

## RhoGTP 酶活化蛋白在上皮细胞间质转化中作用的研究进展

徐倩, 段华\*, 甘露, 刘麒薇

首都医科大学附属北京妇产医院 妇科微创中心, 北京 100006

**摘要:** 上皮细胞间质转化(EMT)是指上皮细胞在形态上发生向间(充)质细胞表型的转变,并获得迁移能力,其在肿瘤细胞侵袭及纤维化疾病的形成中起着重要作用。RhoGTP 酶活化蛋白(RhoGAP)可以通过参与调控细胞表面受体同肌动蛋白细胞骨架的信号传导,影响 EMT 相关的肿瘤转移及组织纤维化转归,为后续寻找抗肿瘤及抗纤维化的治疗靶点提供分子诊疗思路。

**关键词:** RhoGTP 酶活化蛋白;上皮细胞间质转化;肌动蛋白细胞骨架;肿瘤转移;纤维化疾病

中图分类号: R34 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.02.301

### Research progress of RhoGTPase activating protein in epithelial-mesenchymal transition

XU Qian, DUAN Hua\*, GAN Lu, LIU Qiwei

Department of Gynecology Minimally Invasive Center, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital,  
Capital Medical University, Beijing 100006, China

**Abstract:** Epithelial-mesenchymal transition (EMT) is a process by which epithelial cells undergo morphological changes to gain a mesenchymal cell phenotype and migratory properties. As a class of negative regulators of RhoGTPases, RhoGTPase activating proteins (RhoGAP) can bridge between cell surface receptors and cellular actin cytoskeleton during EMT procedure, which may influence cancer cell transition and outcome of fibrotic diseases and may help search for anti-tumor and anti-fibrotic managements.

**Key words:** RhoGTPase activating protein; epithelial-mesenchymal transition; actin cytoskeleton; metastasis; fibrotic diseases

上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是指上皮细胞在形态上发生向间(充)质细胞表型的转变,并获得迁移能力。在此过程中,极化的上皮细胞经历多种生化改变,表现出间质细胞表型,细胞迁移能力、抗凋亡能力及产生细胞外基质成分的能力增强<sup>[1]</sup>。近年来, RhoGTP 酶活化蛋

白(RhoGTPase activating protein, RhoGAP)对 EMT 过程中细胞表型转变及细胞迁移能力的调控越来越受到研究者的重视<sup>[2]</sup>。作为 Rho 家族小 GTP 酶的负向调节因子, RhoGAP 可以参与调控细胞表面受体同肌动蛋白细胞骨架的信号传导,从而影响 EMT 相关的肿瘤细胞转移及纤维化疾病的转归,成为抗

收稿日期: 2021-07-28 修回日期: 2022-01-07

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金(81801403);首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项(FCYY201823)

\* 通信作者(corresponding author): duanhua@ccmu.edu.cn

肿瘤及抗纤维化的潜在治疗靶点。本文就 RhoGAP 在 EMT 过程中的调节作用及相关机制的研究现状进行综述。

## 1 EMT 与 RhoGTP 酶的关系

EMT 主要包括 3 种类型:胚胎发育及器官发生相关 EMT、组织再生及纤维化相关 EMT、癌侵袭及转移相关 EMT<sup>[1]</sup>。上皮细胞在胚胎发育过程中、受到炎症刺激或致癌因素刺激时,都可能发生 EMT 过程,分别转变为间充质细胞、成纤维细胞及具有转移特性的肿瘤细胞<sup>[3]</sup>。在发生 EMT 的上皮细胞中,细胞骨架改变,上皮细胞标志物 E-钙黏素及  $\gamma$ -连环蛋白表达降低,同时,间质细胞标志物波形蛋白、N-钙黏素及纤连蛋白增多,基质金属蛋白酶类物质增多<sup>[4]</sup>。RhoGTP 酶可以调节很多细胞的基础功能过程,包括细胞黏附、细胞迁移、囊泡转运及细胞分化<sup>[5]</sup>。其家族关键成员包括 Rho、Rac 和 Cdc42。Rho 可以对肌动蛋白应力纤维进行重新装配,并刺激细胞内肌动蛋白-肌球蛋白收缩;Rac 可以诱导肌动蛋白表面突起即板状伪足的装配;Cdc42 促进富含肌动蛋白的指状延伸即丝状伪足形成,并且调整细胞的非对称性。

在多种转移性癌细胞系中,肌动蛋白细胞骨架的解聚可以影响细胞大小,并提高细胞 E-钙黏素的表达水平,表明肌动蛋白重构是发生 EMT 的上游调控因子<sup>[8]</sup>。因此,RhoGTP 酶是胞内信号传导以及肌动蛋白细胞骨架调控中的重要分子开关,是 EMT 过程中的重要调节靶点<sup>[6]</sup>。

## 2 RhoGAP 对 EMT 的调控作用

RhoGAP 作为负向调节因子加速 RhoGTP 酶的水解,促进内源性 GTP 酶活化,使其更易于与 GTP 分离并结合 GDP<sup>[7]</sup>,从而使 RhoGTP 酶由活性型-GTP 限制型转变为失活型-GDP 限制型。RhoGAP 蛋白分子具有一个指状结构保守结构域,其带正电荷精氨酸可以进入 GTP 酶的催化基团,通过中和 GTP $\gamma$ -磷酸盐的负电荷发挥作用<sup>[8]</sup>。

RhoGAP 失活足以引起 Rho 通路超活化,促进 Rho 介导的细胞改变进程,RhoGAP 对 RhoGTP 酶活性的调节是此过程中的重要生理学机制<sup>[9]</sup>。RhoGAP 在很多转移性癌类型中表达量下降,提示 RhoGAP 可能在癌侵袭及转移相关 EMT 中发挥调

控作用。RhoGAP 通过 RhoGTP 酶影响细胞内多条信号通路传导,调节细胞连接及肌动蛋白细胞骨架的各种成分,改变上皮细胞极性的稳定性,调控 EMT 过程,从而影响疾病转归。

人类 RhoGAP 分子的数量远远超过了其细胞内底物 RhoGTP 酶的种类,过量 RhoGAP 分子的存在提示 RhoGAP 分子在调节 RhoGTP 酶时具有特异性,这种特异性与 RhoGTP 酶催化基团外的氨基酸残基种类有关。如前所述,细胞中的肌动蛋白重构在 EMT 中发挥重要作用,其主要以 3 种形式存在:1)板状伪足,由相互交叉结合的肌动蛋白微丝形成网状结构组成;2)丝状伪足,由平行的肌动蛋白微丝形成指状结构组成,这是迁移细胞前缘的两种突出结构;3)肌动-肌球蛋白微丝束,多见于纤维母细胞,以应力纤维和弧状排列形式插入黏着斑复合物。RhoGAP 即通过调节这些肌动蛋白组分进而参与 EMT 中的细胞表型转变及细胞迁移。以下对近年来研究较多的 EMT 相关 RhoGAP 进行综述。

### 2.1 肝癌缺失蛋白-1 (deleted in liver cancer-1, DLC1) 与肿瘤转移

DLC 基因 1 (DLC1) 定位于人类染色体 8p21.3-22,也叫做 STARD12/ARHGAP7,其表达产物由 1 091 个氨基酸组成。其结构主要包括不育基序区域、RhoGAP 和 START(steroidogenic acute regulatory protein-related lipid transfer, START) 3 个结构域。DLC 蛋白家族主要通过负性调控 Rho 蛋白及其效应因子和调控黏着斑蛋白去磷酸化而发挥其生物学功能。DLC1 起初被作为肝细胞癌的肿瘤抑制因子,后续研究发现其在很多人类肿瘤中都有缺失,包括乳腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠癌及胰腺癌。

DLC1 可以通过抑制 TGF- $\beta$ 1 通路传导从而调控 CD105 的表达,抑制非小细胞肺癌细胞的 EMT 转移过程,发挥抑癌作用<sup>[10]</sup>。高转移性的结直肠癌细胞外泌体 miR-106b-3p 与低转移性癌细胞共培养,其可以通过下调 DLC1 的表达,促进癌细胞上皮间质转化及转移、侵袭过程,说明 DLC1 能够通过调控 EMT 过程,发挥抑癌作用<sup>[11]</sup>。DLC1 蛋白可以通过作用于 EGFR/AKT/NF-KappaB 通路上调 E-钙黏素的表达,阻断鼻咽癌细胞的 EMT 过程,从而影响癌细胞转移<sup>[12]</sup>。表皮生长因子 (EGF) 可以激活 DLC1 的 GAP 活性,经过磷酸化及去磷酸化作用,最

终形成 MEK/ERK-黏着斑激酶-DLC1-蛋白磷酸酶 (PP2A) 互作复合体,为细胞播散及细胞运动的时空调控提供新的检查点<sup>[13]</sup>。在转移性前列腺癌中, DLC1 可以通过其 RhoGAP 作用机制提高 E-钙黏素的表达水平,从而加强细胞集聚。以上研究均表明, DLC1 可以通过负性调节 Rho 通路,改变肌动蛋白细胞骨架动力学,抑制细胞的 EMT 过程,提示其可能成为转移性癌的治疗靶点。

## 2.2 p190RhoGAP 对 RhoGTP 酶的调节

p190RhoGAP 家族蛋白是 RhoGAP 家族中研究较为广泛的一类 GTP 酶活化蛋白,可以被非受体蛋白酪氨酸激酶 Src 介导的酪氨酸磷酸化激活。p190RhoGAP 家族蛋白包括两个成员:p190RhoGAP-A (p190-A) 和 p190RhoGAP-B (p190-B),也分别叫做 ArhGAP35、ArhGAP5,其基因分别定位于人类染色体 19q13.3 和 14q12。作为 RhoGAP 家族重要成员之一,p190RhoGAP 可以调节 RhoGTP 酶分子 RhoA、Rac1 以及 Cdc42 的活性状态,从而参与细胞骨架重构、细胞黏附、细胞极性维持、细胞增殖分裂及细胞迁移等过程,而这些过程也与肿瘤细胞的侵袭和转移有明显的相关性<sup>[14]</sup>。p190-A 主要由 3 个区域组成:N 端 GTP 结合区域、中部多个蛋白-蛋白互作区域以及 C 端 GAP 区域,并倾向于表现 RhoA 特异性结合。p190-A 主要调节细胞迁移及多种细胞的肿瘤生成。p190-B 主要在胚胎生成及发育过程中发挥作用,此外,p190-B 对血管生成有重要的调节作用,且可调控 MMPs 的活性,促进细胞外基质的降解。

p190A 可以逆转恶性肿瘤细胞的上皮间质转化过程,上调 E-钙黏素的表达,通过调控 Hippo 通路,提高细胞接触抑制,从而抑制肿瘤细胞,发挥抑癌作用<sup>[15-16]</sup>。结直肠癌细胞系中,上调 p190-B 可以抑制 RhoA 蛋白的活性,改变 E-钙黏素、N-钙黏素及波形蛋白的表达水平,进一步调控癌细胞转移<sup>[17]</sup>。叶酸可以增强 cSrc 和 p190RhoGAP 活性,降低 RhoA 活性,但 ROCK 抑制剂、cSrc 抑制剂或 p190RhoGAP 沉默技术均可以逆转这种改变,提示叶酸可以通过叶酸受体/cSrc/p190RhoGAP/RhoA/ROCK 信号通路抑制内皮细胞迁移。

## 2.3 肌球蛋白 IX (myosin IX) 负性调节 Rho 蛋白活性

人类表达两种 myosin IX 基因:myosin-IX a

(Myo9a) 和 myosin-IX b (Myo9b)。与其他肌球蛋白不同的是,myosin IX 的尾部有一个 RhoGAP 区域,负性调节 RhoGTP 酶活性,其特异性针对 Rho 调节,而非 Rac1 或 Cdc42。Myo9a 常见表达于成年人的睾丸及脑部;Myo9b 则主要在免疫系统表达,在宿主防御功能中参与细胞骨架形态快速变化及能动性变化<sup>[18]</sup>。

细胞迁移需要细胞极化与收缩,并依赖于肌动蛋白的重构与动力学改变。Myo9b 蛋白可以负性调节 Rho 蛋白的活性,白细胞中 Myo9b 蛋白的缺失可导致 Rho 活性增强,影响白细胞正常形态的维持,并影响白细胞的正常迁移能力<sup>[19]</sup>。局部加入 Myo9b、Myo9b 启动因子及 GAP 激活因子可以促进白细胞形态的恢复,并增强细胞的正常迁移能力,提示 Myo9b 可以通过影响局部 Rho 的活性而影响细胞运动能力。抑制 Myo9b 在破骨细胞中表达会导致细胞错位分布,酪氨酸激酶 Src 活性受到抑制,导致肌动蛋白细胞骨架重排,微管蛋白乙酰化缺失,影响微管的稳定性,提示 Myo9b 具有 RhoGAP 活性,可以作为肌动蛋白细胞骨架动力学改变的信号分子,进一步影响下游 EMT 过程。人类支气管上皮细胞的群体迁移时,使用 RNA 干扰技术抑制细胞内的 Myo9a 表达,发现细胞肌动蛋白细胞骨架发生重组,细胞间的黏附被破坏,新的细胞黏附结构无法建立,导致细胞分散,说明 Myo9a 对于细胞-细胞间黏附的建立及确保细胞群的群体迁移是必要的。缺乏 Myo9a 的细胞无法形成初始细胞连接,表型分散,常可导致创伤愈合受阻。在细胞水平上敲减 Myo9a 基因可导致细胞紧密连接闭合蛋白缺失,上皮细胞标志物 E-钙黏素及  $\beta$ -连环蛋白的细胞局限定位遭到破坏,促进细胞的上皮表型改变。

## 2.4 多聚腺苷酸二磷酸核糖水解酶-1 (poly ADP-ribose glycohydrolase, PARG1) 对细胞生物学功能的影响

PARG1 是由 ARHGAP29 基因编码一种 GTP 酶活化蛋白,其基因定位于人类染色体 1p22.1,具有 RhoA 的 GAP 结构域,与 RhoA 具有很强的亲和力。

本课题组研究发现,上调小鼠子宫内膜细胞中 ArhGAP29 的表达,RhoA/ROCK1 表达下降,并伴随间质细胞标志物表达降低,细胞纤维化程度改善,提示 ArhGAP29 可能参与了子宫内膜细胞的 EMT 纤

维化过程<sup>[20]</sup>。ArhGAP29 可以与 Rasip1 结合,影响 Rap1(Ras 相关蛋白 1) 诱导的细胞播散<sup>[9]</sup>。Rap1 是原癌基因 Ras 超家族成员之一,具有广泛的细胞生物学功能,可以调节细胞黏附、细胞-细胞外基质黏附以及肌动蛋白的重排,参与 EMT 的发展<sup>[21]</sup>。Rap1 活化后,诱导 Rasip1 以及 Radil-ArhGAP29 复合物向细胞膜移动,从而形成 Rap1-Rasip1-Radil-ArhGAP29 复合物,通过这种蛋白移位以及多聚体的形成,抑制 Rho 信号通路,促进应力纤维形成,增强内皮细胞的屏障功能,改变细胞骨架结构。细胞张力的维持对于增强细胞屏障功能同样重要,环形肌动蛋白束需要 AF6、Cdc42 及 Cdc42GEFs 的协同作用,与 Rap1-Rasip1-Radil-ArhGAP29 复合物共同发挥维持细胞骨架稳定的作用。

## 2.5 其他

FilGAP (ArhGAP24) 是可以与细丝蛋白 A 结合的 RhoGAP,其基因定位于人类染色体 4q22.1,缺乏 FilGAP 的细胞迁移能力增强,反之则细胞极性增加,迁移能力降低,表明 FilGAP 抑制细胞能动性,增加细胞收缩及细胞极性。Rho 家族小 GTP 酶对于上皮细胞的细胞黏着结合带形成非常必要。ARHGAP24 可以通过 STAT6-WWP2-p27 信号通路抑制肺癌细胞增殖及细胞周期,并诱导细胞凋亡;相反,抑制 ARHGAP24 可以通过活化  $\beta$ -连环素的表达促进肺癌细胞的迁移和侵袭<sup>[22]</sup>。HOX 反义基因 RNA 髓系 1 蛋白(HOTAIRM1)可以通过调控 miR-106a-5p,促进 ARHGAP24 的表达,进一步抑制卵巢癌细胞的增殖和迁移<sup>[23]</sup>。亦有研究发现,FilGAP 可以促进 Madin-Darby canine kidney (MDCK) 细胞间黏着结合带的形成。RNA 沉默技术下调 FilGAP 表达后,可以促进 MDCK 细胞经肝细胞生长因子刺激后的播散和迁移。相反,过表达 FilGAP 会抑制细胞播散及迁移。

Cdc42 GTP 酶活化蛋白(CdGAP/ArhGAP31)是富含丝氨酸及脯氨酸的 GTP 酶活化蛋白,可特异性

激活 Cdc42 和 Rac。其基因定位于人类染色体 13q13.33,CdGAP 蛋白充满带电荷的氨基酸及丝氨酸残基,并且具有 PKC 磷酸化区域和 SH3 结合位点。将 CdGAP 经显微镜注射到血清饥饿培养的纤维母细胞中,其可以抑制血小板源性生长因子诱导的板状伪足形成及缓激肽诱导的丝状伪足的生成,影响肌动蛋白细胞骨架重构,这些伪足的形成均需要经 Cdc42 及 Rac 介导。

Rich1 (ArhGAP17)属于 Cdc42 及 Rac1 特异性 RhoGAP,其基因定位于人类染色体 16p12.1。Rich1 可以通过调控内皮细胞 CDC42/RAC1-PAK1-ERK1/2 信号通路和调整纤维肌动蛋白动力学特征来影响细胞周期、细胞增殖及黏着斑形成。Rich1 对于细胞间紧密连接的维持非常重要,其可以结合细胞骨架蛋白 Amot,通过细胞间紧密连接与胞内蛋白的沟通来维持细胞连接的完整性,减少细胞迁移的发生。

## 3 问题与展望

如何抑制肿瘤细胞的转移扩散及逆转组织纤维化病变是目前较为棘手的临床难题。EMT 在肿瘤细胞侵袭及纤维化疾病的形成中起重要作用,很多研究者试图通过调整 EMT 过程中肌动蛋白细胞骨架结构及细胞连接来改善疾病预后。RhoGAP 作为 RhoGTP 酶的重要调节因子,其对细胞骨架及细胞迁移、侵袭的影响已在多种疾病细胞系中得到证实<sup>[24]</sup>。但很多 EMT 及 RhoGAP 研究数据仅停留在体外细胞培养阶段,缺乏体内系统的评估。因此,EMT 靶点药物数据多为初步探究阶段,需要更多的试验研究来验证 RhoGAP 对 EMT 的影响及作用机制。相信随着研究的不断深入,RhoGAP 有望成为 EMT 的治疗靶点,通过调节肌动蛋白细胞骨架重构及改变细胞迁移能力,逆转或减轻 EMT 病理过程,从而干预肿瘤侵袭与转移,阻断纤维化疾病的发展。

## 参考文献:

[1] Dalla PE, Forciniti S, Palmieri M, *et al.* Secreted molecules inducing epithelial-to-mesenchymal transition in

cancer development[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 78: 62-72.

- [2] Kolb K, Hellinger J, Kansy M, *et al.* Influence of ARHGAP29 on the invasion of mesenchymal-transformed breast cancer cells [J]. *Cells*, 2020, 9. doi: 10.3390/cells9122616.
- [3] Correll KA, Edeen KE, Zemans RL, *et al.* Transitional human alveolar type II epithelial cells suppress extracellular matrix and growth factor gene expression in lung fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 317:L283-L294.
- [4] 吴娜,王东,李京敏,等. 羟基红花黄色素 A 抑制人肝癌细胞系 Huh7 发生上皮-间质转化[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41:1423-1427.
- [5] Aspenstrom P. The intrinsic GDP/GTP exchange activities of Cdc42 and Rac1 are critical determinants for their specific effects on mobilization of the actin filament system [J]. *Cells*, 2019, 8. doi: 10.3390/cells8070759.
- [6] Svensmark JH, Brakebusch C. Rho GTPases in cancer: friend or foe? [J]. *Oncogene*, 2019, 38:7447-7456.
- [7] Lawson CD, Ridley AJ. Rho GTPase signaling complexes in cell migration and invasion[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217:447-457.
- [8] Bageci H, Sriskandarajah N, Robert A, *et al.* Mapping the proximity interaction network of the Rho-family GTPases reveals signalling pathways and regulatory mechanisms [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22:120-134.
- [9] Pannekoek WJ, Vliem MJ, Bos JL. Multiple Rap1 effectors control Epac1-mediated tightening of endothelial junctions[J]. *Small GTPases*, 2020, 11:346-353.
- [10] Zhang K, Na T, Ge F, *et al.* DLC-1 tumor suppressor regulates CD105 expression on human non-small cell lung carcinoma cells through inhibiting TGF-beta1 signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 386:111732. doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111732.
- [11] Liu H, Liu Y, Sun P, *et al.* Colorectal cancer-derived exosomal miR-106b-3p promotes metastasis by down-regulating DLC-1 expression[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134:419-434.
- [12] Huang W, Liu J, Feng X, *et al.* DLC-1 induces mitochondrial apoptosis and epithelial mesenchymal transition arrest in nasopharyngeal carcinoma by targeting EGFR/Akt/NF-kappaB pathway[J]. *Med Oncol*, 2015, 32:115. doi: 10.1007/s12032-015-0564-4.
- [13] Ravi A, Kaushik S, Ravichandran A, *et al.* Epidermal growth factor activates the Rho GTPase-activating protein (GAP) deleted in liver cancer 1 via focal adhesion kinase and protein phosphatase 2A[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290:4149-4162.
- [14] Bidaud-Meynard A, Biname F, Lagree V, *et al.* Regulation of Rho GTPase activity at the leading edge of migrating cells by p190RhoGAP [J]. *Small GTPases*, 2019, 10:99-110.
- [15] Ouyang H, Luong P, Frodin M, *et al.* p190A RhoGAP induces CDH1 expression and cooperates with E-cadherin to activate LATS kinases and suppress tumor cell growth [J]. *Oncogene*, 2020, 39:5570-5587.
- [16] Frank SR, Kollmann CP, Luong P, *et al.* p190 RhoGAP promotes contact inhibition in epithelial cells by repressing YAP activity[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217:3183-3201.
- [17] Tian T, Chen ZH, Zheng Z, *et al.* Investigation of the role and mechanism of ARHGAP5-mediated colorectal cancer metastasis[J]. *Theranostics*, 2020, 10:5998-6010.
- [18] Hanley PJ, Vollmer V, Bahler M. Class IX myosins: motorized RhoGAP signaling molecules [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1239:381-389.
- [19] Hemkemeyer SA, Vollmer V, Schwarz V, *et al.* Local Myo9b RhoGAP activity regulates cell motility [J]. *J Biol Chem*, 2021, 296:100136. doi: 10.1074/jbc.RA120.013623.
- [20] Qian X, Hua D, Lu G, *et al.* MicroRNA-1291 promotes the endometrial fibrosis by regulating ArhGAP29-RhoA/ROCK1 signaling pathway in a murine model[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16:4501-4510.
- [21] 李天柱,史铁伟,周静,等. 干扰 ELK-3 抑制人肝癌细胞的上皮-间质转换 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37:211-216.
- [22] Wang L, Shen S, Xiao H, *et al.* ARHGAP24 inhibits cell proliferation and cell cycle progression and induces apoptosis of lung cancer via a STAT6-WWP2-p27 axis [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41:711-721.
- [23] Chao H, Zhang M, Hou H, *et al.* HOTAIRM1 suppresses cell proliferation and invasion in ovarian cancer through facilitating ARHGAP24 expression by sponging miR-106a-5p [J]. *Life Sci*, 2020, 243:117296. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117296.
- [24] Brakebusch C. Rho GTPase signaling in health and disease: a complex signaling network [J]. *Cells*, 2021, 10:401. doi: 10.3390/cells10020401.