

Ras GTPases and Ras GTPase Activating Proteins (RasGAPs) in Human Disease

Jong-Soo Chang*

Department of Life Science, College of Science and Technology, 1007 Hoguk-Ro, Daejin University, Pocheon-Si, Gyeonggi-Do 11159, Korea

Received July 24, 2018 / Revised August 18, 2018 / Accepted August 20, 2018

The Ras superfamily of small G-proteins acts as a molecular switch on the intracellular signaling pathway. Upon ligand stimulation, inactive GTPases (Ras-GDP) are activated (Ras-GTP) using guanine nucleotide exchange factor (GEF) and transmit signals to their downstream effectors. Following signal transmission, active Ras-GTP become inactive Ras-GDP and cease signaling. However, the intrinsic GTPase activity of Ras proteins is weak, requiring Ras GTPase-activating protein (RasGAP) to efficiently convert RAS-GTP to Ras-GDP. Since deregulation of the Ras pathway is found in nearly 30% of all human cancers, it might be useful to clarify the structural and physiological roles of Ras GTPases. Recently, RasGAP has emerged as a new class of tumor-suppressor protein and a potential therapeutic target for cancer. Therefore, it is important to clarify the physiological roles of the individual GAPs in human diseases. The first RasGAP discovered was RASA1, also known as p120 RasGAP. RASA1 is widely expressed, independent of cell type and tissue distribution. Subsequently, neurofibromatosis type 1 (NF1) was discovered. The remaining GAPs are affiliated with the GAP1 and synaptic GAP (SynGAP) families. There are more than 170 Ras GTPases and 14 Ras GAP members in the human genome. This review focused on the current understanding of Ras GTPase and RasGAP in human diseases, including cancers.

Key words : NF1, RASA1, RasGAP, Ras GTPase, tumor suppressor

서 론

Ras superfamily small GTPase는 세포 외부의 자극에 반응하여 수용체가 활성화되면 그 신호를 받아 세포의 증식, 생존 및 분화를 조절하는 기능을 가지고 있다[89, 205]. Ras superfamily에 속하는 small GTPase는 현재까지 170여 종이 알려져 있으며 그 아미노산 서열의 상동성 및 기능의 유사성에 따라 5개의 subfamily로 나뉘는데 여기에는 Ras, Rho, Rab, Ran 및 Arf가 있다[38, 40, 150](Fig. 1A). Guanosine triphosphate (GTP)와 결합하여 활성화되고 난 후, 일정 시간이 흐르면 자기 자신이 지니고 있는 GTPase 활성에 의해 결합된 GTP를 GDP로 가수분해하여 스스로 불활성화 된다는 점에서는 heterotrimeric G-protein의 α -subunit와 기능적으로 매우 유사하나 Ras superfamily small GTPase는 단량체로서 α -subunit와는 완전히 다른 단백질이다. Ras는 수용체로부터 신호를 받으면 기존에 결합하고 있던 GDP를 버리고 GTP를 받아서 활성화된

다. 활성화된 GTPase (Ras-GTP)는 효과기로 작용하여 그 하류로 활성화된 신호를 내려 보내고, 시간이 지나면 결합하고 있던 GTP가 GDP로 분해되면 불활성화되어 신호전달 작용을 멈추는 세포내의 분자 스위치(molecular switch)로 작용하고 있다. 막 수용체를 통해 자극을 받아서 불활성형인 Ras-GDP가 활성화된 Ras-GTP형으로 전환될 때에는 세포내의 guanine nucleotide exchange factor (GEF)라는 단백질이 Ras로 하여금 GDP를 버리고 GTP를 취하도록 해 준다(Fig. 1B). GEF에 의해 활성화된 Ras-GTP는 효과기로 작용하여 그 하류인 Raf-MAPK 경로와 PI3K-AKT 경로로 신호를 전달하게 된다[24, 34, 61, 116, 148](Fig. 2).

Ras-GTP가 Ras-GDP로 전환될 때에는 Ras 단백질 자체가 GTPase 활성을 가지고 있어서 GTP를 GDP와 Pi로 분해하게 된다. 그러나 Ras GTPase의 활성이 미약하여 GTPase activating protein (GAP)의 도움을 받는다[17, 54]. 결국 small GTPase라는 분자스위치는 GEF작용으로 인해 켜지고(Ras-GTP) GAP의 작용으로 인해 꺼지게 된다(Ras-GDP) (Fig. 1B).

본고에서는 기존에 발표된 5개 subfamily에 속하는 Ras GTPase들의 역할과 기능을 알아보고 이를 조절하는 RasGAP 분자들에 최신의 연구결과들을 인체의 질병과의 관련성을 위주로 하여 요약하였다. 특히 인간 게놈 분석 결과 예측된 14종의 RasGAP 분자들이[12] RasGAP의 역할 이외에도 일부는 종양 억제자(tumor suppressor)로서의 생리학적 기능을 하고 있음을 제시한 연구결과들을 소개한다.

*Corresponding author

Tel : +82-31-539-1853, Fax : +82-31-539-1850

E-mail : jchang@daejin.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

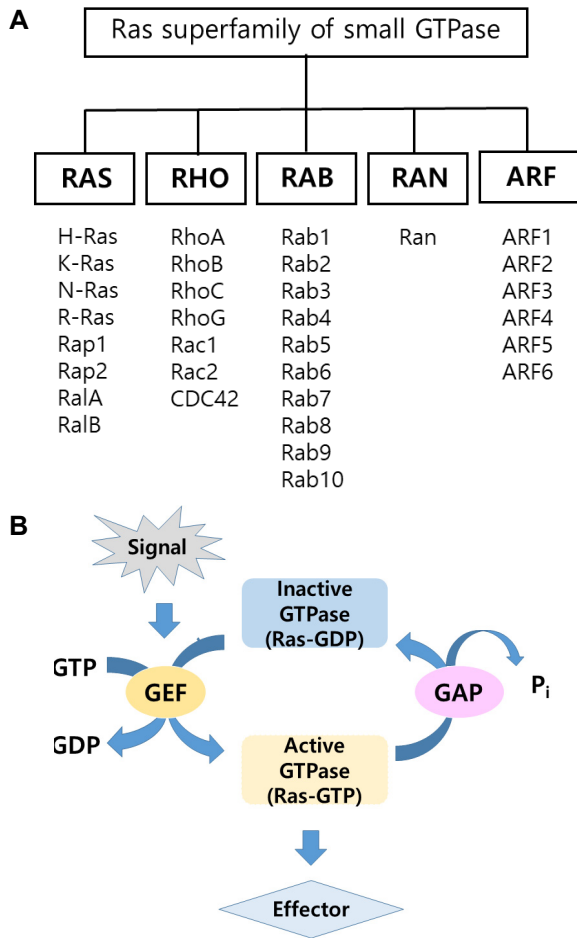


Fig. 1. Ras superfamily small G-proteins and GTPase cycle. (A) GTPases of the Ras superfamily represent more than 170 proteins involved in the control of cell proliferation and differentiation. According to amino acid sequence homology, they are grouped into five subfamilies: Ras family, Rho family, Rab family, Ran family and Arf family. (B) Inactive GDP-bound small GTPases are activated by GEF, which promotes the release of GDP and allow its replacement by GTP. Active GTP-bound small GTPases transmit signals to its downstream effectors until they become inactive GDP-bound form by the aid of GAP.

본 론

Ras superfamily의 구조

Ras superfamily 분자스위치는 subfamily별로 그 크기가 약간씩 다르나 대개 20 kDa 내외의 분자량을 가진 작은 분자이다[183, 211]. Ras GTPase를 예로 들어 보면 5개의 G박스를 가지고 있으며 이 부위는 GDP나 GTP와 직접 결합하는 부위이다(Fig. 3). 이 중 G2와 G3부위에는 Switch I과 Switch II가 있는데 이 부위는 RasGAP과 직접 결합하는 부위이다. 각각 10개씩의 아미노산들이 GAP단백질과 결합하여 GTP를 분해하는데 도움을 받게 된다[38, 40, 150].

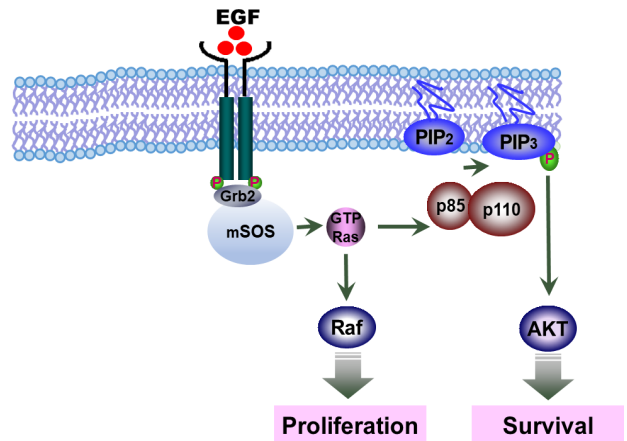


Fig. 2. Ras effectors in receptor tyrosine kinase (RTK) signaling. RTK-activated or point mutation-activated Ras interacts with its downstream effectors including Raf and PI3K, which is composed of p85 and p110. Ras-Raf pathway promotes cell proliferation (tumorigenesis) and Ras-PI3K pathway promotes cell survival (apoptosis).

RasGAP단백질중 하나인 Ras p21 protein activator 1 (RAS1)은 789번째 아미노산인 아르기닌 잔기(Arg-789)가 p21ras의 GTPase 활성 부위에 파고들어서 61번째 아미노산인 글루타민(Gln-61)으로 하여금 GTPase 활성을 촉진시켜 주는 역할을 한다. 따라서 p21ras의 61번째 아미노산이 다른 아미노산으로 돌연변이가 되면 RasGAP이 제대로 기능을 하지 못하게 되어 Ras-GTP 상태로서 스위치가 켜진 상태가 계속해서 유지된다[3, 4, 163]. 이 외에도 12번 및 13번 제 아미노산이 돌연변이가 일어나면 RasGAP이 작용하지 못하게 된다[146, 147]. 현재까지 인간들이 겪고 있는 모든 암의 30% 이상이 p21ras 돌연변이에 기인하고 있음이 임상적으로 밝혀졌고 그 중에서 98%가 G12V, G13E 및 Q61L의 돌연변이인 것으로 밝혀져 있다[16, 89, 146, 147]. 따라서, 위 세 곳의 핫스팟 코돈(hot spot codon)에 대한 적절한 대처가 절실히 필요한 시점이라고 할 수 있다. 그런 의미에서 최근에 와서 RasGAP의 생리학적 기능에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데 신경암에서는 RasGAP의 일종인 NF1의 결실이 일어나 있었고 신장암에서는 RasGEF의 일종인 mSOS의 과잉 발현이 일어나 있음이 확인 되었다[8, 124, 171, 216]. 이러한 사실들은 모두 Ras 스위치가 켜지고 꺼지는 것과 직접적인 관련이 있다는 것을 암시하며 이것은 곧 RasGAP이 tumor suppressor로서 작용하고 있다는 증거가 된다.

마지막으로 카르복시 말단에 존재하는 CAAX는 Ras 단백질이 세포막에 정착할 때 사용되는 prenylation 부위로서 Ras 단백질과 막의 지질이 공유결합을 하는 부위이다(Fig. 3). Ras와 Rho subfamily small GTPase는 C-말단이 모두 CAAX로 끝나는데 (C= Cys, A= aliphatic, X= any amino acid) 맨 앞의 Cys이 지방산인 팔미트산과 결합하여 변형된다.

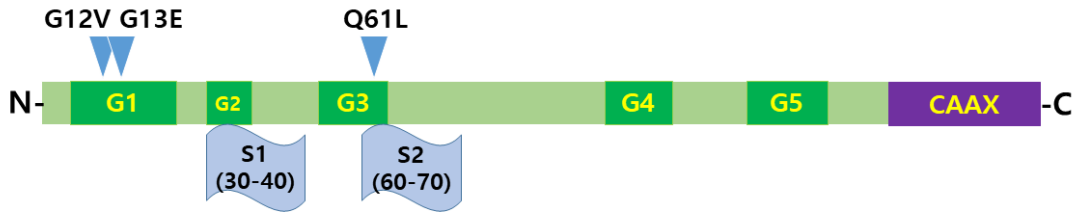


Fig. 3. The structure of Ras small G-protein. Green indicates the G domains (GTPase domain from G1 to G5) and purple indicates the C-terminal hypervariable region and CAAX, which is lipid modified and governs membrane localization. Switch I and Switch II are regions that bind with effectors, such as GAP.

Ras superfamily의 생리학적 기능 및 특징

Ras subfamily

Ras는 *Rat sarcoma*로서 원래 K-Ras, H-Ras 및 N-Ras의 동위형이 발견된 이래 현재까지 모두 36종이 발견되었다[98, 144, 169]. 이 중 K-Ras는 비소세포성 폐암(20%), 직장암(40%) 및 췌장암(95%)에서 12, 13, 61번 아미노산의 돌연변이가 발견되었다[16, 40, 69, 81, 89, 130, 146, 147]. N- 및 H-Ras의 돌연변이에 의한 암은 매우 낮게 나타난다.

지금까지 가장 잘 알려진 Ras 신호전달 경로는 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor; EGFR) 티로신 인산화효소이다[152]. EGF의 자극에 의해 활성화된 EGFR은 RasGEF인 mSOS (mammalian homologue of Son of Sevenless)를 활성화시키는데 이 GEF 단백질이 불활성화 형태로 존재하던 Ras-GDP를 활성형인 Ras-GTP로 전환시킨다. 활성화된 Ras-GTP는 효과기로 작용하여 신호전달 경로의 바로 하류에 위치하는 별도의 두 개의 신호전달 경로로 나누어지는 출발점인 Raf와 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)를 활성화시킨다[31, 148](Fig. 2). 먼저, Raf는 Ras-GTP에 의해 부가적인 인산화 반응이 일어나게 되면서 활성화되어 그 하류의 MAPKK (mitogen activated protein kinase kinase; MEK)와 MAPK (mitogen activated protein kinase, or ERK)가 차례로 인산화 되면서 활성화되어 궁극적으로는 MAPK가 핵 속으로 들어가서 c-Fos 나 c-Jun과 같은 전사촉진인자들을 활성화시켜 줌으로서 핵에서의 새로운 단백질 합성을 위한 전사가 일어나도록 유도한다[139, 184, 190, 199, 229]. 이와는 별개로 Ras-GTP는 세포막 인지질 이중층을 구성하고 있는 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂)의 이노시톨 고리의 3번 탄소 위치를 또 다시 인산화시켜 phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP₃)로 전환시켜주는 효소인 PI3K를 직접 활성화 시켜준다[155, 156]. 활성화된 PI3K는 phosphoinositide dependent kinase 1 (PDK1)을 도와 AKT를 활성화시킨다[28, 138, 186]. AKT는 protein kinase B (PKB)라고도 한다. 활성화된 AKT (PKB)는 세포의 생존 신호를 전달하는데 있어서 매우 중요하며 궁극적으로는 Bad와 Bcl-2의 발현을 촉진시킴으로써 세포의 항상성을 유지하게 해 준다[57, 121]. AKT (PKB)가 결실된 세포주가 외부의 자극을 받으면 생존 신호가 차단되어 세포예정사(apoptosis)가 일어나게 된다는 것이 밝혀져 있다

[121, 186].

따라서 Ras는 세포의 증식과 성장 신호경로인 Raf-MAPK 경로와 생존 신호경로인 PI3K-AKT 경로에 모두 있어서 모두 효과기로 작용하는 매우 중요한 기능을 가진 단백질이다.

Rho subfamily

Rho는 *Ras homologous protein*으로서 세포골격 단백질인 액틴의 재배열과 세포주기 조절 단백질들의 발현을 조절한다. RhoA, Rac1 및 CDC42 등 현재까지 23종이 밝혀져 있다[25, 204]. 최근에 와서야 Rho 단백질도 암과 연관이 있다는 사실들이 밝혀지고 있으나 암의 발생과 관련한 직접적인 증거는 나오지 않고 있다[161].

Rho subfamily GTPase중 최근에 그 기능이 밝혀지면서 떠오르고 있는 단백질이 Ras-related C3 botulinum toxin substrate 2 (Rac2)이다. Rac2는 Rac1과는 다르게 조혈모세포에서 유래된 림프구 세포들에서만 특이적으로 발현되고 있으며 세포 생존신호에서 AKT (PKB) 경로를 촉발한다고 밝혀졌다[179, 194, 219]. 즉, Rac2-GTP 분자가 PI3K-AKT 경로를 활성화시켜주는 효과기로 작용한다는 것이다. 더구나, Rac2가 녹아웃된 비만세포에서는 외부 자극을 가할 경우 AKT (PKB)의 활성화가 유도되지 않았으며 Bcl2 family인 BAD와 Bcl-XL의 발현이 확연히 감소하여 세포의 사멸이 촉진된다는 사실이 밝혀졌다[219]. 이 사실은 최소한 조혈모세포에서는 Rac2 단백질이 활성화되면 Rac2-GTP가 AKT경로를 활성화시켜 줌으로써 세포의 항상성을 유지시켜주는 중요한 역할을 하고 있음을 시사한다. 이에 최근에는 만성골수성백혈병(chronic myelogenous leukemia; CML) 치료와 관련하여 활발한 연구가 진행되고 있는데 그 이유는 CML환자에서는 fully activated Rac2 즉, 필라델피아 염색체를 가진 림프구는 모두 활성화 형태인 Rac2-GTP상태로 존재한다는 것이 밝혀졌기 때문이다 [179].

이 외에도 Rac1과 Rac2는 활성산소종(reactive oxygen species; ROS)의 생성에 관여하는 NADPH oxidase (NOX)의 활성을 조절한다고 알려져 있어서 현재 활발히 연구가 진행중이다[76, 135].

Rab family

Rab는 *Ras-like proteins in brain*으로서 현재까지 61종이

밝혀져 있다[182]. Rab subfamily에서는 단 한 종 즉, Rab8A (Me1이라고도 함)만이 이를 과잉 발현할 경우 NIH3T3 세포에서 형질전환 됨을 보여 주었다[182]. 이 subfamily는 주로 소낭의 형성, 운동 및 융합과 같은 소낭이동(vesicle trafficking)과 관련하여 일정한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. Rab GTPase는 세포 내에서 소낭의 형성이나 이동에 관계하는 이유로 그 자신 역시 특이한 격벽 안에 갇혀 있는 상태로 존재한다. 이러한 세포 내에서 이러한 위치는 C-말단에 존재하는 특별한 염기서열 때문이다. 예를 들면, Rab1은 골기체(Golgi body) 안에 존재하면서 소포체(endoplasmic reticulum)에서 골기체로의 단백질 이동에 관여한다. 이에 반해 Rab5는 엔도솜(endosome)안에 존재하면서 세포내 흡입(endocytosis)에 관계한다[143, 165, 173].

Ran family

Ran subfamily GTPase는 Ras-like nuclear protein으로서 단백질의 핵 속으로의 유입이나 혹은 핵에서 세포질로의 단백질의 유출에 관여하고 있으며 Rab family와 그 아미노산 서열이 너무나 유사하여 Rab subfamily로 분류하기도 한다. 핵 속에 존재하는 Ran은 주변에 GAP이 핵 속에 존재하는 GEF에 의해 늘 Ran-GTP 상태로 존재하는 것으로 밝혀졌다. Ran-GTP은 importin과 exportin이라는 단백질과 결합하여 핵 안으로 혹은 핵 밖으로 단백질을 이동시킨다. 방추사가 형성될 때에는 importin과 결합한 Ran-GTP이 관계하는 것으로 알려져 있다[29, 201, 210].

Arf family

ADP-ribosylation factor인 Arf는 Rab subfamily와 같이 소낭이동에 관여하고 있음이 밝혀 졌는데 소낭이동에는 Arf1이 가장 잘 알려져 있다. 활성화된 Arf-GTP는 소낭을 싸주는 껍질 단백질과 잘 결합하는 것으로 알려져 있다[88, 145, 173]. Arf는 또한 세포골격의 재조직에도 관여한다[149]. 다른 GTPase들과는 달리 Arf는 지질막에 결합하는 변형 부위가 C-말단에 있는 것이 아니고 N-말단에 myristoylation 부위가 있다.

Arf는 특히 phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase와 결합하여 활성화시킴으로써 인지질 대사계를 조절한다고 알려져 있다[75, 86]. 또한 활성화된 Arf1과 Arf6가 phospholipase D (PLD)를 활성화시켜서 세포내 신호전달을 조절한다고 알려지기도 하였다[39].

RasGAP의 생리학적 기능 및 특징

지금까지 언급한 small GTPase들의 가장 큰 특징 중 하나는 이들이 자체적으로 지니고 있는 GTPase 활성이 너무나 미약하다는 점이다. 즉, 외부신호자극에 따라 GEF에 의해 활성화된 Ras-GTP는 시간이 지나면서 Ras-GDP로 다시 전환되어야 하는데 그 자체의 GTPase 활성이 미약하여 주변의 다른 도우미 단백질이 없으면 Ras-GTP 활성화상태가 계속하여 유지됨으로서 신호전달이 종료되어야 함에도 불구하고 계속하여 활성

화 신호를 내려 보내게 된다는 점이다. 다시 말해, 분자스위치를 일정시간만큼만 켜고 난 후 그 스위치를 꺼야 하는데 스스로 그 스위치를 끌 힘이 없는 것이다. 이때에 필요한 도우미가 바로 GAP이다. RasGAP이 도우미로 작용해서 GTP를 가수분해 시킨다는 현상에 대한 첫 이해는 Ras-RasGAP 복합체의 구조를 밝혀낸 것에서 시작되었다고 보아야 할 것이다[163].

앞서 언급한 p21ras 단백질의 12, 13 및 61번 위치의 점돌연변이에 의한 암은 이들을 가진 세포 안에서 GAP단백질의 접근이 허용되지 않기 때문에 Ras-GTP가 계속해서 활성화 상태로 존재하면서 Ras-GDP로 전환되지 못하여 생기는 암이다. 이와는 별도로 최근에는 RasGAP이 tumor suppressor로 떠오르고 있는데 그 이유는 바로 도우미로서의 역할을 상실한 돌연변이형 RasGAP이 다수 발견되었기 때문이다(Table 1).

가장 먼저 알려진 GAP은 척추동물의 거의 모든 세포에서 폭 넓게 분포하면서 야생형의 Ras GTPase에 의한 가수분해를 수 배 촉진시켜 주나 돌연변이형 Ras에는 전혀 작용하지 않는 것으로 알려진 p120 rasGTPase activating protein (p120 rasGAP)이다[180, 189]. 이후 효모 세포인 *Saccharomyces cerevisiae* [178], *Schizosaccharomyces pombe* [197] 및 초파리인 *Drosophila melanogaster* [66]에서도 그 존재가 밝혀지게 되었다. 조사된 모든 p120 rasGAP은 그 해독틀(ORF) 안에 약 330~340개 아미노산으로 구성되는 GAP 영역을 가지고 있는 것으로 밝혀졌고 이 GAP 영역이 p21ras 단백질에 직접 결합하여 p21ras의 GTPase 활성을 촉진시켜 주는 것으로 밝혀졌다[163]. 이 단백질은 원래 처음에는 GAP이라고 명명되었으나 이후에 p120 kDa GAP 혹은 p120 rasGAP이라고 불리다가 지금에 와서는 Ras p21 protein activator 1 (RAS1)으로 부르고 있다.

RAS1

RAS1은 120 kDa 분자량을 가진 단백질로서 C-말단에 위치하는 GAP영역 이외에도 N-말단 쪽에 다양한 단백질들과 결합할 수 있는 영역인 src homology (SH) 2 및 3 영역이 갖춰져 있다. 정확히 표현하면, SH3 영역이 그 앞뒤의 두 개의 SH2 영역에 의해 둘러 싸여 있다(Fig. 4). SH2 영역은 다른 단백질의 인산화된 티로신 잔기와 결합하는 부위이고 SH3 영역은 프롤린이 풍부한 아미노산 서열 부위와 결합하는 영역이다. SH 영역과 GAP 영역 사이에는 RAS1이 막의 인지질 중 phosphoinositide (PI)와 결합할 수 있는 pleckstrin homology (PH) 영역과 C2 영역을 가지고 있다(Fig. 2). 따라서 GAP 영역 이외의 이러한 영역들이 존재하여 RAS1을 세포막으로 이동시킬 수 있게 해주어서 막에서 그 기능을 수행할 것으로 예측된다. 예를 들면, RAS1에 2개나 존재하는 SH2 영역은 EGF 수용체[2, 41, 123] 및 platelet derived growth factor (PDGF) 수용체[60, 63, 90]와 같은 수용체형 티로신 인산화효소(receptor tyrosine kinase; RTK) 등이 외부의 자극에 의해 자가인산화(autophosphorylation)되어 수용체 자신의 티로신

Table 1. RasGAP-related human diseases

RasGAP	Mutation	Disease	Feature	Ref.
RASA1	Inactivating mutation	CM-AVM	Autosomal mutation	[15, 59, 117, 153, 154]
	Depletion by miRNA	Pathological angiogenesis	Abnormal angiogenesis	[6, 103]
	Reduced expression	melanoma, colorectal carcinoma hepatocellular carcinoma	p21 Ras activation Down-regulation	[48, 175, 177] [37]
NF1	Inactivating mutation	Neurofibromatosis	Autosomal mutation	[32, 87, 125, 188, 193]
		NFLS	Autosomal mutation	[107, 128, 141, 172]
RASAL1	Reduced expression	Cancers	Multiple cancer types	[27, 83, 94, 137]
		Kidney fibrosis	Reduced RASAL1 expression	[11]
		Thyroid cancer	Silencing promoter methylation	[110, 217]
RASA2	Inactivating mutation & reduced expression	Melanoma	Loss-of-function mutation	[7]
RASA4	Reduced expression	Breast cancer	Knockdown	[206]
SynGAP1	Inactivating mutation	Mental retardation	Truncated mutation	[72]
			Autosomal mutation	[72]
RASAL2	Inactivating mutation & reduced expression	Breast cancer	Promote metastasis	[64, 127]
DAB2IP	Reduced expression	Prostate, lung, breast	Negative regulator	[35, 36, 55, 56, 129, 198, 221]
		& gastrointestinal cancers		[176]
		Gastric cancer		[176]
	SNP	Prostate cancer	Aggressive	[58]

간기가 인산화되면 그 부위에 결합함으로써 RASA1이 막으로 이동하게 된다. 또한, PH 영역과 C2영역이 존재하여 RASA1을 세포막과 직접 결합시켜 준다. PH 영역은 막에 결합하는 단백질 모듈로서 막의 PI나 다른 단백질과 결합하는 영역으로 알려져 있다[33]. C2 영역은 원래 칼슘과 결합하여 막의 인지질과 결합하는 영역으로 밝혀졌으나[47] 최근에 와서 칼슘과 직접 결합하지 않고 막의 인지질과 결합한다는 사실도 밝혀져 있다[223, 224]. 현재까지 RASA1에 결합한다고 알려진 단백질에는 AKT (PKB)과 annexin A6 등이 있다[140]. RASA1과 결합한다고 밝혀진 단백질 중에는 Ras 신호경로와 전혀 관계가 없는 것들도 있는데 이들 중에서 특이한 것이 바로 p190 RhoGAP으로서 이 단백질은 Ras superfamily중에 Rho sub-family GTPase인 Rho의 GTPase 활성에 도우미로 작용하고 있다[99, 185]. 즉 세포 안에서 RasGAP의 SH2와 SH3영역을 통하여 RhoGAP과 서로 결합한다는 사실이 밝혀져 있다[23, 77, 157].

RASA1이 결핍된 생쥐 태아는 배 발생을 시작한 후 10일 이내에 치사 한다고 보고되었다[74, 102, 104]. 태아 생쥐를 조사해 보니 혈관이 비정상적으로 분화한 것으로 나타났다. 이에 비해 성체가 된 생쥐에서 RASA1을 제거하니 혈관의 형성은 정상적으로 나타났으나[104], 그 대신에 림프관의 과잉 생장이 일어나서 유미흉(chylothorax)을 통해 가장 큰 림프관인 흉관의 손상이 일어나게 되어 결국 유미가 흉관 내로 축적되는 현상이 발생하였다[104]. RASA1의 생식세포 불활성 돌연

변이들도 혈관 이상을 초래하는데 여기에서 CM-AVM [모세혈관기형(capillary malformation)과 동정맥기형(arteriovenous malformation)]이 밝혀졌다[59, 103, 153]. 이러한 질병을 가진 환자들은 림프관 기형이나 앞서 말한 유미흉 증상을 나타내기도 한다[50, 117]. 이로 보아 RASA1은 혈관이나 림프관의 생장과 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 판단되었으나 그 정확한 메커니즘은 아직까지 규명되지 않았다. MicroRNA를 이용한 최근의 연구결과에 의하면 혈관신생촉진 생장인자(proangiogenic growth factor)에 속하는 섬유아세포 생장인자(fibroblast growth factor)를 처치할 경우, RASA1 조건적 녹아웃 생쥐에서 혈관신생이 증가한다는 사실이 밝혀졌다[6]. 즉, microRNA인 miR-132가 RASA1 mRNA의 결핍을 유도할 경우, RASA1이 결실되어 혈관 신생이 증가하였고 miR-132의 길항체를 처리할 경우에는 혈관 신생이 억제되고 종양의 크기가 현저히 줄어드는 현상이 생쥐에서 관찰되었다[6].

RASA1은 흉선의 T세포에서도 Ras를 억제하며 또한 T세포의 생존을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다[105]. 또한 RASA1의 결실은 흑색종(melanoma), 대장암(colorectal cancer) 및 간세포암(hepatocellular carcinoma)을 유발하였다[37, 176, 177]. 더구나 RASA1과 NF1이 동시에 결실된 T세포는 급성백혈병이 유발되었다[115]. 위의 연구결과들로 인해 RASA1은 세포생리체계에서 tumor suppressor로서 작용하고 있음이 알려지게 되었다(Table 1).

Neurofibromin 1 (NF1)

신경섬유종 1형(neurofibromatosis type 1)에서 분리된 NF1 유전자의 산물인 neurofibromin 1이 GAP 영역을 가지고 있는 것이 밝혀졌다[8, 122, 124, 216]. NF1은 사실상 가장 많이 연구된 RasGAP이라고 볼 수 있다. NF1은 320 kDa에 달하는 거대 분자 단백질이며 GAP 영역이외에 sec14-PH 영역을 가지고 있다(Fig. 4). GAP 영역은 전체 NF1 분자의 약 13%에 해당하므로 이 단백질은 RasGAP이외의 다른 기능을 가지고 있을 것으로 추측된다. sec14-PH 영역은 glycerophospholipid와 결합하는데 이것 역시 막 지질과 결합하는 영역으로 알려져 있다[46, 203]. Sprouty-related protein with an Ena and vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) homology (EVH) domain 1 (SPRED1)이 NF1을 막으로 이동시켜주어 Ras protein을 불활성화 시킨다[174]. SPRED1의 EVH 영역은 NF1이 Sprouty의 N-말단과 협동으로 막에 안착하여 caveolin 1이라는 막 단백질과 같이 SPRED-NF1 복합체가 형성될 수 있도록 해 준다.

Neurofibromin은 원래 신경계에 풍부하나 이외에 다른 조직에서도 폭넓게 존재하는 단백질이다. Neurofibromin을 구성하는 아미노산이 2,818개나 되는데 비해 GAP 활성을 가진 부위는 340개 아미노산에 불과하므로 최근에 나머지 부분에 대한 기능을 알아보기 위하여 초파리를 이용하여 연구한 결과 NF1 분자 안에 cAMP를 생산하는 아데닐산 고리화효소(adenylate cyclase)를 활성화시켜 주는 영역이 있음이 확인되었다[70, 181, 191].

NF1 유전자는 알려진 사람의 유전자 중에서 가장 많은 돌연변이를 보이는 유전자 중 하나인데 그 이유는 유전자가 매우 크기 때문일 것으로 판단된다[9]. 유전자가 너무 크기 때문에 NF1에 일어난 돌연변이를 탐색하는 것은 쉽지 않은 일이기도 하지만 아직까지 Ras 유전자의 12, 13 및 61과 같은 hot spot 돌연변이는 밝혀지지 않았다. 다만 exon3, 5 및 27에서 돌연변이가 많이 일어나고 있다는 것이 감지되었다[1]. NF1이 결실되면 비정상적인 피부 착색, 골격 이상 및 학습 부진 등 압과 관련이 없는 증상이 나타나기도 한다[20, 49, 109, 119, 166]. 그러나 NF1 유전자에 직접적인 돌연변이가 일어날 경우, 세포의 성장이나 신경 분화 단계에서 변형이 일어나서 결국에는 신경섬유종 1형(NF1; 흔히 von Recklinghausen 증후군이라고도 한다)이 유발된다[32, 125, 188, 193]. 신경섬유종 1형의 증상으로는 피부신경섬유종(cutaneous neurofibromas), 밀크 커피반점(cafe aulait spots), 총상 신경섬유종(plexiform neurofibromas), 광 신경교종(optic nerve glioma) 및 유아 만성골수성백혈병(juvenile chronic myelogenous leukemia) 등이 있다. 위의 모든 연구결과들은 NF1이 돌연변이로 인해 결실되면 세포내의 Ras-GTP 수준이 크게 증가하여 그 하류에 있는 MAPK와 PI3K/AKT 경로가 활성화되어 있었다는 사실을 보여 주었다[10, 51, 85]. 따라서 NF1이 tumor suppressor로 작용

하고 있음을 알 수 있다(Table 1).

NF1 결실 돌연변이로 야기된 유아 만성골수성백혈병(JCML) 환자들의 조혈모세포와 림프구를 채취하여 과립구-대식세포 콜로니 자극인자(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; GM-CSF)를 처리하면 Ras 활성화와 세포 성장의 증가가 유도된다[14, 106]. 이것을 실험적으로 증명하기 위한 연구가 생쥐를 이용하여 수행되었다. 조혈모세포에만 특이적으로 NF1을 결실시키거나 혹은 NF1이 결실된 조혈모세포를 정상의 생쥐에 이식하거나, 혹은 성체 생쥐에서 NF1의 발현을 모두 차단하였을 때에는 유아 만성골수성백혈병(JCML)에서 나타나는 증후군인 골수 증식에 관련된 질환들이 발생함을 확인하였다[14, 68, 106, 108].

Legius 증후군(Legius syndrome; LS)은 피부에 밀크커피 반점이 생기는데 이것은 NF1이 제대로 작동하지 못한다고 하여 신경섬유종 1형 유사증후군(neurofibromatosis type1-like syndrome; NFLS)라고도 한다[21, 107, 128, 141, 172]. 이 질환은 생식세포에서 SPRED1 유전자 넨센스 돌연변이로 발생하여 SPR영역이 존재하지 못하게 되어 그 결과 NF1을 세포막으로 안착 시키지 못하게 되어 일어난다. 신경섬유종 1형(NF1)과 Legius 증후군은 NF1이 정상적으로 막으로 이동하여 Ras를 불활성화 시켜주는 기능이 상실된 점에서 공통성을 갖는다고 볼 수 있다.

NF1이 녹아웃된 생쥐에서는 심혈관계 이상과 교감신경절의 과다 형성을 보이다가 13일째에 치사하는 것으로 나타났다[19, 80]. NF1이 녹아웃된 생쥐에 다시 NF1-GAP 영역을 발현시킬 경우에는 심혈관계 이상이 정상으로 돌아 왔으나 신경능(neural crest)에서의 조직의 과다 형성은 극복되지 않은 결과 나타났다 태어나자마자 바로 치사하게 됨을 보여 주었다[78]. 이 연구 결과는 매우 흥미 있는 데이터를 제시하였으나 신경능의 과다 형성은 Ras GTPase 활성화와는 연관이 없는 것으로 보인다. 위 연구는 GAP 영역만을 발현하였고 sec14-PH 영역이 결실되었기 때문에 GAP 영역이 막으로 이동해 가서 안착하지 못하였기 때문에 Ras의 불활성화가 제대로 일어나지 못하였을 수도 있다.

GAP1 family

포유류의 GAP1 family GAP에는 Fig 4에서와 같이 RASAL1, RASA2, RASA3 및 RASA4 등이 있다. 이들은 초파리의 RasGAP인 GAP1 [66, 222]과의 상동성 검색을 통하여 동정되었다. RASA1 like-1이 RASAL1이고, 초파리의 GAP1의 mammalian homologue가 RASA2 (혹은 GAP1^m)이고, inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate에 결합하는 GAP1이 RASA3 (혹은 GAP1^{IP4BP})이며, 칼슘에 의해 활성이 촉진되는 GAP1이 RASA4 (혹은 CAPRI)이다[5, 44, 113, 118, 218]. 이들은 모두 N-말단에 두 개의 C2영역을 가지고 있고 중앙 부위에 GAP 영역을 가지고 있으며 바로 뒤에 PH 영역이 자리하고 있다(Fig. 4). RASA2와 RASA3는 PH 영역을 통하여 phosphatidy-

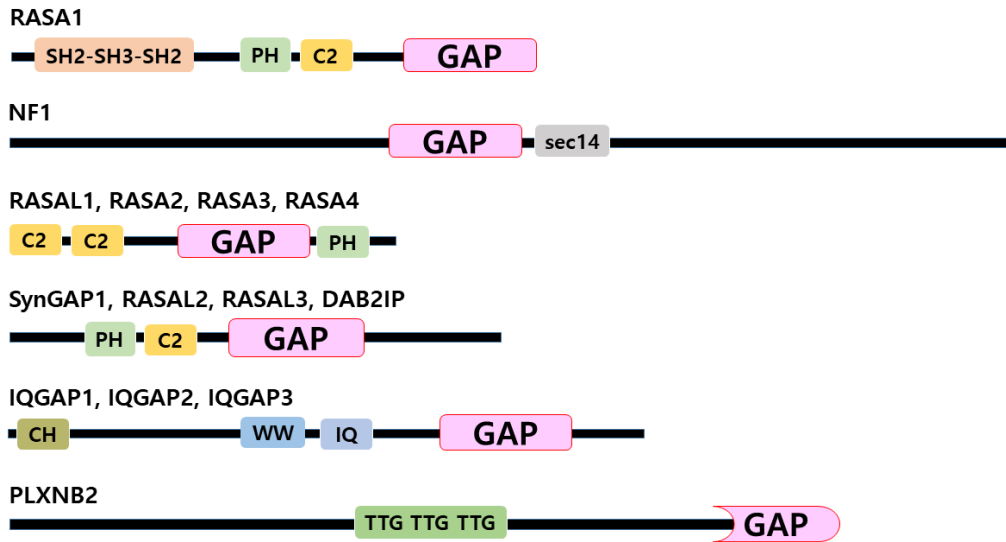


Fig. 4. The RasGAP family. The RasGAP domain containing proteins were detected as 14 genes in the human genome [12]. RASA1, NF1, GAP1 subfamily (RASAL1, RASA2, RASA3 and RASA4), SynGAP subfamily (SynGAP1, RASAL2, RASAL3 and DAB2IP), IQGAP subfamily (IQGAP1, IQGAP2, IQGAP3) and PLXNB2. Members of the IQGAP subfamily do not exhibit RasGAP activity but affect Ras signaling. PLXNB2 has a partial sequence homology and does not exhibit RasGAP activity but affect some Rho GTPase activities.

inositol 3,4,5- trisphosphate (PIP₃)와 결합하고 특히 RASA3는 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂)와 직접 결합한다[42, 43, 112, 114]. 이에 비해 RASAL1과 RASA4는 C2 영역을 통해 막에 부착할 수 있다고 알려져 있다[111, 192].

RASAL1은 원래 paired-like homeodomain 전사인자1 (PITX1)가 결합하여 전사를 촉진하는 유전자로 밝혀졌으며 RASAL1을 녹아웃시킬 경우 Ras 활성화에 의한 세포의 형질 전환이 일어남을 알게 되었다[94]. 암이 진행된 세포에서 RASAL1의 발현양이 감소해 있던 것으로 보아 RASAL1이 tumor suppressor로 작용하는 것으로 보인다. 암 세포주에서는 프로모터의 메틸화에 의하여 RASAL1의 발현이 억제되어 있음이 발견되었다[11, 27, 83].

RASA2는 흑색종(melanoma)과 연관된 것으로 보고되었다. 사람의 흑색종 환자에서 RASA2의 발현이 30% 정도로 감소해 있었다[7]. GAP 영역이 없는 RASA2를 발현한 생쥐는 생후 12~13일에 치사하였는데 그 증상은 과다 출혈이었다[79]. 이 결과는 RASA1이나 NF1과 같이 RasGAP의 활성화는 무관하게 생쥐의 혈관 신생과 연관이 있는 것으로 보여진다. 또한, 두개의 C2 영역 사이에 존재하는 부위에 G125V 돌연변이가 검색되었는데 이러한 생쥐는 빈혈(anemia)과 혈소판감소증(thrombocytopenia) 증상이 나타남을 확인하였다[13].

RASA4가 결실된 생쥐의 대식세포의 Fc-receptor (FcR) 손상으로 인한 세균감염에 대한 면역 저하로 인해 폐렴이 발생하였다[227]. RASA4는 또한 FcR 유도에 의한 Rho family small GTPase인 Rac1과 Cdc42의 활성화(Rac1-GTP/Cdc42-GTP)에도 필요한 것으로 밝혀졌으나 정확한 기작은 알려지지

않았다. RASA4가 GEF로 작용하지 않음에도 불구하고 RASA4의 GAP 영역이 Rac1이나 Cdc42와 결합하여 Rho GTPase의 기능을 보여주기 보다는 오히려 GEF로서의 기능인 활성화된 Rho GTPase (GTP-bound form)가 증가함 보여 주었다[227]. 이 연구에서는 RasGAP으로서의 역할이 밝혀져 Ras의 활성화를 억제함을 보여주었다.

SynGAP family

SynGAP1, RASAL2, RASAL3 및 DAB2IP가 여기에 속한다 [35, 52, 133, 162, 198, 228]. Synaptic GAP1 (SynGAP1)은 GAP1 family에 속하는 RASAL1, RASA3 및 RASA4와 같이 RasGAP 활성화 이외에도 RapGAP활성을 가지고 있다[142]. SynGAP family는 N-말단 쪽에 PH 영역과 C2영역을 차례로 가지고 있고 중앙 부위에 GAP 영역을 가지고 있다(Fig. 4). 뉴런에서 SynGAP1은 흥분시냅스(excitatory synapse)의 세포질 쪽에 위치하는 시냅스후치밀물(postsynaptic density; PSD) 구조에 농축되어 있다. PSD에 존재하는 단백질인 PSD-95 및 SAP102와 결합하여 PSD로 들어간다. PSD-95와 SAP102는 PDZ 영역을 가지고 있으며 이 영역이 SynGAP1의 C-말단과 직접 결합한다고 알려져 있다[92].

RASAL2는 내피세포형질전환인자 2(endothelial cell transforming factor 2; ECT2)와 결합하는 것으로 밝혀졌는데 ECT2는 RhoGEF 활성을 가지고 있는 것으로 나타났다[200]. DAB2IP의 PH 영역과 C2 영역은 apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)과 직접 결합한다[226, 228]. 혈관내피세포에서는 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor-A; VEGF-A)의 자극에 의해 DAB2IP가 중앙괴사인자 수용

체 1형(tumor necrosis factor receptor type1; TNFR1)과 결합하게 된다[225,228]. DAB2IP가 이러한 수용체들과 직접 결합하는 것은 자신이 막으로 이동하기 위한 수단이 되어 Ras를 불활성화시킬 수 있기 때문일 것으로 보인다.

SynGAP1이 녹아웃된 생쥐는 생후 1주일 이내에 치사함을 보여 주었다[91, 95, 187]. 조건적인 녹아웃 상태에서는 뇌의 SynGAP1이 정상 생쥐의 40% 정도로 유지되면 생존하였으나 20% 이하로 감소되면 이 역시 치사함을 보여주었다[93]. SynGAP1의 유전자중 상동염색체의 어느 한쪽만을 제거시킨 생쥐의 경우에는 생존하였으나 이 경우에는 해마에 의해 조절된다고 알려진 인지능력과 행동특성에서 비정상을 나타내었다[71, 131, 132]. 이러한 생쥐는 또한 시냅스에 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)-형 글루타메이트 수용체(AMPR) 복합체가 농축되었음을 보여 주었는데 이러한 특징은 곧 인지적 특성과 행동특성에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[91, 95, 96]. 이에 비해 상동염색체의 두 유전자가 모두 제거된 생쥐의 뉴런에서는 Ras의 활성화를 보여주었으며 또한 시냅스의 N-methyl-D-aspartate (NMDA)-형 글루타메이트 수용체가 활성화 됨을 나타내었다[97, 160]. 이외에도 SynGAP1이 결실된 생쥐는 Rac의 활성화(Rac-GTP)를 나타내었다[30].

또한 SynGAP1을 과잉 발현한 뉴런에서는 AMPR의 현저한 감소와 함께 AMPR의 원형질막으로의 삽입 또한 현저히 감소하였다[160]. 뉴런에서의 SynGAP1의 과잉 발현은 또한 ERK (MAPK)의 활성이 현저히 감소하였고 p38 MAPK의 활성은 증가함을 보여 주었다[160]. 따라서 SynGAP1은 tumor suppressor로 작용하는 부분도 있으면서 RASA1이나 NF1과 같이 Ras 신호와는 별개의 기능을 가지고 있는 것으로 보인다.

RASAL2는 별아교세포종(astrocytoma)에서 녹다운 될 경우 Rho GTPase가 활성화된 상태로 나타났으며 전이(metastasis)와 관련이 있는 것으로 보고되었다[200]. 또한 유방암의 간중직세포(mesenchymal cell)에서는 RASAL2가 Rho sub-family에 속하는 Rac1과 직접결합하여 GAP으로 작용하지 않고 오히려 Rac1-GTP 수준을 높여 주는 것으로 보고되었다[64]. RASAL2를 녹아웃시킬 경우, 유방암의 증식이 급속히 진행되었으며 GAP활성이 없는 돌연변이가 유발될 경우에는 Ras와 ERK의 현저한 활성화가 일어나는 것으로 보아 tumor suppressor로 작용하고 있다는 사실이 최근에 제시되었다[127].

RASAL3는 조혈모세포에서만 특이적으로 발현되며 녹아웃 될 경우, natural killer T (NKT) 세포의 수가 급격히 감소하는 것으로 보아 NKT세포의 수와 기능을 조절하고 있다고 보고되었으며 또한 녹아웃시에 naive T세포의 생존을 높여주었다[133,162]. 또한 RASAL3의 GAP영역이 RasGAP이 아닌 RhoGAP으로 작용하여 Rho GTPase인 Rac2의 GTPase 활성에 도우미 역할을 한다는 보고도 있다[170]. RASAL3는 2년

전에 처음으로 클로닝된 유전자인 관계로 아직까지 더 많은 연구가 필요한 실정이다[133, 162].

DAP2IP는 결실될 경우에 세포의 형질전환이 일어나고 전이가 증가함이 관찰되었다[129]. 흥미롭게도 전립선암에서는 Ras 돌연변이로 인한 종양이 거의 발견되지 않는데도 불구하고 Ras가 늘 활성화되어 있다[67, 82, 120, 168]. 이러한 이유를 찾아내기 위한 연구들이 많이 진행되었는데 그 중의 한 후보가 바로 DAP2IP로 밝혀졌다. DAP2IP의 돌연변이나 결실 및 후성유전학적 불활성화로 인한 GAP의 불활성화로 인해 Ras 경로 및 PI3K 경로가 활성화되어 있다는 것이 밝혀졌다[129, 213]. 사람의 전립선 표피세포에서 DAP2IP가 결실될 경우에도 전립선암의 전이가 촉진되었으며 나아가 Ras 경로 이외에도 PI3K-AKT 경로가 활성화 되고 ASK-JNK 경로가 불활성화되었다[212, 213]. 그 반대로 DAP2IP가 활성화된 세포에서는 PI3K-AKT 경로가 불활성화되고 ASK-JNK 경로가 활성화되어 DAP2IP가 세포의 생존과 세포자살을 조절하고 있는 것이 확인되었다[212]. 따라서 DAB2IP는 tumor suppressor로 작용하고 있음이 확인된 셈이다.

IQGAP1,2,3

IQGAP1,2,3는 서로 아미노산의 상동성이 매우 높게 나타나 있으나 IQGAP1은 다양한 조직에 분포하고 있고 IQGAP2는 간조직에 풍부하고 IQGAP3은 뇌, 폐, 소장 등에 골고루 분포하는 것으로 나타났다[22, 45, 136, 195, 202]. IQGAP1은 scaffold 단백질로서 세포의 신호전달에 관여하는 수많은 단백질들을 하나의 복합체로 엮어 두는 역할을 한다[208, 209]. IQGAP은 3개의 동위형 모두가 단백질-단백질 상호작용을 하는 영역으로서 N-말단에서부터 actin-binding calponin homology (CH) 영역, 프롤린 풍부 영역에 결합하는 tryptophan-tryptophan (WW) 영역, 네 개의 IQ calmodulin-binding (IQ) 영역, 그리고 마지막에 GAP 영역을 가지고 있다(Fig. 4). IPGAP의 GAP 영역은 GTP 가수분해에 결정적인 역할을 하는 아르기닌 잔기가 없어서 Ras GTPase의 활성에 도우미 역할을 하지 못한다[22, 195, 196, 202]. 따라서 IQGAP은 단지 아미노산 서열이 RasGAP과 높은 상동성을 나타내고 있을 뿐이지 RasGAP으로서의 역할은 할 수 없는 단백질이다. IQGAP은 Ras GTPase가 아닌 Rho family GTPase인 Rac1과 Cdc42에 결합하여 그 활성을 조절함으로써 세포 골격의 형성에 관여하거나 미세소관 결합단백질과 결합하여 세포의 극성이나 세포 이동의 방향에 있어서 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[62, 65, 101]. 또한 IQGAP은 MAPK 경로나 PI3K-AKT 신호 경로에 관여하는 단백질들과 결합하여 세포의 증식이나 생존에도 관여하고 있음이 밝혀졌다[18, 151, 158, 159]. 지금까지 밝혀진 IQGAP 결합 단백질들은 거의가 발암(tumorigenesis)과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다[73, 208].

대장암(colorectal cancer), 췌장선암종(pancreatic adenocarcinoma), 교모세포종(glioblastoma) 및 난소암(ovarian

cancer) 등에서는 IQGAP1이 과잉발현되어 있음이 보고되었다[53, 126, 134, 196, 207]. 생쥐 모델에서는 IQGAP1을 과잉 발현시킬 경우, 사람의 전립선암(prostate cancer)과 유사한 결과가 나왔다[139]. IQGAP1을 녹아웃 시킨 생쥐에서는 H-Ras를 활성화할 유도하여 암을 유발하는 실험에 대해 내성을 보였으며 나아가 IQGAP1의 결실은 Ras에 의해 유도되는 암세포의 특성이 매우 감소하는 경향을 보여주었다. 그럼에도 불구하고 IQGAP1과 Ras의 활성화(Ras-GTP)에 의한 발암과의 직접적인 인과관계는 아직까지 규명되지 않았다.

이에 비해 위암(gastric cancer)에서는 IQGAP2의 발현이 현저히 억제되어 있었는데 그 이유는 프로모터의 메틸화로 인한 전사 수준의 불활성화로 밝혀졌다[84]. 또한 IQGAP2가 결실된 생쥐에서는 간세포암종(hepatocellular carcinoma)이 유발되었다[164, 215]. 전립선암에서도 IQGAP2의 발현이 억제되어 있다[214]. 희한한 연구결과는 IQGAP1과 IQGAP2를 동시에 녹아웃 시킬 경우에는 IQGAP2의 결실로 야기된 암의 표현형이 부분적으로 회복되는 결과를 보여 주었다[164, 209]. 이러한 연구결과들을 종합해 보면 IQGAP1과 IQGAP2는 암의 발생에 있어서 서로 반대되는 역할을 하고 있다는 점이고 이들 두 동위형 단백질들이 세포 안에서 서로 상호작용하고 있는지에 대해서는 아직까지 그 연구결과가 없는 상황이다.

IQGAP3가 과잉발현되어 있고 IQGAP2가 결실되어 있으면 매우 나쁜 예후를 보이는 것이라는 보고[100]가 있으며 또한 폐암의 경우 IQGAP3이 EGFR-ERK 신호경로를 촉진하여 암세포의 성장과 전이를 촉진시켜준다. 즉 IQGAP3를 녹아웃시키면 폐암세포의 생장이 둔화되고 과잉 발현시키면 생장이 촉진되었다[220]. IQGAP은 직접적인 RasGAP 활성을 가지고 있지 못하는 단백질임에도 불구하고 조직 내에서 결실될 경우에는 tumor suppressor와 유사하게 작용하고 있음을 보여주고 있어서 이에 대한 직접적인 연구결과와 제시가 필요한 시점으로 보인다.

결론

본고에서는 먼저 Ras superfamily에 속하는 여러 가지 monomeric small GTPase들의 기능과 역할을 세포생리학적 관점에서 살펴보았다. 세포신호전달계의 분자 스위치(molecular switch)로서 Ras GTPase들은 GEF에 의하여 켜지면서 외부로부터 받은 신호를 핵으로 전달하고 GAP에 의하여 그 스위치가 꺼지면서 불활성화 상태로 돌아 감으로서 세포의 항상성이 조절되고 있다. 이 스위치 자체의 고장으로 인간들은 암이라는 질병에 시달리고 있는데 Ras를 예로 들면 12, 13 및 61번 코돈의 돌연변이로 인해 전체 인간 암의 30% 이상이 발생된다는 점에서 아직도 거센 도전이 필요한 분야이다.

둘째로, 축적되는 RasGAP에 관한 연구결과들에 의하면 RasGAP의 생리적 기능은 이들 각각에 해당하는 GTPase활성

을 조절함으로써 혈관계, 조혈모세포계, 면역계 및 신경계의 발생과 분화에 중요한 역할을 하고 있다고 보인다. 막에 존재하는 여러 가지 수용체형 인산화효소(RTK)는 그에 맞는 여러 가지 RasGAP을 사용하여 Ras 신호전달계를 조절하고 있다. 이것이 바로 RasGAP이 tumor suppressor로서 및 생리 조절계에서 항상성의 조절자로서의 역할이라고 할 수 있을 것이다. 이 분야 또한 암을 비롯한 질병의 정복단계에서 그 시작에 불과하다고 할 수 있을 것이다.

References

1. Abramowicz, A. and Gos, M. 2014. Neurofibromin in neurofibromatosis type 1 - mutations in NF1 gene as a cause of disease. *Dev. Period. Med.* **18**, 297-306.
2. Agazie, Y. M., Movilla, N., Ischenko, I. and Hayman, M. J. 2003. The phosphotyrosine phosphatase SHP2 is a critical mediator of transformation induced by the oncogenic fibroblast growth factor receptor 3. *Oncogene* **22**, 6909-6918.
3. Ahmadian, M. R., Hoffmann, U., Goody, R. S. and Wittinghofer, A. 1997. Individual rate constants for the interaction of Ras protein with GTPase-activating protein determined by fluorescence spectroscopy. *Biochemistry* **36**, 4535-4541.
4. Ahmadian, M. R., Kiel, C., Stege, P. and Scheffzek, K. 2003. Structural fingerprints of the Ras-GTPase activating proteins neurofibromin and p120GAP. *J. Mol. Biol.* **329**, 699-710.
5. Allen, M., Chu, S., Brill, S., Stotler, C. and Buckler, A. 1998. Restricted tissue expression pattern of a novel human rasGAP-related gene and its murine ortholog. *Gene* **218**, 17-25.
6. Anand, S., Majeti, B. K., Acevedo, L. M., Murphy, E. A., Mukthavaram, R., Schepke, L., Huang, M., Shields, D. J., Lindquist, J. N., Lapinski, P. E., King, P. D., Weis, S. M. and Cheresch, D. A. 2010. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis. *Nat. Med.* **16**, 909-914.
7. Arafeh, R., Qutob, N., Emmanuel, R., Keren-Paz, A., Madore, J., Elkahlon, A., Wilmott, J. S., Gartner, J. J., Di Pizio, A., Winograd-Katz, S., Sindiri, S., Rotkopf, R., Dutton-Regester, K., Johansson, P., Pritchard, A. L., Waddell, N., Hill, V. K., Lin, J. C., Hevroni, Y., Rosenberg, S. A., Khan, J., Ben-Dor, S., Niv, M. Y., Ulitsky, I., Mann, G. J., Scolyer, R. A., Hayward, N. K. and Samuels, Y. 2015. Recurrent inactivating RASA2 mutations in melanoma. *Nat. Genet.* **47**, 1408-1410.
8. Ballester, R., Marchuk, D., Boguski, M., Saulino, A., Letcher, R., Wigler, M. and Collins, F. 1990. The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Cell* **63**, 851-859.
9. Baralle, M. and Baralle, D. 2012. Splicing mechanisms and mutations in the NF1 gene. In: Upadhyaya, M. and Cooper, D. (eds) Neurofibromatosis tyie 1. Springer, Berlin, Heidelberg. pp 135-150.
10. Basu, T. N., Gutmann, D. H., Fletcher, J. A., Glover, T. W., Collins, F. S. and Downward, J. 1992. Aberrant regulation

- of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. *Nature* **356**, 713-715.
11. Bechtel, W., McGoohan, S., Zeisberg, E. M., Müller, G. A., Kalbacher, H., Salant, D. J., Müller, C. A., Kalluri, R. and Zeisberg, M. 2010. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat. Med.* **16**, 544-550.
 12. Bernard, A. 2003. GAPs galore! A survey of putative Ras superfamily GTPase activating proteins in man and Drosophila. *Biochim. Biophys. Acta.* **1603**, 47-82.
 13. Blanc, L., Ciciotte, S. L., Gwynn, B., Hildick-Smith, G. J., Pierce, E. L., Soltis, K. A., Cooney, J. D., Paw, B. H. and Peters, L. L. 2012. Critical function for the Ras-GTPase activating protein RASA3 in vertebrate erythropoiesis and megakaryopoiesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **109**, 12099-12104.
 14. Bollag, G. Clapp, D. W., Shih, S., Adler, F., Zhang, Y. Y., Thompson, P., Lange, B. J., Freedman, M. H., McCormick, F., Jacks, T. and Shannon, K. 1996. Loss of NF1 results in activation of the Ras signaling pathway and leads to aberrant growth in haematopoietic cells. *Nat. Genet.* **12**, 144-148.
 15. Boon, L. M., Mulliken, J. B. and Vikkula, M. 2005. RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **15**, 265-269.
 16. Bos, J. L. 1989. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* **49**, 4682-4689.
 17. Bos, J. L., Rehmann, H. and Wittinghofer, A. 2007. GEFs and GAPs: critical elements in the control of small G proteins. *Cell* **129**, 865-877.
 18. Bourguignon, L. Y., Gilad, E., Rothman, K. and Peyrollier, K. 2005. Hyaluronan-CD44 interaction with IQGAP1 promotes Cdc42 and ERK signaling, leading to actin binding, Elk-1/estrogen receptor transcriptional activation, and ovarian cancer progression. *J. Biol. Chem.* **280**, 11961-11972.
 19. Brannan, C. I., Perkins, A. S., Vogel, K. S., Ratner, N., Nordlund, M. L., Reid, S. W., Buchberg, A. M., Jenkins, N. A., Parada, L. F. and Copeland, N. G. 1994. Targeted disruption of the neurofibromatosis type-1 gene leads to developmental abnormalities in heart and various neural crest-derived tissues. *Genes Dev.* **8**, 1019-1029.
 20. Brems, H., Chmara, M., Sahbatou, M., Denayer, E., Taniguchi, K., Kato, R., Somers, R., Messiaen, L., De Schepper, S., Fryns, J. P., Cools, J., Marynen, P., Thomas, G., Yoshimura, A. and Legius, E. 2007. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat. Genet.* **39**, 1120-1126.
 21. Brems, H., Park, C., Maertens, O., Pemov, A., Messiaen, L., Upadhyaya, M., Claes, K., Beert, E., Peeters, K., Mautner, V., Sloan, J. L., Yao, L., Lee, C. C., Sciot, R., De Smet, L., Legius, E. and Stewart, D. R. 2009. Glomus tumors in neurofibromatosis type 1: genetic, functional, and clinical evidence of a novel association. *Cancer Res.* **69**, 7393-7401.
 22. Brill, S., Li, S., Lyman, C. W., Church, D. M., Wasmuth, J. J., Weissbach, L., Bernards, A. and Snijders, A. J. 1996. The Ras GTPase-activating-protein-related human protein IQGAP2 harbors a potential actin binding domain and interacts with calmodulin and Rho family GTPases. *Mol. Cell. Biol.* **16**, 4869-4878.
 23. Bryant, S. S., Briggs, S., Smithgall, T. E., Martin, G. A., McCormick, F., Chang, J. H., Parsons, S. J. and Jove, R. 1995. Two SH2 domains of p120 Ras GTPase-activating protein bind synergistically to tyrosine phosphorylated p190 Rho GTPase-activating protein. *J. Biol. Chem.* **270**, 17947-17952.
 24. Buday, L. and Downward, J. 2008. Many faces of Ras activation. *Biochim. Biophys. Acta.* **1786**, 178-187.
 25. Burridge, K. and Wennerberg, K. 2004. Rho and Rac take center stage. *Cell* **116**, 167-179.
 26. Burrows, N., Telfer, B., Brabant, G. and Williams, K. J. 2013. Inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase pathway blocks radiation-induced metastasis associated with Rho-GTPase and Hypoxia-inducible factor-1 activity. *Radiother. Oncol.* **108**, 548-553.
 27. Calvisi, D. F., Ladu, S., Conner, E. A., Seo, D., Hsieh, J. T., Factor, V. M. and Thorgerirsson, S. S. 2011. Inactivation of Ras GTPase-activating proteins promotes unrestrained activity of wild-type Ras in human liver cancer. *J. Hepatol.* **54**, 311-319.
 28. Cantley, L. C. 2002. The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* **296**, 1655-1657.
 29. Carazo-Salas, R. E., Gruss, O. J., Mattaj, I. W. and Karsenti, E. 2001. Ran-GTP coordinates regulation of microtubule nucleation and dynamics during mitotic-spindle assembly. *Nat. Cell Biol.* **3**, 228-234.
 30. Carlisle, H. J., Manzerra, P., Marcora, E. and Kennedy, M. B. 2008. SynGAP regulates steady-state and activity-dependent phosphorylation of cofilin. *J. Neurosci.* **28**, 13673-13683.
 31. Castellano, E. and Downward, J. 2011. RAS interaction with PI3K: More than just another effector pathway. *Genes Cancer* **2**, 261-274.
 32. Cawthon, R. M., Weiss, R., Xu, G. F., Viskochil, D., Culver, M., Stevens, J., Robertson, M., Dunn, D., Gesteland, R., O'Connell, P. and White, R. 1990. A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* **62**, 193-201.
 33. Chang, J. S. 2003. Pleckstrin homology domain. *Biochem. Mol. Biol. News.* **23**, 209-216
 34. Chang, L. and Karin, M. 2001. Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature* **410**, 37-40.
 35. Chen, H., Pong, R. C., Wang, Z. and Hsieh, J. T. 2002. Differential regulation of the human gene DAB2IP in normal and malignant prostatic epithelia: cloning and characterization. *Genomics* **79**, 573-581.
 36. Chen, H., Toyooka, S., Gazdar, A. F. and Hsieh, J. T. 2003. Epigenetic regulation of a novel tumor suppressor gene (hDAB2IP) in prostate cancer cell lines. *J. Biol. Chem.* **278**, 3121-3130.
 37. Chen, Y. L., Huang, W. C., Yao, H. L., Chen, P. M., Lin, P. Y., Feng, F. Y. and Chu, P. Y. 2017. Down-regulation of RASA1 is associated with poor prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* **37**, 781-785.
 38. Cherfils, J. and Zeghouf, M. 2013. Regulation of small GTPases by GEFs, GAPs, and GDIs. *Physiol. Rev.* **93**, 269-309.
 39. Cockcroft, S., Way, G., O'Luanaiq, N., Sarri, E. and

- Fensome, A. 2002. Signalling role for ARF and phospholipase D in mast cell exocytosis stimulated by crosslinking of the high affinity FcεpsilonR1 receptor. *Mol. Immunol.* **38**, 1277-1282.
40. Colicelli, J. 2004. Human RAS superfamily proteins and related GTPases. *Sci. STKE.* **250**, RE13.
41. Cooper, J. A. and Kashishian, A. 1993. *In vivo* binding properties of SH2 domains from GTPase-activating protein and phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol. Cell Biol.* **13**, 1737-1745.
42. Cozier, G. E., Bouyoucef, D. and Cullen, P. J. 2003. Engineering the phosphoinositide-binding profile of a class I pleckstrin homology domain. *J. Biol. Chem.* **278**, 39489-39496.
43. Cozier, G. E., Lockyer, P. J., Reynolds, J. S., Kupzig, S., Bottomley, J. R., Millard, T. H., Banting, G. and Cullen, P. J. 2000. GAP1IP4BP contains a novel group I pleckstrin homology domain that directs constitutive plasma membrane association. *J. Biol. Chem.* **275**, 28261-28268.
44. Cullen, P. J. and Lockyer, P. J. 2002. Integration of calcium and Ras signalling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **3**, 339-348.
45. Cupit, L. D., Schmidt, V. A., Miller, F. and Bahou, W. F. 2004. Distinct PAR/IQGAP expression patterns during murine development: implications for thrombin-associated cytoskeletal reorganization. *Mamm. Genome* **15**, 618-629.
46. D'Angelo, I., Welti, S., Bonneau, F. and Scheffzek, K. 2006. A novel bipartite phospholipid-binding module in the neurofibromatosis type 1 protein. *EMBO Rep.* **7**, 174-179.
47. Davletov, B. A. and Südhof, T. C. 1993. A single C2 domain from synaptotagmin I is sufficient for high affinity Ca²⁺/phospholipid binding. *J. Biol. Chem.* **268**, 26386-26390.
48. Davoli, T. 1., Xu, A. W., Mengwasser, K. E., Sack, L. M., Yoon, J. C., Park, P. J. and Elledge, S. J. 2013. Cumulative haploinsufficiency and triplosensitivity drive aneuploidy patterns and shape the cancer genome. *Cell* **155**, 948-962.
49. De Schepper, S., Maertens, O., Callens, T., Naeyaert, J. M., Lambert, J. and Messiaen, L. 2008. Somatic mutation analysis in NF1 café au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* **128**, 1050-1053.
50. de Wijn, R. S., Oduber, C. E., Breugem, C. C., Alders, M., Hennekam, R. C. and van der Horst, C. M. 2012. Phenotypic variability in a family with capillary malformations caused by a mutation in the RASA1 gene. *Eur. J. Med Genet.* **55**, 191-195.
51. DeClue, J. E., Papageorge, A. G., Fletcher, J. A., Diehl, S. R., Ratner, N., Vass, W. C. and Lowy, D. R. 1992. Abnormal regulation of mammalian p21ras contributes to malignant tumor growth in von Recklinghausen (type 1) neurofibromatosis. *Cell* **69**, 265-273.
52. Díez, D., Sánchez-Jiménez, F. and Ranea, J. A. 2011. Evolutionary expansion of the Ras switch regulatory module in eukaryotes. *Nucleic Acids Res.* **39**, 5526-5537.
53. Dong, P., Nabeshima, K., Nishimura, N., Kawakami, T., Hachisuga, T., Kawarabayashi, T. and Iwasaki, H. 2006. Overexpression and diffuse expression pattern of IQGAP1 at invasion fronts are independent prognostic parameters in ovarian carcinomas. *Cancer Lett.* **243**, 120-127.
54. Donovan, S., Shannon, K. M. and Bollag, G. 2002. GTPase activating proteins: critical regulators of intracellular signaling. *Biochim. Biophys. Acta.* **1602**, 23-45.
55. Dote, H., Toyooka, S., Tsukuda, K., Yano, M., Ota, T., Murakami, M., Naito, M., Toyota, M., Gazdar, A. F. and Shimizu, N. 2005. Aberrant promoter methylation in human DAB2 interactive protein (hDAB2IP) gene in gastrointestinal tumour. *Br. J. Cancer* **92**, 1117-1125.
56. Dote, H., Toyooka, S., Tsukuda, K., Yano, M., Ouchida, M., Doihara, H., Suzuki, M., Chen, H., Hsieh, J. T., Gazdar, A. F. and Shimizu, N. 2004. Aberrant promoter methylation in human DAB2 interactive protein (hDAB2IP) gene in breast cancer. *Clin. Cancer Res.* **10**, 2082-2089.
57. Du, K. and Montminy, M. 1998. CREB is a regulatory target for the protein kinase Akt/PKB. *J. Biol. Chem.* **273**, 32377-32379.
58. Duggan, Zheng, S. L., Knowlton, M., Benitez, D., Dimitrov, L., Wiklund, F., Robbins, C., Isaacs, S. D., Cheng, Y., Li, G., Sun, J., Chang, B. L., Marovich, L., Wiley, K. E., Stattin, P., Adami, H. O., Gielzak, M., Yan, G., Sauvageot, J., Liu, W., Kim, J. W., Bleeker, E. R., Meyers, D. A., Trock, B. J., Partin, A. W., Walsh, P. C., Isaacs, W. B., Gronberg, H., Xu, J. and Carpten, J. D. 2007. Two genome-wide association studies of aggressive prostate cancer implicate putative prostate tumor suppressor gene DAB2IP. *J. Nat. Cancer Inst.* **99**, 1836-1844.
59. Eerola, I., Boon, L. M., Mulliken, J. B., Burrows, P. E., Domp Martin, A., Watanabe, S., Vanwijck, R. and Vikkula, M. 2003. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am. J. Hum. Genet.* **73**, 1240-1249.
60. Ekman, S., Thuresson, E. R., Heldin, C. H. and Rönstrand, L. 1999. Increased mitogenicity of an alphabeta heterodimeric PDGF receptor complex correlates with lack of RasGAP binding. *Oncogene* **18**, 2481-248.
61. Engelman, J. A. 2009. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat. Rev. Cancer* **9**, 550-562.
62. Erickson, J. W., Cerione, R. A. and Hart, M. J. 1997. Identification of an actin cytoskeletal complex that includes IQGAP and the Cdc42 GTPase. *J. Biol. Chem.* **26**, 24443-24447.
63. Fantl, W. J., Escobedo, J. A., Martin, G. A., Turck, C. W., del Rosario, M., McCormick, F. and Williams, L. T. 1992. Distinct phosphotyrosines on a growth factor receptor bind to specific molecules that mediate different signaling pathways. *Cell* **69**, 413-423.
64. Feng, M., Bao, Y., Li, J., Gong, M., Wang, J., Marzese, D. M., Donovan, N., Tan, E. Y., Hoon, D. S. and Yu, Q. 2014. RASAL2 activates Rac1 to promote triple-negative breast cancer progression. *J. Clin. Invest.* **124**, 5291-5304.
65. Fukata, M., Watanabe, T., Noritake, J., Nakagawa, M., Yamaga, M., Kuroda, S., Matsuura, Y., Iwamatsu, A., Perez, F. and Kaibuchi, K. 2002. Rac1 and Cdc42 capture microtubules through IQGAP1 and CLIP-170. *Cell* **109**, 873-885.
66. Gaul, U., Mardon, G. and Rubin, G. M. 1992. A putative Ras GTPase activating protein acts as a negative regulator

- of signaling by the Sevenless receptor tyrosine kinase. *Cell* **68**, 1007-1009.
67. Gioeli, D., Mandell, J. W., Petroni, G. R., Frierson, H. F. Jr. and Weber, M. J. 1999. Activation of mitogen-activated protein kinase associated with prostate cancer progression. *Cancer Res.* **59**, 279-284.
 68. Gitler, A. D., Kong, Y., Choi, J. K., Zhu, Y., Pear, W. S. and Epstein, J. A. 2004. Tie2-Cre-induced inactivation of a conditional mutant Nf1 allele in mouse results in a myeloproliferative disorder that models juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr. Res.* **55**, 581-584.
 69. Grady, W. M. and Markowitz, S. D. 2002. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **3**, 101-128.
 70. Guo, H. F., Tong, J., Hannan, F., Luo, L. and Zhong, Y. 2000. A neurofibromatosis-1-regulated pathway is required for learning in *Drosophila*. *Nature* **403**, 895-898.
 71. Guo, X., Hamilton, P. J., Reish, N. J., Sweatt, J. D., Miller, C. A. and Rumbaugh, G. 2009. Reduced expression of the NMDA receptor-interacting protein SynGAP causes behavioral abnormalities that model symptoms of Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **34**, 1659-1672.
 72. Hamdan, F. F., Gauthier, J., Spiegelman, D., Noreau, A., Yang, Y., Pellerin, S., Dobrzyniecka, S., Côté, M., Perreault-Linck, E., Carmant, L., D'Anjou, G., Fombonne, E., Addington, A. M., Rapoport, J. L., Delisi, L. E., Krebs, M. O., Mouaffak, F., Joobar, R., Mottron, L., Drapeau, P., Marineau, C., Lafrenière, R. G., Lacaille, J. C., Rouleau, G. A., Michaud, J. L. and Synapse to Disease Group. 2009. Mutations in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *New Engl. J. Med.* **360**, 599-605.
 73. Hedman, A. C., Smith, J. M. and Sacks, D. B. 2015. The biology of IQGAP proteins: beyond the cytoskeleton. *EMBO Rep.* **16**, 427-44.
 74. Henkemeyer, M., Rossi, D. J., Holmyard, D. P., Puri, M. C., Mbamalu, G., Harpal, K., Shih, T. S., Jacks, T. and Pawson, T. 1995. Vascular system defects and neuronal apoptosis in mice lacking ras GTPase-activating protein. *Nature* **377**, 695-701.
 75. Honda, A. 1., Nogami, M., Yokozeiki, T., Yamazaki, M., Nakamura, H., Watanabe, H., Kawamoto, K., Nakayama, K., Morris, A. J., Frohman, M. A. and Kanaho, Y. 1999. Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase alpha is a downstream effector of the small G protein ARF6 in membrane ruffle formation. *Cell* **99**, 521-523.
 76. Hordijk, P. L. 2006. Regulation of NADPH oxidases: the role of Rac proteins. *Circ. Res.* **98**, 453-462.
 77. Hu, K. Q. and Settleman, J. 1997. Tandem SH2 binding sites mediate the RasGAP-RhoGAP interaction: a conformational mechanism for SH3 domain regulation. *EMBO J.* **16**, 473-483.
 78. Ismat, F. A., Xu, J., Lu, M. M. and Epstein, J. A. 2006. The neurofibromin GAP-related domain rescues endothelial but not neural crest development in Nf1 mice. *J. Clin. Invest.* **116**, 2378-2384.
 79. Iwashita, S., Kobayashi, M., Kubo, Y., Hinohara, Y., Sezaki, M., Nakamura, K., Suzuki-Migishima, R., Yokoyama, M., Sato, S., Fukuda, M., Ohba, M., Kato, C., Adachi, E. and Song, S. Y. 2007. Versatile roles of R-Ras GAP in neurite formation of PC12 cells and embryonic vascular development. *J. Biol. Chem.* **282**, 3413-3417.
 80. Jacks, T., Shih, T. S., Schmitt, E. M., Bronson, R. T., Bernards, A. and Weinberg, R. A. 1994. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1. *Nat. Genet.* **7**, 353-361.
 81. Jaffee, E. M., Hruban, R. H., Canto, M., Kern, S. E. 2002. Focus on pancreas cancer. *Cancer Cell.* **2**, 25-28.
 82. Jeong, J. H., Wang, Z., Guimaraes, A. S., Ouyang, X., Figueiredo, J. L., Ding, Z., Jiang, S., Guney, I., Kang, G. H., Shin, E., Hahn, W. C., Loda, M. F., Abate-Shen, C., Weissleder, R. and Chin, L. 2008. BRAF activation initiates but does not maintain invasive prostate adenocarcinoma. *PLoS One* **3**, e3949.
 83. Jin, H., Wang, X., Ying, J., Wong, A. H., Cui, Y., Srivastava, G., Shen, Z. Y., Li, E. M., Zhang, Q., Jin, J., Kupzig, S., Chan, A. T., Cullen, P. J. and Tao, Q. 2007. Epigenetic silencing of a Ca²⁺-regulated Ras GTPase-activating protein RASAL defines a new mechanism of Ras activation in human cancers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **104**, 12353-12348.
 84. Jin, S. H., Akiyama, Y., Fukamachi, H., Yanagihara, K., Akashi, T. and Yuasa, Y. 2008. IQGAP2 inactivation through aberrant promoter methylation and promotion of invasion in gastric cancer cells. *Int. J. Cancer* **122**, 1040-1046.
 85. Johannessen, C. M., Reczek, E. E., James, M. F., Brems, H., Legius, E. and Cichowski, K. 2005. The NF1 tumor suppressor critically regulates TSC2 and mTOR. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102**, 8573-8578.
 86. Jones, D. H., Morris, J. B., Morgan, C. P., Kondo, H., Irvine, R. F. and Cockcroft, S. 2000. Type I phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase directly interacts with ADP-ribosylation factor 1 and is responsible for phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate synthesis in the golgi compartment. *J. Biol. Chem.* **275**, 13962-13866.
 87. Jouhilahti, E. M., Peltonen, S., Heape, A. M. and Peltonen, J. 2011. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *Am. J. Pathol.* **178**, 1932-1939.
 88. Kahn, R. A. and Gilman, A. G. 1984. Purification of a protein cofactor required for ADP-ribosylation of the stimulatory regulatory component of adenylate cyclase by cholera toxin. *J. Biol. Chem.* **259**, 6228-6234.
 89. Karnoub, A. E. and Weinberg, R. A. 2008. Ras oncogenes: split personalities. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **9**, 517-531.
 90. Kazlauskas, A., Ellis, C., Pawson, T. and Cooper, J. A. 1990. Binding of GAP to activated PDGF receptors. *Science* **247**, 1578-1581.
 91. Kim, J. H., Lee, H. K., Takamiya, K. and Huganir, R. L. 2003. The role of synaptic GTPase-activating protein in neuronal development and synaptic plasticity. *J. Neurosci.* **23**, 1119-1124.
 92. Kim, J. H., Liao, D., Lau, L. F. and Huganir, R. L. 1998. SynGAP: a synaptic RasGAP that associates with the PSD-95/SAP90 protein family. *Neuron* **20**, 683-691.
 93. Knuesel, I., Elliott, A., Chen, H. J., Mansuy, I. M. and Ken-

- nedy, M. B. 2005. A role for synGAP in regulating neuronal apoptosis. *Eur. J. Neurosci.* **21**, 611-621.
94. Kolfshoten, I. G., van Leeuwen, B., Berns, K., Mullenders, J., Beijersbergen, R. L., Bernards, R., Voorhoeve, P. M. and Agami, R. 2005. A genetic screen identifies PITX1 as a suppressor of RAS activity and tumorigenicity. *Cell* **121**, 849-858.
 95. Komiyama, N. H., Watabe, A. M., Carlisle, H. J., Porter, K., Charlesworth, P., Monti, J., Strathdee, D. J., O'Carroll, C. M., Martin, S. J., Morris, R. G., O'Dell, T. J. and Grant, S. G. 2002. SynGAP regulates ERK/MAPK signaling, synaptic plasticity, and learning in the complex with postsynaptic density 95 and NMDA receptor. *J. Neurosci.* **22**, 9721-9732.
 96. Komiyama, N. H., Watabe, A. M., Carlisle, H. J., Porter, K., Charlesworth, P., Monti, J., Strathdee, D. J., O'Carroll, C. M., Martin, S. J., Morris, R. G., O'Dell, T. J. and Grant, S. G. 2004. SynGAP regulates spine formation. *J. Neurosci.* **24**, 8862-8872.
 97. Krapivinsky, G., Medina, I., Krapivinsky, L., Gapon, S. and Clapham, D. E. 2004. SynGAP-MUPP1-CaMKII synaptic complexes regulate p38 MAP kinase activity and NMDA receptor-dependent synaptic AMPA receptor potentiation. *Neuron* **43**, 563-574.
 98. Krontiris, T.G. and Cooper, G. M. 1981. Transforming activity of human tumor DNAs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **78**, 1181-1184.
 99. Kulkarni, S. V., Gish, G., van der Geer, P., Henkemeyer, M. and Pawson, T. 2000. Role of p120 Ras-Gap in directed movement. *J. Cell Biol.* **149**, 457-470.
 100. Kumar, D., Hassan, M. K., Pattnaik, N., Mohapatra, N. and Dixit, M. 2017. Reduced expression of IQGAP2 and higher expression of IQGAP3 correlates with poor prognosis in cancers. *PLoS One* **12**, e0186977.
 101. Kuroda, S., Fukata, M., Kobayashi, K., Nakafuku, M., Nomura, N., Iwamatsu, A. and Kaibuchi, K. 1996. Identification of IQGAP as a putative target for the small GTPases, Cdc42 and Rac1. *J. Biol. Chem.* **271**, 23363-23367.
 102. Lapinski, P. E., Bauler, T. J., Brown, E. J., Hughes, E. D., Saunders, T. L. and King, P. D. 2007. Generation of mice with a conditional allele of the p120 Ras GTPase-activating protein. *Genesis* **45**, 762-767.
 103. Lapinski, P. E., Doosti, A., Salato, V., North, P., Burrows, P. E. and King, P. D. 2018. Somatic second hit mutation of RASA1 in vascular endothelial cells in capillary malformation-arteriovenous malformation. *Eur. J. Med. Genet.* **61**, 11-16.
 104. Lapinski, P. E., Kwon, S., Lubeck, B. A., Wilkinson, J. E., Srinivasan, R. S., Sevcik-Muraca, E. and King, P. D. 2012. RASA1 maintains the lymphatic vasculature in a quiescent functional state in mice. *J. Clin. Invest.* **122**, 733-747.
 105. Lapinski, P. E., Qiao, Y., Chang, C. H. and King, P. D. 2011. A role for p120 RasGAP in thymocyte positive selection and survival of naive T cells. *J. Immunol.* **187**, 151-163.
 106. Largaespada, D. A., Brannan, C. I., Jenkins, N. and Copeland, N. G. 1996. Nf1 deficiency causes Ras-mediated granulocyte/macrophage colony stimulating factor hypersensitivity and chronic myeloid leukaemia. *Nat. Genet.* **12**, 137-143.
 107. Laycock-van Spyk, S., Thomas, N., Cooper, D. N. and Upadhyaya, M. 2011. Neurofibromatosis type 1-associated tumours: their somatic mutational spectrum and pathogenesis. *Hum. Genomics* **5**, 623-690.
 108. Le, D. T., Kong, N., Zhu, Y., Lauchle, J. O., Aiyigari, A., Braun, B. S., Wang, E., Kogan, S. C., Le Beau, M. M., Parada, L. and Shannon, K. M. 2004. Somatic inactivation of Nf1 in hematopoietic cells results in a progressive myeloproliferative disorder. *Blood* **103**, 4243-4250.
 109. Legius, E., Marchuk, D. A., Collins, F. S. and Glover, T. W. 1993. Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis. *Nat. Genet.* **3**, 122-126.
 110. Liu, D., Yang, C., Bojdani, E., Murugan, A. K. and Xing, M. 2013. Identification of RASAL1 as a major tumor suppressor gene in thyroid cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **105**, 1617-1627.
 111. Liu, Q., Walker, S. A., Gao, D., Taylor, J. A., Dai, Y. F., Arkell, R. S., Bootman, M. D., Roderick, H. L., Cullen, P. J. and Lockyer, P. J. 2005. CAPRI and RASAL impose different modes of information processing on Ras due to contrasting temporal filtering of Ca²⁺. *J. Cell Biol.* **170**, 183-190.
 112. Lockyer, P. J., Bottomley, J. R., Reynolds, J. S., McNulty, T. J., Venkateswarlu, K., Potter, B. V., Dempsey, C. E. and Cullen, P. J. 1997. Distinct subcellular localisations of the putative inositol 1,3,4,5-tetrakisphosphate receptors GAPI^{IP4BP} and GAPI^m result from the GAPI^{IP4BP} PH domain directing plasma membrane targeting. *Curr. Biol.* **7**, 1007-1010.
 113. Lockyer, P. J., Kupzig, S. and Cullen, P. J. 2001. CAPRI regulates Ca⁽²⁺⁾-dependent inactivation of the Ras-MAPK pathway. *Curr. Biol.* **11**, 981-986.
 114. Lockyer, P. J., Wennström, S., Kupzig, S., Venkateswarlu, K., Downward, J. and Cullen, P. J. 1999. Identification of the ras GTPase-activating protein GAPI^(m) as a phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate-binding protein *in vivo*. *Curr. Biol.* **9**, 265-268.
 115. Lubeck, B. A., Lapinski, P. E., Oliver, J. A., Ksionda, O., Parada, L. F., Zhu, Y., Maillard, I., Chiang, M., Roose, J. and King, P. D. 2015. Cutting edge: Codeletion of the Ras GTPase-activating proteins (RasGAPs) neurofibromin 1 and p120 RasGAP in T cells results in the development of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Immunol.* **195**, 31-35.
 116. Luo, J., Manning, B. D. and Cantley, L. C. 2003. Targeting the PI3K-Akt pathway in human cancer: Rationale and promise. *Cancer Cell.* **4**, 257-262.
 117. Macmurdo, C. F., Wooderchak-Donahue, W., Bayrak-Toydemir, P., Le, J., Wallenstein, M. B., Milla, C., Teng, J. M., Bernstein, J. A. and Stevenson, D. A. 2016. RASA1 somatic mutation and variable expressivity in capillary malformation/arteriovenous malformation (CM/AVM) syndrome. *Am. J. Med. Genet.* **170**, 1450-1454.

118. Maekawa, M., Li, S., Iwamatsu, A., Morishita, T., Yokota, K., Imai, Y., Kohsaka, S., Nakamura, S. and Hattori, S. 1994. A novel mammalian Ras GTPase-activating protein which has phospholipid-binding and Btk homology regions. *Mol. Cell. Biol.* **14**, 6879-6885.
119. Maertens, O., Brems, H., Vandensompele, J., De Raedt, T., Heyns, I., Rosenbaum, T., De Schepper, S., De Paepe, A., Mortier, G., Janssens, S., Speleman, F., Legius, E. and Messiaen, L. 2006. Comprehensive NF1 screening on cultured Schwann cells from neurofibromas. *Hum. Mutat.* **27**, 1030-1040.
120. Malik, S. N., Brattain, M., Ghosh, P. M., Troyer, D. A., Prihoda, T., Bedolla, R. and Kreisberg, J. I. 2002. Immunohistochemical demonstration of phospho-Akt in high Gleason grade prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **8**, 1168-1171.
121. Manning, B. D. and Cantley, L. C. 2007. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* **129**, 1261-1274.
122. Marchuk, D. A., Saulino, A. M., Tavakkot, R., Swaroop, M., Wallace, M. R., Andersen, L. B., Mitchell, A. L., Gutmann, D. H., Boguski, M. and Collins, F. S. 1991. cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics* **11**, 931-940.
123. Margolis, B., Li, N., Koch, A., Mohammadi, M., Hurwitz, D. R., Zilberstein, A., Ullrich, A., Pawson, T. and Schlessinger, J. 1990. The tyrosine phosphorylated carboxy-terminus of the EGF receptor is a binding site for GAP and PLC-gamma. *EMBO J.* **9**, 4375-4380.
124. Martin, G. A., Viskochil, D., Bollag, G., McCabe, P. C., Crosier, W. J., Haubruck, H., Conroy, L., Clark, R., O'Connell, P., Cawthon, R. M., Innis, M. A. and McCormick, F. 1990. The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. *Cell* **63**, 843-849.
125. McClatchey, A. I. 2007. Neurofibromatosis. *Annu. Rev. Pathol.* **2**, 191-216.
126. McDonald, K. L., O'Sullivan, M. G., Parkinson, J. F., Shaw, J. M., Payne, C. A., Brewer, J. M., Young, L., Reader, D. J., Wheeler, H. T., Cook, R. J., Biggs, M. T., Little, N. S., Teo, C., Stone, G. and Robinson, B. G. 2007. IQGAP1 and IGFBP2: valuable biomarkers for determining prognosis in glioma patients. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **66**, 205-417.
127. McLaughlin, S. K., Olsen, S. N., Dake, B., De Raedt, T., Lim, E., Bronson, R. T., Beroukhi, R., Polyak, K., Brown, M., Kuperwasser, C. and Cichowski, K. 2013. The RasGAP gene, RASAL2, is a tumor and metastasis suppressor. *Cancer Cell* **24**, 365-378.
128. Messiaen, L., Yao, S., Brems, H., Callens, T., Sathienkijkanchai, A., Denayer, E., Spencer, E., Arn, P., Babovic-Vuksanovic, D., Bay, C., Bobele, G., Cohen, B. H., Escobar, L., Eunpu, D., Grebe, T., Greenstein, R., Hachen, R., Irons, M., Kronn, D., Lemire, E., Leppig, K., Lim, C., McDonald, M., Narayanan, V., Pearn, A., Pedersen, R., Powell, B., Shapiro, L. R., Skidmore, D., Tegay, D., Thiese, H., Zackai, E. H., Vijzelaar, R., Taniguchi, K., Ayada, T., Okamoto, F., Yoshimura, A., Parret, A., Korf, B. and Legius, E. 2009. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA.* **302**, 2111-2118.
129. Min, J., Zaslavsky, A., Fedele, G., McLaughlin, S. K., Reczek, E. E., De Raedt, T., Guney, I., Strohlic, D. E., MacConaill, L. E., Beroukhi, R., Bronson, R. T., Ryeom, S., Hahn, W. C., Loda, M. and Cichowski, K. 2010. An oncogene - tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor- κ B. *Nat. Med.* **16**, 286-294.
130. Mitsuuchi, Y. and Testa, J. R. 2002. Cytogenetics and molecular genetics of lung cancer. *Am. J. Med. Genet.* **115**, 183-188.
131. Muhia, M., Feldon, J., Knuesel, I. and Yee, B. K. 2009. Appetitively motivated instrumental learning in SynGAP heterozygous knockout mice. *Behav. Neurosci.* **123**, 1114-1128.
132. Muhia, M., Yee, B. K., Feldon, J., Markopoulos, F. and Knuesel, I. 2010. Disruption of hippocampus-regulated behavioural and cognitive processes by heterozygous constitutive deletion of SynGAP. *Eur. J. Neurosci.* **31**, 529-543.
133. Muro, R., Nitta, T., Okada, T., Ideta, H., Tsubata, T. and Suzuki, H. 2015. The ras GTPase activating protein Rasal3 supports survival of naive T cells. *PLoS One* **10**, e0119898.
134. Nabeshima, K., Shima, Y., Inoue, T. and Koono, M. 2002. Immunohistochemical analysis of IQGAP1 expression in human colorectal carcinomas: its overexpression in carcinomas and association with invasion fronts. *Cancer Lett.* **176**, 101-109.
135. Nieborowska-Skorska, M., Kopinski, P. K., Ray, R., Hoser, G., Ngaba, D., Flis, S., Cramer, K., Reddy, M. M., Koptyra, M., Penserga, T., Glodkowska-Mrowka, E., Bolton, E., Holyoake, T. L., Eaves, C. J., Cerny-Reiterer, S., Valent, P., Hochhaus, A., Hughes, T. P., van der Kuip, H., Sattler, M., Wiktor-Jedrzejczak, W., Richardson, C., Dorrance, A., Stoklosa, T., Williams, D. A. and Skorski, T. 2012. Rac2-MRC-cIII-generated ROS cause genomic instability in chronic myeloid leukemia stem cells and primitive progenitors. *Blood* **119**, 4253-4263.
136. Nojima, H., Adachi, M., Matsui, T., Okawa, K., Tsukita, S. and Tsukita, S. 2008. IQGAP3 regulates cell proliferation through the Ras/ERK signalling cascade. *Nat. Cell Biol.* **10**, 971-978.
137. Ohta, M., Seto, M., Ijichi, H., Miyabayashi, K., Kudo, Y., Mohri, D., Asaoka, Y., Tada, M., Tanaka, Y., Ikenoue, T., Kanai, F., Kawabe, T. and Omata, M. 2009. Decreased expression of the RAS-GTPase activating protein RASAL1 is associated with colorectal tumor progression. *Gastroenterology* **136**, 206-216.
138. Osaki, M., Oshimura, M. and Ito, H. 2004. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. *Apoptosis* **9**, 667-676.
139. Ouyang, X., Jessen, W. J., Al-Ahmadie, H., Serio, A. M., Lin, Y., Shih, W. J., Reuter, V. E., Scardino, P. T., Shen, M. M., Aronow, B. J., Vickers, A. J., Gerald, W. L. and Abate-Shen, C. 2008. Activator protein-1 transcription factors are associated with progression and recurrence of prostate cancer. *Cancer Res.* **68**, 2132-2144.

140. Pamonsinlapatham, P., Hadj-Slimane, R., Lepelletier, Y., Allain, B., Toccafondi, M., Garbay, C. and Raynaud, F. 2009. p120-Ras GTPase activating protein (RasGAP): a multi-interacting protein in downstream signaling. *Biochimie* **91**, 320-328.
141. Pasmant, E., Sabbagh, A., Hanna, N., Masliah-Planchon, J., Jolly, E., Goussard, P., Ballerini, P., Cartault, F., Barbarot, S., Landman-Parker, J., Soufir, N., Parfait, B., Vidaud, M., Wolkenstein, P., Vidaud, D. and France, R. N. 2009. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J. Med. Genet.* **46**, 425-430.
142. Pena, V., Hothorn, M., Eberth, A., Kaschau, N., Parret, A., Gremer, L., Bonneau, F., Ahmadian, M. R. and Scheffzek, K. 2008. The C2 domain of SynGAP is essential for stimulation of the Rap GTPase reaction. *EMBO Rep.* **9**, 350-355.
143. Pereira-Leal, J. B. and Seabra, M. C. 2001. Evolution of the Rab family of small GTP-binding proteins. *J. Mol. Biol.* **313**, 889-901.
144. Perucho, M., Goldfarb, M., Shimizu, K., Lama, C., Fogh, J. and Wigler, M. 1981. Human-tumor-derived cell lines contain common and different transforming genes. *Cell* **27**, 467-476.
145. Price, S. R., Nightingale, M., Tsai, S. C., Williamson, K. C., Adamik, R., Chen, H. C., Moss, J. and Vaughan, M. 1988. Guanine nucleotide-binding proteins that enhance cholera ADP-ribosyltransferase activity: nucleotide and deduced amino acid sequence of an ADP-ribosylation factor cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **85**, 5488-5491.
146. Prior, I. A., Lewis, P. D. and Mattos, C. 2012. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res.* **72**, 2457-2467.
147. Pylayeva-Gupta, Y., Grabocka, E. and Bar-Sagi, D. 2011. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web. *Nat. Rev. Cancer* **11**, 761-774.
148. Ramjaun, A. R. and Downward, J. 2007. Ras and phosphoinositide 3-kinase: partners in development and tumorigenesis. *Cell Cycle* **6**, 2902-2905.
149. Randazzo, P. A., Nie, Z., Miura, K. and Hsu, V. W. 2000. Molecular aspects of the cellular activities of ADP-ribosylation factors. *Sci STKE.* **2000**, re1.
150. Reiner, D. J. and Lundquist, E. A. 2016. Small GTPases. *WormBook.* **10**, 1895.
151. Ren, J. G., Li, Z. and Sacks, D. B. 2007. IQGAP1 modulates activation of B-Raf. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **104**, 10465-10469.
152. Repasky, G. A., Chenette, E. J. and Der, C. J. 2004. Renewing the conspiracy theory debate: does Raf function alone to mediate Ras oncogenesis? *Trend Cell Biol.* **14**, 639-647.
153. Revencu, N., Boon, L. M., Mulliken, J. B., Enjolras, O., Cordisco, M. R., Burrows, P. E., Clapuyt, P., Hammer, F., Dubois, J., Baselga, E., Brancati, F., Carder, R., Quintal, J. M., Dallapiccola, B., Fischer, G., Frieden, I. J., Garzon, M., Harper, J., Johnson-Patel, J., Labrèze, C., Martorell, L., Paltiel, H. J., Pohl, A., Prendiville, J., Quere, I., Siegel, D. H., Valente, E. M., Van Hagen, A., Van Hest, L., Vaux, K. K., Vicente, A., Weibel, L., Chitayat, D. and Vikkula, M. 2008. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. *Hum. Mutat.* **29**, 959-996.
154. Revencu, N., Boon, L. M., Mendola, A., Cordisco, M. R., Dubois, J., Clapuyt, P., Hammer, F., Amor, D. J., Irvine, A. D., Baselga, E., Domp Martin, A., Syed, S., Martin-Santiago, A., Ades, L., Collins, F., Smith, J., Sandaradura, S., Barrio, V. R., Burrows, P. E., Blei, F., Cozzolino, M., Brunetti-Pierri, N., Vicente, A., Abramowicz, M., Désir, J., Vilain, C., Chung, W. K., Wilson, A., Gardiner, C. A., Dwight, Y., Lord, D. J., Fishman, L., Cytrynbaum, C., Chamlin, S., Ghali, F., Gilaberte, Y., Joss, S., Boente Mdel, C., Léauté-Labrèze, C., Delrue, M. A., Bayliss, S., Martorell, L., González-Enseñat, M. A., Mazereeuw-Hautier, J., O'Donnell, B., Bessis, D., Pyeritz, R. E., Salhi, A., Tan, O. T., Wargon, O., Mulliken, J. B. and Vikkul, M. 2013. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum. Mut.* **34**, 1632-1641.
155. Rodriguez-Viciana, P., Warne, P. H., Dhand, R., Vanhaesebroeck, B., Gout, I., Fry, M. J., Waterfield, M. D. and Downward, J. 1994. Phosphatidylinositol-3-OH kinase as a direct target of Ras. *Nature* **370**, 527-532.
156. Rodriguez-Viciana, P., Warne, P. H., Vanhaesebroeck, B., Waterfield, M. D. and Downward, J. 1996. Activation of phosphoinositide 3-kinase by interaction with Ras and by point mutation. *EMBO J.* **15**, 2442-2451.
157. Roof, R. W., Haskell, M. D., Dukes, B. D., Sherman, N., Kinter, M. and Parsons, S. J. 1998. Phosphotyrosine (p-Tyr)-dependent and -independent mechanisms of p190 RhoGAP-p120 RasGAP interaction: Tyr 1105 of p190, a substrate for c-Src, is the sole p-Tyr mediator of complex formation. *Mol. Cell. Biol.* **18**, 7052-7063.
158. Roy, M., Li, Z. and Sacks, D. B. 2004. IQGAP1 binds ERK2 and modulates its activity. *J. Biol. Chem.* **279**, 17329-17337.
159. Roy, M., Li, Z. and Sacks, D. B. 2005. IQGAP1 is a scaffold for mitogen-activated protein kinase signaling. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 7940-7952.
160. Rumbaugh, G., Adams, J. P., Kim, J. H. and Haganir, R. L. 2006. SynGAP regulates synaptic strength and mitogen-activated protein kinases in cultured neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103**, 4344-4351.
161. Sahai, E. and Marshall, C. J. 2002. RHO-GTPases and cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2**, 133-142.
162. Saito, S., Kawamura, T., Higuchi, M., Kobayashi, T., Yoshita-Takahashi, M., Yamazaki, M., Abe, M., Sakimura, M., Kanda, Y., Kawamura, H., Jiang, S., Naito, M., Yoshizaki, T., Takahashi, M. and Fujii, M. 2015. RASAL3, a novel hematopoietic RasGAP protein, regulates the number and functions of NKT cells. *Eur. J. Immunol.* **45**, 1512-1523.
163. Scheffzek, K., Ahmadian, M. R., Kabsch, W., Wiesmüller, L., Lautwein, A., Schmitz, F. and Wittinghofer, A. 1997. The Ras-RasGAP complex: structural basis for GTPase activation and its loss in oncogenic Ras mutants. *Science* **277**,

- 333-338.
164. Schmidt, V. A., Chiariello, C. S., Capilla, E., Miller, F. and Bahou, W. F. 2008. Development of hepatocellular carcinoma in Iqgap2-deficient mice is IQGAP1 dependent. *Mol. Cell. Biol.* **28**, 1489-1502.
 165. Segev, N. 2001. Ypt and Rab GTPases: insight into functions through novel interactions. *Curr. Opin. Cell Biol.* **13**, 500-511.
 166. Serra, E., Rosenbaum, T., Winner, U., Aledo, R., Ars, E., Estivill, X., Lenard, H. G. and Lázaro, C. 2000. Schwann cells harbor the somatic NF1 mutation in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations. *Hum. Mol. Genet.* **9**, 3055-3064.
 167. Sewell, J. L. and Kahn, R. A. 1988. Sequences of the bovine and yeast ADP-ribosylation factor and comparison to other GTP-binding proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **85**, 4620-4624.
 168. Shen, M. M. and Abate-Shen, C. 2007. Pten inactivation and the emergence of androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res.* **67**, 6535-6538.
 169. Shih, C., Padhy, L. C., Murray, M. and Weinberg, R. A. 1981. Transforming genes of carcinomas and neuroblastomas introduced into mouse fibroblasts. *Nature* **290**, 261-264.
 170. Shin, Y., Kim, Y. W., Kim, H., Shin, N., Kim, T. S., Kwon, T. K., Choi, J. H. and Chang, J. S. 2018. RASAL3 preferentially stimulates GTP hydrolysis of the Rho family small GTPase Rac2. *Biomed. Rep.* **9**, 241-246.
 171. Shinohara, N., Ogiso, Y., Tanaka, M., Sazawa, A., Hara-bayashi, T. and Koyanagi, T. 1997. The significance of Ras guanine nucleotide exchange factor, son of sevenless protein, in renal cell carcinoma cell lines. *J. Urol.* **158**, 908-911.
 172. Spurlock, G., Bennett, E., Chuzhanova, N., Thomas, N., Jim, H. P., Side, L., Davies, S., Haan, E., Kerr, B., Huson, S. M. and Upadhyaya, M. 2009 SPRED1 mutations (Legius syndrome): another clinically useful genotype for dissecting the neurofibromatosis type 1 phenotype. *J. Med. Genet.* **46**, 431-437.
 173. Stenmark, H. and Olkkonen, V. M. 2001. Rab GTPase family. *Genome Biol.* **2**, reviews 3007.1-3007.7.
 174. Stowe, I. B., Mercado, E. L., Stowe, T. R., Bell, E. L., Oses-Prieto, J. A., Hernández, H., Burlingame, A. L. and McCormick, F. 2012. A shared molecular mechanism underlies the human rasopathies Legius syndrome and Neurofibromatosis-1. *Genes Dev.* **26**, 1421-1426.
 175. Sun, D., Yu, F., Ma, Y., Zhao, R., Chen, X., Zhu, J., Zhang, C. Y., Chen, J. and Zhang, J. 2013. MicroRNA-31 activates the RAS pathway and functions as an oncogenic MicroRNA in human colorectal cancer by repressing RAS p21 GTPase activating protein 1 (RASA1). *J. Biol. Chem.* **288**, 9508-9518.
 176. Sun, L., Yao, Y., Shang, Z., Zhan, S., Shi, W., Pan, G., Zhu, X. and He, S. 2018. DAB2IP downregulation enhances the proliferation and metastasis of human gastric cancer cells by depressing the ERK1/2 pathway. *Gastroenterol. Res. Pract.* **2018**, 2968252.
 177. Sung, H., Kanchi, K. L., Wang, X., Hill, K. S., Messina, J. L., Lee, J. H., Kim, Y., Dees, N. D., Ding, L., Teer, J. K., Yang, S., Sarnaik, A. A., Sondak, V. K., Mulé, J. J., Wilson, R. K., Weber, J. S. and Kim, M. 2016. Inactivation of RASA1 promotes melanoma tumorigenesis via R-Ras activation. *Oncotarget* **7**, 23885-23896.
 178. Tanaka, K., Nakafumi, M., Satoh, T., Marshall, M. S., Gibbs, J. B., Matsumoto, K. and Toh-e, A. 1990. S. cerevisiae genes IRA1 and IRA2 encode proteins that may be functionally equivalent to mammalian ras GTPase activating protein. *Cell* **9**, 803-807.
 179. Thomas, E. K., Cancelas, J. A., Chae, H. D., Cox, A. D., Keller, P. J., Perrotti, D., Neviani, P., Drucker, B. J., Setchell, K. D. R., Zheng, Y., Harris, C. E. and Williams, D. A. 2007. Rac guanosine triphosphatases represent integrating molecular therapeutic targets for BCR-ABL-induced myeloid proliferative disease. *Cancer Cell* **12**, 467-478.
 180. Trahey, M., Wong, G., Halenbeck, R., Rubinfeld, B., Martin, G. A., Lander, M., Long, C. M., Crosier, W. J., Watt, K., Kothe, K. McCormick, F. 1988. Molecular cloning of two types of GAP complementary DNA from human placenta. *Science* **242**, 1697-1700.
 181. Tong, J., Hannan, F., Zhu, Y., Bernards, A. and Zhong, Y. 2002. Neurofibromin regulates G protein-stimulated adenylyl cyclase activity. *Nat. Neurosci.* **5**, 95-96.
 182. Touchot, N., Chardin, P. and Tavittian, A. 1987. Four additional members of the ras gene superfamily isolated by an oligonucleotide strategy: molecular cloning of YPT-related cDNAs from a rat brain library. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **84**, 8210-8214.
 183. Tsuchida, N., Ryder, T. and Ohtsubo, E. 1982. Nucleotide sequence of the oncogene encoding the p21 transforming protein of Kirsten murine. *Science* **217**, 937-939.
 184. Van Aelst, L., Barr, M., Marcus, S., Polverino, A. and Wigler, M. 1993. Complex formation between RAS and RAF and other protein kinases. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **90**, 6213-6217.
 185. van der Geer, P., Henkemeyer, M., Jacks, T. and Pawson, T. 1997. Aberrant Ras regulation and reduced p190 tyrosine phosphorylation in cells lacking p120-Gap. *Mol. Cell. Biol.* **17**, 1840-1847.
 186. Vanhaesebroeck, B. and Alessi, D. R. 2000. The PI3K-PDK1 connection: more than just a road to PKB. *Biochem. J.* **346**, 561-576.
 187. Vazquez, L. E., Chen, H. J., Sokolova, I., Knuesel, I. and Kennedy, M. B. 2004. SynGAP regulates spine formation. *J. Neurosci.* **24**, 8862-8872.
 188. Viskochil, D., Buchberg, A. M., Xu, G., Cawthon, R. M., Stevens, J., Wolff, R. K., Culver, M., Carey, J. C., Copeland, N. G., Jenkins, N. A., White, R. and O'Connell, P. 1990. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* **62**, 187-192.
 189. Vogel, U. S., Dixon, R. A., Schaber, M. D., Dihl, R. E., Marshall, M. S., Scolnick, E. M., Sigal, I. S. and Gibbs, J. B. 1988. Cloning of bovine GAP and its interaction with oncogenic ras p21. *Nature* **335**, 90-93.

190. Vojtek, A. B., Hollenberg, S. M. and Cooper, J. A. 1993. Mammalian Ras interacts directly with the serine/threonine kinase Raf. *Cell* **74**, 205-214.
191. Walker, J. A., Gouzi, J. Y., Long, J. B., Huang, S., Maher, R. C., Xia, H., Khalil, K., Ray, A., Van Vactor, D., Bernards, R. and Bernards, A. 2013. Genetic and functional studies implicate synaptic overgrowth and ring gland cAMP/PKA signaling defects in the *Drosophila melanogaster* neurofibromatosis-1 growth deficiency. *PLoS Genet.* **9**, e1003958.
192. Walker, S. A., Kupzig, S., Bouyoucef, D., Davies, L. C., Tsuboi, T., Bivona, T. G., Cozier, G. E., Lockyer, P. J., Buckler, A., Rutter, G. A., Allen, M. J., Phillips, M. R. and Cullen, P. J. 2004. Identification of a Ras GTPase-activating protein regulated by receptor-mediated Ca²⁺ oscillations. *EMBO J.* **23**, 1749-1760.
193. Wallace, M. R., Marchuk, D. A., Andersen, L. B., Letcher, R., Odeh, H. M., Saulino, A. M., Fountain, J. W., Brereton, A., Nicholson, J., Mitchell, A. L., Brownstein, B. H. and Collins, F. S. 1990. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* **249**, 181-186.
194. Wan, Y. J., Yang, Y., Leng, Q. L., Lan, B., Jia, H. Y., Liu, Y. H., Zhang, C. Z. and Cao, Y. 2014. Vav1 increases Bcl-2 expression by selective activation of Rac2-Akt in leukemia T cells. *Cell. Signal.* **26**, 2202-2209.
195. Wang, S., Watanabe, T., Noritake, J., Fukata, M., Yoshimura, T., Itoh, N., Harada, T., Nakagawa, M., Matsuura, Y., Arimura, N. and Kaibuchi, K. 2007. IQGAP3, a novel effector of Rac1 and Cdc42, regulates neurite outgrowth. *J. Cell Sci.* **120**, 567-577.
196. Wang, X. X., Li, X. Z., Zhai, L. Q., Liu, Z. R., Chen, X. J. and Pei, Y. 2013. Overexpression of IQGAP1 in human pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* **12**, 540-545.
197. Wang, Y., Boguski, M., Riggs, M., Rodgers, L. and Wigler, M. 1991. sar1, a gene from *Schizosaccharomyces pombe* encoding a protein that regulates ras1. *Cell Regul.* **2**, 453-465.
198. Wang, Z., Tseng, C. P., Pong, R. C., Chen, H., McConnell, J. D., Navone, N. and Hsieh, J. T. 2002. The mechanism of growth-inhibitory effect of DOC-2/DAB2 in prostate cancer. Characterization of a novel GTPase-activating protein associated with N-terminal domain of DOC-2/DAB2. *J. Biol. Chem.* **277**, 12622-12631.
199. Warne, P. H., Viciano, P. R. and Downward, J. 1993. Direct interaction of Ras and the amino-terminal region of Raf-1 *in vitro*. *Nature* **364**, 352-353.
200. Weeks, A., Okolowsky, N., Golbourn, B., Ivanchuk, S., Smith, C. and Rutka, J. T. 2012. ECT2 and RASAL2 mediate mesenchymal-amoeboid transition in human astrocytoma cells. *Am. J. Pathol.* **181**, 662-674.
201. Weis, K. 2003. Regulating access to the genome: nucleocytoplasmic transport throughout the cell cycle. *Cell* **112**, 441-451.
202. Weissbach, L., Settleman, J., Kalady, M. F., Snijders, A. J., Murthy, A. E., Yan, Y. X. and Bernards, A. 1994. Identification of a human rasGAP-related protein containing calmodulin-binding motifs. *J. Biol. Chem.* **269**, 20517-20521.
203. Welti, S., Fraterman, S., D'Angelo, I., Wilm, M. and Scheffzek, K. 2007. The sec14 homology module of neurofibromin binds cellular glycerophospholipids: mass spectrometry and structure of a lipid complex. *J. Mol. Biol.* **366**, 551-562.
204. Wennerberg, K. and Der, C. J. 2004. Rho-family GTPases: it's not only Rac and Rho (and I like it). *J. Cell Sci.* **117**, 1301-1312.
205. Wennerberg, K., Rossman, K. L. and Der, C. J. 2005. The Ras superfamily at a glance. *J. Cell Sci.* **118**, 843-846.
206. Westbrook, T. F., Martin, E. S., Schlabach, M. R., Leng, Y., Liang, A. C., Feng, B., Zhao, J. J., Roberts, T. M., Mandel, G., Hannon, G. J., Depinho, R. A., Chin, L. and Elledge, S. J. 2005. A genetic screen for candidate tumor suppressors identifies REST. *Cell* **121**, 837-848.
207. White, C. D., Khurana, H., Gnatenko, D. V., Li, Z., Odze, R. D., Sacks, D. B. and Schmidt, V. A. 2010. IQGAP1 and IQGAP2 are reciprocally altered in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol.* **10**, 125.
208. White, C. D., Brown, M. D. and Sacks, D. B. 2009. IQGAPs in cancer: a family of scaffold proteins underlying tumorigenesis. *FEBS Lett.* **583**, 1817-1824.
209. White, C. D., Erdemir, H. H. and Sacks, D. B. 2012. IQGAP1 and its binding proteins control diverse biological functions. *Cell. Signal.* **24**, 826-834.
210. Wilde, A. 1., Lizarraga, S. B., Zhang, L., Wiese, C., Gliksman, N. R., Walczak, C. E. and Zheng, Y. 2001. Ran stimulates spindle assembly by altering microtubule dynamics and the balance of motor activities. *Nat. Cell Biol.* **3**, 221-227.
211. Wong-Staal, F., Dalla-Favera, R., Gelmann, E. P., Manzari, V., Szala, S., Josephs, S. F. and Gallo, R. C. 1981. The v-sis transforming gene of simian sarcoma virus is a new oncogene of primate origin. *Nature* **294**, 273-275.
212. Xie, D., Gore, C., Liu, J., Pong, R. C., Mason, R., Hao, G., Long, M., Kabbani, W., Yu, L., Zhang, H., Chen, H., Sun, X., Boothman, D. A., Min, W. and Hsieh, J. T. 2010. Role of DAB2IP in modulating epithelial-to-mesenchymal transition and prostate cancer metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107**, 2485-2490.
213. Xie, D., Gore, C., Zhou, J., Pong, R. C., Zhang, H., Yu, L., Vessella, R. L., Min, W. and Hsieh, J. T. 2009. DAB2IP coordinates both PI3K-Akt and ASK1 pathways for cell survival and apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **106**, 19878-19883.
214. Xie, Y., Yan, J., Cutz, J. C., Rybak, A. P., He, L., Wei, F., Kapoor, A., Schmidt, V. A., Tao, L. and Tang, D. 2012. IQGAP2, A candidate tumour suppressor of prostate tumorigenesis. *Biochim. Biophys. Acta.* **1822**, 875-884.
215. Xu, G.F., Lin, B., Tanaka, K., Dunn, D., Wood, D., Gesteland, R., White, R., Weiss, R. and Tamanoi, F. 1990. IQGAP1 and IQGAP2 are reciprocally altered in hepatocellular carcinoma. *Cell* **63**, 835-841.
216. Xu, G. F., O'Connell, P., Viskochil, D., Cawthon, R., Robertson, M., Culver, M., Dunn, D., Stevens, J., Gesteland, R., White, R. and Weiss, R. 1990. The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* **62**, 599-608.

217. Xu, X., Tan, X., Tampe, B., Nyamsuren, G., Liu, X., Maier, L. S., Sossalla, S., Kalluri, R., Zeisberg, M., Hasenfuss, G. and Zeisberg, E. M. 2015. Epigenetic balance of aberrant Ras α 1 promoter methylation and hydroxymethylation regulates cardiac fibrosis. *Cardiovasc. Res.* **105**, 279-291.
218. Yamamoto, T., Matsui, T., Nakafuku, M., Iwamatsu, A. and Kaibuchi, K. 1995. A novel GTPase-activating protein for R-Ras. *J. Biol. Chem.* **270**, 30557-30561.
219. Yang, F. C., Kapur, R., King, A. J., Tao, W., Kim, C., Borneo, J., Breese, R., Marshall, M., Dinauer, M. C. and Williams, D. A. 2000. Rac2 stimulates Akt activation affecting BAD/Bcl-XL expression while mediating survival and actin function in primary mast cells. *Immunity* **12**, 557-568.
220. Yang, Y., Zhao, W., Xu, Q. W., Wang, X. S., Zhang, Y. and Zhang, J. 2014. IQGAP3 promotes EGFR-ERK signaling and the growth and metastasis of lung cancer cells. *PLoS One* **9**, e97578.
221. Yano, M., Toyooka, S., Tsukuda, K., Dote, H., Ouchida, M., Hanabata, T., Aoe, M., Date, H., Gazdar, A. F. and Shimizu, N. 2005. Aberrant promoter methylation of human DAB2 interactive protein (hDAB2IP) gene in lung cancers. *Int. J. Cancer* **113**, 59-66.
222. Yarwood, S., Bouyoucef-Cherchali, D., Cullen, P. J. and Kupzig, S. 2006. The GAP1 family of GTPase-activating proteins: spatial and temporal regulators of small GTPase signalling. *Biochem. Soc. Trans.* **34**, 846-850.
223. Zhang, D. and Aravind, L. 2010. Identification of novel families and classification of the C2 domain superfamily elucidate the origin and evolution of membrane targeting activities in eukaryotes. *Gene* **469**, 18-30.
224. Zhang, D. and Aravind, L. 2012. Novel transglutaminase-like peptidase and C2 domains elucidate the structure, biogenesis and evolution of the ciliary compartment. *Cell Cycle* **11**, 3861-3875.
225. Zhang, H., He, Y., Dai, S., Xu, Z., Luo, Y., Wan, T., Luo, D., Jones, D., Tang, S., Chen, H., Sessa, W. C. and Min, W. 2008. AIP1 functions as an endogenous inhibitor of VEGFR2-mediated signaling and inflammatory angiogenesis in mice. *J. Clin. Invest.* **118**, 3904-3916.
226. Zhang, H., Zhang, R., Luo, Y., D'Alessio, A., Pober, J. S. and Min, W. 2004. AIP1/DAB2IP, a novel member of the Ras-GAP family, transduces TRAF2-induced ASK1-JNK activation. *J. Biol. Chem.* **279**, 44955-44965.
227. Zhang, J., Guo, J., Dzhagalov, I. and He, Y. W. 2005. An essential function for the calcium-promoted Ras inactivator in Fc gamma receptor-mediated phagocytosis. *Nat. Immunol.* **6**, 911-919.
228. Zhang, R., He, X., Liu, W., Lu, M., Hsieh, J. T. and Min, W. 2003. AIP1 mediates TNF-alpha-induced ASK1 activation by facilitating dissociation of ASK1 from its inhibitor 14-3-3. *J. Clin. Invest.* **111**, 1933-1943.
229. Zhang, X. F., Settleman, J., Kyriakis, J. M., Takeuchi-Suzuki, E., Elledge, S. J., Marshall, M. S., Bruder, J. T., Rapp, U. R. and Avruch, J. 1993. Normal and oncogenic p21ras proteins bind to the amino-terminal regulatory domain of c-Raf-1. *Nature* **364**, 308-318.

초록 : Ras GTPase 및 Ras GTPase activating protein과 사람의 질병

장종수*

(대전대학교 생명화학부)

Ras superfamily에 속하는 monomeric small GTPase는 현재까지 170여 종이 알려져 있으며 이들은 세포 신호 전달에 있어서 분자 스위치(molecular switch)로 작용하고 있다. Ras GTPase는 guanosine diphosphate (GDP)와 결합하여 불활성화 되거나 혹은 guanosine triphosphate (GTP)와 결합하여 활성화되는 guanosine nucleotide 결합단백질로서 세포내의 수많은 생리작용을 조절하고 있다. 즉, 쉬고 있던 불활성화 상태의 Ras-GDP는 외부 신호에 반응하여 활성화 된 guanine nucleotide exchange factor (GEF)에 의하여 활성형인 Ras-GTP상태로 전환되어 그 하류로 신호를 전달하는 효과기로 작용하게 된다. 신호전달을 마친 Ras-GTP는 다시 불활성형인 Ras-GDP로 전환되어야 하는데 Ras 자체의 GTPase 활성이 미약하여 RasGTPase activating protein (RasGAP)의 도움을 받아야만 한다. 이와 같이 Ras GTPase는 GEF와 GAP의 활성으로 세포 안의 스위치를 켜고 끄게 된다. 현재까지 알려진 인간 암(cancer)의 30% 이상이 돌연변이를 포함하는 Ras switch의 비정상적인 작동에 기인한다는 점이 밝혀져 있으므로 Ras GTPase의 구조와 생리적 기능에 대한 최근의 연구결과들을 요약하였다. 나아가 GTPase activating protein으로서의 기능을 상실한 RasGAP분자의 돌연변이는 세포 안의 Ras 스위치를 계속 켜 두는 상태인 Ras-GTP 상태를 유발함으로써 종국에는 암의 발생을 촉발하게 된다. 이에, 본고에서는 최근에 와서 tumor suppressor로서 알려지면서 암의 치료 표적단백질로 떠오르게 된 RasGAP의 인체생리학적 기능을 고찰하였다. 인간 게놈 안에는 RASA1, NF1, GAP1 family 및 SynGAP family 등에 속하는 14종의 RasGAP 분자들이 존재하는데 이들 GAP분자들의 이상과 인간 질병의 연관성에 대한 최근의 연구결과들에 대해 고찰하였다.