

УДК 577.2150

## УНИВЕРСАЛЬНЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ ПЕРЕКЛЮЧАТЕЛЬ RAS И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ДРОЗОФИЛЫ

© 2013 г. В. Г. Митрофанов, А. И. Чекунова, П. А. Прошаков, М. И. Барсуков\*

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН,

119334 Москва, ул. Вавилова, 26

\*Московский Государственный Педагогический Университет, Биолого-химический факультет

129164 Москва, ул. Кибальчича, 6

E-mail: vgmitro1936@mail.ru

Поступила в редакцию 23.03.12 г.

Окончательный вариант получен 05.02.13 г.

Гены семейства *Ras* впервые были идентифицированы в 1960-х годах как трансформирующие онкогены, которые вызывали опухоли у крыс при заражении вирусами саркомы Harvey и Kirsten (онкогены-*Ha-ras* и *Ki-ras* соответственно). Позже трансформирующие гены *ras* были открыты в раковых клетках человека. Последующие исследования клеток нейробластомы привели к открытию третьего гена *ras* у человека, названного *N-ras*. Продукты генов *Ras*-семейства играют важную роль в процессах клеточной пролиферации и дифференцировки и находятся под контролем рецепторных тирозинкиназ. Использование дрозофилы как модели позволило с успехом применять генетический анализ в исследованиях функций генов *ras*. У *D. melanogaster* с помощью пробы *v-Ha ras* выявлено 3 полосы на препаратах политенных хромосом. Все три полосы (*Dras1*, *Dras2*, *Dras3*) расположены в дисках 85D, 64B, 62B хромосомы 3 по карте Бриджеса. Из них только ген *Dras1* имеет общее происхождение с генами *ras* млекопитающих. Несмотря на многочисленные работы по изучению роли генов *ras* в развитии насекомых, данный вопрос изучен недостаточно. Не так много внимания в литературе уделяется роли изменчивости генов *ras* в эволюции. В настоящее время активно идентифицируются мишени Ras-белков, изучаются сигнальные пути с их участием, а также последствия воздействий на эти пути в тканях дрозофилы, в клетках дрожжей и млекопитающих. Обсуждаются функции белка Ras в сигнальных путях, контролирующих проявление мутаций в морфогенезе дрозофилы и связь гена *ras* с фенотипическими признаками опухоли.

**Ключевые слова:** семейство Ras-белков, гены *ras*, онтогенез, *Drosophila*.

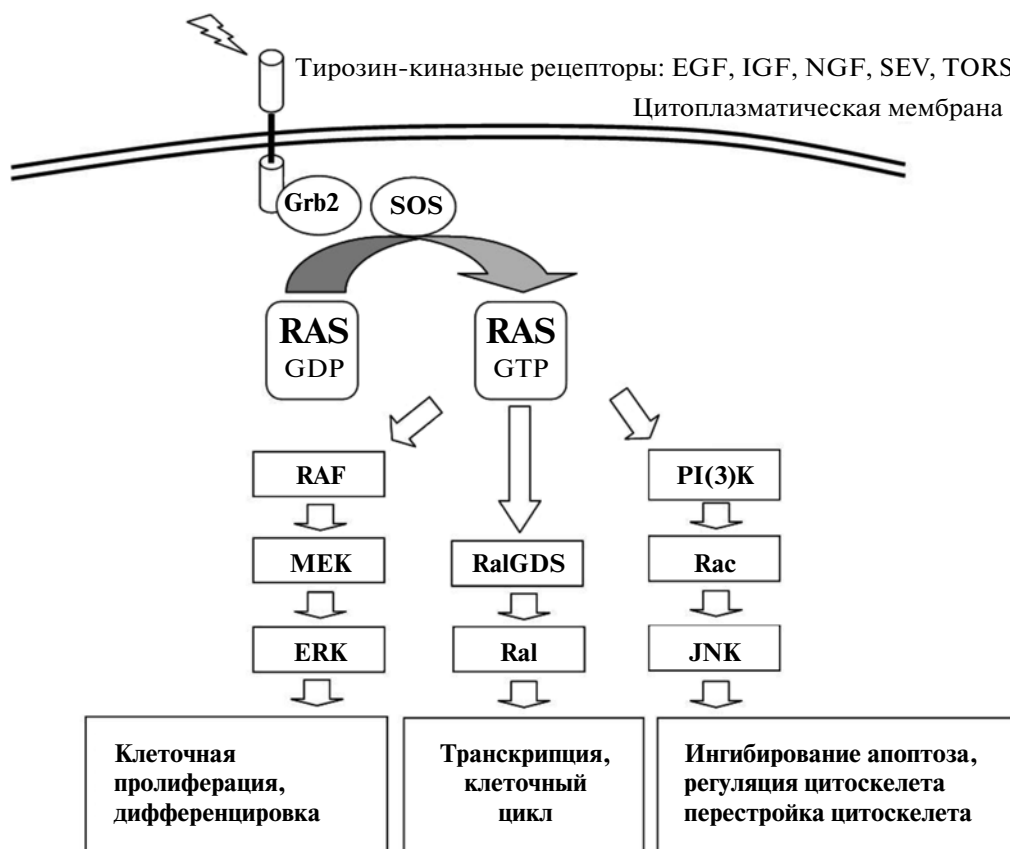
DOI: 10.7868/S0475145013040083

### ВВЕДЕНИЕ

Белки Ras являются членами высоко консервативного семейства ГТФазных белков, которые функционируют в путях сигнальной трансдукции у широкого ряда организмов и в процессах развития (Bogulski, 1998). Среди различных ГТФ/ГДФ связывающих белков особое место занимают продукты семейства генов *ras*. Белки семейства Ras относятся к малым G-белкам или малым ГТФамам, которые играют роль “молекулярных переключателей” (Valencia et al., 1991; Rommel et al., 1998; Rojas et al., 2012). Белки семейства Ras участвуют в передаче сигнала от мембранных рецепторов и регулируют процессы клеточного деления, прикрепления их к внеклеточному матриксу, а также влияют на состояние актинового цитоскелета и на злокачественную трансформацию. Белки Ras являются компонентами различных каскадов передачи сигнала (рис. 1). Наиболее изученным явля-

ется MAP-киназный каскад (с участием протеинкиназ, активируемых митогенами). Активация и инактивация Ras обеспечиваются двумя специфическими белками. Фактор GEF (guanine-nucleotide exchange factor) осуществляет обмен ГДФ на ГТФ в активном центре белка Ras, в результате чего Ras-белок переходит из неактивного состояния в активное. GAP (GTPase-accelerating protein) взаимодействует с Ras и повышает его ГТФазную активность. После дефосфорилирования ГТФ Ras инактивируется.

Структурно-функциональное исследование показало, что N-конец, консервативный у всех белков Ras, ответственен за активацию мишеней Ras. Очевидно различные белки Ras стимулируются разными сигналами, но последовательно активируют одни и те же мишени внутри клетки. В клетках млекопитающих трансформирующая функция Ras тесно связана с их способностью



**Рис. 1.** Схема регуляции клеточных процессов с участием Ras-белка. Упрощенная модель передачи сигнала от активированного тирозин-киназного рецептора через промежуточный белок Grb2, активирующий SOS, который, в свою очередь, активирует Ras, заменяя ГДФ на ГТФ. Активированный Ras запускает ряд каскадов, включающих белки PI(3)K, RAF, RalGDS и другие, что приводит к активации широкого спектра клеточных процессов.

прикрепляться к плазматической мембране. Представители семейства Ras имеют на С-конце сигнальную последовательность *cys-A-A-X* (где А – любая алифатическая аминокислота, X – терминальная аминокислота), потеря которой, как показал Виллумсен с соавторами на примере *v-Ha-ras* (Willumsen et al., 1984, 1985), предотвращает прикрепление белка к мембране и снижает его трансформирующий потенциал. Функция Ras-обусловленных путей сигнальной трансдукции (Ras-сигналинг) заключается в контроле клеточной пролиферации и дифференцировки (Lowy et al., 1993, Moodie et al., 1994). ГТФазная активность Ras контролируется РТК рецепторными тирозинкиназами (Schlessinger, 1993; van der Geer et al., 1994).

Для того чтобы ген *ras* функционировал как онкоген, в локусе должны произойти определенные мутации, в результате которых ген активируется. Мутационно активированные гены *ras* обнаружены примерно у 30% всех случаев рака у человека (Reuveni et al., 2003). Разные точечные мутации в одном и том же кодоне могут активировать этот ген (Caron et al., 1983).

Анализ организации и последовательностей двух локусов (*c-Ki-ras 1* и *c-Ki-ras 2*) у человека, родственных трансформирующему гену вируса мышиной саркомы Кирстена показал, что один из них является функциональным геном, а другой – псевдогеном. Два финальных кодирующих экзона функционального гена, вероятно, возникли с помощью дупликации. Очевидно, функциональный ген может специфицировать любой из двух родственных полипептидов в процессе РНК-сплайсинга (McGrath et al., 1983). ГТФазная активность может избирательно нарушаться мутацией, что приводит к активации онкогенного потенциала (McGrath et al., 1983, 1983a).

Исследования на дрозофиле дали возможность применять генетический анализ в исследованиях функций гена *ras*. Сначала три члена семейства онкогенов *ras* были идентифицированы только у позвоночных. У *D. melanogaster* с помощью пробы *v-Ha ras* выявлено три полосы на препаратах полигенных хромосом. Все три полосы, соответствующие генам (*Dras1*, *Dras2*, *Dras3*) расположены в дисках 85D, 64B, 62B хромосомы 3 по карте Бри-

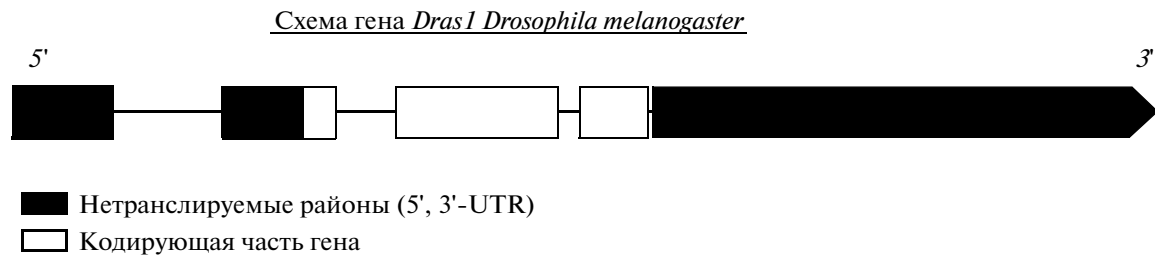


Рис. 2. Схема гена *Dras1 Drosophila melanogaster*.

джеса (Shilo, Weinberg, 1981; Neuman-Silberberg et al., 1984).

Три гена *ras Drosophila* имеют низкий уровень гомологии между собой. Ген *Dras1* кодирует белок p21, который состоит из двух доменов. N-концевой домен белка Ras дрозофилы является функциональным и сохраняет гомологию с другими белками семейства Ras (Neuman-Silberberg et al., 1984). *Dras1* кодирует один основной транскрипт длиной 2.0 т.п.о., в то время как *Dras2* имеет три сплайс-варианта (1.6, 2.1, 2.6 т.п.о.). *Dras1* утратил последовательность ТАТА-бокса, но содержит элементы транскрипционного регулятора DRE (DNA replication-related element), представленного палиндромной последовательностью TATCGATA и необходимого для связывания фактора DREF (Hirose et al., 1993).

*Dras1* кодирует белок, гомологичный белку Naras млекопитающих на 75% (Neuman-Silberberg et al., 1984). Степень гомологии трех Ras-белков млекопитающих составляет между собой 80% (Fasano et al., 1984). При этом в пределах данной группы наибольшее сходство наблюдается в отношении фрагмента, соответствующего первым 120 аминокислотным остаткам, где степень гомологии составляет 97% (Fasano et al., 1984; Ogura et al., 2009; Rojas et al., 2012). *Dras1 D. melanogaster* является структурным и функциональным аналогом генов *ras* млекопитающих (рис. 2). Транскрипт гена составляет 1958 п.о. Его трансляция приводит к образованию полипептида длиной 189 аминокислотных остатков. (Neuman-Silberberg et al., 1984; Schejter et al., 1985).

Степень гомологии гена *Dras2* и с *Ha-ras* млекопитающих меньше и составляет 50%. На N-конце белок *Dras2* содержит один дополнительный аминокислотный остаток по сравнению с *Dras1* и 4 дополнительных аминокислотных остатка по сравнению с *Ras1* дрожжей (Mozer et al., 1985). В отличие от них промотор *Dras2* имеет два вырожденных GC-боксов и ТАТА-подобные последовательности. Промотор *Dras2* у *D. melanogaster* двунаправленный и регулирует еще один ген, ориентированный в противоположном направлении (Cohen et al., 1988). Эти два совместно транскрибируемых гена разделены только 93 основаниями. Делеционный анализ показал, что для транскрипционной актив-

ности обоих генов требуется общий цис-действующий элемент в пределах данного промотора (Salzberg et al., 1993).

Ген *Dras3* дрозофилы не имеет интронов (Karim et al., 1996) и кодирует белок, гомологичный *c-Ha-ras* млекопитающих на 48% и *c-Ki-ras* на 56% (Schejter et al., 1985). Наибольшая гомология так же, как и у двух других *ras*-генов дрозофилы, наблюдается в области, соответствующей N-концу белка. Согласно гипотезе Пауэрса с соавторами (Powers et al., 1984), эти эволюционно консервативные участки обеспечивают функциональную активность белков данного семейства.

*Dras*-гены у дрозофилы имеют длинные нетранслируемые 5'- или 3'-районы (Brock, 1987). Анализ последовательностей 27 аллелей каждого из 3 генов, родственных *ras*, показал, что все они имеют низкий уровень полиморфизма. Отсутствие аминокислотных замещений в последовательностях гена *Dras1* у *D. melanogaster* и у видов-двойников *D. simulans* и *D. mauritiana* свидетельствует о высокой функциональной значимости. Ген *Dras1* имеет наименьшую внутривидовую изменчивость относительно величины дивергенции от видов-двойников в сравнении с *Dras2* (Gasperini, Gibson, 1999).

Изменения дозы генов *Dras* у дрозофилы не имеют фенотипического эффекта, но потеря функции аллелей *Dras1* и *Dras3* модифицирует мутантные фенотипы других генов, с которыми они взаимодействуют (сигналы, которые они передают). Поскольку все *ras*-гены функционируют в одних и тех же тканях, их транскрипты имеют сходное пространственное распределение (Segal et al., 1986).

Сравнение аминокислотных последовательностей у разных членов семейства Ras у позвоночных показало, что 120 N-концевых остатков высоко консервативны, тогда как C-конец изменчив. При исследовании сконструированных химерных белков, содержащих 111 N-концевых аминокислотот человеческого онкогена *Ha-ras EJ*, и C-конец от двух дрозофилиных генов *ras* (*Dras1* или *Dras3*) выяснилось, что одна из этих конструкций, которая имела только 20 консервативных остатков между положениями 121 и 189, могла трансформировать крысиные клетки rat-1. Трансформированные

клетки способны индуцировать летальные опухоли у крыс. Вторая конструкция, содержащая С-конец от другого гена *ras* дрозофилы, также способна к трансформации, но только после сцепления с вирусным транскрипционным промотором. Иными словами, большинство остатков на С-конце можно заместить без ослабления трансформирующих способностей белка Ras (Schejter et al., 1985). Онкогены *ras* и *src* являются компонентами каскада, активируемого фактором роста нервов, поэтому нарушение их функции приводит к тем же последствиям, что и нарушение функции ростового фактора при дифференцировке клеток феохромоцитомы PC12 (Bar-Sagi et al., 1985).

Сравнительный анализ последовательностей генов семейства *ras* разных видов организмов (включая млекопитающих и дрозофил) показал, что все три гена *ras* млекопитающих: *Ha-ras* (Harvey et al., 1964), *Ki-ras* (Kirsten et al., 1967) и *N-ras* (Marshall et al., 1982; Hall et al., 1983) гомологичны гену *Dras1* дрозофилы. Два других гена *Dras* беспозвоночных филогенетически близки другим генам семейства *ras*: *Rap1B*, *Rras2* и могут выполнять другую функцию (Ogura et al., 2009; Rojas et al., 2012).

#### РОЛЬ В РАЗВИТИИ ДРОЗОФИЛЫ

При исследовании характера транскрипции трех *Dras*-онкогенов в развитии у *D. melanogaster* показало, что все три гена экспрессируются на одинаковом уровне, судя по характеру транскрипции в эмбрионах, личинках, куколках и имаго. Высокие уровни *Dras* найдены у дрозофилы в неоплодотворенных яйцах (Lev et al., 1985). Конкретная роль генов *ras* у дрозофилы фактически изучена мозаично и требует более детального анализа. Однако некоторые функции уже установлены и коротко они изложены ниже.

1) В течение эмбриогенеза транскрипты *Dras1* ограничены главным образом центральной нервной системой эмбриона, что свидетельствует о его возможной роли в детерминации нервных клеток (Ezer et al., 1994).

2) Активированный Ras вызывает нарушения развития у трансгенных *D. melanogaster* (Bishop et al., 1988).

3) Активация Ras в пределах проторакальной железы индуцирует преждевременное выделение экдизона, тогда как экспрессия dn-P13K или dn-Raf в проторакальной железе сильно задерживает увеличение выпуска экдизона, что приводит к прекращению роста и началу окукливания (Caldwell et al., 2005).

4) Ras1 контролирует миграцию пограничных клеток в течение оогенеза (Lee et al., 1996).

5) Ras1 обуславливает сигнальную трансдукцию в развитии концевых участков эмбриона. Вероятно, большинство нарушений фенотипов головы и брюшка появились в результате неудачной специ-

фикации терминальных сегментов у эмбрионов посредством пути Torso, который, как известно, требует участия Ras1. Инъекция активированного Ras1 возвращает к норме фенотипы с материнским эффектом 0-мутаций генов *csw* и *tor* (Lu et al., 1993).

6) Ras-сигналинг участвует в формировании мускулатуры. Мускулатура у дрозофилы происходит от двух типов миобластов: клетки-основатели (КО) и компетентные для слияния миобласты (КСМ). Анализ экспрессии позволил идентифицировать гены, которые дифференциально экспрессируются в КО и КСМ. В первичной мезодерме, формирующей мускулатуру эмбрионов, полученных от мутантов *Toll10b*, экспрессия активированных форм Notch или Ras приводила к индукции детерминации миобластов по КСМ или КО пути соответственно. Представленные в эмбрионах транскрипты каждого генотипа сравнивались с помощью гибридизации с кДНК на микрочипах. Среди 83 генов, которые экспрессировались дифференциально, обнаружены гены, продукты которых экспрессируются специфично для КО или КСМ. Наиболее четкие результаты получены для генов *heartless* и *hibris*. Такие гены как *phyllopod* играют решающую роль в процессе спецификации отдельных мускулов. Также показано, что ген *tartan* необходим для нормального морфогенеза мускулатуры (Altero et al., 2003).

7) Ras1-белок – необходимый компонент ключевых сигнальных путей развития дрозофилы. Нарушение экспрессии конститутивно активных форм Ras1 (Ras1V12) и тирозин-киназного рецептора *sevenless* (*sev*) в течение эмбриогенеза приводит к гибели благодаря несвоевременной активации сигнальных путей RTK/Ras1. Изоляция мутаций в гене *trithorax* и аллелизм с геном *breathless* RTK свидетельствует об участии *ras* в регуляции гомеозисных генов (Maixner et al., 1998).

8) Как показало сравнение последовательностей 25 аллелей гена *Dras1* *D. melanogaster* с аллелем того же гена *D. simulans*, давление отбора, действующее на компоненты Ras-сигналинга (от мембраны в клетку), является разнонаправленным. Поскольку Ksg (киназный супрессор Ras) является почти мономорфным у *D. melanogaster*, модификаторы Ras-сигналинга являются более вероятным источником количественной изменчивости, связанной с этим коровым регуляторным путем (Riley et al., 2003).

9) Ген *argos* негативно регулирует трансдукцию сигнала в каскаде Ras/MAPK. Мутации с потерей функции в компонентах сигнального каскада Ras/MAPK действуют как доминантные супрессоры фенотипа, вызванного 0-мутациями гена *star* (Sawamoto et al., 1996).

10) Ген *sprouty* кодирует внутриклеточный белок, связанный с внутренней поверхностью плазматической мембраны. Мутанты *sprouty*(–) имеют избыточное число фоторецепторов, конусных и

пигментных клеток. Продукт гена *sprouty* связан с двумя внутриклеточными компонентами Ras-сигналинга (Drk и Gap1) и является ингибитором Ras-пути (Casci et al., 1999).

11) Локус *Ras1* участвует в формировании оболочек яйца у *Drosophila*. Гетерозиготность по мутации *ras1(5703)* влияет не только на жизнеспособность и морфогенез глаз, но и на формирование оболочек яйца в оогенезе. Мутантные самки умеренно фертильны и откладывают яйца с нарушениями структуры оболочек яйца, из которых вылупляются нормальные личинки. Ras1-сигналинг в течение оогенеза включает новые компоненты, которые, возможно, тесно связаны с дополнительными процессами передачи сигнала и с реорганизацией цитоскелета (Schnorr et al., 1996; Schnorr et al., 2001).

12) Поиск мутаций, которые снижают эффективность передачи сигнала тирозинкиназным рецептором, продуктом гена *sevenless D. melanogaster*, выявил 7 генов, продукты которых в норме необходимы для сигналинга с помощью *Sevenless*. Четыре из семи генов существенны для сигналинга с помощью второй тирозинкиназы, продукта гена *ellipse*. Один из этих семи генов кодирует белок Ras. Еще один ген кодирует белок гомологичный белку CDC25 у *S. cerevisiae*, активатору обмена гуанина. Стимуляция активности Ras-белка является важным элементом в передаче сигнала с помощью *Sevenless* и *Ellipse* (Simon et al., 1991).

13) Во время расхождения мышечных предшественников пути Notch- и Ras-сигналинга взаимодействуют. Чтобы вызвать специфический ответ, межклеточные сигналы должны быть точно интегрированы. В процессе спецификации предшественников мускулатуры и сердца из кластера эквивалентных клеток в эмбриональной мезодерме дрозофилы, путь Ras/MAPK, активируемый рецепторами ростовых факторов, функционирует как индуктивный сигнал клеточной детерминации, тогда как Notch противодействует этой активности. Ras индуцирует Notch (его лиганд Delta) и антагонист рецептора эпидермального ростового фактора Argos. Delta и Argos затем неавтономно блокируют позитивную регуляцию обратной связи, которая амплифицирует Ras-сигнал. Эта обратная связь характеризуется активацией обусловленных Ras проксимальных компонентов путей рецепторов эпидермального ростового фактора (DER) и фактора роста фибробластов дрозофилы (Htl). В свою очередь активация Notch приводит к снижению уровня экспрессии Delta и Argos, тем самым усиливая односторонний ингибирующий ответ (Carmena et al., 2002).

14) Локусам *wingless (Wg)* и *decapentaplegic (Dpp)* присуща компетенция для обусловленной рецепторной тирозинкиназой индукции субпопуляции мускульных и сердечных предшественников у дрозофилы с помощью действия как выше по каскаду,

так и параллельно с Ras. В дополнение к регуляции экспрессии проксимальных компонентов Ras-пути, *wg* и *dpp* координируют прямые эффекты трех сигнал-активируемых транскрипционных факторов (dTCF, Mad и Pointed, функционирующих в путях Wg, Dpp и Ras/MAPK соответственно) и двух транскрипционных факторов, ограниченных тканями (Twist и Tinman), на энхансер гена *eve* (Even skipped). Интеграция Pointed с комбинаторными эффектами dTCF, Mad, Twist и Tinman определяет специфичность индуктивного Ras-сигналинга в развитии мускулов и сердца (Halfon et al., 2000).

15) Повышенная концентрация транскриптов *ras* в пролиферирующих клетках в течение личиночного развития свидетельствует, что Ras-белки являются необходимым компонентом в делении эпителиальных клеток, однако их функция, очевидно, не ограничивается пролиферирующими клетками. Единообразное распределение *ras*-транскриптов в кортексе мозга показывает, что эти белки связаны также с развитием кортексных клеток (Segal et al., 1986).

16) У *Drosophila* активация пути Ras1 подавляет апоптотическую активность, индуцированную генами *head involution defective (hid)* и *reaper (rpr)*. Антиапоптотическая активность Ras в развитии глаза регулируется EGF-рецептором дрозофилы и действует через Raf/MAPK-путь. С помощью трансгенных мух и культуры клеток показано, что сайты фосфорилирования белка Hid киназой MAPK являются критическими для этой реакции. Эктопическая активация Raf/MAPK-пути в развивающемся эмбрионе и развивающемся глазе подавляет естественно происходящий апоптоз и регулирует транскрипцию проапоптотического гена *hid* (Kurada et al., 1996; Bergmann et al., 1998).

17) Активированная форма Ras1 (RasV12) способствует росту клеток в развитии крыла у дрозофилы. Клетки, утратившие Ras имели малые размеры и сниженную скорость роста, скапливались в G1-фазе, и подвергались апоптозу благодаря конкуренции между клетками. Активация Ras увеличивает размеры клеток, и скорость роста способствует переходу из фазы G1 к S-фазе. Ras и dMyc посттрансляционно увеличивают уровни циклина E. Регуляция роста с помощью Ras не нарушает переход от G2 к M. Ras-ГТФаза связана с внутриклеточными механизмами, которые контролируют клеточный цикл, клеточный рост и идентичность клеток (Prober et al., 2000, 2002).

18) В условиях потери гена эпителиальной полярности *scribble* в клонах клеток имагинальных дисков дрозофилы, активация Ras может приводить к индукции злокачественных опухолей. Сверхпролиферация мутантной ткани устойчива к апоптозу. Клетки оставляют свое место происхождения и вторгаются в другие органы, приводя к летальному эффекту. Усиление сигналинга Jun-N-концевой киназы (JNK), вызванное потерей гена

*scribble*, способствует движению трансформированных клеток во вторичные сайты. Этот эффект требует Fos-зависимой активации транскрипции гена металлопротеазы (*mmp1*), которая находится ниже по каскаду от JNK. Подавление экспрессии *mmp1* с помощью интерферирующей РНК снижает способность клеток к инвазии. Проинвазивная функция JNK проявляется только в условиях опухоли, когда активированный Ras предотвращает апоптотный ответ на активацию JNK-пути, который включается в нетрансформированных клетках (Uhlirva et al., 2006).

19) Как известно, между клетками опухоли и ее микроокружением формируются сложные взаимоотношения, которые во многом определяют дальнейшее развитие опухоли и образование метастаз. Использование *D. melanogaster* как модели позволило исследовать эффекты кооперации различных клонов клеток в системе имагинальных дисков дрозофилы. Так, стимулом к метастазированию опухоли, вызванной активацией RasV12, послужил контакт с клоном клеток, несущих мутантный супрессор опухоли Scribbled (Wu et al., 2010). К прогрессированию опухолей, вызванных активацией RasV12, приводит также повреждение тканей и стрессовые условия, которые активируют JNK-путь. Эпителиальные клетки имагинальных дисков, в которых функция митохондрий нарушена и происходит чрезмерная продукция активных форм кислорода (ROS), потенциально индуцируют развитие опухоли в прилегающих тканях в сочетании с активацией онкогена *ras*. Эффект такой кооперации распространяется на соседние клетки с нормальной митохондриальной функцией и приводят к разрастанию опухоли и формированию метастаз (Ohsawa et al., 2012).

20) Потеря функции регулятора полярности клеток и опухолевого супрессора Scribbled (Scrib) у дрозофилы приводит к нарушениям Hippo-пути в эпителиальных клетках глазных и крыловых имагинальных дисков. Следствием этого является разрастание мутантной ткани, которое может быть предотвращено подавлением функции транскрипционного фактора Scalloped в глазных дисках или снижением уровня Yorkie в крыловых дисках. В сочетании с активацией Ras данный механизм может способствовать быстрому прогрессированию опухоли (Doggett et al., 2011).

21) Брумби с соавторами (Brumby et al., 2011) провели поиск генов-корегуляторов Ras-пути по влиянию гиперэкспрессии некоторых факторов на Ras-зависимую гиперплазию глаза дрозофилы. Были идентифицированы следующие гены: *Rac1*, *Rho1(Act)*, *Rho1*, *RhoGEF2*, *pbl*, *rib* и *east*. Все они кодируют белки-регуляторы клеточной морфологии.

Развитие глаза заслуживает особого внимания, в связи с анализом функции гена *Dras1*, поскольку мутации в этом гене дают фенотип “грубые глаза”.

Глаз взрослой мухи состоит примерно из 800 омматидиев. Каждый омматидий состоит из 8 фоторецепторных клеток (R1–R6 и R8 внешние, R7 – внутренние клетки), 4 конусных, секретирующих линзы, и 8 других аксессуарных клеток. В предшественниках конусных клеток экспрессируется ген *sevenless (sev)*. Если конститутивно активная форма Ras1 (Ras1V12) экспрессируется в группе клеток, эквивалентных R7, используя промотор *sev (sev-Ras1V12)*, то в омматидиях формируются дополнительные конусные клетки. Экспрессия Ras1 N17 (доминантная негативная форма Ras1) приводит к формированию меньшего числа конусных клеток, чем обычно в омматидии. Влияние вариантов Ras1 на формирование конусных клеток модулируется изменением дозы гена в локусе *canoe (cno)*, который кодирует цитоплазматический белок с Ras-связывающей активностью. Усиление или ослабление дозы гена влияет на потенциальное действие *sev-Ras1V12*, приводящее к заметной индукции конусных клеток. Снижение *cno+* активности также усиливает действие *sev-Ras1N17*, что приводит к дальнейшему снижению числа конусных клеток содержащихся в омматидиях. При отсутствии экспрессии *sev-Ras1V12* или *sev-Ras1N17* сверхдоза гена *cno+* способствует формированию конусных клеток, тогда как существенное снижение активности *cno+* приводит к формированию на 1–3 конусные клетки меньше, чем в норме. Дополнительные конусные клетки, возникающие в результате взаимодействия *cno* и Ras1V12, генерируются из пула недифференцированных клеток, которые в норме развиваются в пигментные клетки или подвергаются апоптозу (Matsuo et al., 1997).

Развитие фенотипа “грубые глаза” связано с киназным супрессором Ras (KSR), точная функция которого неясна. Сверхэкспрессия KSR-киназного домена в развитии глаза дрозофилы блокирует дифференцировку фоторецепторных клеток и приводит к грубой структуре глазных фасеток (Therrien et al., 2000). Клеточная детерминация фоторецепторов R7 контролируется рецепторной тирозинкиназой Sevenless (SevRTK) и Ras1. Активация белка Sevenless требуется для спецификации фоторецепторов R7 в глазу дрозофилы. Активация белка Ras1 является решающим ранним событием пути сигналинга и его конститутивная активация необходима для индукции всех эффектов действия Sevenless. Еще один ген: *e(sev)2B*, кодирующий белковую структуру SH3-SH2-SH3, требуется для сигналинга. Этот белок связывается *in vitro* с Sevenless и с Son of sevenless (Sos) и участвует в активации Ras1 (Simon et al., 1993; Karim et al., 1996).

Ras активирует каскад протеин-киназ RAF/MAPKK/MAPK, что приводит к фосфорилированию и модификации активности транскрипционных факторов Yan и Pointed. KSR ре-

гулирует передачу сигнала через каскад RAF/MAPKK/MARK, индуцирует транскрипцию *Phyl*, который, действуя совместно с *Sina*, стимулирует деградацию репрессора транскрипции *Ttk88* при детеминации фоторецепторов R1, R6 и R7 (Wassarman, 1995; Wassarman et al., 1997).

Ключевая роль белка *Ras1* в передаче сигнала от рецепторной тирозинкиназы *Sevenless (sev)* была подтверждена в экспериментах с трансформацией дрозофил конструкцией, содержащей ген *ras1(V12)*, находящимся под контролем *sev*-энхансера/промотора. В норме активация рецептора *Sevenless* лигандом *Bride-of-sevenless (Boss)* в предшественниках фоторецепторов R7 приводит к их полноценной дифференциации. Снижение дозы гена *Ras1* нарушает этот процесс и из предшественников фоторецепторов R7 формируются нейтральные конусные клетки. Гиперэкспрессия *Ras1(V12)* в клетках с неактивной формой *sevenless* приводит к восстановлению фенотипа R7 (Fortini et al., 1992).

Детерминация внешних фоторецепторных клеток в развитии глаза определяется геном *seven-up (svp)*, который и кодирует орфанный ядерный рецептор с 2 изоформами. *Ras* необходим для функции обеих изоформ *svp*. (Begemann et al., 1995). Фоторецепторы R8, R2 и R5 первыми начинают нейтральную дифференцировку в глазном имажинальном диске дрозофилы. Все три клетки требуют функции гена *star* для правильной сборки омматидиев. Презумптивные клетки R8, R2 и R5 при утрате функции *Star* неспособны к нейтральной дифференцировке и гибнут через несколько часов (Heberlein et al., 1993).

Белок 14-3-3ε функционирует во множестве путей от рецепторных тирозинкиназ. Его функция заключается в усилении эффективности каскада *Ras1*. У *Drosophila* в двух районах гена, кодирующего белок 14-3-3ε, выявлены мутации-супрессоры фенотипа “грубые глаза”, вызванного эктопической экспрессией *RAS1(V12)*.

Среди членов семейства 14-3-3 только два белка, 14-3-3ε и 14-3-3ξ, играют важную роль в *Ras1*-сигналинге при формировании фоторецепторов глаза дрозофилы (Chang et al., 1997; Dickson, et al., 1996).

Детерминация и дифференцировка в развитии сложного глаза дрозофилы начинается в морфогенетической борозде, в которой клетки организованы в предкластеры. Здесь происходит синхронизированная остановка клеточного цикла на стадии G1. Продукт гена *spitz* является стимулирующим фактором предкластеров, транскрипция которого резко увеличивается в морфогенетической борозде. Члены группы *Spitz*: (*Spitz (Spi)*, *Rhomboid (Rho)* и *Star (S)*) взаимодействуют с компонентами каскада *Ras*-сигналинга в развитии глаза и жилок крыла (Tio et al., 1994).

Развитие всех фоторецепторов блокируется экспрессией *Ttk88* и этот ген является репрессором развития нейронов. *Ttk88* не блокирует формирование клеток ненейронального типа, однако в противоположность транскрипционному фактору *Yan*, действует как общий репрессор дифференцировки в развивающемся глазу. Таким образом, можно предполагать, что *Yan* контролирует общее решение к дифференцировке, а *Ttk88*, очевидно, действует в более поздней фазе при блокировке дифференцировки нейронов. Репрессирующие эффекты *Ttk88* и *Yan* смягчаются с помощью подавления уровней экспрессии этих белков в ответ на сигналинг *RAS/MARK* (Rubin et al., 1997).

Ген *Dras2* не может замещать *Dras1* в развитии глаза (Fortini et al., 1992).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже известные данные свидетельствуют о сложном генетическом контроле формирования глаза у *Drosophila*, а также о значении *Dras1* в путях передачи сигналов. О важной роли генов *ras* для развития свидетельствует и степень их участия в процессах детерминации и дифференцировки. По существу, функциональный анализ гена *Dras1* у дрозофил начался только в последние 10–15 лет.

*Dras1*, несмотря на свою консервативность, обладает некоторой видоспецифичной изменчивостью у видов-двойников группы *D. virilis* (Чекунова и др., 2008). Предстоит провести большую экспериментальную работу по анализу причин изменчивости у видов-двойников и причин ее видоспецифичности. Первоочередной задачей, конечно, будет выяснение всех взаимодействий *Dras1* с другими генами, участвующими в процессах детерминации и дифференцировки органов и тканей дрозофилы. Такая работа уже фактически началась (Brumby et al., 2011). Очевидно, ген *Dras1* является одним из древнейших регуляторов, который участвует во всех процессах детерминации и дифференцировки. В настоящее время решен еще один важный вопрос относительно значения исследований на *Drosophila*. Можно ли использовать исследования туморогенеза у дрозофил для выявления механизмов онкогенеза у человека? Как показано во многих сравнительных исследованиях, процессы опухолеобразования у человека и дрозофилы вполне сопоставимы, поскольку многие элементы каскадов передачи сигналов у *Drosophila* и млекопитающих высоко консервативны (Brymly et al., 2003). Даже неполный список функций *Dras1*, приведенный в разделе “Роль в развитии дрозофилы”, свидетельствует о многообразии процессов, в которых участвует данный ген, и разнообразии связей, которые он образует с другими участниками каскадов, контролирующими развитие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чекунова А.И., Куликов А.М., Михайловский С.С. и др. Родственные отношения дрозофил группы *virilis*, реконструированные на основе последовательностей гена *Dras1* // Генетика, 2008. Т. 44. № 3. С. 336–345.
- Artero R., Furlong E.E., Beckett K. et al. Notch and Ras signaling pathway effector genes expressed in fusion competent and founder cell during *Drosophila* myogenesis // Development. 2003. V. 130. № 25. P. 6257–6272.
- Bar-Sagi D., Feramisco J.R. Microinjection of *ras* oncogene into Pc12 cells induces morphological differentiation // Cell. 1985. V. 42. № 3. P. 841–848.
- Begemann G., Michon A.M., vd Voorn L. et al. The *Drosophila* orphan nuclear receptor seven-up requires the Ras pathway for its function in photoreceptor determination // Development. 1995. V. 121. № 1. P. 225–235.
- Bergmann A., Agapite J., McCall K. et al. The *Drosophila* gene *hid* is a direct molecular target of Ras1-dependent survival signaling // Cell. 1998. V. 95. № 10. P. 331–341.
- Bishop J.G., Corces V. Expression of an activated *ras* gene causes developmental abnormalities in transgenic *Drosophila melanogaster* // Genes Dev. 1988. V. 2. P. 567–577.
- Boguski M.S., McCormick F. Protein regulating Ras and its relatives // Nature. 1993. V. 366. № 6456. P. 643–654.
- Brock H.W. Sequence and genomic structure of *ras* homologues *Dmras85D* и *Dmras64B* of *Drosophila melanogaster* // Gene. 1987. V. 51. № 2. P. 129–137.
- Brumby A.M., Goulding K.R., Schlosser T. et al. Identification of novel Ras-cooperating oncogenes in *Drosophila melanogaster*. A RhoGEF/Rho-family JNK pathway is a central driver of tumorigenesis // Genetics. 2011. V. 188. № 1. P. 105–125.
- Brumby A.M., Richardson H.E. Scribble mutants cooperate with oncogenic Ras or Notch to cause neoplastic overgrowth in *Drosophila* // EMBO J. 2003. V. 22. № 21. P. 5769–5779.
- Caldwell P.E., Walkiewicz M., Stern M. Ras activity in the *Drosophila* prothorax regulates body size and developmental rate via ecdysone release // Curr. Biol. 2005. V. 15. № 23. P. 1785–1795.
- Capon D.J., Seeburg P.H., McGrath J.P. et al. Activation of *Ki-ras2* gene in human colon and lung carcinomas by two different point mutations // Nature. 1983. V. 304. № 5926. P. 507–513.
- Carmena A., Buff E., Halfo Dickson B.J. et al. Modulating Raf signaling in *Drosophila* eye development // Genetics. 1996. V. 142. № 1. P. 163–171.
- Casci T., Vinos J., Freeman M. Sprouty, an intracellular inhibitor of Ras signaling // Cell. 1999. V. 96. № 5. P. 655–665.
- Cohen N., Saltzberg A., Lev Z. A bidirectional promoter is regulating the *Drosophila ras2* gene // Devel. Biol. 1988. V. 3. № 2. P. 137–142.
- Chang H.C., Rubin G.M. 14-3-3 epsilon positively regulates Ras-mediated signaling in *Drosophila* // Genes & Development. 1997. V. 11. № 9. P. 1.
- Dickson B.J., van der Straten A., Dominguez M. et al. Modulating Raf signaling in *Drosophila* eye development // Genetics. 1996. V. 142. № 1. P. 163–171.
- Doggett K., Grusche F.A., Richardson H.E. et al. Loss of the *Drosophila* cell polarity regulator Scribbled promotes epithelial tissue overgrowth and cooperation with oncogenic Ras-Raf through impaired Hippo pathway signaling // BMC Dev. Biol. 2011. V. 10.1186/1471-213X-11-57.
- Ezer S.T., Sahar D., Salzberg A. et al. Differential expression during embryogenesis of three genes clustered in the Ras1 region of *Drosophila melanogaster* // Devel. Dynamics. 1994. V. 201. № 7. P. 179–190.
- Fasano O., Eldrich T., Tamanoi F. et al. Analysis of the transforming potential of the human Ha-*ras* gene by random mutagenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. P. 4008–4012.
- Fortini M.E., Simon M.A., Rubin G.M. Signaling by the sevenless protein tyrosine kinase is mimicked by Ras1 activation // Nature. 1992. V. 355. № 6360. P. 559–561.
- Gasperini R., Gibson G. Absence of protein polymorphism in the *ras* genes of *Drosophila melanogaster* // J. Mol. Evol. 1999. V. 49. № 5. P. 583–590.
- Halfon V.S., Carmena A., Gisselbrecht S. et al. Ras pathway specificity is determined by the integration of multiple signal-activated and tissue-activated transcription factors // Cell. 2000. V. 29. № 1. P. 63–74.
- Hall A., Marshall C., Spurr N. et al. Identification of transforming gene in two human sarcoma cell lines as a new member of the *ras* gene family located on chromosome 1 // Nature. 1983. V. 303. № 5916. P. 396–400.
- Harvey J.J. An unidentified virus which causes the rapid production of tumours in mice // Nature. 1964. V. 204. P. 1104–1105.
- Heberlein U., Hariharan I.K., Rubin G.M. Star required for neuronal differentiation in the *Drosophila* retina and displays dosage-sensitive interactions with Ras1 // Dev. Biol. 1993. V. 160. № 1. P. 51–63.
- Hirose F., Yamaguchi H., Handa H. et al. Novel 8-base hair sequence (*Drosophila* DNA replication-related element) and specific binding factor involved in the expression of *Drosophila* genes for DNA polymerase  $\alpha$  and proliferating cell nuclear antigen // J. Biol. Chem. 1993. V. 268. № 3. P. 2092–2099.
- Karim F.D., Chang H.C., Therrien M. et al. A screen for genes that function downstream of Ras1 during *Drosophila* eye development // Genetics. 1996. V. 143. № 1. P. 315–329.
- Kirsten W.H., Mayer L.A. Morphologic responses to a murine erythroblastosis virus // J. Natl. Cancer Inst. 1967. V. 39. P. 311–335.
- Kurada P., White K. Ras promotes cell survival in *Drosophila* by downregulating *hid* expression // Cell. 1998. V. 95. № 3. P. 319–329.
- Lee T., Fieg L., Montell D.G. Two distinct roles for Ras in a developmentally regulated cell migration // Development. 1996. V. 122. P. 40–45.
- Lev Z., Kimchie Z., Hessel R. et al. Expression *ras* cellular oncogenes during development of *Drosophila melanogaster* // Mol. Cell Biol. 1985. V. 5. № 6. P. 1540–1542.
- Lowy D.R., Willumsen B.M. Function and regulation of Ras // Ann. Rev. Biochem. 1993. V. 63. P. 851–891.
- Lu X., Chou T.B., Williams N.G. et al. Control of cell fate determination by p21ras Ras1, and essential component of Torso signaling in *Drosophila* // Genes Dev. 1993. V. 7. № 4. P. 621–632.
- Maixner A., Hecker T.P., Phan Q.N. et al. A screen for mutations that prevent lethality caused by expression of activated Sevenless and Ras1 in the *Drosophila* embryo // Developmental Genetics. 1998. V. 23. № 4. P. 347–352.



- Marshall C.J., Hall A.M., Weiss R.A. A transforming gene present in human sarcoma cell lines // *Nature*. 1982. V. 299. № 5879. P. 171–173.
- Matsuo T., Takahashi K., Kaibuchi K. et al. Regulation of cone cell formation by Canoe and Ras in the developing *Drosophila* eye // *Development*. 1997. V. 124. № 14. P. 2671–2680.
- McGrath J.P., Capon D.J., Smith D.H. et al. Structure and organization of the human *Ki-ras* proto-oncogene and a related processed pseudogene // *Nature*. 1983a. V. 304. № 5926. P. 501–506.
- McGrath J.P., Capon D.J., Goeddel D.V. et al. Comparative biochemical properties of normal and activated human *ras21* protein // *Nature*. 1983b. V. 310. № 5979. P. 6.
- Moodie S.A., Wolfman A. 3Rs of life: Ras, Raf and Growth regulation // *Trends Genet.* 1994. V. 10. № 2. P. 44–48.
- Mozer B., Marler R., Parkhurst S. et al. Characterization and developmental expression of a *Drosophila ras* oncogene // *Mol. Cell Biol.* 1985. V. 5. P. 885–889.
- Neuman-Silberberg F.S., Schejter E., Hoffmann F.M. et al. The *Drosophila ras* oncogenes: structure and nucleotide sequence // *Cell*. 1984. V. 37. № 37. P. 1027–1033.
- Ogura T., Tan A., Tsubota T. et al. Identification and expression analysis of *ras* gene in silkworm, *Bombyx mori* // *PLoS One*. 2009. V. 4. № 11. P. 1–9.
- Ohsawa S. et al. Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression through Hippo signalling in *Drosophila* // *Nature*. 2012. P. 547–551.
- Powers et al. Genes in *S. cerevisiae* encoding proteins with domainhomologous to the mammalian rasproteins // *Cell*. 1984. V. 36. P. 607–612.
- Prober D.A., Edgar B.A. Interactions between Ras1, dMyc, and dP13K signaling in the developing *Drosophila* wing // *Genes Dev.* 2002. V. 16. № 17. P. 2286–2299.
- Prober D.A., Edgar B.A. Ras1 promotes cellular growth in the *Drosophila* wing // *Cell*. 2000. V. 100. № 4. P. 435–446.
- Reuveni H., Klein S., Levitzki A. The inhibition of Ras farnesylation lead to an increase in p27<sup>Kip1</sup> and G1 cell cycle arrest // *Eur. J. Biochem.* 2003. 270(13):2759–27.
- Riley R.M., Jin W., Jibson G. Contrasting selection pressures on components of the Ras-mediated signal transduction pathway in *Drosophila* // *Mol. Ecol.* 2003. 12(5):1315–1323.
- Rojas A.M., Feuntes G., Rausell A., Valencia A. The Ras protein superfamily: Evolutionary tree and role of conserved amino acids // *Cell Biol.* 2012. V. 196. № 2. P. 189–201.
- Rommel C., Hafen E. Ras – a versatile cellular switch // *Current Opinion in Genetics & Development*. 1998. V. 8. № 4. P. 412–418.
- Rubin G.M., Chang H.C., Karim F. et al. Signal transduction downstream from Ras in *Drosophila* // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1997. V. LXII. P. 347–352. Cold Spring Harbor Lab. Press. 0-87969-53.
- Salzberg A., Cohen N., Halachmi N. et al. The *Drosophila Ras2* and *Rop* gene pair: a dual homology with a yeast *Ras*-like gene and a suppressor of its loss-of-function phenotype // *Development*. 1993. V. 117. № 4. P. 1309–1319.
- Sawamoto K., Okabe M., Tanimura T. et al. The *Drosophila* secreted protein Argos regulates signal transduction in the Ras/MARK pathway // *Dev. Biol.* 1996. V. 178. № 1. P. 13–22.
- Schejter E.D., Shilo B.Z. Characterization of functional domains of p21 ras by use of chimeric genes // *EMBO J.* 1985. V. 4. № 2. P. 407–412.
- Schlessinger J. How receptor tyrosine kinases activate Ras // *Trends Biochem. Sci.* 1993. V. 18. № 8. P. 273.
- Schnorr J.D., Berg C.A. Differential activity of *Ras1* during patterning of the *Drosophila* dorsoventral axis // *Genetics*. 1996. V. 144. № 4. P. 1545–1557.
- Schnorr J.D., Holdcraft R., Chevalier B. et al. Ras1 interacts with multiple new signaling and cytoskeletal loci in *Drosophila* eggshell patterning and morphogenesis // *Genetics*. 2001. V. 159. № 2. P. 609–622.
- Segal D., Shilo B.Z. Tissue localization of *Drosophila melanogaster ras* transcripts during development // *Mol. Cell Biol.* 1986. V. 6. № 6. P. 2241–2248.
- Shilo B.Z., Weinberg R.A. DNA sequences homologous to vertebrate oncogenes are conserved in *Drosophila melanogaster* // *PNAS*. 1981. V. 78. P. 6789–6792.
- Simon M.A., Bowtell D.D., Dodson G.S. et al. Ras1 and putative guanine nucleotide exchange factor perform crucial steps in signaling by the sevenless protein tyrosine kinase // *Cell*. 1991. V. 67. № 4. P. 701–716.
- Simon M.A., Dodson G.S., Rubin G.M. An SH3-SH2-SH3 protein is required for p21Ras1 activation and binds to sevenless and Sos proteins in vitro // *Cell*. 1993. V. 73. № 1. P. 169–177.
- Therrien M., Morrison D.K., Wong A.M. et al. A genetic screen for modifiers of a kinase suppressor of Ras-dependent rough eye phenotype in *Drosophila* // *Genetics*. 2000. V. 156. № 3. P. 1231–1242.
- Tio M., Va C., Moses K. et al. A *Drosophila* homolog of transforming growth factor alpha, is required in the founding photoreceptor cells of the compound eye facets // *Mech. Dev.* 1994. V. 48. № 1. P. 13–20.
- Uhlirva M., Bohmann D. JNK- and Fos-regulated Mmp1 expression cooperates with Ras to induce invasive tumor in *Drosophila* // *EMBO J.* 2006. V. 25. № 22. P. 5294–530.
- Valencia A., Chardin P., Wittinghofer A. et al. The ras protein family: evolutionary tree and role of conserved amino acids // *Biochemistry*. 1991. V. 30. № 19. P. 4637–4647.
- van der Geer P., Hanter T., Lindberg R.A. Receptor protein-tyrosin kinase and their signal transduction pathways // *Ann. Rev. Cell Biol.* 1994. V. 10. P. 251–337.
- Wassarman D.A. Signal transduction downstream from Ras in *Drosophila* // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1997. V. LXII. P. 347–352. Cold Spring Harbor Lab. Press. 0-87969-535-8/97.
- Wassarman D.A., Solomon N.M., Chang H.C. et al. Protein phosphatase 2A positively and negatively regulates Ras-mediated photoreceptor development in *Drosophila* // *Genes Dev.* 1995. V. 10. № 3. P. 272–278.
- Willumsen B.M., Christiansen A., Hubbert N.I. et al. The p21 ras C-terminus is required for transformation and membrane association // *Nature*. 1984. V. 310. № 5978. P. 583–592.
- Willumsen B.M., Cristansen A., Hubbert N.I. et al. p21 ras proteins: flexibility in the major variable region linking the catalytic and membrane anchoring domains // *EMBO J.* 1985. V. 4. № 11. P. 2893–2896.
- Wu M., Pastor-Pareja J.C., Xu T. Interaction between Ras (V12) and scribbled clones induces tumour growth and invasion // *Nature*. 2010. V. 463 № 7280. P. 545–548.

## Universal Intracellular Transducer RAS and Its Role in the Development of *Drosophila*

V. G. Mitrofanov<sup>a</sup>, A. I. Chekunova<sup>a</sup>, P. A. Proshakov<sup>a</sup>, and M. I. Barsukov<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Kol'tsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences,  
ul. Vavilova 26, Moscow, 119334 Russia*

<sup>b</sup> *Moscow State Pedagogical University, Faculty of Biology and Chemistry,  
ul. Kibal'chicha 6, Moscow, 129164 Russia*

*e-mail: vgmitro1936@mail.ru*

Received March 23, 2012; in final form, February 5, 2013

**Abstract**—*Ras* genes were first identified in the 1960s as transforming oncogenes that caused tumors in rats infected with Harvey and Kirsten sarcoma viruses (*Ha-ras* and *Ki-ras* oncogenes, accordingly). Subsequently, transforming *ras* genes were found in human cancer cells. Further investigations of neuroblastoma cells resulted in the finding of the third *ras* gene in the human, which was called *N-ras*. *Ras* gene products play an important role in the processes of cellular proliferation and differentiation and are controlled by receptor tyrosine kinases. Using *drosophila* as a model object allowed us to perform a successful genetic analysis while studying the functions of *ras* genes. Three polytene chromosome bands were detected in *D. melanogaster* with the help of the *v-Ha ras* sampling. According to Bridges' map, all three bands (*Dras1*, *Dras2*, *Dras3*) were mapped to regions 85D, 64B, and 62B of chromosome 3. Among them, only *Dras1* has a common origin with *ras* genes of mammals. Although there are numerous investigations of the role played by *ras* genes in the development of insects, this problem is still not fully understood. The importance of *ras* gene variations in the course of the evolutionary process has been insufficiently studied as well. Currently, Ras target proteins are actively identified, their signal pathways, as well as effects of influencing these pathways in the *drosophila* tissues, are studied in the cells of yeast and mammals. The main functions of Ras protein is in the signaling pathways controlling mutations during *drosophila*'s morphogenesis and the connections of *ras* gene with phenotypic symptoms of tumors.

**Keywords:** Ras family proteins, *ras* genes, ontogenesis, *Drosophila*