

综 述

SOS1蛋白病理生理功能研究进展

郝佩琪^{1, #}, 张新宇^{1, #}, 郭慧^{1, 2}, 杨洋¹, 安输¹, 刘莹¹, 郭晓汐¹, 徐天瑞^{1, *}, 郝倩^{1, *}

¹昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南省高校靶点药物筛选与利用重点实验室, 昆明 650500; ²云南省第一人民医院, 昆明理工大学附属医院, 昆明 650032

摘 要: SOS1 (son of sevenless homolog 1) 蛋白是一种在细胞中广泛表达的调控蛋白。作为信号通路中的关键蛋白, SOS1在细胞内许多信号转导通路中起着重要的调控作用, 例如参与调控Ras和Rac信号通路。SOS1的异常表达或突变与临床疾病的发生密切相关。本文对SOS1的功能及其在生理学、病理生理学中的作用的研究进展进行综述。

关键词: SOS1; Ras; Rac; 努南综合征

中图分类号: Q7

Research progress on pathophysiological function of SOS1 protein

HAO Pei-Qi^{1, #}, ZHANG Xin-Yu^{1, #}, GUO Hui^{1, 2}, YANG Yang¹, AN Shu¹, LIU Ying¹, GUO Xiao-Xi¹, XU Tian-Rui^{1, *}, HAO Qian^{1, *}

¹Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, University Based Provincial Key Laboratory of Screening and Utilization of Targeted Drugs, Kunming 650500, China; ²The First People's Hospital of Yunnan Province, the Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China

Abstract: Son of sevenless homolog 1 (SOS1) protein is a ubiquitously expressed adapter. As a key protein in intracellular signaling, SOS1 plays an important role in many signal transduction pathways, such as Ras and Rac signaling pathways. The abnormal expression or mutation of SOS1 is closely related to clinical diseases. In this article, we review research progress on SOS1 functions and its roles in physiology and pathophysiology.

Key words: SOS1; Ras; Rac; Noonan syndrome

1992年, Bonfini 等在对果蝇眼睛的研究中首先发现了 SOS (son of sevenless) 蛋白^[1]。SOS 蛋白是编码鸟苷释放蛋白的 *SOS* 基因的产物。现已证明 SOS 在 sevenless 受体信号转导通路中发挥关键作用^[2]。SOS 在果蝇、线虫、鼠和人类的生长发育中均发挥重要作用^[3]。SOS1 (son of sevenless homolog 1) 是 Ras 和 Rac 的鸟嘌呤核苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF), 可通过调节 G 蛋白的鸟苷二磷酸 (guanosine diphosphate, GDP)/ 鸟苷

三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 交换, 在 Ras 及 Rac 信号通路中发挥重要的作用。SOS1 基因突变和表达异常与一些遗传性疾病和癌症的发生密切相关。因此, SOS1 蛋白可能是相关疾病的治疗潜在的新靶点。本文对 SOS1 功能及其在生理学、病理生理学中作用的研究进展作一综述。

1 SOS蛋白的结构

人类有两种 SOS 同源体——hSOS1 和 hSOS2,

Received 2018-01-25 Accepted 2018-04-24

[#]These authors contributed equally to this review.

^{*}Corresponding authors. HAO Qian: Tel: +86-871-65911300; E-mail: haoqian26@126.com. XU Tian-Rui: Tel: +86-871-65911300; E-mail: tianruixu@kmust.edu.cn

在人类基因组中分别位于 2p22→p16 和 14q21→q22。hSOS1 蛋白大小为 150 kDa, 由 1 300 个氨基酸残基组成^[4]。尽管 SOS1 和 SOS2 在结构和序列上高度相似, 但它们各自的生物功能存在一定差异。研究表明, SOS1 在果蝇、鼠及人类中均有表达, hSOS1 和果蝇 SOS 的氨基酸序列有 30% 的同源性, hSOS1 和鼠 SOS1 有 65% 的同源性, hSOS1 和 hSOS2 有 70% 的同源性^[4,5](图 1)。

hSOS1 的 C 端含有一个富含脯氨酸的结构域 (PxxP), 该结构域可与 Ras 通路中的生长因子受体结合蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, Grb2)、Rac 通路中的 E3B1 等蛋白的 SH3 (Src homology 3) 结构域相互作用^[6]。Ras-GTP 是一种更有效的 SOS 变构激活剂, 单分子测序结果表明 Ras-GTP 可与 SOS1 的变构结合位点结合, 导致 SOS1 结构发生变化, 使得 SOS1 的 PxxP 结构域不能与 Grb2 结合产生活性, 从而发挥抑制作用^[7]。SOS1 的中心部分有两个结构域: Ras 互换结构域 (Ras exchange motif, REM) 和细胞分裂周期 25 结构域 (cell division cycle 25, CDC25)。CDC25 在酵母中激活 Ras, 并促进 Ras 蛋白中核苷酸的交换^[8]。REM 结构域包含一个能结合 Ras-GTP 并导致 CDC25 结构域变构激活的位点, 而 SOS1 可引起 Ras-GTP 发生转换^[8]。目前 Rojas 等已在努南综合征 (Noonan syndrome, NS) 患者中发现 SOS1 蛋白位于 REM 结构域的 F623I、P655L、Y702H 等突变, 以及 CDC25 结构域的 E846K 和 S1000N 突变^[9]。SOS1 的 N 端含两

个串联组蛋白的折叠, 即 Db1 同源结构域 (Db1 homology, DH) 及普列克底物蛋白同源结构域 (pleckstrin homology, PH)。这两个组蛋白折叠有两个作用: 与 PH 结构域结合抑制 Rac1 的交换激活, 其次是与细胞膜相互作用^[10]。DH 结构域被催化后可激活 Rac, Rac 通过与肌动蛋白丝的结合调节细胞形态及细胞骨架, PH 结构域能调控 DH 结构域^[8], 但是相关的机制尚不明确, 另外, DH 和 PH 结构域通过阻断 Ras 变构来抑制 Ras 的激活^[8]。DH 结构域的 T266K、M269R 等突变, 及 PH 结构域的 D309Y、Y337C、W432R 等突变在 NS 患者中也有报道^[9]。

2 SOS1参与不同信号通路的调控

2.1 SOS1调控Ras信号通路

Ras 的激活在细胞生长分化中发挥着重要的作用。Ras 激活能进一步引起 Raf- 有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)- 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated protein kinase, ERK) 信号通路的激活, 进而对细胞的增殖、转化及迁移有决定性作用。该信号通路的过度激活可引起癌症的发生^[11]。

受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 可引起 Ras 和 MAPK 信号通路的激活。RTKs 在未与信号分子结合时以单体形式存在, 没有活性; 一旦信号分子与受体细胞外结构域结合, 两个单体受体分子在膜上形成二聚体, 两个受体细胞内结构域

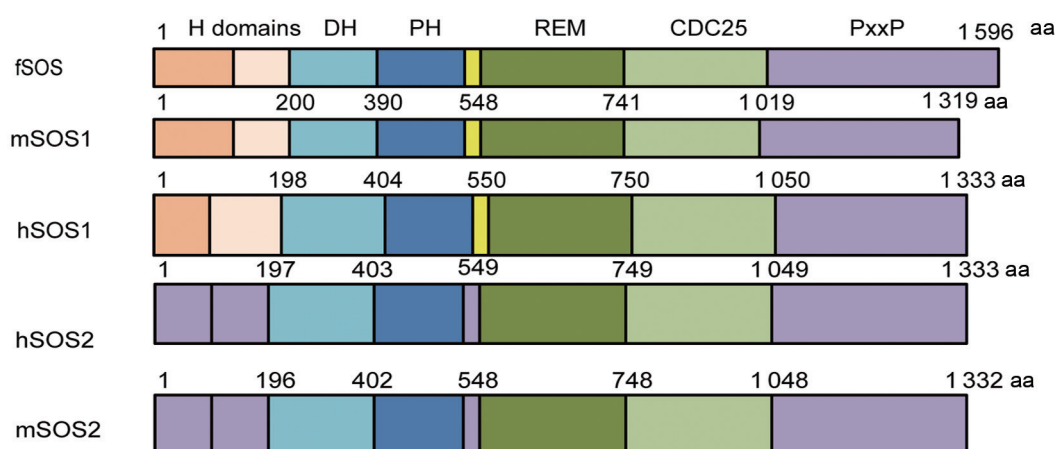


图 1. SOS结构域组成

Fig. 1. Organization of SOS domains. Domain structures of SOS1 orthologs from fruit fly (fSOS), mouse (mSOS1, mSOS2) and human (hSOS1, hSOS2). The numbers above the SOS proteins correspond to amino-acid residues in the primary structure. DH, Db1 homology; PH, pleckstrin homology; REM, Ras exchange motif; CDC25, cell division cycle 25. This figure is modified from reference^[8].

尾部相互接触,使其蛋白激酶的功能激活,从而使尾部的酪氨酸残基发生磷酸化。除了 RTKs 外, B 细胞、T 细胞、单核细胞集落刺激因子受体也能通过 SOS1 激活 Ras。Grb2 是含有一个位于中央的 SH2 结构域和两个位于两端的 SH3 结构域的 25 kDa 蛋白,能直接与 RTKs 相互作用,或通过接头蛋白中间体(成纤维细胞生长因子受体信号肽的 FRS2,或者胰岛素受体信号肽的 IRS)间接发生作用。Grb2 与 SOS1 相结合形成复合物后可将 SOS1 带至细胞膜 Ras 蛋白附近。SOS1 可通过催化交换将 GDP 转化为 GTP, GTP 通过 Ras 发生水解,然后激活 Raf 激酶等下游信号,引起相应的一系列生物学效应(图 2A)^[12, 13]。研究表明, SOS1 的两个结构域(CDC25 和 REM)可与 Ras 相互作用。该信号通路的激活受 SOS1 靶向作用反馈机制调控^[14]。MAPK 激活引起 SOS1 的 C 端结构域的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,该过程可改变其与 Grb2 的结合,并抑制 SOS1 的功能^[15]。Grb2 的拮抗剂(p27 KIP1, SPROUTY 1-4)可阻止其与 SOS1 的结合。Huang 等通过对细胞膜上 LAT (linker for activation of T-cell)-Grb2-SOS 聚合物的迁移情况进行分子追踪,发现该聚合物具有松散缠绕的动力学结构^[16, 17]。SOS1 的多个结合域的协调功能决定了其正反馈作用, SOS1 的 CDC25 结构域上 EGF 活性促进 Ras-GTP 的结合,而 REM 结构域将会抑制 SOS1 对 Ras 的激活,如果该结构域遭到破坏,可能会引起 Ras 的持续激活。这种反馈系统有利于防止 Ras 自身的错

误激活和低于临界水平小信号的放大,起到监管作用,这对 Ras 调控的信号通路是至关重要的^[18]。

2.2 SOS1调控Rac信号通路

Rac 蛋白属于 RHO 家族成员之一,激活的 Rac 也与 GTP 结合,其在肌动蛋白细胞骨架的重组中发挥着重要的作用。此外, Rac 通过支架蛋白 POSH 的募集反应激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK),相应地可激活 MAPK 激酶(MAP kinase kinase, MEK) 4, 7, 及 MAPK 信号通路。JNK 也参与细胞的增殖、生存、分化及凋亡过程的信号转导^[19, 20]。因此, Rac 与 Ras 具有部分相似的功能。

SOS1 是一个 Rac 核苷酸交换因子,参与肌动蛋白细胞骨架的重组、细胞侵袭及迁移。Rac 信号通路中与 SOS1 结合的配体不同于 Ras 通路。随着 Rac 的激活, SOS1 与细胞质中 EPS8-E3B1 蛋白结合。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号通路的底物 8 (EPS8)为 EGFR 激酶底物,其中含 3 个主要的结构域: N 端磷酸酪氨酸结合结构域、位于中央的 SH3 结构域和 C 端的“效应器区域”结构域。效应器结构域能使 EPS8 在细胞中定位,进而引起 Rac 的激活。EPS8-SH3 结构域与 E3B1 的 PxxP 结构域结合,其 SH3 结构域与 SOS1 的 PxxP 结构域结合。EPS8-E3B1-SOS1 复合物通过 EPS8 连接肌动蛋白丝,引起 GTP 的转换,激活 Rac,随后 JNK 和 MAPK 通路的激活使肌动蛋白发生骨架重组(图 2B)。SOS1 可通过趋化因子调控

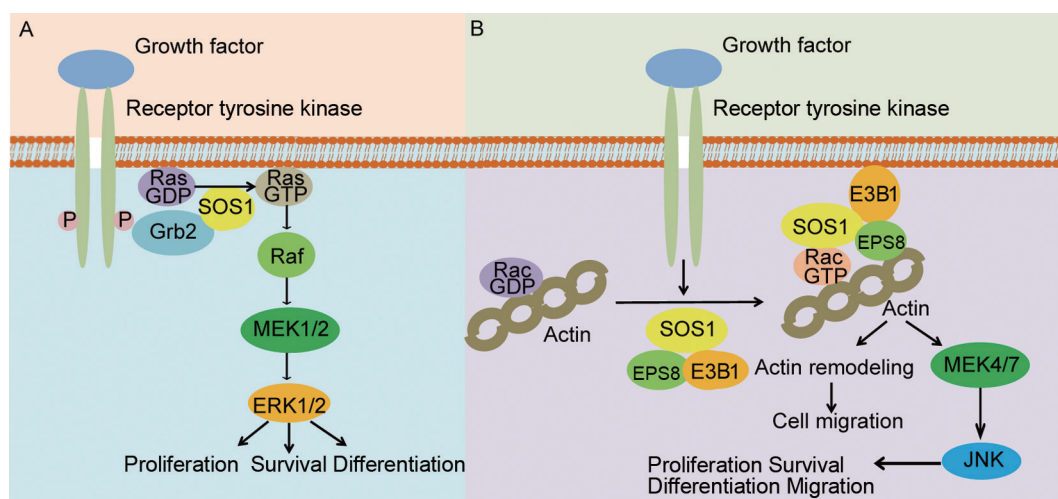


图 2. SOS1调控Ras及Rac信号通路

Fig. 2. SOS1 regulates Ras and Rac signaling pathways. A: The Ras signaling pathway. B: The Rac signaling pathway. This figure is modified from reference^[18].

JAK 依赖的 LFA-1 的激活^[21]。一些已知的调节细胞骨架和迁移的膜受体通过 SOS1 调节 Rac, 如通过磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路破坏 PH-DH 相互作用, 打开 Rac 结构域^[22, 23]。E3B1 与 SOS1 结合后就与 Grb2 一样成为一个限制因子。fp66SHC 蛋白可特异性激活 Rac, 减少 SOS1-Grb2 复合物的形成, 增加 SOS1-EPS8-E3B1 复合物的形成^[24]。Ras 信号通路已被详细阐明, 但 SOS1 调控 Rac 信号通路的具体机制还有待进一步研究。

3 SOS1与遗传性疾病

3.1 SOS1与NS

NS 是一种常染色体显性遗传病, 其发病机制与 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路的异常相关^[25]。NS 患者表现为脑部畸形, 毛发皱缩、身材矮小、骨骼异常及心脏缺陷, 并可能具有肺动脉狭窄、肥大心肌症、胸部畸形、智力延迟及泌尿生殖系统异常。该病的发病率为 1/1 000~1/2 500^[26, 27]。学者们在 NS 患者中已发现 *PTPN11*、*KRAS*、*RAF1* 基因的突变, 其中 *PTPN11* 的突变研究最为深入, 其 T468M 突变可导致 Ras/MAPK 通路的激活, 并与白血病、骨髓增殖紊乱和固体瘤的发生有关^[28]。另外, *RAF1* 的 P261R、G361A 突变在 NS 患者中也被发现^[29, 30]。在约 20% 的 NS 患者中 SOS1 出现突变, 这些突变分布在 SOS1 的 6 个结构域。SOS1 突变的患者表现出卷发和外胚层异常的表型特征。CDC25 结构域中的突变 (E846K 和 S1000N) 可直接增加 SOS1 的 GEF 活性, 诱导 Ras/ERK 通路的超活化。PH 结构域的突变 (D309Y、Y337C、W432R 和 G434R 等) 和 REM 结构域突变 (F623I、P655L 和 Y702H 等) 通过某些尚未阐明的间接机制来影响 Ras/ERK 的激活^[9, 31]。最新研究表明在 3% 的 NS 患者体内存在 SOS2 突变体 (M267K 和 T376S), 但相关机制有待进一步阐明^[32]。

心面皮肤综合征 (cardio-facio-cutaneous syndrome, CFC) 是肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotension system, RAS) 心肌病群的一种, 并且与该病群中 NS 有很多相同的临床特征, 主要表现为智力发育延迟、面部畸形、心脏缺陷及外胚层畸形。绝大多数患儿体内存在 *BRAF* (Q257R、G469E 等)、*MEK1* (Y130C) 及 *MEK2* (F57C 和 K61E) 的突变。目前关于 SOS1 突变体在 CFC 中的报道还较少, 但是 Narumi 等和 Ciara 等的研究证实, 在 CFC 患者体内存在 SOS1

的突变^[33, 34]

3.2 SOS1与1型遗传性齿龈纤维瘤病(hereditary gingival fibromatosis type 1, HGF1)

HGF1 是一种罕见的常染色体显性遗传病。它是一种良性疾病, 表现为非出血性齿龈粘膜层肿大, 其病因与 SOS1 的 PxxP 结构域突变有关。该突变为 *SOS1* 基因第 21 个外显子 (g.126,142–126,143) 插入一个胞嘧啶导致的移码突变, 产生的 SOS1 蛋白缺乏与 Grb2 相互结合的富含脯氨酸结构域^[35]。该突变引起 SOS1 在细胞膜募集, 自发激活 Ras/MAPK 信号通路, 进而导致细胞增殖。在齿龈成纤维细胞中, MAPK 信号通路强烈持久的激活可引起细胞由 G1 到 S 期的转换^[36]。*SOS1* 基因高表达促进细胞增殖, 使细胞密度更高, 附着能力改变, 形成具有板状伪足突起的倾向以及周围基质改变的倾向, 导致胶原合成增加, 这可能是由于 *SOS1* 基因中单个胞嘧啶插入导致 HGF1 感染患者的牙龈中细胞内容物和胶原过量产生而造成的。虽然 *SOS1* 基因突变可导致 HGF1, 但是其过表达在齿龈愈合过程中也是必需的^[37]。

4 SOS1与癌症

SOS1 的过表达可激活 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路, 促进癌细胞的增殖与分化。研究表明含有 SOS1 突变体的 NS 患者可患有胚胎性横纹肌肉瘤、塞尔托利细胞睾丸瘤及皮肤粒状细胞瘤^[38]。Grb2 和 SOS1 在膀胱癌中呈高表达趋势^[39]。在非裔美国人的前列腺癌上皮细胞中 SOS1 的表达显著增加^[40]。SOS1 的 1 196 位酪氨酸残基发生磷酸化能加强 Rac GEF 活性, 并引起慢性粒细胞白血病^[41]。Moeller 等研究表明 p27Kip1 蛋白可抑制 Grb2 和 SOS1 的结合, 并在浸润性癌症中表达减少^[42]。与 SOS1 同源的 SOS2 与疾病的关系尚未有深入报道。目前仅有研究表明 SOS2 参与调控肾的发育和功能^[43]。

5 小结与展望

SOS1 早在 20 世纪 90 年代早期就被确定参与 Ras 信号通路, 并且参与很多肿瘤的致瘤过程^[8]。近期研究表明 SOS1 的基因突变和表达异常与一些遗传性疾病相关。SOS1 的过表达可激活 Ras 信号通路并且增加细胞增殖, 分化等。在临床研究中已经开发了很多作用于 Ras 信号通路中节点蛋白的药物, 但是针对 SOS1 的特定反应药物较少。随着对

GEF 研究的深入, SOS1 在不同信号通路关键节点的作用将更加明确。随着 SOS1 的多态位点及功能研究越来越深入, SOS1 在未来有可能成为治疗 NS、HGF1 等遗传性疾病的新靶点。

* * *

致谢: 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 81460253, 81460417, 81560455, 81760264, 81473342) 和云南省科技厅 — 昆明医科大学应用基础研究联合专项资金 (No. 2017FE468-241) 资助。

参考文献

- Bonfini L, Karlovich CA, Dasgupta C, Banerjee U. The son of sevenless gene product: A putative activator of Ras. *Science* 1992; 255(5044): 603–606.
- Rogge RD, Karlovich CA, Banerjee U. Genetic dissection of a neurodevelopmental pathway: Son of sevenless functions downstream of the sevenless and EGF receptor tyrosine kinases. *Cell* 1991; 64(1): 39–48.
- Liceras-Boillos P, García-Navas R, Ginel-Picardo A, Anta B, Pérez-Andrés M, Lillo C, Gómez C, Jimeno D, Fernández-Medarde A, Baltanás FC. Sos1 disruption impairs cellular proliferation and viability through an increase in mitochondrial oxidative stress in primary MEFs. *Oncogene* 2016; 35(50): 6389–6402.
- Nimnual A, Barsagi D. The two hats of SOS. *Sci STKE* 2002; 2002(145): pe36.
- Chardin P, Mattei MG. Chromosomal localization of two genes encoding human ras exchange factors: SOS1 maps to the 2p22-->p16 region and SOS2 to the 14q21-->q22 region of the human genome. *Cytogenet Cell Genet* 1994; 66(1): 68–69.
- Reif K, Buday L, Downward J, Cantrell DA. SH3 domains of the adapter molecule Grb2 complex with two proteins in T cells: The guanine nucleotide exchange protein Sos and a 75-kDa protein that is a substrate for T cell antigen receptor-activated tyrosine kinases. *J Biol Chem* 1994; 269(19): 14081–14087.
- Lee YK, Lownam ST, Chung JK, Hansen SD, Lam HYM, Alvarez S, Groves JT. Mechanism of SOS PR-domain autoinhibition revealed by single-molecule assays on native protein from lysate. *Nat Commun* 2017; 8:15061–15067.
- Pierre S, Bats AS, Coumoul X. Understanding SOS (Son of Sevenless). *Biochem Pharmacol* 2011; 82(9): 1049–1056.
- Rojas JM, Oliva JL, Santos E. Mammalian son of sevenless Guanine nucleotide exchange factors: old concepts and new perspectives. *Genes Cancer* 2011; 2(3): 298–305.
- Sondermann H, Nagar B, Bar-Sagi D, Kuriyan J. Computational docking and solution x-ray scattering predict a membrane-interacting role for the histone domain of the Ras activator son of sevenless. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(46): 16632–16637.
- Buday L, Downward J. Many faces of Ras activation. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1786(2): 178–187.
- Zhao C, Du G, Skowronek K, Frohman MA, Bar-Sagi D. Phospholipase D2-generated phosphatidic acid couples EGFR stimulation to Ras activation by Sos. *Nat Cell Biol* 2007; 9(6): 706–712.
- Gureasko J, Galush WJ, Boykevisch S, Sondermann H, Barsagi D, Groves JT, Kuriyan J. Membrane-dependent signal integration by the Ras activator Son of sevenless. *Nat Struct Mol Biol* 2008; 15(5): 452–461.
- Corbalan-Garcia S, Margarit SM, Galron D, Yang S, Bar-Sagi D. Regulation of Sos activity by intramolecular interactions. *Mol Cell Biol* 1998; 18(2): 880–886.
- Orton RJ, Sturm OE, Gormand A, Wolch W, Gilbert DR. Computational modelling reveals feedback redundancy within the epidermal growth factor receptor/extracellular-signal regulated kinase signalling pathway. *IET Syst Biol* 2008; 2(4): 173–183.
- Huang W, Chiang HK, Groves JT. Dynamic scaling analysis of molecular motion within the LAT:Grb2:SOS protein network on membranes. *Biophys J* 2017; 113(8): 1807–1813.
- Huang WY, Yan Q, Lin WC, Chung JK, Hansen SD, Christensen SM, Tu HL, Kuriyan J, Groves JT. Phosphotyrosine-mediated LAT assembly on membranes drives kinetic bifurcation in recruitment dynamics of the Ras activator SOS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(29): 8218–8223.
- Nakamura Y, Hibino K, Yanagida T, Sako Y. Switching of the positive feedback for RAS activation by a concerted function of SOS membrane association domains. *Biophys Physicobiol* 2016; 13: 1–11.
- Weston C, Gordon C, Teresa G, Hod E, Ren XD, Prives J. Cooperative regulation by Rac and Rho of agrin-induced acetylcholine receptor clustering in muscle cells. *J Biol Chem* 2003; 278(8): 6450–6455.
- Xu Z, Kukekov NV, Greene LA. POSH acts as a scaffold for a multiprotein complex that mediates JNK activation in apoptosis. *EMBO J* 2003; 22(2): 252–261.
- Toffali L, Montresor A, Mirenda M, Scita G, Laudanna C. SOS1, ARHGEF1, and DOCK2 rho-GEFs mediate JAK-dependent LFA-1 activation by chemokines. *J Immunol* 2016; 198(2): 708–717.

- 22 Fiore PD, Scita G. Eps8 in the midst of GTPases. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34(10): 1178–1183.
- 23 Itoh RE, Kiyokawa E, Aoki K, Nishioka T, Akiyama T, Matsuda M. Phosphorylation and activation of the Rac1 and Cdc42 GEF Asef in A431 cells stimulated by EGF. *J Cell Sci* 2008; 121(16): 2635–2642.
- 24 Khanday FA, Santhanam L, Kasuno K, Yamamori T, Naqvi A, Dericco J, Bugayenko A, Mattagajasingh I, Disanza A, Scita G. Sos-mediated activation of rac1 by p66shc. *J Cell Biol* 2006; 172(6): 817–822.
- 25 Nyström AM, Ekvall S, Berglund E, Björkqvist M, Braathen G, Duchén K, Enell H, Holmberg E, Holmlund U, Olssonengman M. Noonan and cardio-facio-cutaneous syndromes: two clinically and genetically overlapping disorders. *J Med Genet* 2008; 45(8): 500–506.
- 26 Noordam K. Expanding the genetic spectrum of Noonan syndrome. *Horm Res* 2007; 68(Suppl. 5): 24–27.
- 27 van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 4.
- 28 Park SH, Lee SH. Noonan syndrome with multiple lentigines with PTPN11 (T468M) gene mutation accompanied with solitary granular cell tumor. *J Dermatol* 2017; 44(11): e280–e281.
- 29 Ratola A, Silva HM, Guedes A, Mota C, Braga AC, Oliveira D, Alegria A, Carvalho C, Álvares S, Proença E. A novel Noonan syndrome RAF1 mutation: Lethal course in a preterm infant. *Pediatr Rep* 2015; 7(2): 35–37.
- 30 Harms FL, Alawi M, Amor DJ, Tan TY, Cuturilo G, Lisowski C, Brinkmann J, Schanze D, Kutsche K, Zenker M. The novel RAF1 mutation p.(Gly361Ala) located outside the kinase domain of the CR3 region in two patients with Noonan syndrome, including one with a rare brain tumor. *Am J Med Genet A* 2018; 176(2): 470–476.
- 31 Nakamura Y, Umeki N, Abe M, Sako Y. Mutation-specific mechanisms of hyperactivation of Noonan syndrome SOS molecules detected with single-molecule imaging in living cells. *Sci Rep* 2017; 7(1): 760–772.
- 32 Yamamoto GL, Agüena M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, Abramowicz A, Cristian I, Buscarilli M, Naslavsky MS. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet* 2015; 52(6): 413–421.
- 33 Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Sakurai M, Cavé H, Verloes A, Nishio K, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N. Clinical manifestations in patients with SOS1 mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome. *J Hum Genet* 2008; 53(9): 834–841.
- 34 Ciara E, Pelc M, Jurkiewicz D, Kugaud M, Gieruszczak-Białek D, Skórka A, Posmyk R, Jakubiuk-Tomaszuk A, Cieślakowska A, Chrzanowska KH. Is diagnosing cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome still a challenge? Delineation of the phenotype in 15 Polish patients with proven mutations, including novel mutations in the BRAF1 gene. *Eur J Med Genet* 2015; 58(1): 14–20.
- 35 Gawron K, Bereta G, Nowakowska Z, Łazarz-Bartyzel K, Potempa J, Chomyszyn-Gajewska M, Górka R, Plakwicz P. Analysis of mutations in the SOS-1 gene in two Polish families with hereditary gingival fibromatosis. *Oral Dis* 2017; 23(7): 983–989.
- 36 Jang SI, Lee EJ, Hart PS, Ramaswami M, Pallos D, Hart TC. Germ line gain of function with SOS1 mutation in hereditary gingival fibromatosis. *J Biol Chem* 2007; 282(28): 20245–20255.
- 37 Csiszar A, Wiebe C, Larjava H, Häkkinen L. Distinctive molecular composition of human gingival interdental papilla. *J Periodontol* 2007; 78(2): 304–314.
- 38 Denayer E, Devriendt K, Ravel TD, Buggenhout GV, Smeets E, Francois I, Sznajder Y, Craen M, Leventopoulos G, Mutesa L. Tumor spectrum in children with Noonan syndrome and SOS1 or RAF1 mutations. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49(3): 242–252.
- 39 Watanabe T, Shinohara N, Moriya K, Sazawa A, Kobayashi Y, Ogiso Y, Takiguchi M, Yasuda J, Koyanagi T, Kuzumaki N. Significance of the Grb2 and son of sevenless (Sos) proteins in human bladder cancer cell lines. *IUBMB Life* 2000; 49(4): 317–320.
- 40 Timofeeva OA, Zhang X, Ransom HW, Varghese RS, Kallakury BV, Kan W, Ji Y, Cheema A, Jung M, Brown ML. Enhanced expression of SOS1 is detected in prostate cancer epithelial cells from African American men. *Int J Oncol* 2009; 35(4): 751–760.
- 41 Gerboth S, Frittoli E, Palamidessi A, Baltanas FC, Mogjiborahman S, Rappsilber J, Giuliani C, Troglio F, Rolland Y, Pruneri G. Phosphorylation of SOS1 on tyrosine 1196 promotes its RAC GEF activity and contributes to BCR-ABL leukemogenesis. *Leukemia* 2018; 32(3): 820–827.
- 42 Moeller SJ. p27Kip1 inhibition of GRB2-SOS formation can regulate Ras activation. *Mol Cell Biol* 2003; 23(11): 3735–3752.
- 43 Li M, Li Y, Weeks O, Mijatovic V, Teumer A, Huffman JE, Tromp G, Fuchsberger C, Gorski M, Lyytikäinen LP. SOS2 and ACP1 loci identified through large-scale exome chip analysis regulate kidney development and function. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(3): 981–994.