

综述

*MKRN*基因家族在疾病中的作用

钟琳^{1#}, 田汝金^{1#}, 宋丽², 张开慧¹, 刘德要^{3*}, 盖中涛^{1*}¹山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)济南市儿科医学研究所, 济南 250022; ²山东大学附属儿童医院(济南市儿童医院)血液肿瘤科, 济南 250022; ³山东特殊教育职业学院, 济南 250000

摘要: makorin无名指蛋白(makorin ring finger protein, *MKRN*)基因家族编码具有特定锌指结构的蛋白质, 在无脊椎动物和有脊椎动物中广泛存在。MKRN(MKRN1、MKRN2、MKRN3、MKRN4)可以通过其特殊的RING结构域, 作为E3泛素连接酶与p21、p53、p14ARF、SNIP1和一些细菌蛋白或病毒相互作用并介导其降解, 参与细胞周期停滞、心肌细胞凋亡、睾丸发生、造血等多种机体生理过程以及中枢性早熟、系统性红斑狼疮等许多疾病的调控, 尤其与癌症的发生、转移及预后密切相关。本文系统地回顾了*MKRN*基因家族在疾病发生、发展过程中的作用, 并重点描述了其在肿瘤中的作用, 提出其可能在未来肿瘤的临床诊断、治疗及预后方面存在巨大潜力。

关键词: makorin无名指蛋白; 泛素连接酶; 泛素化; 肿瘤

The role of the *MKRN* gene family in diseases

ZHONG Lin^{1#}, TIAN Rujin^{1#}, SONG Li², ZHANG Kaihui¹, LIU Deyao^{3*}, GAI Zhongtao^{1*}¹Pediatric Research Institute, Children's Hospital Affiliated to Shandong University (Jinan Children's Hospital), Ji'nan 250022, China; ²Hematology and Oncology Department, Children's Hospital Affiliated to Shandong University (Jinan Children's Hospital), Ji'nan 250022, China; ³Shandong Special Education Vocational College, Ji'nan 250000, China

Abstract: *MKRN* (makorin ring finger protein) gene family encodes the proteins with a specific zinc finger structure and are widely found in invertebrates and vertebrates. MKRN (MKRN1, MKRN2, MKRN3, MKRN4) can interact with p21, p53, p14ARF, SNIP1 and some bacterial proteins or viruses through their special RING domains, as E3 ubiquitin ligases and mediate their degradation, and participate in the regulation of various physiological processes such as cell cycle arrest, cardiomyocyte apoptosis, spermatogenesis, hematopoiesis, as well as central precocious puberty, systemic lupus erythematosus and many other diseases. In particular, it is closely related to the occurrence, metastasis and prognosis of cancer. In this review, we systematically reviewed the occurrence and development of the *MKRN* gene family in the diseases, and focused on its role in tumors, suggesting that it may have great potential in the clinical diagnosis, treatment and prognosis of tumors in the future.

Key Words: makorin ring finger protein; ubiquitin ligase; ubiquitination; tumor

收稿日期: 2024-05-12

基金项目: 山东省自然科学基金联合培养基金项目(ZR2021LSW010); 济南市卫生健康委员会科技发展计划(2023-02-137); 国家自然科学基金面上项目(81671362)

#共同第一作者: 钟琳, E-mail: 2370136919@qq.com; 田汝金, E-mail: 1804801030@qq.com

*通信作者: 刘德要, E-mail: 812044633@qq.com; 盖中涛, E-mail: etyjkjwsk@126.com

迄今为止,在整个人类基因组中已经确定了9个makorin无名指蛋白(makorin ring finger protein, *MKRN*)基因分布位点,其中有4个*MKRN*基因(*MKRN1*、*MKRN2*、*MKRN3*、*MKRN4*)被发现是功能性基因。它们表达的蛋白具有高度保守性,广泛存在于无脊椎动物及有脊椎动物中^[1]。这些蛋白均包含若干C3H锌指结构,一个RING结构域和一个特有的makorin Cys-His结构域。其中,C3H锌指基序与RNA结合有关,在多个水平上调节转录后的RNA加工,包括选择性剪接、mRNA稳定性、mRNA定位和翻译效率等^[2]。RING锌指结构域存在于多种E3泛素连接酶中^[3]。该酶介导的泛素化过程,参与调控癌症、造血系统、代谢综合征、神经疾病、感染等许多方面^[4]。

泛素(ubiquitin, Ub)是一种含有76个氨基酸的蛋白质,存在于所有真核生物的组织中,可在翻译后修饰蛋白质。此蛋白质翻译后修饰的过程即称为泛素化。该过程由泛素激活酶(ubiquitin-activating enzyme, E1)、泛素偶联酶(ubiquitin-conjugating enzymes, E2)、泛素连接酶(ubiquitin-ligase enzymes, E3)参与进行,在维持细胞蛋白稳态方面起着重要作用,是决定蛋白质命运的关键因素^[5]。首先,Ub的C-端羧基被E1激活;随后,活化的Ub转移到E2上,与E2的活性位点半胱氨酸残基相连形成硫酯键;最后,E3将带有Ub的E2与特异性底物蛋白相互作用,并介导Ub的羧基末端与底物蛋白的赖氨酸残基形成异肽键^[6],最终使底物蛋白降解。在这一系列级联酶促反应中,E3在识别靶蛋白和调节泛素系统活性方面起到了关键的作用。可以说,泛素系统的特异性是由E3决定的^[7]。目前的研究已经发现了近1 000种E3,根据其靶蛋白与E3结合的具体结构域不同,又将E3大体分为3类:含RING结构域的E3、含HECT结构域的E3和含RBR结构域的E3^[8],其中,RING E3占有所有E3的近70%,是最典型的E3类型^[9]。越来越多的研究表明,E3可以作为许多疾病的关键调控因子存在,在本文中,我们介绍了4种功能性的*MKRN*基因,并重点阐述其作为E3参与疾病的过程。

1 *MKRN1*基因概述及在疾病中的作用

作为*MKRN*基因家族的祖先基因,*MKRN1*编

码的蛋白质不仅可以作为转录共调节因子在机体转录过程中发挥作用,更重要的是,它可以作为E3参与蛋白质的翻译后修饰过程,与多种疾病的发生密切相关,尤其在肿瘤的靶向治疗方面有巨大的潜力。

1.1 *MKRN1*基因概述

*MKRN1*是*MKRN*基因家族的祖先基因,其编码的蛋白质又名环指蛋白61,是目前该家族中研究最多的基因^[1]。其直系同源物可在人类、小鼠、袋鼠、果蝇、线虫等多种生物中鉴别出来,在哺乳动物中被广泛转录^[10]。该基因位于人体chr7q34位点^[11],含有13个外显子,编码长度为482个氨基酸的蛋白质,在发育的大脑及神经元中高度表达^[10]。

1.2 *MKRN1*在转录过程中的调控

首先,作为一种转录共调控因子,*MKRN1*可以调节RNA聚合酶II依赖性转录,不仅可以抑制哺乳动物细胞中转录调节因子c-jun的转录活性^[1],还可以抑制核受体、雄激素受体及视黄醛受体的转录活性^[12]。细胞中异常的mRNA会影响蛋白质的稳态,导致神经退行性病变的发生。它的一个常见来源是过早的多聚腺苷酸化,研究认为,*MKRN1*可以作为核糖体相关质量控制系统的—一个新因子,以多聚腺苷酸结合蛋白[poly(A) binding protein, PABPC]依赖的方式结合到mRNA的多聚腺苷酸[polyadenylic acid, poly(A)]的上游;作为poly(A)翻译的第一道防线,识别转录本上的错误并触发该质量控制系统对截短的新生多肽进行核糖体回收和处理,从而防止从过早的多聚腺苷酸化转录本中产生错误的蛋白质,避免肌萎缩侧索硬化症等神经系统疾病的发生^[13]。

1.3 *MKRN1*作为E3在疾病中的调控

作为一种E3,*MKRN1*在一项涉及端粒长度稳态的研究中被首次鉴定出来^[14],它可以通过与端粒酶限速催化亚基泛素化结合来负向调节端粒酶长度,有利于我们对于细胞衰老机制行进一步研究。随后,越来越多的研究表明其在机体代谢、心血管疾病、感染等方面发挥重大作用。在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤(acetaminophen-induced liver injury, ALI)小鼠模型及ALI的患者中发现,*MKRN1*在肝巨噬细胞中表达明显增高,且在其他

肝脏疾病(如非酒精性脂肪性肝病、慢性乙型肝炎等)中几乎没有表达,这提示*MKRN1*在AILI的巨噬细胞特异性生物标志物方面有潜在价值,有利于AILI的早期诊断^[15]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是一种慢性间歇性缺氧性疾病,同时是心血管疾病的独立危险因素之一。过多的活性氧是缺氧导致心肌凋亡的主要原因,p21与活性氧在机体中呈正反馈关系。在缺氧条件下,*MKRN1*可以促进p21泛素化和蛋白酶体通路降解以下调p21表达,从而减少活性氧的产生及心肌凋亡,这为治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征导致的心血管相关疾病提供新靶点^[16]。此外,研究发现,结核分枝杆菌还可以利用宿主的*MKRN1*泛素系统协助其在宿主内存活及免疫逃逸,因此,干扰宿主*MKRN1*系统或许可以为抗结核分枝杆菌治疗提供一个新思路^[17]。有趣的是,与其抗菌作用效果相反,*MKRN1*还可以泛素化修饰西尼罗河病毒衣壳蛋白而保护细胞免受该病毒的感染^[18]。

*MKRN1*与肿瘤关系密切,基于其已被证实可以通过泛素化途径降解传统抑癌因子p53及p21来控制细胞周期停滞和细胞凋亡^[19-21],在肿瘤的靶向治疗方面展现了巨大的潜力。研究发现,与癌旁组织相比较,*MKRN1*在结直肠癌组织中的表达显著升高,并且与预后呈正相关。*Smad*核相互作用蛋白1(*Smad* nuclear interacting protein 1, *SNIP1*)是*Smad*蛋白家族中的一种新型相互作用因子,参与细胞增殖、凋亡及分化的过程,其可以抑制细胞中的转化生长因子- β 通路激活^[22]。高*MKRN1*水平可以通过泛素-蛋白酶体途径破坏*SNIP1*并介导其降解,从而激活上述信号通路,促进结直肠癌的转移。因此,干扰*MKRN1*介导的泛素化过程似乎可以为结直肠癌的治疗提供一个新思路。抑癌基因*p14ARF*的缺失会有早期发生肺癌、肝癌和肠道肿瘤等的风险^[23]。Ko等^[24]的研究发现,在人胃癌患者的组织中,*MKRN1*与抑癌因子*p14ARF*的表达水平呈负相关,它可以靶向结合*p14ARF*并进行泛素化修饰和随后的蛋白酶体依赖性降解途径,沉默*MKRN1*可以使*p14ARF*在机体内保持稳定水平,从而起到抑制肿瘤生长的作用。CF129是长链非编码RNA之一,已知长链非编码RNA在癌细胞增殖、化疗耐药性和转移等许多癌症相关过程中发挥重

要作用^[25]。与周围非肿瘤组织相比,胰腺癌组织中CF129表达降低,进一步研究发现,*MKRN1*可以受CF129的调控来泛素化修饰并介导p53降解,从而抑制叉头框C2转录来抑制胰腺癌细胞的增殖和侵袭。基于此,我们认为,CF129/*MKRN1*/p53/叉头框C2轴或许可以是胰腺癌治疗的一条有希望的通路。除了在消化道肿瘤方面发挥作用外,在女性恶性肿瘤方面,*MKRN1*也起着不可忽视的关键作用。宫颈癌是威胁女性健康最常见的恶性肿瘤之一。先前已有研究表明,*MKRN1*可以作为抑癌因子PTEN的E3,通过对PTEN进行泛素化修饰,介导其降解,参与宫颈癌的发生^[26]。最近一项研究发现,敲低宫颈癌细胞的*MKRN1*基因还可以有效抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,揭开了该基因在促进宫颈癌肿瘤细胞进展和转移中的关键作用,因此,开发针对*MKRN1*基因的靶向干预方式或许有助于推进宫颈癌治疗的进程^[27]。三阴性乳腺癌是乳腺癌中恶性程度最高的亚型,研究发现,*MKRN1*的不同剪接模式会影响三阴性乳腺癌的恶性表型。同时,癌蛋白剪接因子3a亚基2(splicing factor 3a subunit 2, *SF3A2*)会诱导*MKRN1*介导的死亡域蛋白泛素化降解过程,耗竭*SF3A2*后死亡域蛋白的表达量显著上升,从而促进细胞凋亡及DNA损伤,导致肿瘤细胞对化疗药物顺铂的敏感性增强^[28]。

2 *MKRN2*基因概述及在疾病中的作用

*MKRN2*在体内许多组织中高度表达。这也意味着它可以参与机体多种生理病理过程,特别是在男性生殖和肿瘤发生中的扮演着不可或缺的角色。

2.1 *MKRN2*基因概述

*MKRN2*又名环指蛋白62基因,它首先在人CD34⁺干细胞/祖细胞以及一些白血病细胞系中被发现^[29],位于人类chr3p25.2位点,含有8个外显子,编码长度为416个氨基酸的蛋白质。*MKRN2*可能是*MKRN1*基因复制的结果,与哺乳动物中的原癌基因*RAF1*重叠并具有反义性^[30],在睾丸、甲状腺和其他25种组织中高度表达。

2.2 *MKRN2*基因在疾病中的调节

根据现有研究表明,*MKRN2*除了参与炎症、

糖尿病伤口愈合、腰椎管狭窄症等疾病过程^[31,32]外,其主要是在男性生殖系统和多种肿瘤相关过程中起作用。在小鼠中,*MKRN2*基因仅在睾丸中表达,通过构建*MKRN2*基因敲除小鼠模型发现,与野生型相比,敲除组小鼠睾丸中未发现精子,并且随后的研究发现,*MKRN2*不仅可以通过抑制p53/PMP22相关的p53凋亡效应因子通路避免生精细胞过度凋亡,还可以通过EBF转录因子2调节睾丸分化所必需的同源异型盒基因4和肌腱蛋白C的表达水平来调控男性不育症,这些研究均提示,*MKRN2*在男性精子发生和不育中起关键作用^[33,34]。

越来越多的研究表明,与其祖先基因相似,*MKRN2*在许多肿瘤的发生发展中也起着重要的作用。*MKRN2*在正常造血细胞、胚胎干细胞系、原发性白血病和白血病细胞系中普遍表达,并且*MKRN2*在白血病样本中的表达水平普遍高于年龄匹配的正常细胞^[35],表明*MKRN2*可能参与人类白血病细胞的增殖。此外,在非小细胞肺癌中,*MKRN2*还被证明与肿瘤的分化、淋巴结转移、p-TNM分期及预后有关,它可以通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路抑制癌细胞转移潜力,从而影响肿瘤的恶性行为;在胃癌中,它通过介导M2型丙酮酸激酶泛素化过程来抑制胃癌细胞的增殖^[36]。胰岛素样生长因子2-mRNA结合蛋白3(insulin growth factor 2 mRNA binding protein 3, IGF2BP3)是一种RNA结合蛋白,参与生物体发育过程的调节,已被证实其在多种癌症中异常表达,通常与预后不良有关。研究发现,敲低*MKRN2*基因可以抑制其编码的蛋白与致癌因子IGF2BP3的泛素化结合及随后的降解过程,从而稳定细胞中IGF2BP3的表达并延长其半衰期,促进子宫内膜癌以及神经母细胞瘤肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭^[37,38]。这些均表明,*MKRN2*在癌症发生过程中充当肿瘤抑制因子的身份。有趣的是,研究发现,*MKRN2*也可以通过p53依赖的方式调控黑色素瘤细胞的增殖,下调*MKRN2*可以导致黑色素瘤细胞的生长停滞,表明它在黑色素瘤中充当一个致癌因子的作用^[39]。所以,我们推测,*MKRN2*在癌症中的作用可能取决于其所处的环境及效应底物类型。

3 *MKRN3*基因概述及在疾病中的作用

*MKRN3*具有哺乳动物特异性,它最突出的贡献在于其在儿童中枢性性早熟疾病中的作用,作为青春期抑制因子调控青春期开始的时间,同时与性早熟患儿肿瘤发生风险升高有关。

3.1 *MKRN3*基因概述

*MKRN3*不含内含子,是由*MKRN1*的mRNA逆转录而形成的无内含子的逆转录拷贝。该过程由自主逆转录转座元件编码的逆转录酶催化。*MKRN3*仅在哺乳动物中被检测到,位于人类染色体15q11.2上,含有1个外显子,编码长度为507个氨基酸的蛋白质。而该区域也是Prader-Willi综合征的关键区域^[40],但是,目前关于*MKRN3*在该病中的功能和生理相关性尚不完全清楚^[40]。

3.2 *MKRN3*基因在疾病中的调节

目前,*MKRN3*的研究热点主要在于其在内分泌系统中发挥的作用。2013年,Abreu等^[41]通过对40个中枢性性早熟家庭的15名成员进行全外显子组测序,首次提出了*MKRN3*缺乏会导致儿童中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP),从而将*MKRN3*与下丘脑-垂体-性腺轴联系起来。然而,关于*MKRN3*通过何种机制调节此轴仍未可知。肿瘤转移抑制基因和速激肽是促性腺激素释放激素分泌的关键刺激因子^[42],其突变可能导致青春期的延迟或性腺功能减退,*MKRN3*可能通过泛素化特异性调节肿瘤转移抑制基因和速激肽表达的转录机制相关蛋白来抑制它们的转录,从而阻止青春期的开始^[43]。PABPC是一个蛋白家族,这些蛋白与真核生物的mRNA的poly(A)尾部结合,调节mRNA的稳定性和翻译^[44]。Li等^[45]通过蛋白质组学分析发现,PABPC1是与*MKRN3*相互作用最丰富的蛋白质之一,而后证实了*MKRN3*可以通过泛素化修饰PABPC1从而抑制其与靶mRNA(包括促性腺激素释放激素的mRNA)的poly(A)尾部结合,破坏其稳定性,起到青春期抑制因子的作用。可见,*MKRN3*可以通过多种方式来调节青春期开始时间。

CPP在流行病学上与成年期各种肿瘤相关。有证据显示,CPP患儿在成年期罹患恶性肿瘤的风险增加(10%~25%)。有研究发现,*MKRN3*与上述的PABPC1相互作用机制不仅可以抑制青春期的开

始,还可以参与肝癌细胞糖酵解过程,已证实肝癌细胞中的环状RNA *circDDX21*可以与MKRN3竞争结合PABPC1并抑制MKRN3对PABPC1的泛素化修饰作用,稳定并诱导PABPC1与糖酵解通路关键代谢酶磷酸甘油酸变位酶1 mRNA结合,从而促进肝癌细胞糖酵解过程和肝癌的发生^[46]。同样地,MKRN3与PABPC1的结合还可以通过抑制蛋白质的整体合成来抑制非小细胞肺癌细胞的增殖和侵袭^[47]。在神经胶质瘤患者中,有研究表明,致癌因子环状RNA *circRNF10*可以与转录因子端粒锌指相关蛋白竞争性结合MKRN3并阻断其E3活性,从而减少端粒锌指相关蛋白的泛素化修饰和降解,增强该蛋白的表达和增殖致癌功能^[48]。生物信息学分析显示,头颈部鳞状细胞癌患者病变组织中的MKRN3表达水平显著高于癌旁组织,且生存分析结果显示,MKRN3是预测该疾病患者预后的独立因素,高表达MKRN3的患者在总生存期方面较低表达组差,这表明MKRN3可能作为具有预测潜力的预后生物标志物和头颈部鳞状细胞癌患者的新治疗靶点^[49]。此外,MKRN3还可以受前列腺癌相关转录物6的调控参与胃癌的发生发展^[50]。总之,MKRN3不仅在CPP的发病中起到关键作用,而且还可以作为某些肿瘤的生物标志物及潜在性治疗靶点。该基因的突变或许可以解释CPP患者为何罹患各种肿瘤风险增加的现象。

4 MKRN4基因概述及在疾病中的作用

MKRN4是MKRN家族的新成员,存在于鸟类和两栖动物以及大多数哺乳动物中,包括人类,具有性腺特异性表达。此前,MKRN4基因在Ensembl基因组中一直被注释为假基因,即含有缺陷基因拷贝的基因组区域,不能编码功能性蛋白质^[51]。直到2010年,Böhne等^[2]通过比较灵长类动物和其他脊椎动物中MKRN序列之间的非同义率(Ka)与同义替换率(Ks),发现灵长类动物MKRN4的平均Ka/Ks与该基因家族其他基因相似,表明MKRN4可能是灵长类动物中的功能性蛋白质编码基因,但是只能在特定类型的细胞或非常特定的条件下以非常低的水平表达。丝氨酸/苏氨酸激酶在T细胞中的过表达可以诱导白介素17A的产生和

自身免疫反应^[52]。在一项关于系统性红斑狼疮的研究中,MKRN4被首次鉴定出可以作为E3来识别丝氨酸/苏氨酸激酶上的第650位点上的赖氨酸,从而对该蛋白进行泛素化修饰并介导随后的蛋白酶体降解^[53]。这表明MKRN4可能与系统性红斑狼疮的发生有关,这是关于该基因研究的一个新突破。然而,到目前为止,关于该基因在其他疾病方面的作用仍未可知。

5 总结

综上所述,MKRN家族编码的蛋白质可以作为转录因子及E3参与多种生理及疾病过程。目前,除了MKRN4在肿瘤方面的研究较少以外,其余三个基因均被证实可以在某些肿瘤的发生发展过程中表现出自己独特的优势。现有研究证明,E3参与的泛素化修饰过程可以使关键调节蛋白(如肿瘤抑制因子或癌蛋白)异常降解而导致机体不受控制的细胞增殖、逃避细胞凋亡和转移,从而导致癌症的发生。所以,特异性干扰体内参与肿瘤的泛素系统正在成为癌症治疗方面的一个有前途的靶点。鉴于MKRN基因家族可编码多功能蛋白,我们猜想在未来,该家族可以通过这种蛋白质-蛋白质相互作用的模式为肿瘤的靶向治疗带来巨大价值,或者成为某些肿瘤的一种新的生物标志物,为临床诊断、治疗或预后提供有力的方向。

参考文献

- [1] Wang T, Liu W, Wang C, et al. MRKNS: gene, functions, and role in disease and infection. *Front Oncol*, 2022, 12: 862206
- [2] Böhne A, Darras A, D'Cotta H, et al. The vertebrate makorin ubiquitin ligase gene family has been shaped by large-scale duplication and retroposition from an ancestral gonad-specific, maternal-effect gene. *BMC Genomics*, 2010, 11(1): 721
- [3] Chai X, Tao Q, Li L. The role of RING finger proteins in chromatin remodeling and biological functions. *Epigenomics*, 2023, 15(20): 1053-1068
- [4] Popovic D, Vucic D, Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1242-1253
- [5] Shaid S, Brandts CH, Serve H, et al. Ubiquitination and selective autophagy. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 21-30

- [6] Han S, Wang R, Zhang Y, et al. The role of ubiquitination and deubiquitination in tumor invasion and metastasis. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(6): 2292-2303
- [7] Toma-Fukai S, Shimizu T. Structural diversity of ubiquitin E3 ligase. *Molecules*, 2021, 26(21): 6682
- [8] Sampson C, Wang Q, Otkur W, et al. The roles of E3 ubiquitin ligases in cancer progression and targeted therapy. *Clin Transl Med*, 2023, 13(3): e1204
- [9] Lacoursiere RE, Hadi D, Shaw GS. Acetylation, Phosphorylation, ubiquitination (Oh My!): following post-translational modifications on the ubiquitin road *Biomolecules*, 2022, 12(3): 467
- [10] Gray TA, Hernandez L, Carey AH, et al. The ancient source of a distinct gene family encoding proteins featuring RING and C3H zinc-finger motifs with abundant expression in developing brain and nervous system. *Genomics*, 2000, 66(1): 76-86
- [11] 张艺, 吴道秋, 汤弘婷, 等. 沉默MKRN1基因表达对人胚胎肾细胞HEK-293T增殖及凋亡的影响. *中国组织工程研究*, 2023, 27(24): 3838-3844
- [12] Omwancha J, Zhou XF, Chen SY, et al. Makorin RING finger protein 1 (MKRN1) has negative and positive effects on RNA polymerase II-dependent transcription. *Endocrine*, 2006, 29(2): 363-374
- [13] Hildebrandt A, Brüggemann M, Rücklé C, et al. The RNA-binding ubiquitin ligase MKRN1 functions in ribosome-associated quality control of poly(A) translation. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 216
- [14] Kim JH, Park SM, Kang MR, et al. Ubiquitin ligase MKRN1 modulates telomere length homeostasis through a proteolysis of hTERT. *Genes Dev*, 2005, 19(7): 776-781
- [15] Li X, Zhi Y, Li J, et al. Single-cell RNA sequencing to reveal non-parenchymal cell heterogeneity and immune network of acetaminophen-induced liver injury in mice. *Arch Toxicol*, 2023, 97(7): 1979-1995
- [16] Bai X, Yang H, Pu J, et al. MKRN1 ubiquitylates p21 to protect against intermittent hypoxia-induced myocardial apoptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1): 9360339
- [17] Dou Y, Xie Y, Zhang L, et al. Host MKRN1-mediated mycobacterial PPE protein ubiquitination suppresses innate immune response. *Front Immunol*, 2022, 13: 880315
- [18] Ko A, Lee EW, Yeh JY, et al. MKRN1 induces degradation of west nile virus capsid protein by functioning as an E3 ligase. *J Virol*, 2010, 84(1): 426-436
- [19] Lee EW, Lee MS, Camus S, et al. Differential regulation of p53 and p21 by MKRN1 E3 ligase controls cell cycle arrest and apoptosis. *EMBO J*, 2009, 28(14): 2100-2113
- [20] Liu M, Zhong J, Zeng Z, et al. Hypoxia-induced feedback of HIF-1 α and lncRNA-CF129 contributes to pancreatic cancer progression through stabilization of p53 protein. *Theranostics*, 2019, 9(16): 4795-4810
- [21] Yang Y, Luo Y, Huang S, et al. MKRN1/2 serve as tumor suppressors in renal clear cell carcinoma by regulating the expression of p53. *Cancer Biomark*, 2023, 36(4): 267-278
- [22] Yu B, Su J, Shi Q, et al. KMT5A-methylated SNIP1 promotes triple-negative breast cancer metastasis by activating YAP signaling. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2192
- [23] Wang L, Du WQ, Xie M, et al. Jab1 promotes gastric cancer tumorigenesis via non-ubiquitin proteasomal degradation of p14ARF. *Gastric Cancer*, 2020, 23(6): 1003-1017
- [24] Ko A, Shin JY, Seo J, et al. Acceleration of gastric tumorigenesis through MKRN1-mediated posttranslational regulation of p14ARF. *J Natl Cancer Institute*, 2012, 104(21): 1660-1672
- [25] Schmitt AM, Chang HY. Long noncoding RNAs in cancer pathways. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 452-463
- [26] Lee MS, Jeong MH, Lee HW, et al. PI3K/AKT activation induces PTEN ubiquitination and destabilization accelerating tumorigenesis. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 7769
- [27] Dong X, Zhan Y, Li S, et al. MKRN1 regulates the expression profiles and transcription factor activity in HeLa cells inhibition suppresses cervical cancer cell progression. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6129
- [28] Deng L, Liao L, Zhang YL, et al. SF3A2 promotes progression and cisplatin resistance in triple-negative breast cancer via alternative splicing of MKRN1. *Sci Adv*, 2024, 10(14): eadj4009
- [29] Zhang QH, Ye M, Wu XY, et al. Cloning and functional analysis of cDNAs with open reading frames for 300 previously undefined genes expressed in CD34⁺ hematopoietic stem/progenitor cells. *Genome Res*, 2000, 10(10): 1546-1560
- [30] Gray TA, Azama K, Whitmore K, et al. Phylogenetic conservation of the makorin-2 gene, encoding a multiple zinc-finger protein, antisense to the RAF1 proto-oncogene. *Genomics*, 2001, 77(3): 119-126
- [31] Shin C, Ito Y, Ichikawa S, et al. MKRN2 is a novel ubiquitin E3 ligase for the p65 subunit of NF- κ B and negatively regulates inflammatory responses. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 46097
- [32] Wang J, Wang X, Chen F, et al. N6-methyladenosine modification of lncCCKAR-5 regulates autophagy in human umbilical cord mesenchymal stem cells by destabilizing LMNA and inhibits diabetic wound healing. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(5): 1148-1160
- [33] Wang L, Yong YL, Wang KK, et al. MKRN2 knockout

- causes male infertility through decreasing STAT1, SIX4, and TNC expression. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1138096
- [34] Qian YC, Xie YX, Wang CS, et al. Mkrn2 deficiency induces teratozoospermia and male infertility through p53/PERP-mediated apoptosis in testis. *Asian J Androl*, 2020, 22(4): 414-421
- [35] Lee KY, Chan KYY, Tsang KS, et al. Ubiquitous expression of MAKORIN-2 in normal and malignant hematopoietic cells and its growth promoting activity. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92706
- [36] Liu Z, Xiang S, Guo X, et al. MKRN2 inhibits the proliferation of gastric cancer by downregulating PKM2. *Aging*, 2022, 14(4): 2004-2013
- [37] Jia C, Tang H, Yang Y, et al. Ubiquitination of IGF2BP3 by E3 ligase MKRN2 regulates the proliferation and migration of human neuroblastoma SHSY5Y cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(1): 43-50
- [38] Wang B, Wang B, Ma J, et al. LIN28B induced PCAT5 promotes endometrial cancer progression and glycolysis via IGF2BP3 deubiquitination. *Cell Death Dis*, 2024, 15(4): 242
- [39] Zhang Y, Cui N, Zheng G. Ubiquitination of P53 by E3 ligase MKRN2 promotes melanoma cell proliferation. *Oncol Lett*, 2020, 19(3): 1975-1984
- [40] Mariani M, Fintini D, Cirillo G, et al. MKRN3 circulating levels in Prader-Willi syndrome: a pilot study. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(11): 2165-2170
- [41] Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene *MKRN3*. *N Engl J Med*, 2013, 368(26): 2467-2475
- [42] Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Genetic factors in precocious puberty. *Clin Exp Pediatr*, 2022, 65(4): 172-181
- [43] Abreu AP, Toro CA, Song YB, et al. MKRN3 inhibits the reproductive axis through actions in kisspeptin-expressing neurons. *J Clin Invest*, 2020, 130(8): 5586-4500
- [44] Kajjo S, Sharma S, Chen S, et al. PABP prevents the untimely decay of select mRNA populations in human cells. *EMBO J*, 2022, 41(6): e108650
- [45] Li C, Han T, Li Q, et al. MKRN3-mediated ubiquitination of Poly(A)-binding proteins modulates the stability and translation of *GNRH1* mRNA in mammalian puberty. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(7): 3796-3813
- [46] Luo J, Yang Y, Zhang G, et al. Energy stress-induced circDDX21 promotes glycolysis and facilitates hepatocellular carcinogenesis. *Cell Death Dis*, 2024, 15(5): 354
- [47] Li K, Zheng X, Tang H, et al. E3 ligase MKRN3 is a tumor suppressor regulating PABPC1 ubiquitination in non-small cell lung cancer. *J Exp Med*, 2021, 218(8): e20210151
- [48] Wang C, Zhang M, Liu Y, et al. CircRNF10 triggers a positive feedback loop to facilitate progression of glioblastoma via redeploying the ferroptosis defense in GSCs. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 242
- [49] Zhang S, Liu C, Li G, et al. Elevated expression of MKRN3 in squamous cell carcinoma of the head and neck and its clinical significance. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 557
- [50] Xu Y, Sun JY, Jin YF, et al. PCAT6 participates in the development of gastric cancer through endogenously competition with microRNA-30. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(16): 5206-5213
- [51] Cheetham SW, Faulkner GJ, Dinger ME. Overcoming challenges and dogmas to understand the functions of pseudogenes. *Nat Rev Genet*, 2020, 21(3): 191-201
- [52] Chuang HC, Tan TH. MAP4K3/GLK in autoimmune disease, cancer and aging. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 82
- [53] Chuang HC, Hung WT, Chen YM, et al. Genomic sequencing and functional analyses identify MAP4K3/GLK germline and somatic variants associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(2): 243-254