

УДК 577.214

Красикова А.В. (4 курс, каф. БФ), Т.В.Кислякова, к.б.н. (ИнЦ РАН)

ИНДУЦИБЕЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ОНКОБЕЛКА RAS
В КЛЕТКАХ ТЕРАТОКАРЦИНОМЫ МЫШИ F9:
МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РОЛИ RAS В ИНГИБИРОВАНИИ АПОПТОЗА

В 30% всех человеческих опухолей протоонкоген *c-ras* активирован в результате точечных мутаций. У млекопитающих он кодирует мембранно-связанную ГТФазу Ras, которая играет важную роль в проведении внеклеточных сигналов, участвующих в дифференцировке и пролиферации клеток. Активация рецепторов клеточной поверхности, факторов роста и других приводит к замене ГДФ/Ras на ГТФ/Ras. В активной ГТФ-связанной форме Ras проводит сигнал к нескольким мишеням и активирует несколько сигнальных каскадов, например, Ras → Raf/Erk и Ras → PI3K → PKB/Akt. Некоторые мутации в гене *ras* переводят кодируемый им белок в ГТФ-связанную активную форму, вне зависимости от внешнего сигнала, что при кооперации с другими онкогенами приводит к постоянной пролиферации как, например, у саркомы Харвея (*c-Ha-ras*). Через те же каскады Ras участвует и в регуляции апоптоза – программируемой клеточной гибели. Конститутивная экспрессия онкогенов *ras* может инициировать как апоптотические (Ras → Raf → MAPK → E2F → p19 → p53), так и антиапоптотические (Ras → PI3K) сигналы.

В нашей лаборатории было показано, что при дифференцировке, индуцированной ретиноевой кислотой (RA), клетки F9 приобретают чувствительность к внеклеточному матриксу как к фактору выживания, что позволяет изучать механизмы апоптоза на модели клеток F9. Для этого были получены путем трансформации двумя плазмидами производные клеток F9, экспрессирующие индуцибельный онкогенный *c-Ha-ras*.

Данная работа посвящена исследованию роли онкогенного Ras в ингибировании апоптоза (анойкиса) в клеточной линии F9 тератокарциномы мыши, а именно, исследованию кинетики индуцибельной экспрессии белка Ras с помощью иммуноблоттинга в двух клонах трансформированных клеток F9, влияние индуцибельного Ras на структуру клеточного цикла в этих клонах и степень вмешательства онкогенного Ras в процесс анойкиса дифференцированных клеток F9.

Работа поддержана федеральной целевой программой "Интеграция" № 354 ("Фундаментальные проблемы молекулярной биологии и медицинской физики")