленных данных о частой демонстрации химиорезистентными покоящимися раковыми клетками молекулярных черт эмбриональных и взрослых стволовых клеток постулируется идея о том, что рецидив обусловлен возобновлением активности спящих раковых стволовых клеток. Однако существующие результаты также могут свидетельствовать о том, что прекращение пролиферации раковыми клетками сопряжено с активацией программы стволовости.

Спящее состояние клеток — клеточный фенотип, кардинально отличный от пролиферативного состояния, главные черты которого заключаются в ингибировании большого числа биосинтетических процессов, необходимых для прогрессии по клеточному циклу, репликации и репарации ДНК. Биосинтез белка сам по себе является крайне энергозатратным процессом, требующим значительных ресурсов для поддержания клеточного гомеостаза и реализации специализированных функций клетки. Хорошо известно, что метаболический профиль ЭСК и взрослых стволовых клеток смещен в катаболическую сторону, и клетки характеризуются низкой трансляционной активностью (Signer et al., 2014; Friend et al., 2015). Многочисленные исследования различных типов стволовых клеток, включая ЭСК, выявили, что низкий уровень трансляции критически необходим для поддержания недифференцированных свойств (Sampath et al., 2008; Blanco et al., 2011; Signer et al., 2014; Blanco et al., 2016). Для стволовых клеток характерен феномен несоответствия между транскриптомом и протеомом: при высокой транскрипционной активности уровни мРНК слабо коррелируют с содержанием белков из-за строгого ограничения скорости трансляции (Signer et al., 2014). Эффективность трансляции мРНК в дифференцированных клетках существенно выше по сравнению со стволовыми клетками. По этой причине эпидермальные и ГСК синтезируют значительно меньше белка, чем их непосредственные предшественники (Signer et al., 2014; Blanco et al., 2016). Снижение интенсификации трансляции у дифференцированных клеток автоматически запускает механизмы, участвующие в формировании фенотипа стволовости (Blanco et al., 2011; Blanco et al., 2016). Авторы этих работ провели генетическую делецию РНК-метилтрансферазы *NSUN2*, обеспечивающей стабильность тРНК, и проанализировали поведение стволовых клеток волосяного фолликула в их нише. Показали, что отсутствие *NSUN2* приводит к задержке выхода стволовых клеток из состояния покоя, что влекло за собой накопление популяции покоящихся клеток в фазе позднего телогена, когда в норме клетки должны быть коммитированы к активации и последующей дифференцировке стволовости (Blanco et al., 2011; Blanco et al., 2016).

Примечательно, что дефицитные по *NSUN2* стволовые клетки демонстрировали более высокие уровни маркеров стволовости и повышенную способность к самообновлению по сравнению с клетками дикого типа. Анализ взрослых кератиноцитов, полученных от мышей *NSUN2*$^{-/-}$, выявил ослабление признаков дифференцировки; при этом клетки характеризовались высокой колониеобразующей способностью (Blanco et al., 2011). Более того, авторы (Blanco et al., 2016) провели генетическую делецию РНК-метилтрансферазы *NSUN2* в мышиной модели опухоли кожи, тем самым ингибировав глобальную трансляцию в раковых клетках спонтанно возникающих новообразований. В результате у мышей с дефицитом *NSUN2* развивались опухоли с более агрессивными свойствами, обусловленными высоким содержанием раковых стволовых клеток. Появление стволового фенотипа стало прямым следствием принудительного снижения уровня глобального синтеза белка, поскольку транскрипционная программа клеток оставалась неизменной, а уровни РНК-транскриптов были сопоставимы с контролем. Данные результаты подтверждают существование тесной взаимосвязи между механизмами ограничения трансляции в нормальных и злокачественных клетках и процессами, ответственными за приобретение свойств стволовости.

Установлено, что большинство сайтов инициации трансляции в ЭСК и взрослых стволовых клетках регулируются с помощью предшествующих открытых рамок считывания (upstream open reading frames, uORFs), и такая регуляция существенно снижается во время дифференцировки (Ingolia et al., 2011). Условно мРНК разделяется на 5'-нетранслируемый участок (5'-UTR), открытую рамку считывания, которая начинается со старт-кодона и заканчивается стоп-кодоном, а также 3'-нетранслируемый участок (3'-UTR). Эукариотическая 5'-UTR имеет решающее значение для привлечения рибосом к мРНК и выбора стартового кодона. Наличие, длина и сложность 5'-UTR являются результатом альтернативного сплайсинга и играют критическую роль в том, с какой скоростью будет транслироваться мРНК рибосомой, и будет ли вообще. В некоторых мРНК в 5'-UTR перед основной рамкой считывания могут находиться uORFs (Calvo et al., 2009). Не все мРНК имеют uORFs; считается, что трансляция онкогенных мРНК, таких как Nanog, C—Myc, WNT, β-Catenin, как правило, регулируется на уровне uORFs (Friend et al., 2015; Sendoel et al., 2017). Бланко и соавторы (Blanco et al., 2016) установили, что трансляционный профиль раковых стволовых клеток

с делецией *NSUN2* характеризуется повышенной плотностью рибосом в 5'UTR мРНК. Вероятно, это является следствием вовлечения вышележащих uORFs в регуляцию трансляции. Таким образом, авторы продемонстрировано, что раковые стволовые клетки используют альтернативную программу трансляции, которая является аналогичной программе синтеза белка в нормальных стволовых клетках и которая может играть центральную роль в обеспечении недифференцированного состояния раковых клеток в состоянии покоя.

Основной механизм индукции селективной трансляция мРНК с помощью uORFs осуществляется через фосфорилирование белка eIF2α, который представляет собой доминирующий путь биосинтеза белков в ЭСК мыши, ЭСК человека и взрослых стволовых клетках (Friend et al., 2015; Zismanov et al., 2016; Sendoel et al., 2017). Дифференцированные ЭСК не часто используют этот механизм для формирования протеостаза, и если фармакологически репрессировать eIF2α в дифференцированных ЭСК, то программа дифференцировки предотвращается запуском экспрессии генов стволовости (Friend et al., 2015). Более того, показано, что поддержание состояния покоя в стволовых клетках скелетных мышц также требует глобальной репрессии трансляции, опосредованной фосфорилированием белка eIF2α (Zismanov et al., 2016). Активация этого трансляционного пути позволяла сателлитным клеткам одновременно оставаться в состоянии покоя и сохранять фенотип стволовости, тогда как дефосфорилирование eIF2α приводило к выходу из состояния покоя, параллельной активации миогенной программы дифференцировки и потере свойства самообновления (Zismanov et al., 2016).

Фосфорилирование белка eIF2α осуществляется различными киназами, в частности PERK, которая играет критическую роль в выживаемости ДРК (Ranganathan et al., 2008). Экспериментальная гиперэкспрессия *PERK* в опухолевой линии HEp3 как *in vitro*, так и *in vivo* приводит к автоматическому повышению уровня фосфорилированного eIF2α, ингибированию глобального синтеза белка и снижению экспрессии маркера пролиферации Ki67. Это сопровождается подавлением синтеза циклинов D1/D3 и остановкой клеточного цикла на границе фаз G_0/G_1 (Ranganathan et al., 2008). Следовательно, активация сигнального пути PERK–eIF2α, являющегося ключевым сигнальным ответом на стресс ЭР, также выступает потенциальным механизмом формирования стволовых характеристик у покоящихся раковых клеток. Учитывая, что экспрессия мРНК *Nanog* в стволовых клетках регулируется на уровне uORFs, закономерным является обнаружение белка Nanog в латентных метастатических клетках в костном мозге (Friend et al., 2015; Sosa et al., 2015; Sendoel et al., 2017). Таким образом, приобретение признаков стволовости покоящимися раковыми клетками можно рассматривать как фенотипическую адаптацию, возникающую вследствие ингибирования глобальной трансляции и перехода к селективному белковому синтезу, регулируемому на уровне некодирующих последовательностей uORFs.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фундаментальные основы покоящихся стволовых и раковых клеток до сих пор остаются до конца не изученными. Все больше исследований указывают на то, что блокада пролиферации представляет собой далеко не единственное молекулярное событие, необходимое для перехода клеток в состояние покоя. Состояния покоя и пролиферации находятся в динамическом равновесии, так как клетки способны пребывать в каждом из них в течение длительного времени. Для перехода системы из одного состояния в другое недостаточно активации лишь одного сигнального пути; более того, для этого требуется определенный временной интервал. Совокупность имеющихся данных свидетельствует о сложности состояния клеточного покоя как многоуровневого процесса. Анализ временной динамики и внутриклеточной локализации регуляторных уровней покоящегося фенотипа необходим для понимания их функционального сопряжения и выявления их ключевых точек конвергенции. В рамках данного обзора предпринята первая попытка интеграции разрозненных молекулярных стратегий индукции пролиферативного покоя в единую иерархическую модель. Предложенная реконструкция позволяет проследить динамику перехода раковой клетки к пролиферативному покою как последовательную смену сигнальных, метаболических и эпигенетических фаз (рис. 2). Так, например, первичный выход злокачественных клеток из клеточного цикла инициируется активацией киназы p38MAPK и индукцией ареста в фазе G_0. Это запускает первичный адаптивный ответ, включающий реорганизацию цитоскелета, снижение потребления глюкозы и питательных веществ, подавление активности mTOR и активацию аутофагии для компенсации возникшего энергетического дефицита. Далее пролонгированная блокада клеточного цикла влечет за собой развитие стресса ЭР и, как следствие, запуск ответа на несвернутые белки (UPR). Данный этап определяет способность опухолевых клеток к выживанию в состоянии покоя; в противном случае клетки подвергаются апоптозу. Затянувшийся стресс ЭР, не приводящий к гибели, формирует специфический метаболический режим за счет массивного подавления mTOR-зависимого глобального синтеза белка, PERK-опосредованного усиления аутофагии и индукции селективной трансляции мРНК с помощью uORFs. Такая селективная трансляция, характерная для многих онкогенных мРНК, представляет собой потенциальный путь формирования стволоподобного фенотипа у покоящихся раковых клеток. Таким образом, конвергенция описанных выше шести молекулярных стратегий позволяет опухолевой клетке сформировать устойчивый и пластичный фенотип покоя, способствующий выживанию в условиях различного микроокружения.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает искреннюю благодарность М.Л. Воробьеву за подготовку иллюстраций (рис. 1, 2) к настоящему обзору, а также особую признательность К.В. Александровой за помощь в разработке концептуальной схемы к рис. 2.

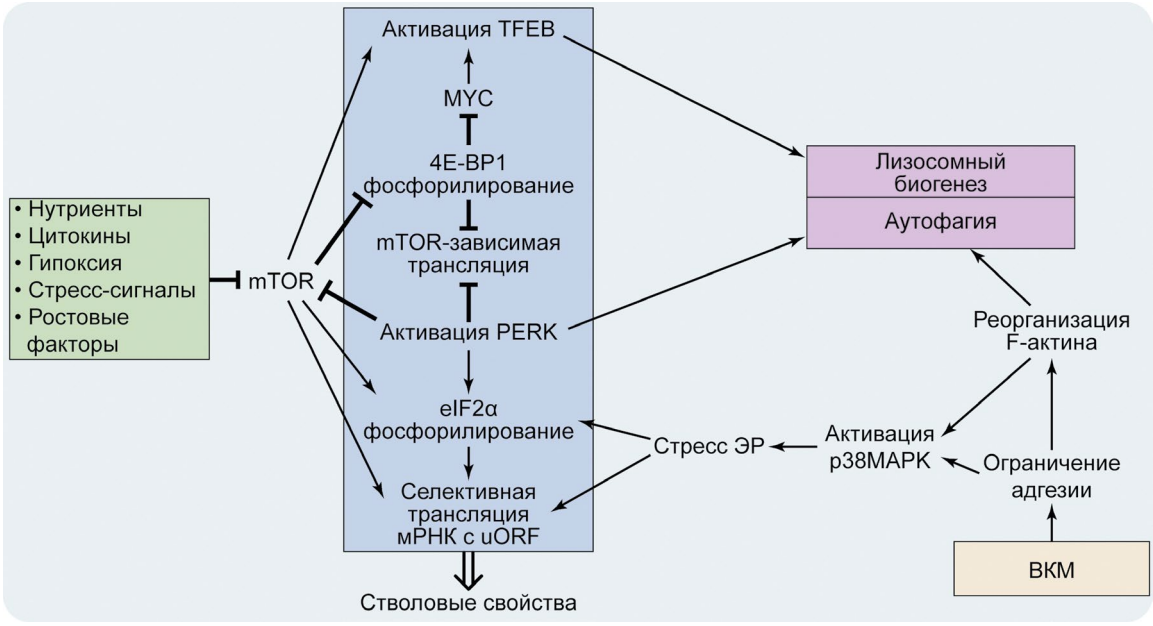


Рис. 2. Реконструкция иерархической организации шести молекулярных каскадов, детерминирующих переход к клеточному покою в раковых клетках. Ингибирование mTOR и снижение клеточной адгезии являются центральными узлами в цепи молекулярных событий, ведущих к клеточному покою. Ослабление адгезии инициирует внутриклеточные изменения, связанные с арестом клеточного цикла, реструктуризацией цитоскелета для формирования осевого каркаса и активацией аутофагии как компенсаторного механизма при снижении потребления глюкозы и нутриентов. Комплексы mTOR локализованы в различных субклеточных компартментах (лизосомах, ЭР, аппарате Гольджи) и связывают метаболические пути с внешними сигналами. Ингибирование mTORC1 происходит параллельно с блокадой клеточного цикла, останавливая синтез белка. Нарушение белкового синтеза служит одним из триггеров стресса ЭР, который дополнительно ограничивает активность mTORC1; таким образом, mTORC1 функционирует как выше, так и ниже сигналов ЭР-стресса по каскаду. Степень подавления mTOR выступает критическим фактором, определяющим переключение клетки на селективную трансляцию и инициацию масштабного аутофагического ответа. В условиях выраженного подавления активности mTORC1 снимается блок с транскрипционного фактора TFEB, что обеспечивает сопряжение процессов лизосомного биогенеза и выживания. Частично активная киназа mTOR препятствует этому переходу, соответственно, одновременное функционирование mTOR и аутофагии ведет к дисбалансу анаболических и катаболических процессов. В ответ на длительный стресс ЭР и ингибирование mTOR подавляется транскрипционный модуль MYC и активируется транскрипционный путь TFEB, что ведет к усилению биогенеза лизосом и активации аутофагии. Ключевые события, определяющие переход к альтернативной трансляции и активации аутофагии, происходят в ЭР: именно здесь «принимается решение» о запуске апоптоза или входе в состояние покоя в условиях стресса. Эффективный переход к селективной трансляции через uORFs способствует формированию фенотипа стволовости у покоящихся раковых клеток.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Adam A. P., George A., Schewe D., Bragado P., Iglesias B. V., Ranganathan A. C., Kourtidis A., Conklin D. S., Aguirre-Ghiso J.A.* 2009. Computational identification of a p38SAPK regulated transcription factor network required for tumor cell quiescence. Cancer Res. V. 69. P. 5664. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3820
2. *Adhikari D., Zheng W., Shen Y., Gorre N., Hämäläinen T., Cooney A. J., Huhtaniemi I., Lan Z-J., Liu K.* 2010. Tsc/mTORC1 signaling in oocytes governs the quiescence and activation of primordial follicles. Hum Mol Genet. V. 19. P. 397. https://doi.org/10.1093/hmg/ddp483
3. *Aguilera M. O., Berón W., Colombo M. I.* 2012. The actin cytoskeleton participates in the early events of autophagosome formation upon starvation induced autophagy. Autophagy. V. 8. V. 1590. https://doi.org/10.4161/auto.21459
4. *Aguirre-Ghiso J.A., Liu D., Mignatti A., Kovalski K., Ossowski L.* 2001. Urokinase Receptor and Fibronectin Regulate the ERKMAPK to p38MAPK Activity Ratios That Determine Carcinoma Cell Proliferation or Dormancy in Vivo. Mol Biol Cell. V.12. P. 863.

5. *Avivar-Valderas A., Bobrovnikova-Marjon E., Diehl J. A., Bardeesy N., Debnath J., Aguirre-Ghiso J.* 2013. Regulation of autophagy during ECM detachment is linked to a selective inhibition of mTORC1 by PERK. Oncogene. V. 32. P. 4932. https://doi.org/10.1038/onc.2012.512
6. *Avivar-Valderas A., Salas E., Bobrovnikova-Marjon E., Diehl J. A., Nagi C., Debnath J., Aguirre-Ghiso J.A.* 2011. PERK Integrates Autophagy and Oxidative Stress Responses to Promote Survival during Extracellular Matrix Detachment. Mol Cell Biol. V. 31. P. 3616. https://doi.org/10.1128/MCB.05164-11
7. *Barkan D., Green J. E., Chambers A. F.* 2010. Extracellular matrix: a gatekeeper in the transition from dormancy to metastatic growth. Eur J Cancer. V. 46. P. 1181. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.027
8. *Barkan D., Kleinman H., Simmons J. L., Asmussen H., Kamaraju A. K., Hoenorhoff M. J., Liu Z., Costes S. V., Cho E. H., Lockett S., Khanna C., Chambers A. F., Green J. E.* 2008. Inhibition of Metastatic Outgrowth from Single Dormant Tumor Cells by Targeting the Cytoskeleton. Cancer Res. V. 68. P. 6241. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6849
9. *Bartkowiak K., Kwiatkowski M., Buck F., Gorges T. M., Nilse L., Assmann V., Andreas A., Müller V., Wikman H., Riethdorf S., Schlüter H., Pantel K.* 2015. Disseminated Tumor Cells Persist in the Bone Marrow of Breast Cancer Patients through Sustained Activation of the Unfolded Protein Response. Cancer Research. V. 75. P. 5367. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3728
10. *Blanco S., Bandiera R., Popis M., Hussain S., Lombard P., Aleksic J., Sajini A., Tanna H., Cortés-Garrido R., Gkatza N., Dietmann S., Frye M.* 2016. Stem cell function and stress response are controlled by protein synthesis. Nature. V. 534. P. 335. https://doi.org/10.1038/nature18282
11. *Blanco S., Kurowski A., Nichols J., Watt F. M., Benitah S. A., Frye M.* 2011. The RNA-methyltransferase Misu (NSun2) poises epidermal stem cells to differentiate. PLoS Genet. V. 7. Article ID: e1002403. https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002403
12. *Borgen E., Rypdal M. C., Sosa M. S., Renolen A., Schlichting E., Lønning P. E., Synnestvedt M., Aguirre-Ghiso J.A., Naume B.* 2018. NR2F1 stratifies dormant disseminated tumor cells in breast cancer patients. Breast Cancer Res. V. 20. P. 120. https://doi.org/10.1186/s13058-018-1049-0
13. *Bulut-Karslioglu A., Biechele S., Jin H., Macrae T. A., Hejna M., Gertsenstein M., Song J. S., Ramalho-Santos M.* 2016. Inhibition of mTOR induces a paused pluripotent state. Nature. V. 540. P. 119. https://doi.org/10.1038/nature20578
14. *Caetano M. S., Vieira-de-Abreu A., Teixeira L. K., Werneck M. B.F., Barcinski M. A., Viola J. P. B.* 2002. NFATC2 transcription factor regulates cell cycle progression during lymphocyte activation: evidence of its involvement in the control of cyclin gene expression. FASEB J. V. 16. P. 1940. https://doi.org/10.1096/fj.02-0282fje.
15. *Cai C., Hu X., Dai P., Zhang T., Jiang M., Wang L., Hua W., Fan Y., Han X—X., Gao Z.* 2021. c-Myc regulates neural stem cell quiescence and activation by coordinating the cell cycle and mitochondrial remodeling. Sig Transduct Target Ther. V. 6. P. 1. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00664-7
16. *Calvo S. E., Pagliarini D. J., Mootha V. K.* 2009. Upstream open reading frames cause widespread reduction of protein expression and are polymorphic among humans. Proc Natl Acad Sci U S A. V. 106. P. 7507. https://doi.org/10.1073/pnas.0810916106
17. *Castilho R. M., Squarize C. H., Chodosh L. A., Williams B. O., Gutkind J. S.* 2009. mTOR mediates Wnt-induced epidermal stem cell exhaustion and aging. Cell Stem Cell. V. 5. P. 279. https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.06.017
18. *Chen C., Liu Y., Liu R., Ikenoue T., Guan K-L., Liu Y., Zheng P.* 2008. TSC-mTOR maintains quiescence and function of hematopoietic stem cells by repressing mitochondrial biogenesis and reactive oxygen species. J Exp Med. V. 205. P. 2397. https://doi.org/10.1084/jem.20081297
19. *Cole A. J., Iyengar M., Panesso-Gómez S., O'Hayer P., Chan D., Delgoffe G. M., Aird K. M., Yoon E., Bai S., Buckanovich R. J.* 2020. NFATC4 promotes quiescence and chemotherapy resistance in ovarian cancer. JCI Insight. V 5. https://doi.org/10.1172/jci.insight.131486
20. *Cui Z., Napolitano G., de Araujo M. E.G., Esposito A., Monfregola J., Huber L. A., Ballabio A., Hurley J. H.* 2023. Structure of the lysosomal mTORC1–TFEB–Rag–Ragulator megacomplex. Nature. V. 614. P. 572. https://doi.org/10.1038/s41586-022-05652-7

21. *Deng Z., Lei X., Zhang X., Zhang H., Liu S., Chen Q., Hu H., Wang X., Ning L., Cao Y., Zhao T., Zhou J., Chen T., Duan E.* 2015. mTOR signaling promotes stem cell activation via counterbalancing BMP-mediated suppression during hair regeneration. J Mol Cell Biol. V. 7. P. 62. https://doi.org/10.1093/jmcb/mjv005
22. *Dhimolea E., de Matos Simoes R., Kansara D., Al'Khafaji A., Bouyssou J., Weng X., Sharma S., Raja J., Awate P., Shirasaki R., Tang H., Glassner B.J., Liu Z., Gao D., Bryan J., Bender S., Roth J., Scheffer M., Jeselsohn R., Gray N.S., Georgakoudi I., Vazquez F., Tsherniak A., Chen Y., Welm A., Duy C., Melnick A., Bartholdy B., Brown M., Culhane A.C., Mitsiades C.S.* 2021. An Embryonic Diapause-like Adaptation with Suppressed Myc Activity Enables Tumor Treatment Persistence. Cancer Cell. V. 39. P. 240. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.002
23. *Friend K., Brooks H.A., Propson N.E., Thomson J.A., Kimble J.* 2015. Embryonic Stem Cell Growth Factors Regulate eIF2α Phosphorylation. PLOS ONE. Article ID: 10: e0139076. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139076
24. *Fujimaki K., Li R., Chen H., Della Croce K., Zhang H.H., Xing J., Bai F., Yao G.* 2019. Graded regulation of cellular quiescence depth between proliferation and senescence by a lysosomal dimmer switch. Proc Natl Acad Sci USA. Article ID: 116:22624. https://doi.org/10.1073/pnas.1915905116
25. *Fung C., Lock R., Gao S., Salas E., Debnath J.* 2008. Induction of autophagy during extracellular matrix detachment promotes cell survival. Mol Biol Cell. V. 19. P. 797. https://doi.org/10.1091/mbc.e07-10-1092
26. *Gan B., DePinho R.A.* 2009. mTORC1 signaling governs hematopoietic stem cell quiescence. Cell Cycle. V. 8. P. 1003.
27. *García-Prat L., Kaufmann K.B., Schneiter F., Voisin V., Murison A., Chen J., Chan-Seng-Yue M., Gan O.I., McLeod J.L., Smith S.A., Shoong M.C., Parris D., Pan K., Zeng A.G.X., Krivdova G., Gupta K., Takayanagi S-I., Wagenblast E., Wang W., Lupien M., Schroeder T., Xie S.Z., Dick J.E.* 2021. TFEB-mediated endolysosomal activity controls human hematopoietic stem cell fate. Cell Stem Cell. V. 28. P. 1838. https://doi.org/10.1016/j.stem.2021.07.003
28. *Gerisch B., Tharyan R.G., Mak J., Denzel S.I., Popkes-van Oepen T., Henn N., Antebi A.* 2020. HLH-30/TFEB Is a Master Regulator of Reproductive Quiescence. Dev Cell. V. 53. P. 316. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2020.03.014
29. *Harwood F.C., Klein Geltink R.I., O'Hara B.P., Cardone M., Janke L., Finkelstein D., Entin I., Paul L., Houghton P.J., Grosveld G.C.* 2018. ETV7 is an essential component of a rapamycin-insensitive mTOR complex in cancer. Sci Adv. V. 4. Article ID: eaar3938. https://doi.org/10.1126/sciadv.aar3938
30. *Henriet P., Zhong Z.D., Brooks P.C., Weinberg K.I., DeClerck Y.A.* 2000. Contact with fibrillar collagen inhibits melanoma cell proliferation by up-regulating p27KIP1. Proc Natl Acad Sci U S A. V. 97. P. 10026. https://doi.org/10.1073/pnas.170290997
31. *Herz D.B., Aitken K., Bagli D.J.* 2003. Collagen directly stimulates bladder smooth muscle cell growth in vitro: regulation by extracellular regulated mitogen activated protein kinase. J Urol. V. 170. P. 2072. https://doi.org/10.1097/01.ju.0000091810.33953.13
32. *Ho T.T., Warr M.R., Adelman E.R., Lansinger O.M., Flach J., Verovskaya E.V., Figueroa M.E., Passegué E.* 2017. Autophagy maintains the metabolism and function of young and old stem cells. Nature. V. 543. P. 205.
33. *Horsley V., Aliprantis A.O., Polak L., Glimcher L.H., Fuchs E.* 2008. NFATc1 balances quiescence and proliferation of skin stem cells. Cell. V. 132. P. 299. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.047
34. *Hui L., Bakiri L., Mairhorfer A., Schweifer N., Haslinger C., Kenner L., Komnenovic V., Scheuch H., Beug H., Wagner E.F.* 2007. p38alpha suppresses normal and cancer cell proliferation by antagonizing the JNK-c-Jun pathway. Nat Genet. V. 39. P. 741. https://doi.org/10.1038/ng2033
35. *Hussein A.M., Wang Y., Mathieu J., Margaretha L., Song C., Jones D.C., Cavanaugh C., Miklas J.W., Mahen E., Showalter M.R., Ruzzo W.L., Fiehn O., Ware C.B., Blau C.A., Ruohola-Baker H.* 2020. Metabolic Control over mTOR-Dependent Diapause-like State. Dev Cell. V. 52. Article ID: 236—250.e7. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.12.018
36. *Imamura H., Takaishi K., Nakano K., Kodama A., Oishi H., Shiozaki H., Monden M., Sasaki T., Takai Y.* 1998. Rho and Rab Small G Proteins Coordinately Reorganize Stress Fibers and Focal Adhesions in MDCK Cells. MBoC. V. 9. P. 2561. https://doi.org/10.1091/mbc.9.9.2561

37. *Ingolia N. T., Lareau L. F., Weissman J. S.* 2011. Ribosome Profiling of Mouse Embryonic Stem Cells Reveals the Complexity of Mammalian Proteomes. Cell. V. 147. P. 789. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.002

38. *Jingyuan L., Yu L., Hong J., Tao W., Kan L., Xiaomei L., Guiqing L., Yujie L.* 2023. Matrix stiffness induces an invasive-dormant subpopulation via cGAS-STING axis in oral cancer. Translational Oncology. V. 33. P. 101681. https://doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101681

39. *Juntilla M. M., Patil V. D., Calamito M., Joshi R. P., Birnbaum M. J., Koretzky G. A.* 2010. AKT1 and AKT2 maintain hematopoietic stem cell function by regulating reactive oxygen species. Blood. V. 115. P. 4030. https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-241000

40. *Kellenberger A. J., Tauchi M.* 2013. Mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) may modulate the timing of anagen entry in mouse hair follicles. Exp Dermatol. V. 22. P. 77. https://doi.org/10.1111/exd.12062

41. *Khalil B. D., Sanchez R., Rahman T., Rodriguez-Tirado C., Moritsch S., Martinez A. R., Miles B., Farias E., Mezei M., Nobre A. R., Singh D., Kale N., Sproll K. C., Sosa M. S., Aguirre-Ghiso J.A.* 2021. An NR2F1-specific agonist suppresses metastasis by inducing cancer cell dormancy. J Exp Med. V. 219. Article ID: e20210836. https://doi.org/10.1084/jem.20210836

42. *Kim J. K., Jung Y., Wang J., Joseph J., Mishra A., Hill E. E., Krebsbach P. H., Pienta K. J., Shiozawa Y., Taichman R. S.* 2013. TBK1 regulates prostate cancer dormancy through mTOR inhibition. Neoplasia. V. 15. P. 1064. https://doi.org/10.1593/neo.13402

43. *Kleffel S., Schatton T.* 2013. Tumor dormancy and cancer stem cells: two sides of the same coin? Adv Exp Med Biol. V. 734. P. 145. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1445-2_8

44. *Kobayashi T., Piao W., Takamura T., Kori H., Miyachi H., Kitano S., Iwamoto Y., Yamada M., Imayoshi I., Shioda S., Ballabio A., Kageyama R.* 2019. Enhanced lysosomal degradation maintains the quiescent state of neural stem cells. Nat Commun. V. 10. P. 5446. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13203-4

45. *Koyama H., Raines E. W., Bornfeldt K. E., Roberts J. M., Ross R.* 1996. Fibrillar collagen inhibits arterial smooth muscle proliferation through regulation of Cdk2 inhibitors. Cell. V. 87. P. 1069. https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81801-2

46. *Kwon J. S., Everetts N. J., Wang X., Wang W., Della Croce K., Xing J., Yao G.* 2017. Controlling Depth of Cellular Quiescence by an Rb-E2F Network Switch. Cell Rep. V. 20. P. 3223. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.007

47. *Leeman D. S., Hebestreit K., Ruetz T., Webb A. E., McKay A., Pollina E. A., Dulken B. W., Zhao X., Yeo R. W., Ho T. T., Mahmoudi S., Devarajan K., Passegué E., Rando T. A., Frydman J., Brunet A.* 2018. Lysosome activation clears aggregates and enhances quiescent neural stem cell activation during aging. Science. V. 359. P. 1277. https://doi.org/10.1126/science.aag3048

48. *Liang R., Arif T., Kalmykova S., Kasianov A., Lin M., Menon V., Qiu J., Bernitz J. M., Moore K., Lin F., Benson D. L., Tzavaras N., Mahajan M., Papatsenko D., Ghaffari S.* 2020. Restraining Lysosomal Activity Preserves Hematopoietic Stem Cell Quiescence and Potency. Cell Stem Cell. V. 26. P. 359. https://doi.org/10.1016/j.stem.2020.01.013

49. *Liu Y., Lv J., Liang X., Yin X., Zhang L., Chen D., Jin X., Fiskesund R., Tang K., Ma J., Zhang H., Dong W., Mo S., Zhang T., Cheng F., Zhou Y., Xie J., Wang N., Huang B.* 2018. Fibrin Stiffness Mediates Dormancy of Tumor-Repopulating Cells via a Cdc42-Driven Tet2 Epigenetic Program. Cancer Research. V. 78. P. 3926. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3719

50. *Malladi S., Macalinao D. G., Jin X., He L., Basnet H., Zou Y., de Stanchina E., Massagué J.* 2016. Metastatic Latency and Immune Evasion through Autocrine Inhibition of WNT. Cell. V. 165. P. 45. https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.025

51. *Marqués-Torrejón M.Á., Williams C. A. C., Southgate B., Alfazema N., Clements M. P., Garcia-Diaz C., Blin C., Arranz-Emparan N., Fraser J., Gammoh N., Parrinello S., Pollard S. M.* 2021. LRIG1 is a gatekeeper to exit from quiescence in adult neural stem cells. Nat Commun. V. 12. P. 2594. https://doi.org/10.1038/s41467-021-22813-w

52. *Marthandan S., Priebe S., Hemmerich P., Klement K., Diekmann S.* 2014. Long-Term Quiescent Fibroblast Cells Transit into Senescence. PLoS One. V. 9. Article ID: e115597. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115597

53. *Matte B. F., Kumar A., Placone J. K., Zanella V. G., Martins M. D., Engler A. J., Lamers M. L.* 2019. Matrix stiffness mechanically conditions EMT and migratory behavior of oral squamous cell carcinoma. Journal of Cell Science. V. 132. Article ID: jcs224360.
https://doi.org/10.1242/jcs.224360

54. *Nguyen J. T., Haidar F. S., Fox A. L., Ray C., Mendonça D. B., Kim J. K., Krebsbach P.* H. 2019. mEAK-7 Forms an Alternative mTOR Complex with DNA-PKcs in Human Cancer. iScience. V. 17. P. 190.
https://doi.org/10.1016/j.isci.2019.06.029

55. *Nieto-González J.L., Gómez-Sánchez L., Mavillard F., Linares-Clemente P., Rivero M. C., Valenzuela-Villatoro M., Muñoz-Bravo J.L., Pardal R., Fernández-Chacón R.* 2019. Loss of postnatal quiescence of neural stem cells through mTOR activation upon genetic removal of cysteine string protein-α. Proc Natl Acad Sci U S A. V. 116. P. 8000.
https://doi.org/10.1073/pnas.1817183116

56. *Pommier A., Anaparthy N., Memos N., Kelley Z. L., Gouronnec A., Yan R., Auffray C., Albrengues J., Egeblad M., Iacobuzio-Donahue C.A., Lyons S. K., Fearon D. T.* 2018. Unresolved endoplasmic reticulum stress engenders immune-resistant, latent pancreatic cancer metastases. Science. V. 360. Article ID: eaao4908.
https://doi.org/10.1126/science.aao4908

57. *Pradhan S., Slater J. H.* 2019. Tunable hydrogels for controlling phenotypic cancer cell states to model breast cancer dormancy and reactivation. Biomaterials. V. 215. P. 119177.
https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.04.022

58. *Preciado J. A., Aksan A.* 2022. Method to Isolate Dormant Cancer Cells from Heterogeneous Populations. In: Rasooly A, Baker H, Ossandon MR (eds) Biomedical Engineering Technologies: Volume 2. Springer US, New York, NY, pp 19—29

59. *Ranganathan A. C., Ojha S., Kourtidis A., Conklin D. S., Aguirre-Ghiso J.A.* (2008) Dual function of pancreatic endoplasmic reticulum kinase in tumor cell growth arrest and survival. Cancer Res 68:3260—3268.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-6215

60. *Rehman S. K., Haynes J., Collignon E., Brown K. R., Wang Y., Nixon A. M.L., Bruce J. P., Wintersinger J. A., Singh Mer A., Lo E. B.L., Leung C., Lima-Fernandes E., Pedley N. M., Soares F., McGibbon S., He H. H., Pollet A., Pugh T. J., Haibe-Kains B., Morris Q., Ramalho-Santos M., Goyal S., Moffat J., O'Brien C.A.* (2021) Colorectal Cancer Cells Enter a Diapause-like DTP State to Survive Chemotherapy. Cell 184:226—242.e21.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.018

61. *Romine J., Gao X., Xu X—M., So K. F., Chen J.* (2015) The proliferation of amplifying neural progenitor cells is impaired in the aging brain and restored by the mTOR pathway activation. Neurobiol Aging 36:1716—1726.
https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.01.003

62. *Sampath.P., Pritchard D. K., Pabon L., Reinecke H., Schwartz S. M., Morris D. R., Murry C. E.* (2008) A hierarchical network controls protein translation during murine embryonic stem cell self-renewal and differentiation. Cell Stem Cell 2:448—460.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.03.013

63. *Sendoel A., Dunn J. G., Rodriguez E. H., Naik S., Gomez N. C., Hurwitz B., Levorse J., Dill B. D., Schramek D., Molina H., Weissman J. S., Fuchs E.* (2017) Translation from unconventional 5' start sites drives tumour initiation. Nature 541:494—499.
https://doi.org/10.1038/nature21036

64. *Settembre C., Di Malta C., Polito V. A., Arencibia M. G., Vetrini F., Erdin S., Erdin S. U., Huynh T., Medina D., Colella P., Sardiello M., Rubinsztein D. C., Ballabio A.* (2011) TFEB Links Autophagy to Lysosomal Biogenesis. Science 332:1429—1433.
https://doi.org/10.1126/science.1204592

65. *Shiu Y-T., Li S, Marganski W. A., Usami S., Schwartz M. A., Wang Y-L., Dembo M., Chien S.* 2004. Rho Mediates the Shear-Enhancement of Endothelial Cell Migration and Traction Force Generation. Biophysical Journal. V. 86. P. 2558.
https://doi.org/10.1016/S0006-3495(04)74311-8

66. *Signer R. A.J., Magee J. A., Salic A., Morrison S. J.* 2014. Haematopoietic stem cells require a highly regulated protein synthesis rate. Nature. V. 509. P. 49.
https://doi.org/10.1038/nature13035

67. *Sosa M. S., Parikh F., Maia A. G., Estrada Y., Bosch A., Bragado P., Ekpin E., George A., Zheng Y., Lam H-M., Morrissey C., Chung C-Y., Farias E. F., Bernstein E., Aguirre-Ghiso J.A.* 2015. NR2F1 controls tumour cell dormancy via SOX9- and RARβ-driven quiescence programmes. Nat Commun. V. 6. P. 6170.
https://doi.org/10.1038/ncomms7170

68. *Talukdar S., Bhoopathi P., Emdad L., Das S., Sarkar D., Fisher P.B.* 2019. Dormancy and cancer stem cells: An enigma for cancer therapeutic targeting. Adv Cancer Res. V. 141. P. 43. https://doi.org/10.1016/bs.acr.2018.12.002

69. *Tao J., Choudhury M.I., Maity D., Kim T., Sun S.X., Fan C.-M.* 2023. Mechanical compression creates a quiescent muscle stem cell niche. Commun Biol. V. 6. P. 1. https://doi.org/10.1038/s42003-023-04411-2

70. *Vera-Ramirez L., Vodnala S.K., Nini R., Hunter K.W., Green J.E.* 2018. Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour recurrence. Nat Commun. V. 9. P. 1944. https://doi.org/10.1038/s41467-018-04070-6

71. *Verma D., Ye N., Meng F., Sachs F., Rahimzadeh J., Hua S.Z.* 2012. Interplay between Cytoskeletal Stresses and Cell Adaptation under Chronic Flow. PLoS One. V. 7. Article ID: e44167. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044167

72. *Yang L., Wang L., Geiger H., Cancelas J.A., Mo J., Zheng Y.* 2007. Rho GTPase Cdc42 coordinates hematopoietic stem cell quiescence and niche interaction in the bone marrow. Proc Natl Acad Sci USA. V. 104. P. 5091. https://doi.org/10.1073/pnas.0610819104

73. *Zangrossi M., Romani P., Chakravarty P., Ratcliffe C.D.H., Hooper S., Dori M., Forcato M., Bicciato S., Dupont S., Sahai E., Montagner M.* 2021. EphB6 Regulates TFEB-Lysosomal Pathway and Survival of Disseminated Indolent Breast Cancer Cells. Cancers (Basel). V. 13. P. 1079. https://doi.org/10.3390/cancers13051079

74. *Zhang J., Grindley J.C., Yin T., Jayasinghe S., He X.C., Ross J.T., Haug J.S., Rupp D., Porter-Westpfahl K.S., Wiedemann L.M., Wu H., Li L.* 2006. PTEN maintains haematopoietic stem cells and acts in lineage choice and leukaemia prevention. Nature. V. 441. P. 518. https://doi.org/10.1038/nature04747

75. *Zismanov V., Chichkov V., Colangelo V., Jamet S., Wang S., Syme A., Koromilas A.E., Crist C.* 2016. Phosphorylation of eIF2α Is a Translational Control Mechanism Regulating Muscle Stem Cell Quiescence and Self-Renewal. Cell Stem Cell. V. 18. P. 79. https://doi.org/10.1016/j.stem.2015.09.020