

DOI: 10.13376/j.cblls/2018086

文章编号: 1004-0374(2018)07-0732-07

MORC家族蛋白的生物学功能研究进展

崔曦, 宁可, 刘芙蓉, 李丰, 邵阳光*

(中国医科大学基础医学院分子细胞生物学教研室, 国家卫计委细胞生物学重点实验室暨教育部医学细胞生物学重点实验室, 沈阳 110122)

摘要: Microorchidia (MORC) 是高度保守的核蛋白超家族, 包括 MORC1、MORC2、MORC3 和 MORC4。MORCs 作为新的表观遗传调控因子, 参与多种基本的生物学过程, 包括 DNA 损伤修复、细胞增殖、细胞衰老和表观遗传调控。MORCs 的调节异常与癌症、自身免疫疾病和骨病相关。对 MORCs 结构和功能的进一步研究将为开发治疗 MORCs 相关疾病的新方法奠定基础。该文将结合作者的研究工作, 重点对 MORCs 在癌症和骨稳态调节中的作用进行综述, 并讨论 MORCs 作为癌症、自身免疫疾病和骨病治疗的新药物靶点的可能应用前景。

关键词: MORC; 癌症; 表观遗传调控; 骨稳态

中图分类号: Q291; R730.2 **文献标志码:** A

Research advance in the biological functions of MORC family proteins

CUI Xi, NING Ke, LIU Fu-Rong, LI Feng, SHAO Yang-Guang*

(Department of Molecular Cell Biology, Key Laboratory of Cell Biology, National Health and Family Planning Commission, and Key Laboratory of Medical Cell Biology, Ministry of Education, College of Basic Medical Science, China Medical University, Shenyang 110122, China)

Abstract: Microorchidia (MORC), a highly conserved nuclear protein superfamily, consists of MORC1, MORC2, MORC3 and MORC4. As novel epigenetic regulation factors, MORCs participate in many fundamental biological processes, including DNA repair, cell proliferation, cell senescence and epigenetic regulation. The dysregulation of MORCs has been linked with cancer, autoimmune and bone diseases. Further studies to uncover the structure and function of MORCs is essential for developing new approaches to treat MORCs associated diseases. Based on our results, we review the roles of MORCs in cancer and bone homeostasis, and discuss the potential application of MORCs as novel drug targets to treat cancer, autoimmune and bone diseases.

Key words: MORC; cancer; epigenetic regulation; bone homeostasis

MORC (microorchidia) 是高度保守的核蛋白超家族, 在人、小鼠、线虫、植物 (如拟南芥) 和黏菌中均有 MORC 家族成员的存在。MORC 的保守性表明, 在多细胞生物中它具有重要的生物学功能^[1-2], 如小鼠 MORC 家族成员 MORC2B 在减数分裂和生殖中发挥重要作用^[3]。迄今为止, 已经鉴定了人 MORC 家族的 4 名成员: MORC1、MORC2、MORC3 和 MORC4。根据它们 CW (半胱氨酸-色氨酸) 型锌指结构域的不同, 分为两个亚家族: MORC1 和 MORC2 属于一个亚家族, 而 MORC3

和 MORC4 属于另一个亚家族^[4]。MORC 家族成员具有独特的结构域和组织特异性的表达模式, 以及多种生物学功能, 如参与信号依赖的染色质重塑和表观遗传调控, 促进脂肪生成, 参与癌症发生和骨稳态调节。

收稿日期: 2018-01-24; 修回日期: 2018-03-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(31271389); 辽宁省教育厅科学技术研究项目(LK201630)

*通信作者: E-mail: ygshao@cmu.edu.cn

MORC1 最初被鉴定为雄鼠精子发生的重要调节因子^[5]。2007年, Condomines 等^[6]研究表明, MORC1 的作用不仅局限于睾丸形成和雄性生殖细胞发育, 在多发性骨髓瘤细胞中也检测到 *MORC1* 基因的表达。在原位和转移的 ER (estrogen receptor) 阳性的小叶乳腺癌中发现了 *MORC1* 基因的突变^[7]。此外, 有证据表明, *MORC1* 与人黑色素瘤和肺癌相关^[8]。基因表达谱研究表明, *MORC2* 在乳腺癌组织中表达上调^[9], 而且与三阴乳腺癌的复发相关^[10]。*MORC2* 通过 PAK1-MORC2-p21 信号通路促进胃癌细胞增殖和胃癌发生^[11-12]。另外, 2014年, Tuupanen 等^[13]报道表明, *MORC2* 是微卫星不稳定性 (micro-satellite-unstable, MSI) 结直肠癌中突变热点的候选癌基因。PML-NB (早幼粒细胞白血病-核体) 是由 PML 蛋白和 Sp100 蛋白形成的动态亚核大分子结构, 参与调节多种细胞功能, 包括转录、DNA 修复和抑制肿瘤^[14]。*MORC3* 通过激活 p53 并将其定位于 PML-NBs 来诱导 p53 依赖的早熟衰老^[15]。*MORC3* 作为分子钳通过 ATP 酶循环以 PML 非依赖的方式形成 *MORC3* 核区^[16]。*MORC3* 也能够通过 SUMO 化修饰与 PML 蛋白结合^[17]。由于定位在 PML-NBs 的多种蛋白都是推定的表观遗传调控因子, 如组蛋白甲基转移酶、组蛋白去乙酰化酶或 DNA 甲基转移酶, 因此, 推测 *MORC3* 可能是多种生物学过程中的表观遗传调控因子。此外, 化疗后正常外周血白细胞中 *MORC3* 的表达明显升高^[18], 但是, *MORC3* 在化疗反应中的作用还有待于进一步的研究。2016年, Jadhav 等^[19]报道表明, *MORC3* 是皮质骨稳态和造血干细胞前体的调节因子。同时, *MORC3* 也与皮肤科患者的患癌风险增强有关^[20]。*MORC4* 的 mRNA 在正常组织中普遍低表达, 其中在胎盘和睾丸中表达水平最高^[21]。由于 *MORC4* 在大约 66% 的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和多种 B 细胞淋巴瘤细胞系中高表达, *MORC4* 已被鉴定为淋巴瘤潜在的生物标志物^[21]。

越来越多的结构和生化证据表明, MORCs 作为新的表观遗传调控因子, 参与多种基本的生物学过程。本文介绍 MORCs 的分子结构和表达谱, 并讨论 MORCs 在癌症和骨稳态调节中的作用及其机制。

1 MORCs的分子结构和表达谱

MORC 家族蛋白含有多个保守的结构域, 包括 N 末端的 GHKL 型 -ATP 酶结构域、中部保守的

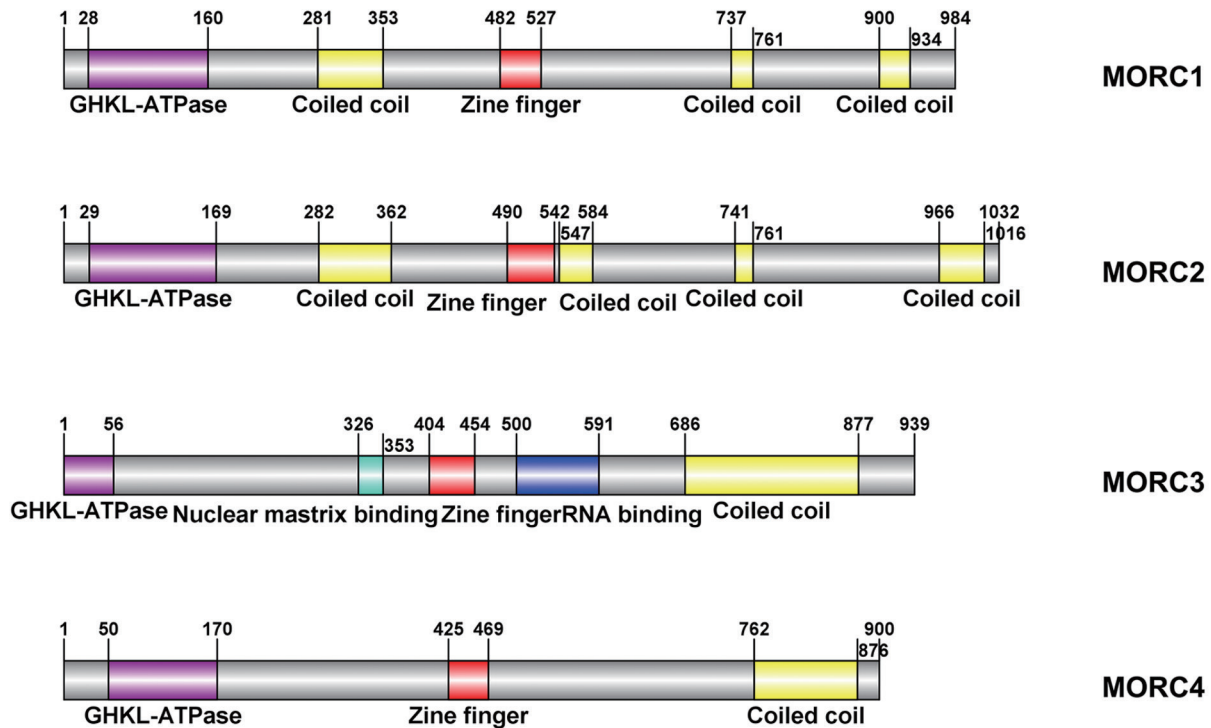
CW 型锌指结构域 (四个半胱氨酸和两个色氨酸)、核定位信号和 C 末端的卷曲螺旋结构域 (图 1)。GHKL 型 -ATP 酶结构域也存在于其他原核和真核细胞的染色质相关蛋白中, 如 DNA 解旋酶 B、热休克蛋白 Hsp90、DNA 错配修复酶 MutL、拓扑异构酶的 ATP 酶亚单位和拟南芥 SMCHD 家族成员 GMI1 (gamma-irradiation and mitomycin C induced 1), 参与 DNA 代谢和信号转导^[1]。因此, GHKL 型 -ATP 酶结构域在表观遗传转录调控和 DNA 损伤应答中起重要作用。CW 型锌指结构域在表观遗传调控和早期胚胎发育中参与 DNA 结合和促进蛋白质-蛋白质相互作用^[4]。Hoppmann 等^[22]报道表明, CW 型锌指结构域能够识别并结合甲基化的 H3K4。除了 MORCs, CW 型锌指结构域也存在于其他染色质相关因子中, 如赖氨酸特异的组蛋白去甲基化酶 KDM1B (也称 LSD2 或 AOF1)、ZCWPW1 和 ZCWPW2。KDM1B 含有一个独特的 N 末端 CW 型锌指结构域, 在 KDM1B 的去甲基化酶活性和转录抑制活性中起重要作用^[23], 它不存在于 KDM1A (又称 LSD1 或 AOF2) 中。因此, CW 型锌指结构域通过识别表观遗传信号参与染色质调控。卷曲螺旋结构域是一个重要的结构决定因素, 参与调节蛋白质-蛋白质和蛋白质-DNA 相互作用^[24]、蛋白质稳定性^[25]和蛋白质亚细胞定位^[26]等重要生物学过程, 但卷曲螺旋结构域对 MORCs 功能的影响还有待于进一步研究。

BioGPS 程序预测的结果显示, MORC 家族成员有独特的细胞和组织表达谱。*MORC1* 基因主要在胚胎干细胞和胸腺细胞中表达; *MORC2* 和 *MORC3* 基因是遍在表达的; 而 *MORC4* 基因在胎盘和脑垂体中表达最丰富^[27]。

2 MORCs家族蛋白的功能

2.1 MORC1

MORC1 是 MORC 家族的创始成员, 也称 MORC、ZCW6、CT33。*MORC1* 最初是通过常染色体隐性突变而被鉴定的, 该突变导致小鼠精子发生的阻滞^[5]。*Morc1*^{-/-} 雄鼠不育且睾丸质量减小, 而雌鼠正常^[28]。机制研究表明, *MORC1* 突变体在特定类型的转座子中显示 DNA 甲基化缺陷, 导致转座子沉默受损^[29]。2012年, Moissiard 等^[30]研究发现, MORC1 在植物和低等真核生物中的同源物的作用是基因沉默。此外, *Morc1*^{-/-} 鼠表现出抑郁样行为增强, 但没有发现其他异常行为^[31]。



MORC家族成员包含一个N-末端保守的GHKL型-ATP酶结构域、中部的CW型锌指结构域和C-末端不同的卷曲螺旋结构域。

图1 人MORC家族成员的结构(根据参考文献[28]修改)

1999年, Inoue等^[5]研究表明, MORC1在雄性哺乳动物生殖细胞中特异性表达。2007年, Condomines等^[6]发现, MORC1常常在I期多发性骨髓瘤细胞中表达, 在纯化的浆细胞中表达率高达36%。在转移性小叶乳腺癌中发现MORC1单核苷酸突变, 提示其在癌症进程中的潜在作用^[7]。虽然有证据表明, MORC1参与基因沉默^[30], 但MORC1的调节异常和MORC1表达改变在肿瘤发生发展中的机制还有待于进一步研究。

2.2 MORC2

MORC2(又称ZCWCC1、ZCW3、KIAA0852或AC004542.C22.1)是一种遍在表达的蛋白, 参与染色质重塑, 促进DNA双链断裂(DNA double strand break, DSB)修复和细胞存活。为了应答DNA损伤, MORC2被p21活化激酶1(PAK1)磷酸化, 并通过其DNA依赖的ATP酶活性调节染色质重塑^[32]。胞质中的MORC2也能够发挥与转录调控无关的作用: 在前脂肪细胞向脂肪细胞分化时, MORC2表达水平上调, 并与ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)相互作用, 促进ATP-ACLY的活化, 从而促进脂肪生成和成脂分化^[33]。

MORC2的C末端含有核定位信号和富含脯氨酸的结构域, 这些区域对MORC2在肿瘤细胞中的

转录抑制至关重要。Chen等^[10]利用基因表达谱芯片技术分析了三阴性乳腺癌患者的癌组织基因表达谱, 发现MORC2能预测三阴性乳腺癌的复发风险。2014年, Tuupanen等^[13]报道表明, MORC2是微卫星不稳定性结直肠癌中突变的候选癌基因之一。Shao等^[34]研究发现, MORC2能够通过表观遗传的方式发挥负转录调控作用。在胃癌细胞中, MORC2能够招募组蛋白去乙酰化酶HDAC4, 下调碳酸酐酶IX(CA IX)启动子处组蛋白H3的乙酰化水平, 从而下调CA IX的表达。此外, MORC2也能够招募组蛋白甲基转移酶EZH2(enhancer of zeste homolog 2), 促进H3K27的三甲基化, 从而下调细胞骨架衔接蛋白ArgBP2(Arg-binding protein 2)基因的转录^[35]。2018年, Tong等^[36]发现, MORC2和HSF1(heat shock factor 1)均能促进PRC2(polycomb repressive complex 2)以及EZH2结合到ArgBP2增强子和启动子上, 增强H3K27的三甲基化, 导致紧密的染色质结构, 从而抑制ArgBP2转录。ArgBP2在胃癌中低表达, 并且能够抑制胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭^[35], 因此, 推测MORC2可能通过下调ArgBP2促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 进而促进胃癌的发生和发展。MORC2也参与调节细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子p21^{Waf1/Cip1}的表达^[12]。

MORC2 以 p53 非依赖的方式, 即通过招募组蛋白去乙酰化酶 HDAC1 到 *p21* 启动子处, 下调 *p21* 的表达, 促进胃癌细胞的增殖^[12]。在胃癌临床样本中, MORC2 的表达与 p21 的表达负相关。另外, MORC2 是 PAK1 的生理底物, PAK1-MORC2 信号通路促进胃癌细胞增殖和胃癌发生^[11], 阻断 PAK1 介导的 MORC2 磷酸化可能是胃癌的治疗靶点。有研究表明, MORC2 通过其 PRD 区 (proline-rich domain) 与 CTNND1 相互作用, 促进乳腺癌侵袭和转移^[37]。此外, MORC2 通过上调乙醛脱氢酶家族成员 ALDH1A3 的表达促进乳腺癌干细胞表型^[38]。目前, MORC2 在调控基因转录、DNA 损伤修复、脂肪生成和肿瘤发生发展中的作用已经被证实, 而且对它在肿瘤中的作用机制也有了一定的认识 (图 2)。然而, 把 MORC2 相关的发现真正运用到肿瘤的治疗上还需进一步的研究。

2.3 MORC3

MORC3 (*KIAA0136/ZCWC3/NXP2*) 最初是通过一个测序计划而被鉴定的, 此计划的目的在于了解未鉴定的人类基因的结构信息^[39]。MORC3 的功能区图谱揭示了 MORC3 是一种核基质蛋白, 在它的核基质结合结构域中含有一个推定的 RNA 结合位点, 这对转录调控至关重要^[40]。MORC3 是遍在表达的, 在免疫细胞中表达水平较高^[27]。*MORC3* 基因敲除鼠在围产期致死, 所有 *MORC3*^{-/-} 鼠在出生后 1 d 内死亡, 原因不明。此外, 化疗后正常外

周血白细胞中 *MORC3* 表达上调, 表明为应答化疗引起的细胞损伤, *MORC3* 和其他差异表达基因可能共同调节细胞存活与细胞凋亡^[18]。有报道表明, MORC3 能够激活 p53 并将其定位于早幼粒细胞白血病 (PML) 的核体内, 因此在 p53 诱导的细胞衰老中起重要作用^[15]。MORC3 通过 SUMO 和 SUMO 相互作用基序 (SIM) 与 PML 蛋白结合。MORC3 和 PML 蛋白的结合需要 SUMO1 在 MORC3 的多个 SUMO 化位点修饰。MORC3 还结合 SUMO2 来促进 SUMO 介导的转录抑制^[17]。与其他 GHKL-ATP 酶家族成员类似, MORC3 以 ATP 依赖的方式通过 GHKL-ATP 酶结构域和卷曲螺旋结构域形成同源二聚体^[16], 其功能是作为分子钳通过 ATP 酶循环以不依赖于 PML 的方式形成 MORC3 核区。MORC3 的 CW 型锌指结构域包含专门用于 H3K4 甲基化的重要组蛋白识别基序, 是 MORC3 在核中正确定位必需的^[41]。此外, 有报道表明, 小鼠 MORC3 能够定位到基因组中具有 H3K4me3 修饰的启动子上, 这与 MORC3 在体外能结合 H3K4me3 是一致的^[42]。这些证据表明, MORC3 在 DNA 损伤修复和表观遗传调控中发挥重要作用。

2012 年, Raveau 等^[43] 利用唐氏综合征小鼠模型 (Ts65Dn 和 Ms5Yah) 的研究表明, *MORC3* 基因调节异常与围产期死亡和生长迟缓有关。另一唐氏综合征小鼠模型 (Ts1Cje) 出生后脑的基因表达谱分析表明, *MORC3* 是海马差异表达基因之一; *MORC3*

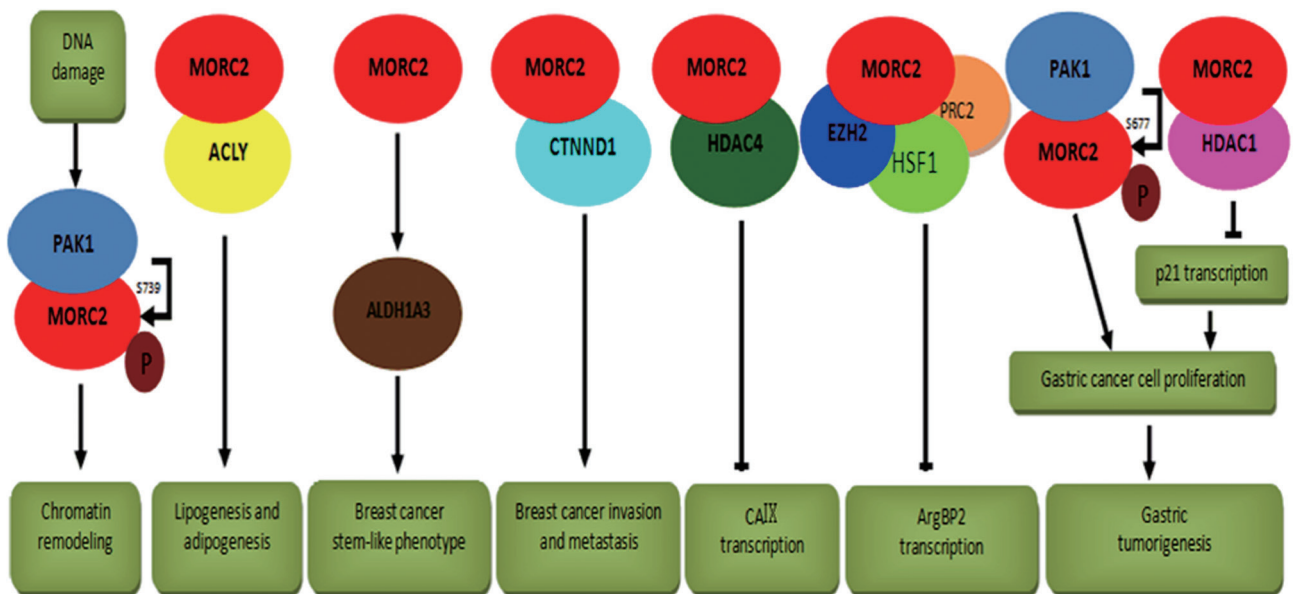


图2 MORC2的生物学功能及其机制示意图

与其他差异表达基因的功能聚类分析表明,在 Ts1Cje 出生后脑的发育中,调节异常最明显的信号通路是干扰素相关的 JAK-STAT 信号通路^[44]。另有研究表明, MORC3 能够与酪氨酸激酶膜受体 ROR1 相互作用。ROR1 通过激活下游信号通路,如 Akt 和 MAPK 与前 B 细胞受体协同作用,促进急性淋巴细胞白血病细胞的存活^[45]。以上证据表明, MORC3 参与 JAK-STAT、Akt 和 MAPK 等细胞存活和增殖相关信号通路。

MORC3 已被鉴定为约 25% 幼年型皮炎 (JDM) 患者中自身抗体的抗原, JDM 是一种与皮肤钙质沉着相关的自身免疫功能障碍。2018 年, Aouizerate 等^[46] 在一种严重的 JDM 亚型中,发现了明显的肌缺血症状和 MORC3 (NXP2) 自身抗体的存在。在成年型皮炎 (ADM) 患者的一个亚群中也检测到了这些抗 MORC3 的自身抗体^[47]。在一个落叶状天疱疮 (一种自身免疫性大疱性疾病, an autoimmune blistering disease, ABD) 患者中已经发现 ADM 阳性的抗 MORC3 自身抗体。其他几种自身免疫失调疾病,如红斑狼疮、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮患者中都存在此抗体^[48]。在患癌风险增强的 ADM 患者中检测到了抗 MORC3 自身抗体,说明 ADM 和自身免疫性疾病中检测到的抗 MORC3 自身抗体和其他抗体可能与恶性肿瘤相关^[20]。此外, JDM 患者的钙化灶与成骨标志物表达增加有关,包括骨钙蛋白 (OCN)、骨唾液蛋白 (BSP) 和基质 gla 蛋白 (MGP)^[49]。这些证据表明, MORC3 参与骨重建过程中起关键作用的钙稳态调节。

表型驱动的 ENU (乙酰基亚硝基脲) 小鼠诱变筛选显示, MORC3 基因杂合突变鼠的骨皮质明显变薄^[19]。显微 CT 分析表明, MORC3^{+/-} 小鼠皮质厚度变薄, 皮层孔增加。骨组织学显示, MORC3^{+/-} 鼠破骨细胞和成骨细胞数均减少。体外实验表明, MORC3^{+/-} 鼠破骨细胞形成和骨吸收减少, 但成骨细胞分化增加。在 MORC3^{+/-} 鼠破骨细胞谱系的细胞中, STAT1 表达上调。此外, 流式细胞分析表明, Sca-1 (+)/c-kit (+) 造血干细胞增加。以上结果表明, MORC3 在皮层骨的平衡和造血干细胞前体的维持中起作用^[19]。

2.4 MORC4

MORC4 (ZCWA、ZCWCC2、FLJ11565 或 dJ75H8.2) 是 MORC 家族的新成员, 位于 X 染色体上, 在胎盘和睾丸中表达最高^[27]。由于 MORC4 特有的分子

结构, MORC4 具有与其他 MORC 成员类似和独特的作用。除了共同的结构域, MORC4 还包含 4 个潜在的 SUMO 化位点, 并且能够招募辅抑制子 CtBP (targeting of c-terminal binding protein)^[21]。此外, MORC4 参与几种炎症疾病的发生, 如克罗恩病、溃疡性结肠炎^[27]、热带钙化性胰腺炎^[50] 和酒精或非酒精性慢性胰腺炎^[51]。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中发现 MORC4 的差异表达。MORC4 基因编码 OX-TES-4 抗原, 此抗原在 50% 的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中引发抗体应答, 说明 MORC4 可以作为潜在的淋巴瘤生物标志物^[21]。综上所述, 进一步研究 MORC4 的结构和功能将会使我们更好地了解其在癌症发生发展中的作用。

3 结论和展望

近年来, 对 MORCs 的研究已经彻底改变了我们对这些蛋白质功能和重要性的理解, 认识到 MORCs 是负责调节骨骼系统、免疫系统和癌症发生的关键蛋白质家族。如上所述, MORC1 是一种癌-睾丸抗原, 是诊断黑色素瘤、肺癌和乳腺癌的生物标志物。MORC2 通过增强肿瘤抑制子的转录抑制作用调节肿瘤细胞的增殖。此外, 在肿瘤中发现了 MORC2 的突变, MORC2 还能被癌基因磷酸化, 促进癌症发生。MORC3 不仅参与调节 DNA 损伤修复、细胞存活和增殖, 而且在骨稳态调节和造血干细胞前体的维持中发挥重要作用。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中发现 MORC4 的差异表达, 提示 MORC4 可以作为潜在的淋巴瘤生物标志物。

目前对 MORCs 的结构和生物学功能的研究仅仅是冰山一角, MORCs 的许多特点是未知的, 需要更全面的研究来进一步阐明其生物学作用。近年来二代测序技术, 如 ChIP-Seq 技术的发展, 再加上生物信息学工具的支持, 使我们能够更好地理解多种染色质相互作用蛋白的全基因组招募方式。因此, 不同实验条件下 MORCs 的 ChIP-Seq 招募方式结合已调节 MORCs 表达和功能的细胞的 RNA-Seq, 必将揭示 MORCs 的全基因组招募方式, 对真核细胞中 MORCs 的靶基因和功能提供有价值的新线索, 最终有助于开发 MORCs 作为癌症、自身免疫疾病和骨病治疗的新药物靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Iyer LM, Abhiman S, Aravind L. MutL homologs in restriction-modification systems and the origin of

- eukaryotic MORC ATPases. *Biol Direct*, 2008, 3: 8
- [2] Koch A, Kang HG, Steinbrenner J, et al. MORC proteins: Novel players in plant and animal health. *Front Plant Sci*, 2017, 8: 1720
- [3] Shi B, Xue J, Zhou J, et al. MORC2B is essential for meiotic progression and fertility. *PLoS Genet*, 2018, 14: e1007175
- [4] Perry J, Zhao Y. The CW domain, a structural module shared amongst vertebrates, vertebrate-infecting parasites and higher plants. *Trends Biochem Sci*, 2003, 28: 576-80
- [5] Inoue N, Hess KD, Moreadith RW, et al. New gene family defined by MORC, a nuclear protein required for mouse spermatogenesis. *Hum Mol Genet*, 1999, 8: 1201-7
- [6] Condomines M, Hose D, Hundemer M, et al. Cancer/testis genes in multiple myeloma: expression patterns and prognosis value determined by microarray analysis. *J Immunol*, 2007, 178: 3307-15
- [7] Shah SP, Morin RD, Khattri J, et al. Mutational evolution in a lobular breast tumour profiled at single nucleotide resolution. *Nature*, 2009, 461: 809-13
- [8] Koslowski M, Tureci O, Bell C, et al. Multiple splice variants of lactate dehydrogenase C selectively expressed in human cancer. *Cancer Res*, 2002, 62: 6750-5
- [9] Tripathi A, King C, de la Morenas A, et al. Gene expression abnormalities in histologically normal breast epithelium of breast cancer patients. *Int J Cancer*, 2008, 122: 1557-66
- [10] Chen LH, Kuo WH, Tsai MH, et al. Identification of prognostic genes for recurrent risk prediction in triple negative breast cancer patients in Taiwan. *PLoS One*, 2011, 6: e28222
- [11] Wang GL, Song YY, Liu T, et al. PAK1-mediated MORC2 phosphorylation promotes gastric tumorigenesis. *Oncotarget*, 2015, 6: 9877-86
- [12] Zhang Q, Song YY, Chen W, et al. By recruiting HDAC1, MORC2 suppresses p21Waf1/Cip1 in gastric cancer. *Oncotarget*, 2015, 6: 16461-70
- [13] Tuupanen S, Hänninen UA, Kondelin J, et al. Identification of 33 candidate oncogenes by screening for base-specific mutations. *Br J Cancer*, 2014, 111: 1657-62
- [14] Bernardi R, Pandolfi PP. Structure, dynamics and functions of promyelocytic leukaemia nuclear bodies. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 1006-16
- [15] Takahashi K, Yoshida N, Murakami N, et al. Dynamic regulation of p53 subnuclear localization and senescence by MORC3. *Mol Biol Cell*, 2007, 18: 1701-9
- [16] Mimura Y, Takahashi K, Kawata K, et al. Two-step colocalization of MORC3 with PML nuclear bodies. *J Cell Sci*, 2010, 123: 2014-24
- [17] Rosendorff A, Sakakibara S, Lu S, et al. NXP-2 association with SUMO-2 depends on lysines required for transcriptional repression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 5308-13
- [18] Gonzalez-Fernandez R, Morales M, Avila J, et al. Changes in leukocyte gene expression profiles induced by antineoplastic chemotherapy. *Oncol Lett*, 2012, 3: 1341-9
- [19] Jadhav G, Teguh D, Kenny J, et al. *Morc3* mutant mice exhibit reduced cortical area and thickness, accompanied by altered haematopoietic stem cells niche and bone cell differentiation. *Sci Rep*, 2016, 6: 25964
- [20] Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71: 710-3
- [21] Liggins AP, Cooper CD, Lawrie CH, et al. MORC4, a novel member of the MORC family, is highly expressed in a subset of diffuse large B-cell lymphomas. *Br J Haematol*, 2007, 138: 479-86
- [22] Hoppmann V, Thorstensen T, Kristiansen PE, et al. The CW domain, a new histone recognition module in chromatin proteins. *EMBO J*, 2011, 30: 1939-52
- [23] Yang Z, Jiang J, Stewart DM, et al. AOF1 is a histone H3K4 demethylase possessing demethylase activity-independent repression function. *Cell Res*, 2010, 20: 276-87
- [24] Burkhard P, Stetefeld J, Strelkov SV. Coiled coils: a highly versatile protein folding motif. *Trends Cell Biol*, 2001, 11: 82-8
- [25] Fanelli M, Fantozzi A, De Luca P, et al. The coiled-coil domain is the structural determinant for mammalian homologues of *Drosophila* Sina-mediated degradation of promyelocytic leukemia protein and other tripartite motif proteins by the proteasome. *J Biol Chem*, 2004, 279: 5374-9
- [26] Begitt A, Meyer T, van Rossum M, et al. Nucleocytoplasmic translocation of Stat1 is regulated by a leucine-rich export signal in the coiled-coil domain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 10418-23
- [27] Hong G, Qiu H, Wang C, et al. The emerging role of MORC family proteins in cancer development and bone homeostasis. *J Cell Physiol*, 2017, 232: 928-34
- [28] Watson ML, Zinn AR, Inoue N, et al. Identification of *morc* (microorchidia), a mutation that results in arrest of spermatogenesis at an early meiotic stage in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 14361-6
- [29] Pastor WA, Stroud H, Nee K, et al. MORC1 represses transposable elements in the mouse male germline. *Nat Commun*, 2014, 5: 5795
- [30] Moissiard G, Cokus SJ, Cary J, et al. MORC family ATPases required for heterochromatin condensation and gene silencing. *Science*, 2012, 336: 1448-51
- [31] Schmidt M, Brandwein C, Luoni A, et al. *Morc1* knockout evokes a depression-like phenotype in mice. *Behav Brain Res*, 2016, 296: 7-14
- [32] Li DQ, Nair SS, Ohshiro K, et al. MORC2 signaling integrates phosphorylation-dependent, ATPase-coupled chromatin remodeling during the DNA damage response. *Cell Rep*, 2012, 2: 1657-69
- [33] Sanchez-Solana B, Li DQ, Kumar R. Cytosolic functions of MORC2 in lipogenesis and adipogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843: 316-26
- [34] Shao Y, Li Y, Zhang J, et al. Involvement of histone deacetylation in MORC2-mediated down-regulation of carbonic anhydrase IX. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38: 2813-24

- [35] Tong Y, Li Y, Gu H, et al. Microchidia protein 2, MORC2, downregulates the cytoskeleton adapter protein, ArgBP2, via histone methylation in gastric cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467: 821-7
- [36] Tong Y, Li Y, Gu H, et al. HSF1, in association with MORC2, downregulates ArgBP2 via the PRC2 family in gastric cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1864: 1104-14
- [37] Liao XH, Zhang Y, Dong WJ, et al. Chromatin remodeling protein MORC2 promotes breast cancer invasion and metastasis through a PRD domain-mediated interaction with CTNND1. *Oncotarget*, 2017, 8: 97941-54
- [38] Zhang S, Xu JH, Liu SL, et al. Chromatin remodeling protein MORC2 promotes a breast cancer stem-like phenotype by regulating ALDH1A3 expression. *Chn Oncol*, 2017, 27: 161-8
- [39] Nagase T, Seki N, Tanaka A, et al. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. IV. The coding sequences of 40 new genes (KIAA0121-KIAA0160) deduced by analysis of cDNA clones from human cell line KG-1. *DNA Res*, 1995, 2: 167-74, 199-210
- [40] Kimura Y, Sakai F, Nakano O, et al. The newly identified human nuclear protein NXP-2 possesses three distinct domains, the nuclear matrix-binding, RNA-binding, and coiled-coil domains. *J Biol Chem*, 2002, 277: 20611-7
- [41] He F, Umehara T, Saito K, et al. Structural insight into the zinc finger CW domain as a histone modification reader. *Structure*, 2010, 18: 1127-39
- [42] Li S, Yen L, Pastor WA, et al. Mouse MORC3 is a GHKL ATPase that localizes to H3K4me3 marked chromatin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: E5108-16
- [43] Raveau M, Lignon JM, Nalesso V, et al. The App-Runx1 region is critical for birth defects and electrocardiographic dysfunctions observed in a Down syndrome mouse model. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002724
- [44] Ling KH, Hewitt CA, Tan KL, et al. Functional transcriptome analysis of the postnatal brain of the Ts1Cje mouse model for Down syndrome reveals global disruption of interferon-related molecular networks. *BMC Genomics*, 2014, 15: 624
- [45] Bicocca VT, Chang BH, Masouleh BK, et al. Crosstalk between ROR1 and the Pre-B cell receptor promotes survival of t(1;19) acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*, 2012, 22: 656-67
- [46] Aouizerate J, De Antonio M, Bader-Meunier B, et al. Muscle ischaemia associated with NXP2 autoantibodies: a severe subtype of juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*, 2018, 57: 873-9
- [47] Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14: R97
- [48] Fujimoto N, Takayama S, Hamaguchi Y, et al. Pemphigus foliaceus associated with anti-NXP2 autoantibody-positive dermatomyositis. *Acta Derm Venereol*, 2014, 94: 478-9
- [49] Urganus AL, Zhao YD, Pachman LM. Juvenile dermatomyositis calcifications selectively displayed markers of bone formation. *Arthritis Rheum*, 2009, 61: 501-8
- [50] Paliwal S, Bhaskar S, Reddy DN, et al. Association analysis of PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 variants in nonalcoholic chronic pancreatitis using tropical calcific pancreatitis as model. *Pancreas*, 2016, 45: 1153-7
- [51] Derikx MH, Kovacs P, Scholz M, et al. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study. *Gut*, 2015, 64: 1426-33