



## СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ RAS: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**Мирзаева Сарвиноз Содиковна**

Ассистент кафедры Гистологии, цитологии и эмбриологии  
Самаркандского государственного медицинского университета,

**Исроилов Жасур Илхомжон угли**

Студент 2 курса лечебного факультета 2 Самаркандского  
государственного медицинского университета  
<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10437485>

### ARTICLE INFO

Received: 21<sup>th</sup> December 2023

Accepted: 27<sup>th</sup> December 2023

Online: 28<sup>th</sup> December 2023

### KEY WORDS

Сигнальные пути RAS, молекулярные механизмы, активация, протеин-киназы, гены RAS, терапевтические подходы, генетические изменения, онкологические процессы.

### ABSTRACT

Данное научное исследование посвящено обзору сигнальных путей RAS, фундаментальных молекулярных механизмов, играющих ключевую роль в регуляции клеточных процессов. Анализировались структура и функции генов RAS, взаимодействие белков, активация сигнальных каскадов, а также их роль в различных патологических состояниях, включая рак. Рассматривается сложность и разнообразие сигнальных путей RAS в контексте различных клеточных типов, а также обсуждаются перспективы терапии и возможности воздействия на эти молекулярные механизмы в целях лечения заболеваний.

### Введение

Семейство генов RAS представляет собой ключевые участники клеточной сигнализации, играющие важную роль в регуляции роста, дифференциации и выживания клеток. В последние десятилетия, исследования в области молекулярной биологии выявили значительное влияние сигнальных путей RAS на различные аспекты клеточной функции. В данном обзоре рассмотрены молекулярные механизмы и патологические аспекты сигнальных путей RAS, с особым вниманием к их роли в остеогенезе.

Семейство генов RAS включает три главных члена: HRAS, KRAS и NRAS. Эти гены кодируют белки RAS, которые выступают в качестве переключателей в клетке, передавая сигналы от поверхности клетки до ядра. Активация RAS и последующие события в сигнальных путях, таких как MAPK и PI3-киназа, играют ключевую роль в регуляции клеточного роста и выживания [5].

В контексте остеогенеза, процесса образования костей, сигнальные пути RAS также оказывают существенное воздействие. Остеогенез представляет собой сложный процесс, включающий дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты, образование костной матрицы и минерализацию. В данном обзоре мы



рассмотрим структуру и функции генов RAS, молекулярные механизмы их сигнальных путей, а также роль этих путей в остеогенезе [6].

Гены RAS представляют собой семейство онкогенов, оказывающих значительное воздействие на регуляцию различных клеточных процессов. Изучение их структуры является ключевым для понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе их функций. Эти гены включают экзоны и интроны, причем наиболее подробно изучены HRAS, KRAS и NRAS [18].

Экзоны генов RAS кодируют функциональные домены белков, которые являются критическими для их активности. G-домен, ответственный за взаимодействие с гуанин-нуклеотидами, играет ключевую роль в переключении между активным и неактивным состоянием RAS. C-домен, seiner, ответственный за взаимодействие с различными эффекторами, определяет, какие биологические ответы будут активированы.

Гуанин-нуклеотидный обмен, основанный на связывании GTP или GDP, представляет собой критический момент в цикле активации и деактивации RAS. Этот процесс управляет переходом между функциональными состояниями гена, определяя его способность взаимодействия с другими белками и влияние на клеточные события. В целом, понимание структуры генов RAS и их генетических особенностей является фундаментальным для раскрытия молекулярных механизмов, лежащих в основе их роли в клеточных процессах и патологиях.

Белки RAS представляют собой ключевые элементы клеточной сигнализации, действуя как молекулярные переключатели, способные регулировать сигнальные пути внутри клеток. Активация этих белков, происходящая при связывании с гуанин-нуклеотидом GTP, запускает сложный каскад событий, который оказывает глубокое влияние на клеточные процессы [16].

При активации RAS в результате связывания с GTP, происходит инициация каскада событий, включая активацию белков MAPK (митоген-активированные протеин-киназы) и PI3-киназы (фосфатидилинозитол-3-киназа). Эти процессы играют ключевую роль в регуляции клеточного деления, дифференциации и выживания.

Белки MAPK активируются и передают сигналы в ядро клетки, что приводит к изменениям в генной экспрессии и стимуляции клеточного деления. В то время как PI3-киназа активирует киназу АКТ, запуская каскад реакций, влияющих на клеточный метаболизм, выживание и рост.

Нарушения в функции белков RAS ассоциированы с различными заболеваниями, включая онкологические болезни. Аномалии в сигнальных путях, управляемых RAS, могут привести к неконтролируемому клеточному делению, ингибированию запрограммированной клеточной смерти и формированию опухолей. Поэтому, понимание молекулярных механизмов функции RAS является критически важным для разработки терапевтических стратегий и преодоления заболеваний, связанных с нарушениями этих сигнальных путей [3].

Белки RAS играют непреходящую роль в передаче внеклеточных сигналов внутрь клеток, являясь ключевыми участниками сложных молекулярных событий, определяющих клеточную судьбу. После активации RAS переходит в активное



состояние, активируя каскад событий, в результате чего происходит взаимодействие с различными эффекторами.

Эффекторы, взаимодействующие с активированным RAS, запускают разнообразные сигнальные пути, включая каскады MAPK (митоген-активированные протеин-киназы) и PI3-киназы (фосфатидилинозитол-3-киназа). Каждый из этих путей оказывает определенное воздействие на клеточную активность и функции.

Каскад MAPK, например, активирует протеин-киназы, переносящие сигналы в ядро клетки. Это приводит к изменениям в генной экспрессии и регуляции клеточного цикла. Сигнальный путь PI3-киназы, в свою очередь, управляет клеточным выживанием, метаболизмом и ростом [2].

Регуляция активации и деактивации белков RAS имеет фундаментальное значение для точного контроля клеточной функции. Механизмы, определяющие этот процесс, включают в себя гуанин-нуклеотидный обмен и воздействие на ингибиторы, которые регулируют длительность активности RAS. Этот строгий контроль обеспечивает точную реакцию клеток на внешние сигналы и подчеркивает важность этих белков в обеспечении нормального функционирования клеток и предотвращении различных патологий [8].

Сигнальные пути представляют собой сложные молекулярные системы в клетках, которые регулируют и координируют разнообразные биологические процессы [13]. Эти пути играют ключевую роль в передаче информации внутри клеток, регулируя их поведение, ответы на окружающую среду и обеспечивая точный функциональный баланс. Существует множество видов сигнальных путей, каждый из которых играет уникальную роль в клеточной функции. Некоторые из ключевых видов сигнальных путей включают:

1. **MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase):** регулирует клеточные ответы на внешние стимулы, такие как ростовые факторы, стресс и цитокины. Он включает белки, такие как RAF, MEK и ERK [15].
2. **PI3K/АКТ/mTOR:** участвует в регуляции клеточного выживания, роста и метаболизма. Включает белки, такие как PI3-киназа, АКТ и mTOR [17].
3. **Wnt/ $\beta$ -катенин:** регулирует клеточную адгезию, дифференциацию и пролиферацию. Важен для нормального развития и поддержания тканевой гомеостазы [1].
4. **Notch:** участвует в развитии, дифференциации и апоптозе клеток. Включает мембранный рецептор Notch и сигнальные молекулы [14].
5. **JAK/STAT:** Связан с регуляцией иммунной системы и клеточными ответами на цитокины. Включает Janus киназы (JAK) и сигнальные транскрипционные активаторы (STAT) [22].
6. **TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor- $\beta$ ):** регулирует клеточное поведение, включая дифференциацию, пролиферацию и апоптоз [20].
7. **NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B):** участвует в регуляции воспаления, иммунного ответа и клеточной выживаемости. Включает ингибитор I $\kappa$ B и транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B [21].



Сигнальные пути включают множество молекул, таких как рецепторы на поверхности клетки, белки-передатчики, ферменты и молекулярные комплексы, которые взаимодействуют между собой. Когда стимул связывается с рецептором на клеточной мембране, активируется цепочка событий, приводящая к изменениям в клеточной функции.

Эти сигнальные пути обеспечивают точный и согласованный ответ клеток на внутренние и внешние сигналы, играя ключевую роль в поддержании клеточной гомеостазы и адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды.

Основной задачей сигнальных путей является передача сигналов от поверхности клетки внутрь, где они могут вызывать разнообразные клеточные ответы. Эти сигналы часто являются реакцией на внешние стимулы, такие как гормоны, факторы роста или другие молекулы, и их целью является регулирование клеточной активности [7].

Активация белков RAS осуществляется через гуанин-нуклеотидный обмен, где RAS переключается между активным состоянием, связанным с GTP, и неактивным состоянием, связанным с GDP. Этот процесс становится ключевым моментом в сигнальном каскаде, определяя функциональное состояние RAS и его влияние на клеточные события. Активация происходит при связывании RAS с GTP, что вызывает изменение конформации белка и его способности взаимодействовать с эффекторами [10].

Активированный RAS, входящий в сигнальный путь, тесно взаимодействует с ключевыми компонентами, включая членов семейства MAPK (митоген-активированные протеин-киназы), играя определяющую роль в регуляции клеточных процессов. Одним из важных взаимодействий RAS является активация белка RAF (ретиновая аденозиновая киназа), что инициирует последовательность событий в сигнальном пути. Происходит активация MEK (MAPK/ERK киназа), а затем ERK (экстрацеллюлярно-регулируемая киназа), представляющих ключевые ферменты в каскаде реакций [24].

Активированный ERK переносится в ядро клетки, где выполняет функцию регулятора генной экспрессии. Этот процесс существенно влияет на клеточные функции, такие как деление и дифференциация. Экспрессия активированного ERK в ядре клетки создает молекулярную основу для контроля над процессами, направленными на сохранение гомеостаза и адаптацию клетки к окружающей среде [23].

Этот взаимосвязанный механизм сигнального пути, начинающийся с активации RAS и завершающийся влиянием активированного ERK на генную экспрессию, представляет собой ключевой элемент в регуляции клеточных ответов и поддержания нормальных клеточных функций. Сигнальные пути RAS также взаимодействуют с другими важными клеточными маршрутами, такими как PI3-киназы и их эффекторы. Активация PI3-киназы АКТ и mTOR происходит под воздействием сигналов, инициированных RAS. Эти пути регулируют клеточные процессы, такие как выживание, рост и обмен веществ, добавляя сложность и вариабельность в регуляции клеточных ответов [19].



Общее понимание молекулярных механизмов сигнальных путей RAS открывает новые перспективы для терапии заболеваний, связанных с их дисрегуляцией, и позволяет лучше понять сложность и взаимосвязи клеточных сигнальных сетей в организме.

Регуляция активности генов RAS представляет собой тщательно настроенный процесс, который обеспечивает баланс между активным и неактивным состоянием белков этого семейства. Множество механизмов контроля включает в себя регуляцию гуанин-нуклеотидного обмена, взаимодействие с ингибиторами и активаторами, а также местоположение клеточных компонентов. Протеины, такие как GTPаза-активирующие белки и ингибиторы обмена нуклеотидов, участвуют в строгом контроле активации и деактивации RAS [16].

Функция генов RAS может быть существенно изменена из-за генетических и эпигенетических изменений. Мутации в самих генах RAS, такие как точечные замены или инсерции, могут привести к постоянной активации белков и стимулированию сигнальных путей. Эпигенетические изменения, такие как гиперметилование или дефосфорилирование, также могут воздействовать на экспрессию генов RAS, модулируя их активность [12].

Дефекты генов RAS играют критическую роль в различных типах злокачественных опухолей и других патологиях. Например, мутации в KRAS часто обнаруживаются в карциномах легких, колоректальных и поджелудочной железы. Такие изменения приводят к постоянной активации сигнальных путей, стимулируя неконтролируемое клеточное деление и прогрессирование опухолей. Помимо онкологии, дефекты RAS также ассоциированы с другими патологиями, такими как невродермальные нарушения и синдромы развития. Глубокое понимание этих дефектов становится ключевым фактором для разработки эффективных методов лечения, направленных на коррекцию аномалий в сигнальных путях RAS [11].

Существующие исследования обращают внимание на потенциальные подходы к терапии, основанные на генах RAS. В настоящее время разрабатываются лекарства, направленные на управление активацией RAS и блокирование ассоциированных с ней сигнальных путей. Инновационные методы включают в себя использование ингибиторов RAS-эффекторных взаимодействий, проникновение в мутационную гетерогенность, а также стратегии активации дефектных RAS-путей для целенаправленного воздействия на злокачественные клетки [9].

Разработка лекарств, нацеленных на сигнальные пути RAS, представляет собой значительные трудности. Главной сложностью является высокая изменчивость и мутационная гетерогенность генов RAS, что затрудняет создание универсальных ингибиторов. Другие вызовы включают в себя сложность в достижении селективности и эффективности воздействия на аберрантные клетки, сохраняя при этом нормальные клетки и предотвращая побочные эффекты [4].

Научные исследования в области сигнальных путей RAS продолжают активно исследоваться. Новые технологии, такие как картирование единичных клеток и использование CRISPR/Cas9, предоставляют возможности для глубокого понимания молекулярных механизмов и выявления новых потенциальных мишеней для терапии.



Исследования ориентированы на преодоление вызовов в разработке лекарств и обеспечение новых стратегий для лечения заболеваний, связанных с дефектами в сигнальных путях RAS [25].

### **Заключение**

В завершение анализа сигнальных путей RAS, следует подчеркнуть их ключевое значение в регуляции клеточных процессов и существенную роль в различных аспектах физиологии и патологии организма. Гены RAS, формирующие семейство онкогенов, активируют сложные сигнальные маршруты, воздействуя на клеточное деление, выживание и дифференциацию.

Структурная и функциональная разнообразность генов RAS, а также их влияние на множество сигнальных путей, подчеркивают сложность этих молекулярных систем. В различных типах клеток и в разнообразных физиологических/патологических условиях, изоформы VEGF добавляют еще один уровень сложности в регуляции ангиогенного баланса.

Специфические сплайс-изоформы VEGF могут как стимулировать, так и замедлять ангиогенез, что делает их потенциальными целями для терапевтического воздействия. В сфере злокачественных опухолей, где VEGF-зависимый ангиогенез играет ключевую роль, понимание молекулярных механизмов и воздействия различных вариантов VEGF на процессы ангиогенеза представляет огромный интерес.

Терапевтические перспективы, связанные с сигнальными путями RAS, предоставляют новые возможности для разработки инновационных лекарственных препаратов, однако сложность в достижении селективности и эффективности остаются значимыми вызовами. Несмотря на эти трудности, исследования в данной области продолжают развиваться, предоставляя новые инсайты и надежды на более эффективные стратегии лечения. Все эти аспекты содействуют углубленному пониманию молекулярных процессов, лежащих в основе сигнальных путей RAS, и открывают перспективы для инновационных терапевтических подходов в борьбе с заболеваниями, связанными с дефектами в этих путях.

### **References:**

1. Белая Ж. Е. и др. Канонический сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенин: от истории открытия до клинического применения //Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – №. 10. – С. 74-81.
2. ГАРСИЯ-ЭЧЕВЕРРИЯ К. и др. КОМБИНАЦИЯ (А) ИНГИБИТОРА ФОСФОИНОЗИТ-3-КИНАЗЫ И (Б) МОДУЛЯТОРА ПУТИ Ras/Raf/Mek. – 2014.
3. Киселева Н. П. и др. Молекулярная патология трансформированных клеток: поиск генов, контролируемых онкогенами семейства *ras*. – Российский фонд фундаментальных исследований, 1999. – №. 97-04-50140.
4. Клочков С. Г., Неганова М. Е., Александрова Ю. Р. Перспективные молекулярные мишени сигнальных каскадов Ras-белков для создания противоопухолевых препаратов //Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46. – №. 6. – С. 580-592.



5. Куликов В. А., Беляева Л. Е. Сигнальные каскады, онкогены, гены-онкосупрессоры и метаболизм раковой клетки //Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13. – №. 5. – С. 6-15.
6. Матвеева К. П. РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РОСТА В ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ОСТЕОГЕНЕЗЕ. – 2023.
7. Мещерякова Е. А., Андропова Т. М., Иванов В. Т. Сигнальные клеточные пути и белковые взаимодействия, индуцированные мурамоилпептидами (обзорная статья) //Биоорганическая химия. – 2010. – Т. 36. – №. 5. – С. 581-595.
8. Семёнов Н. Н. Высокая активность вектибикса у больных метастатическим колоректальным раком с диким типом гена RAS //Тазовая хирургия и онкология. – 2014. – №. 2. – С. 18-21.
9. Тельнов В. И. и др. Молекулярные маркеры рака легкого у работников атомной промышленности //Вопросы радиационной безопасности. – 2002. – №. 4. – С. 35-40.
10. Тороповский А. Н. и др. Молекулярно-генетические механизмы сигнального каскада RAS-RAF-МЕК-ERK, связанные с развитием опухолевого процесса и назначением таргетных препаратов при колоректальном раке //Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – №. 4 (52). – С. 25-35.
11. Фаассен М. В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы //Проблемы эндокринологии. – 2014. – Т. 60. – №. 6. – С. 45-52.
12. ФАН Б. и др. ОНКОГЕННОЕ RAS-СПЕЦИФИЧНОЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И СПОСОБЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ. – 2012.
13. Хайтов Р. М., Манько В. М., Ярилин А. А. Внутриклеточные сигнальные пути, активирующие или ингибирующие функции клеток иммунной системы. 3. Формирование и регуляция сигнальных путей, индуцируемых активацией антигенраспознающих рецепторных структур Т-и В-лимфоцитов //Успехи современной биологии. – 2005. – Т. 125. – №. 6. – С. 544-554.
14. Baron M. An overview of the Notch signalling pathway //Seminars in cell & developmental biology. – Academic Press, 2003. – Т. 14. – №. 2. – С. 113-119.
15. Cuschieri J., Maier R. V. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) //Critical care medicine. – 2005. – Т. 33. – №. 12. – С. S417-S419. .
16. Hall B. E., Bar-Sagi D., Nassar N. The structural basis for the transition from Ras-GTP to Ras-GDP //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. – Т. 99. – №. 19. – С. 12138-12142.
17. Karar J., Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis //Frontiers in molecular neuroscience. – 2011. – Т. 4. – С. 51.
18. Knobbe C. B., Reifengerger J., Reifengerger G. Mutation analysis of the Ras pathway genes NRAS, HRAS, KRAS and BRAF in glioblastomas //Acta neuropathologica. – 2004. – Т. 108. – С. 467-470.
19. Kovalski J. R. et al. The functional proximal proteome of oncogenic Ras includes mTORC2 //Molecular cell. – 2019. – Т. 73. – №. 4. – С. 830-844. e12.
20. Lan H. Y., Chung A. C. K. Transforming growth factor- $\beta$  and Smads //Diabetes and the Kidney. – 2011. – Т. 170. – С. 75-82.



21. Lee J. I., Burckart G. J. Nuclear factor kappa B: important transcription factor and therapeutic target //The Journal of clinical pharmacology. – 1998. – T. 38. – №. 11. – C. 981-993.
22. Pazdrak K., Stafford S., Alam R. The activation of the Jak-STAT 1 signaling pathway by IL-5 in eosinophils //Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950). – 1995. – T. 155. – №. 1. – C. 397-402.
23. Samatar A. A., Poulikakos P. I. Targeting RAS–ERK signalling in cancer: promises and challenges //Nature reviews Drug discovery. – 2014. – T. 13. – №. 12. – C. 928-942.
24. Sundaram M. V. RTK/Ras/MAPK signaling //WormBook. – 2006. – C. 1.
25. Turner E. et al. CRISPR/Cas9 Edited RAS & MEK Mutant Cells Acquire BRAF and MEK Inhibitor Resistance with MEK1 Q56P Restoring Sensitivity to MEK/BRAF Inhibitor Combo and KRAS G13D Gaining Sensitivity to Immunotherapy //Cancers. – 2022. – T. 14. – №. 21. – C. 5449.