

TRIM 家族蛋白结构和功能研究进展

刘艳美¹, 孙萌², 马瑞瑞^{3*}

(1. 河南农业职业学院, 郑州 451450; 2. 河南省林业科学研究院, 郑州 450008;

3. 河南省野生动物保护中心, 郑州 450044)

中图分类号: Q591.2

文献标识码: A

文章编号: 1004-7034(2022)15-0029-08

摘要:三重基序(tripartite motif-containing, TRIM)蛋白具有典型的 RBCC(RING、B-box、Coiled-coil)结构域和多变的羧基端结构域,而羧基端结构域可以介导对底物蛋白的识别。TRIM 蛋白具有诸多生物学功能,如细胞生长发育、凋亡、分化、泛素化、自噬、先天免疫、信号转导、抗病毒、致癌等。TRIM 蛋白是含有 RING 泛素连接酶的最大亚家族之一,由于其典型结构和诸多功能近年来受到愈来愈多的重视。文章综述了 TRIM 蛋白的结构和功能特征方面的研究进展,揭示了不同类型 TRIM 蛋白的相似性和特异性,以期对疾病诊治和药物开发提供指导。

关键词:TRIM 蛋白; RBCC; 结构; 功能; 抗病毒

三重基序(tripartite motif-containing, TRIM)蛋白在氨基端含有三个保守的结构域,分别是 RING 结构域(RING domain)、1 个或 2 个 B-box 结构域(B-box domain)、Coiled-coil 螺旋卷曲结构域(Coiled-coil domain, CCD),因此又称为 RBCC 蛋白^[1]。羧基端则具有多样性,含多种结构域。TRIM 蛋白具有诸多功能,如调节细胞生长发育、细胞周期、细胞分化、细胞增殖、细胞凋亡、泛素化、自噬、细胞信号转导、固有免疫及肿瘤细胞的增殖等。本文综述了 TRIM 蛋白的结构和功能,以期对疾病诊治和药物开发提供新的方向和思路。

1 TRIM 蛋白的结构特征与分类

非洲爪哇核因子 7(xenopus laevis nuclear factor 7, XFN7)是首个被确认的 TRIM 蛋白,当前在人类及直系同源物中发现了 80 多种 TRIM 蛋白,从线虫到灵长类物种中都存在 TRIM 蛋白^[2]。TRIM 蛋白家族的氨基端具有独有的 RBCC 结构域,羧基端则由一个或多个结构域组成。

1.1 RING 结构域

RING 结构域在最早被发现时被命名为 Really Interesting New Gene, 简称为 RING。该结构域位于 TRIM 蛋白的氨基端,经典的序列是半胱氨酸(cys-

teine, Cys)-X2-Cys-X(9~39)-Cys-X(1~3)-组氨酸(histidine, His)-X(2~3)-Cys-X2-Cys-X(4~48)-Cys-X2-Cys, X 可以是任意氨基酸残基, Cys 和 His 交叉支撑结合了 2 个锌离子^[3]。大部分 RING 结构域具有泛素连接酶 E3 活性,参与蛋白质降解,但是含有 RING 结构的蛋白质不一定都具有泛素化作用,部分不含 RING 结构的 TRIM 蛋白也具有泛素连接酶 E3 的活性。并非所有的 TRIM 蛋白都含有 RING 结构域,目前已知的不含 RING 结构域的 TRIM 蛋白有 8 个,分别是 TRIM14、TRIM16、TRIM20、TRIM29、TRIM66、TRIM70、TRIM76 和 TRIML2^[4]。

1.2 B-box 结构域

B-box 结构域和 RING 结构域相似,也是锌离子结合结构域,但缺乏 RING 结构域的泛素连接酶 E3 催化活性。B-box 结构域分为 B-box1 和 B-box2 两种类型,一般以单个或者串联的方式(B-box1-B-box2)存在^[5]。大部分 TRIM 蛋白含有 B-box2 结构域,少部分含有 B-box1 结构域。B-box1 和 B-box2 的区别在于 B-box1 中与锌离子结合的氨基酸残基是 Cys, B-box2 中与锌离子结合的氨基酸残基是 His。B-box 结构域与 RING 结构域在序列和结构上具有较大相似性,可能是进化中基因重复造成的,说明 TRIM 蛋白是保守进化。Han X. 等^[6]研究结果表明, B-box 结构域可以提高泛素连接酶 E3 活性。目前对 B-box 结构域的研究较少,对其功能了解得不多。

1.3 Coiled-coil 螺旋卷曲结构域

Coiled-coil 结构域是由不少于 2 条的 α -螺旋相互缠绕形成的平行或反向平行的同源寡聚体或者异源寡聚体^[7]。对 TRIM 蛋白家族成员的 Coiled-coil 结构域一级序列进行分析,结果大部分成员的 Coiled-

收稿日期: 2022-02-22; 修回日期: 2022-06-06

基金项目: 广东省教育厅科技创新项目“Trim5alpha 基因敲弱猕猴创制的基础研究”(2013KJJCX0029)

作者简介: 刘艳美(1988—), 女, 助理实验师, 硕士, 研究方向为智慧养殖与动物健康, 201011088@hnca.edu.cn.

* 通信作者: 马瑞瑞(1991—), 女, 助理工程师, 硕士, 研究方向为基因编辑, maruirui0103@163.com.



coil 结构域属于 α -螺旋二级结构,疏水氨基酸相对保守,通过疏水作用力保持稳定。Coiled-coil 结构域能介导 TRIM 蛋白形成同源二聚体或者异源多聚体,参与大分子蛋白质聚合物的形成和定位等细胞活动^[4,8]。MAGE 蛋白和 TRIM 蛋白相互作用的区域一般都位于 Coiled-coil 结构域上。

1.4 羧基端结构域

TRIM 蛋白的羧基端是多变的,由一个或者多个结构域组成。已发现的羧基端结构域有 PRY 结构域,SPRY 结构域,COS(C-terminal subgroup one signature, COS)结构域,NCL1、HT2A 和 LIN41(NHL)结构域,植物同源(plant homeo domain, PHD)结构域,布莫罗结构域(bromo domain, BR),纤连蛋白 III 型重复(FN III)结构域,富含酸区(acid-rich, ACID)结构域,丝氨酸型 IG(filamin-type immunoglobulin, FIL)结构域,甲基多巴和肿瘤坏死因子受体相关蛋白(mepirin and tumour-necrosis factor receptor-associated factor homology, MATH)结构域^[9],ADP 核糖基化因子家族(ADP-ribosylation factor, ARF)结构域和跨膜(transmembrane, TM)结构域。PRY-SPRY 结构域是最常见的结构域,合称为 B30.2 结构域,出现在人类 40 多种 TRIM 蛋白中,PRY 结构域和 SPRY 结构域也出现在 10 多种其他蛋白家族中^[10]。PRY 结构域和 SPRY 结构域可以帮助 TRIM 蛋白形成多聚信号体,与细胞内抗体相互作用,参与调节体内免疫应答^[4,11]。SPRY 结构域在进化上是原始的,而 PRY 结构域与 SPRY 结构域的组合在进化上则比较开放。PRY 结构域、SPRY 结构域、B30.2 结构域能与很多蛋白质起作用,具有重要的研究价值。NHL 结构域能与 RNA 结合,与 RNA 活性有关^[12]。FIL 结构域能与肌动蛋白结合,参与细胞迁移和形态形成^[13]。

1.5 分类

人类 TRIMs 蛋白家族根据 RBCC 结构域组成及羧基端的变化,分为由 C I 到 CXI 共 11 个亚家族(见表 1),一些 TRIM 蛋白由于不含有 RING 结构域而未参与分类。这种分类系统与亚家族的结构和功能存在联系:含有 COS 结构域的亚家族与细胞定位有关,一般分布于微管中;C II 成员有细胞特异性,由肌细胞表达;C VI 成员有功能特异性,与转录调控有关^[14]。

2 功能

TRIM 蛋白羧基端复杂多变,经转录调控可形成多种剪接方式,蛋白质成员众多,在功能上也存在诸多差异。TRIM 蛋白具有独特而重要的作用,其失调可导致多种疾病,如癌症、免疫性疾病或发育障碍等。本文主要综述了关于修饰蛋白在泛素化、自噬、抗病毒、先天免疫和癌变调节中的研究进展。

2.1 泛素化

泛素化修饰是蛋白质翻译后修饰的一种,其是泛素分子与目标蛋白通过异肽链共价连接,最终使目标蛋白被降解的修饰手段。泛素化的三个关键成员是泛素激活酶 E1、泛素结合酶 E2 和泛素连接酶 E3,泛素连接酶 E3 可以直接识别目的蛋白^[15]。具有泛素连接酶 E3 活性的蛋白质被人为分为两类,一类是含有 HECT(homologous to E6-AP COOH terminus)结构域的蛋白质家族,一类是含有 RING 结构域的 TRIM 蛋白家族。

大部分的 TRIM 蛋白因含有 RING 结构域而具有泛素连接酶 E3 活性。TRIM 蛋白既发挥泛素连接酶 E3 作用,又发挥支架蛋白的作用,其可以招募泛素识别、泛素化和去泛素化的各种蛋白质,这种大分子复合物处于解体和形成的变化之中,可以快速应对细胞所面临的各种刺激。TRIM 蛋白介导的泛素化影响机体生命活动的各个方面,其可以调节细胞内靶蛋白的表达水平和稳定性,对维持细胞的正常运转具有重要意义^[16]。泛素化异常与疾病的发生发展息息相关,研究 TRIM 蛋白的泛素化可为了解疾病的发生机制提供帮助。

2.2 自噬

自噬是识别内源性成分(如受损或过剩的细胞器、蛋白质聚集物)和外源性物质(如入侵的微生物)并将其传递给溶酶体进行降解的过程,也是细胞内主要的降解系统之一^[17]。自噬利用溶酶体降解蛋白质,泛素-蛋白酶体系利用蛋白酶降解蛋白质。自噬的生化反应类似于泛素化反应,人类自噬相关蛋白 8(autophagy-related protein 8, Atg8,包括 LC3A、LC3B、LC3B2、LC3C、GABARAP、GABARAPL1 和 GABARAPL2/GATE-16)和 Atg12 类似于泛素蛋白质,Atg7 类似于泛素激活酶 E1,Atg3 和 Atg10 类似于泛素结合酶 E2,Atg5 和磷脂酰乙醇胺(PE)分别作为与 Atg12 和 Atg8 结合的靶分子。一些自噬体能选择性地识别特定蛋白(如泛素化蛋白)和特定细胞器(如线粒体)^[18]。自噬受包括 UNC-51 样激酶 1(Unc-51-like kinase 1, ULK1)在内的一系列激酶的控制,其通过组装含 Beclin-1 的重要复合物促进网膜小体的形成,由此产生自噬体。相反,mTOR 是自噬启动的重要负向调节剂。自噬发生的标志是 LC3 II 从细胞质形式转化为被 PE 脂质化的膜相关形式^[9,19]。

在自噬过程中,一些 TRIM 蛋白可作为自噬调节因子的组装和识别媒介。目前认为,TRIM 蛋白在自噬中的机制有两种:一种是作为自噬调节因子参与自噬过程的不同步骤;另一种是作为底物受体,识别并自噬降解配体蛋白^[20]。TRIM 蛋白作为自噬调节因子在自噬过程中发挥了重要作用。V. Pizon 等^[21]研

表1 TRIM 蛋白家族的分类和结构特征

Table 1 Classification and structural characteristics of TRIM protein family

分类	RBCC 结构-羧基端结构								亚家族成员
I-1	R	B1	B2	CC	COS	FN3	PRY	SPRY	TRIM18
I-2	R	B1	B2	CC	COS	FN3		SPRY	TRIM1、TRIM9、TRIM67
I-3	R		B2	CC	COS	FN3	PRY	SPRY	TRIM36、TRIM46
II	R		B2	CC	COS	ACID			TRIM54、TRIM55、TRIM63
III	R	B1	B2	CC	COS	FN3			TRIM42
IV-1	R		B2	CC			PRY	SPRY	TRIM6、TRIM7、TRIM10、TRIM11、 TRIM21、TRIM26、TRIM27、TRIM35、 TRIM41、TRIM50、TRIM58、TRIM60、 TRIM72、TRIM75
IV-2	R		B2	CC				SPRY	TRIM4、TRIM5、TRIM22、TRIM34、 TRIM65
IV-3	R		B2	CC			PRY		TRIM47
IV-4	R			CC			PRY	SPRY	TRIM25、TRIM69、TRIML1
IV-5	R		B2					SPRY	TRIM48、TRIM49、TRIM53、TRIM77
IV-6	R			CC				SPRY	TRIM51
V-1	R	B1	B2	CC					TRIM8、TRIM19
V-2	R		B2	CC					TRIM31、TRIM40、TRIM56、TRIM73、 TRIM74、RNF207
V-3	R		B2						TRIM52、TRIM61
VI	R	B1	B2	CC			PHD	BROMO	TRIM24、TRIM28、TRIM33
VII-1	R	B1	B2	CC			FIL	NHL	TRIM71
VII-2	R		B2	CC			FIL	NHL	TRIM2、TRIM3
VII-3	R		B2	CC				NHL	TRIM32
VIII	R		B2	CC			MATH		TRIM37
IX	R	B1	B2	CC			ARF		TRIM23
X	R	B1	B2	CC			FIL		TRIM45
XI	R		B2	CC			TM		TRIM13、TRIM59
I-3?			B2	CC		FN3	PRY	SPRY	TRIM76
IV-1?		B1	B2	CC			PRY	SPRY	TRIM16
IV-1?	Pyrin	B1	B2	CC			PRY	SPRY	TRIM20
IV-4?			B2	CC			PRY	SPRY	TRIM14
IV-4?							PRY	SPRY	TRIM70(TRIM16L)
IV-6?				CC				SPRY	TRIML2
V-2?			B2	CC					TRIM29、TRIM44
VI?		B1	B2	CC			PHD	BROMO	TRIM66

究结果表明,TRIM55 蛋白与 p62 相互作用参与调节肌节组装和横纹肌蛋白降解。TRIM13 蛋白通过其 Coiled-coil 结构域与 p62 相互作用诱导内质网应激过程中的自噬^[22]。TRIM63 蛋白也与 p62 相互作用

调节烟碱乙酰胆碱受体的代谢^[23]。TRIM28 蛋白与乙酰化的 Hsp70 相互作用介导 Vps34 和其他自噬调节因子的类泛素化,促进自噬细胞团的形成^[24]。TRIM20 蛋白通过与多种自噬因子(ULK1、Beclin1、



mAtg8、GABARAP)相结合形成蛋白复合物参与自噬的调节^[25]。TRIM23 蛋白通过选择性自噬介导病毒的清除,将 TRIM23 蛋白敲低后,病毒引起的自噬被抑制^[26]。V. Deretic^[27] 研究表明,TRIM1、TRIM8、TRIM22、TRIM65 蛋白等是自噬必需的 TRIM 蛋白。TRIM5 α 蛋白是最典型自噬受体,其含有的 SPRY 结构域能识别 HIV-1 的衣壳,介导衣壳自噬依赖性降解,敲低 TRIM5 α 蛋白可导致 HSV-1 自噬水平下降^[28]。其他如 TRIM20、TRIM21 蛋白等也可作为自噬底物受体^[29]。考虑到 TRIM 蛋白在自噬中的重要作用,探索 TRIM 蛋白与自噬的机制可以为疾病的治疗提供依据。TRIM 蛋白和自噬相关蛋白之间的相互作用见表 2。

表 2 TRIM 蛋白和自噬相关蛋白之间的关系
Table 2 Interaction between TRIM protein and autophagy-related protein

自噬相关蛋白	TRIM 蛋白	
人类 Atg8	LC3A	TRIM5、TRIM17、TRIM20、TRIM21、TRIM22、TRIM28、TRIM41、TRIM49、TRIM55
	LC3B	TRIM21、TRIM28
	LC3C	TRIM5
	GABARAP	TRIM5、TRIM16、TRIM17、TRIM20、TRIM22、TRIM49、TRIM55
GABARAPL2	TRIM21、TRIM28、TRIM45	
SLRs	SQSTM1/p62	TRIM5、TRIM13、TRIM17、TRIM21、TRIM22、TRIM28、TRIM49、TRIM50、TRIM55、TRIM63
	NDP52	TRIM1
	NBR1	TRIM55
	Optineurin	TRIM76
其他	ULK1	TRIM5、TRIM6、TRIM17、TRIM20、TRIM21、TRIM22、TRIM28、TRIM49
	Beclin1	TRIM5、TRIM6、TRIM17、TRIM20、TRIM21、TRIM22、TRIM40、TRIM49、TRIM61
	FIP200/RBIC1	TRIM21、TRIM33

注:SLRs 为 SQSTM1 样受体。

2.3 免疫应答

在先天免疫中,一些 TRIM 蛋白正调控或负调控许多调控因子,包括模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)、细胞内信号转导子和转录因子。TRIM 蛋白在免疫激活中的作用是通过调节细胞内信号通路翻译后乙酰化、磷酸化和泛素化等修饰介导的^[30]。值得注意的是,先天免疫中的一些 TRIM 蛋白会被几种病毒作为免疫逃逸的靶点。本文主要介绍了 TRIM 蛋白家族在 NF- κ B (nuclearfactor- κ -papaB) 信号通路、Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 信号通路和非受体酪氨酸激酶 (janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路中的作用。

2.3.1 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 是因从 B 淋巴细胞中提取到的能与免疫球蛋白 κ 轻链的增强子 B 序列特异性结合而得名的,其 5 个家族成员分别为 p50 (NF- κ B1)、p52 (NF- κ B2)、p65 (即 Rel-A)、Rel-B 和 Rel-C^[31]。TRIMs 蛋白家族中许多蛋白质与 NF- κ B 信号通路关系密切。在受外界因素刺激时,TRIM4、TRIM8、TRIM20 和 TRIM25 蛋白能够正向调控 NF- κ B 信号通路,而 TRIM9、TRIM19、TRIM21、TRIM27、TRIM30 α 、TRIM40 和 TRIM45 蛋白等可以负向调控 NF- κ B 信号通路。有些 TRIM 蛋白如 TRIM22、TRIM38 等,既可以正向调节 NF- κ B 信号通路,也可以负向抑制其激活^[4,32]。

TRIM 蛋白可以直接和间接影响 NF- κ B 信号通路中的多个蛋白质。直接调节如 TRIM50 蛋白与 p65 结合,促使 p65 由细胞质向细胞核内转移,激活 NF- κ B 信号通路^[33]。TRIM19 蛋白可以结合 p65 抑制下游蛋白质的生物学功能,抑制 NF- κ B 信号通路激活^[34]。间接调节如 TRIM12 蛋白结合并泛素化 TRAF6,泛素化的 TRAF6 活化 TAK1,激活 NF- κ B 信号通路^[35]。由于 TRIMs 蛋白家族的多个成员能调节 NF- κ B 信号通路,而且 NF- κ B 信号通路又是炎症反应、免疫应答、肿瘤发生与发展等病理生理过程的重要调节因子,因此 TRIM 蛋白有望成为 NF- κ B 信号通路相关疾病的一个潜在治疗靶点^[36]。

2.3.2 TLR 信号通路 哺乳类动物中含有多种多样的 PRRs,在受到病原体刺激时,PRRs 可以介导免疫相关信号通路的激活和传递^[37]。PRRs 的主要成员为 TLR,TLR 因与果蝇 Toll 受体结构类似而得名。天然免疫细胞中 TLR 信号的激活对于消灭入侵微生物至关重要。TLR 包含细胞外的 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5 和 TLR6,细胞器上的 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 及胞浆中的 RIG-1、MDA5 和 DDX41。TRIM 蛋白与 TLR 信号通路关系密切。TRIM23 蛋白通过 TLR3 信号通路促进 K27 相关的泛素化降解,正向调节 NF- κ B 基本调节剂 (NEMO) 活性,进而激活 NF- κ B 信号通路^[38]。TRIM56 蛋白是 TLR3 信号的正调控因子,能促进细胞外双链核糖核苷酸 (double-stranded RNA, dsRNA) 诱导的 β 干扰素 (IFN- β) 和 IFN 刺激基因的表达^[39]。TRIM 38 蛋白是 TLR 信号通路的负反馈调节因子,可以抑制 TLR 诱导的过度炎症反应。TLR 刺激 TRIM38 蛋白作为泛素连接酶 E3 靶向结合 NF- κ B-激活激酶相关蛋白 1 (NF- κ B-activating kinase-associated protein 1, NAP1) 和肿瘤坏死因子受体 6 (TNFR-associated factor 6, TRAF6),促进 K48 相关的聚二氮化反应,导致 TRAF6 蛋白的降解^[40]。

2.3.3 JAK-STAT 通路 JAK-STAT 通路是细胞因子受体下游的重要信号通路之一。配体与其同源受



体结合后,受体相关的 JAK 被激活,STAT 蛋白随后被 JAK 激酶的酪氨酸磷酸化激活,二聚化并随后转移到细胞核中,从而调节靶基因的表达^[41]。TRIM6 蛋白可以通过 SPRY 结构域和 I κ B 激酶家族(I κ B kinases, IKKs)结合,促进 I κ Bs 下游基因的表达及 STAT1 的磷酸化^[42]。TRIM8 蛋白能够与细胞因子信号抑制蛋白 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)结合,维持 SOCS1 蛋白的稳定性和表达水平,从而抑制 IFN- γ 信号通路^[43]。O. Furnihiko 等^[44]研究结果表明,TRIM8 蛋白能够与激活 STAT 蛋白抑制因子 3(protein inhibitor of activated STAT3, PIAS3)结合,抑制白细胞介素-6(IL-6)介导的 STST3 活性。除此以外,TRIM 蛋白还可以调节 IFN- γ 介导的 JAK-STST 信号通路调控的自噬过程和免疫应答。

2.4 抗病毒作用

TRIM 蛋白影响病毒感染的各个阶段,是具有抗病毒功能的重要因子。TRIM 蛋白可以通过调节信号通路来调控免疫应答,诱导炎症因子的释放,参与抗病毒应答。也可以直接破坏病毒蛋白质,介导蛋白质降解,干扰病毒复制。TRIM 蛋白与病毒的相互作用包括对病毒的抑制、正调控免疫通路抑制病毒增殖和负调控限制病理损伤程度保护细胞。另外,有些病毒蛋白质可以利用宿主细胞的 TRIM 蛋白来复制自身蛋白质,直接或间接破坏 TRIM 蛋白,清除增殖障碍。

最早报道的具有抗病毒功能的 TRIM 蛋白是 TRIM5 α ,其能抑制逆转录病毒入侵宿主细胞、抑制逆转录病毒基因表达和病毒释放。当病毒入侵宿主细胞时,TRIM5 α 蛋白结合病毒衣壳蛋白,引起衣壳结构变化而裂解;TRIM5 α 蛋白的泛素连接酶 E3 活性被激活,产生的泛素链刺激 NF- κ B 通路和 TAK1 的磷酸化,使宿主细胞进入抗病毒状态,保护宿主免受病毒感染^[45]。在病毒侵袭的过程中,TRIM 蛋白的很多成员都起到了抑制病毒侵袭的作用^[46]。

2.5 肿瘤的发生发展

TRIM 蛋白能够通过多种信号通路诱导免疫应答,在免疫应答过程中产生的细胞因子参与到肿瘤细胞的生长和转移,部分 TRIM 蛋白在肿瘤的发生、发展及预后中扮演了重要角色。TRIM 蛋白参与了广泛的致癌过程,包括转录调控、细胞促活、细胞凋亡、DNA 的修复和转移等。部分 TRIM 蛋白可以抑制肿瘤的发展,部分 TRIM 蛋白可以促进肿瘤的发展,甚至同种 TRIM 蛋白在不同肿瘤中的作用也存在差异^[47],TRIM 蛋白与肿瘤发生发展的关系见图 1。

TRIM16 蛋白通过抑制 hedgehog、EMT 及 IFN 信号通路发挥抑制多种恶性肿瘤生长和迁移的作用^[48]。TRIM24 蛋白通过减弱 RAR α 信号通路使肝癌细胞增殖能力减弱,抑制肝癌的发生和发展^[49]。

TRIM28 蛋白的 Coiled-coil 结构域与 MAGE 蛋白结合形成的复合物能抑制 p53 和 p21,促进 AMP 蛋白激酶(AMPK)的泛素化和降解,抑制细胞生长,抑制自噬而促进肿瘤生长^[50]。TRIM29 蛋白通过阻遏 p53 的乙酰化来促进肿瘤细胞的增殖^[51]。TRIM59 蛋白通过 RING 结构域与 p53 结合,引起 p53 泛素化降解,从而起到促癌作用^[52]。

一部分 TRIM 蛋白在肿瘤的发生、发展中表现出抑制肿瘤和促进肿瘤的双重功能。如 TRIM8 蛋白,一方面,TRIM8 蛋白是 p53 的直接靶基因,通过正反馈增强 p53 的抑癌活性;另一方面 TRIM8 蛋白通过调节 NF- κ B 通路发挥促癌作用,NF- κ B 通路被激活后,能够抑制细胞凋亡,促进细胞增殖,以及肿瘤细胞的浸润和转移^[53]。TRIM59 蛋白既可以通过提高耐药性和抑制细胞凋亡来促进癌症的发展,还可以通过抑制细胞因子的释放抑制癌症。TRIM32 蛋白在不同组织和环境下的作用存在差异,在促癌作用中,TRIM32 蛋白能泛素化降解 p53,抑制 TNF 信号途径,抑制细胞凋亡,促进肿瘤生长,提高肿瘤细胞的耐药性^[54];在抑癌作用中,TRIM32 蛋白通过其 Coiled-coil 结构域和 NHL 结构域与 X 连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP)共定位并相互作用,促进 XIAP 泛素化,诱导肿瘤细胞凋亡^[55]。

3 展望

TRIM 蛋白是泛素连接酶 E3 最大的亚家族之一,并参与调控众多细胞活动。保守的 TRIM 蛋白包含一个 RING 结构域,该结构域赋予了 TRIM 蛋白泛素连接酶活性,而可变的羧基端区域可以介导识别底物蛋白。

目前已经构建了多种蛋白质敲除小鼠,利用转基因或敲除小鼠基因的方法进行分析,发现每个 TRIM 蛋白在体内都可作为重要的调节因子,但是还需要详细的生化和遗传分析来揭示 TRIM 蛋白之间的功能。确定每个 TRIM 蛋白的相互作用蛋白质或其底物对确定 TRIM 蛋白的多功能性非常重要。通过分析先天免疫信号或自噬过程的方法对 TRIM 基因进行全面筛选可揭示 TRIM 蛋白的新作用。利用 TRIM 基因的过表达或敲除进行综合分析可以有效揭示 TRIM 蛋白在细胞生长、分化、代谢和信号转录中的未知功能。

每种 TRIM 蛋白都有各自的特定功能。TRIM 蛋白作为连接不同信号通路或不同系统的枢纽发挥了重要作用。今后研究的重点要考虑免疫、癌症和自噬与 TRIM 蛋白功能的关系。此外,自噬在多个生物过程中与致癌有关。表明 TRIM 蛋白直接和间接参与了致癌作用的调节。

鉴于 TRIM 蛋白在调节免疫信号和致癌过程中的作用,以 TRIM 蛋白作为治疗癌症、过敏、炎症和自



图2 TRIM 蛋白与肿瘤发生、发展的关系

Fig. 2 Relationship between TRIM protein and the occurrence and development of tumors

身免疫性疾病靶点的应用前景广阔。然而,由于某些 TRIM 蛋白在致癌变和免疫应答中同时具有双重功能,因此部分治疗癌症的假定药物(某些 TRIM 蛋白的抑制剂)可能产生不良反应影响免疫功能。此外,由于自噬过程涉及许多疾病,如癌症、代谢性疾病和神经退行性疾病,因此 TRIM 蛋白有望成为治疗这些疾病的药物靶点。

4 结语

TRIMs 蛋白家族具有相似的 RBCC 结构,有非特异的羧基端结构域,在组织表达、亚细胞定位、蛋白质间相互作用等方面各有不同,因此在功能上有共性也有特异性。

目前,关于 TRIM 蛋白的相关研究取得了一些进展,但是还需要相关的细胞系模型和基因编辑的转基因动物来分析具体的功能。超过一半的已知 TRIM 蛋白参与先天免疫信号的调节,包括 NF- κ B 信号通路和 IFN 信号通路,除了作为炎症调节因子,NF- κ B

信号通路还通过细胞增殖和抑制凋亡发挥致癌作用。TRIM 蛋白同时发挥了泛素化、自噬、信号转导、抗病毒等功能。由于 TRIM 蛋白在信号转导和致癌过程中发挥了重要作用,因此研究 TRIM 蛋白的抑制化合物对于治疗癌症、过敏、炎症和自身免疫性疾病具有重要意义。此外,由于自噬过程涉及许多疾病,如癌症、代谢性疾病和神经退行性疾病,TRIM 蛋白可作为治疗这些疾病的药物靶点。深入研究 TRIMs 蛋白家族的生物学功能及其机制,将为疾病的临床诊断和治疗提供新的方向。

参考文献:

- [1] OZATO K, SHIN D M, CHANG T H, et al. TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(11): 849-860.
- [2] REYMOND A, MERONI G, FANTOZZI A, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments[J]. EMBO J, 2014, 20(9): 2140-2151.
- [3] FREEMONT P S. RING for destruction[J]. Curr Biol, 2000, 10



- (2):84-87.
- [4] 应汉宁. TRIM59 促进肝细胞肝癌增殖和转移的分子机制研究[D]. 杭州:浙江大学, 2018.
- [5] MASSIAH M A, SIMMONS B N, SHORT K M, et al. Solution structure of the RBCC/TRIM B-box1 domain of human MID1: B-box with a RING[J]. *J Mol Biol*, 2006,358(2):532-545.
- [6] HAN X, DU H, MASSIAH M A. Detection and characterization of the *in vitro* e3 ligase activity of the human MID1 protein[J]. *J Mol Biol*, 2011,407(4):505-520.
- [7] REYMOND A, MERONI G, FANTOZZI A, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments[J]. *EMBO J*, 2001,20(9):2140-2151.
- [8] CAO T, BORDEN K L, FREEMONT P S, et al. Involvement of the rfp tripartite motif in protein-protein interactions and subcellular distribution[J]. *J Cell Sci*, 1997,110(Pt 14):1563.
- [9] 于织波. TRIM22 通过自噬调控 RSV 复制的研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2018.
- [10] ESPOSITO D, KOLIOPOULOS M G, RITTINGER K. Structural determinants of TRIM protein function[J]. *Biochem Soc Trans*, 2017,45(1):183-191.
- [11] PERFETTO L, GHERARDINI P F, DAVEY N E, et al. Exploring the diversity of SPRY/B30.2-mediated interactions[J]. *Trends Biochem Sci*, 2013,38(1):38-46.
- [12] SCHWAMBORN J C, BEREZIKOV E, KNOBLICH J A. The TRIM-NHL protein TRIM32 activates microRNAs and prevents self-renewal in mouse neural progenitors[J]. *Cell*, 2009,136(5):913-925.
- [13] KAWAI T, AKIRA S. Regulation of innate immune signalling pathways by the tripartite motif (TRIM) family proteins[J]. *EMBO Mol Med*, 2011,3(9):513-527.
- [14] SAYAH D M, SOKOLSKAJA E, BERTHOUX L, et al. Cyclophilin A retrotransposition into TRIM5 explains owl monkey resistance to HIV-1[J]. *Nature*, 2004,430(6999):569-573.
- [15] HUIBREGTSE J M, SCHEFFNER M, BEAUDENON S, et al. A family of proteins structurally and functionally related to the E6-AP ubiquitin-protein ligase[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1995,92(11):5249.
- [16] 陈世敏, 王启栋, 胡成进. 泛素蛋白酶体系统与大肠癌[J]. *武警医学*, 2014,25(3):315-318.
- [17] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. *Cell*, 2011,147(4):728-741.
- [18] MASAOKI K, SATOSHI W, MASATO K, et al. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice[J]. *Cell*, 2007,131(6):1149-1163.
- [19] ANTONIOLI M, RIENZO M D, PIACENTINI M, et al. emerging mechanisms in initiating and terminating autophagy[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016,42(1):28.
- [20] MANDELL M, JAIN A, ARKO-MENSAH J, et al. TRIM proteins regulate autophagy and can target autophagic substrates by direct recognition[J]. *Dev Cell*, 2014,30(4):394-409.
- [21] PIZON V, RYBINA S, GERBAL F, et al. MURF2B, a novel LC3-Binding protein, participates with MURF2A in the Switch between autophagy and ubiquitin proteasome system during differentiation of C2C12 muscle cells[J]. *PLoS One*, 2013,8(10):e76140.
- [22] TOMAR D, SINGH R, SINGH A K, et al. TRIM13 regulates ER stress induced autophagy and clonogenic ability of the cells[J]. *BBA-Mol Cell Res*, 2012,1823(2):316-326.
- [23] KHAN M M, STRACK S, WILD F, et al. Role of autophagy, SQSTM1, SH3GLB1, and TRIM63 in the turnover of nicotinic acetylcholine receptors[J]. *Autophagy*, 2014,10(1):123-136.
- [24] YONGHUA Y, WARREN F, BAO Y, et al. Acetylated hsp70 and KAP1-mediated Vps34 SUMOylation is required for autophagosome creation in autophagy[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2013,110(17):6841-6846.
- [25] TOMONORI K, ASHISH J, SEONG WON C, et al. TRIM-mediated precision autophagy targets cytoplasmic regulators of innate immunity[J]. *J Cell Biol*, 2015,210(6):973-989.
- [26] KMJ S, GABLESKE S, ZURENSKI M A, et al. TRIM23 mediates virus-induced autophagy via activation of TBK1[J]. *Nat Microbiol*, 2017,2(11):1543.
- [27] DERETIC V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism[J]. *Immunity*, 2021,54(3):437-453.
- [28] KLIONSKY D J, ABDEL-AZIZ A K, ABDELFATAH S, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)¹[J]. *Autophagy*, 2021,17(1):1-382.
- [29] LIU X, MATRENEC R, GACK M U, et al. Disassembly of the TRIM23-TBK1 complex by the Us11 protein of Herpes simplex virus 1 impairs Autophagy[J]. *J Virol*, 2019,93(17):e00497-19.
- [30] HEATON S M, BORG N A, DIXIT V M. Ubiquitin in the activation and attenuation of innate antiviral immunity[J]. *J Exp Med*, 2016,213(1):1-13.
- [31] LI Q, VERMA I M. NF-kappaB regulation in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2002,2(10):725.
- [32] JIE Y, QI L, AI-PING M, et al. TRIM4 modulates type I interferon induction and cellular antiviral response by targeting RIG-I for K63-linked ubiquitination[J]. *J Mol Cell Biol*, 2014,6(2):154-163.
- [33] JAE JIN C, GERYL W, KATHARINA R, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment[J]. *Blood*, 2008,112(5):1794-1803.
- [34] WU W S, XU Z X, HITTELMAN W N, et al. Promyelocytic leukemia protein sensitizes tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis by inhibiting the NF-kappaB survival pathway[J]. *J Biol Chem*, 2003,278(14):12294-12304.
- [35] CHANG T H, YOSHIMI R, OZATO K. Tripartite Motif (TRIM) 12c, a mouse homolog of TRIM5, is a ubiquitin ligase that stimulates type I IFN and NF-kappaB pathways along with TNFR-associated factor 6[J]. *J Immunol*, 2015,195(11):5367-5379.
- [36] PERKINS N D. The diverse and complex roles of NF-kappaB subunits in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012,12(2):121-132.
- [37] YANG S, LI N L, JIE W, et al. TRIM56 is an essential component of the TLR3 antiviral signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 2012,287(43):36404-36413.
- [38] EMMA P, IAN G, ANDREW M D, et al. Identification of TRIM23 as a cofactor involved in the regulation of NF-kappaB by human cytomegalovirus[J]. *J Virol*, 2009,83(8):3581-3590.
- [39] CHEN Y, ZHAO J, LI D, et al. TRIM56 suppresses multiple myeloma progression by activating TLR3/TRIF signaling[J]. *Yonsei Med J*, 2018,59(1):43-50.
- [40] ZHAO W, WANG L, ZHANG M, et al. Tripartite motif-containing protein 38 negatively regulates TLR3/4- and RIG-I-mediated IFN-beta production and antiviral response by targeting NAP1[J]. *J Immunol*, 2012,188(11):5311.
- [41] IMADA K, LEONARD W J. The JAK-STAT pathway[J]. *Mol Immunol*, 2000,37(1):1-11.
- [42] RICARDO R, GIJS A V, SONJA S, et al. Unanchored K48-linked polyubiquitin synthesized by the E3-ubiquitin ligase TRIM6 stimu-



- lates the interferon- $\text{I}\kappa\text{K}\epsilon$ kinase-mediated antiviral response[J]. *Immunity*, 2014,40(6):880-895.
- [43] ELENA T, X PETER C, JULIE L, et al. TRIM8/GERP RING finger protein interacts with SOCS-1[J]. *J Biol Chem*, 2002,277(40):37315.
- [44] FUMIHIKO O, YUI M, YUTA K, et al. TRIM8 modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3[J]. *J Cell Sci*, 2010,123(Pt 13):2238.
- [45] GRÜTTER M G, LUBAN J. TRIM5 structure, HIV-1 capsid recognition, and innate immune signaling[J]. *Curr Opin Virol*, 2012,2(2):142-150.
- [46] 马瑞瑞. 食蟹猴 TRIM5 α 基因敲低的初步研究[D]. 广州:华南农业大学, 2016.
- [47] HATAKEYAMA S. TRIM proteins and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011,770:792-804.
- [48] CHEUNG B B, JESSICA K, OWEN T, et al. The retinoid signaling molecule, TRIM16, is repressed during squamous cell carcinoma skin carcinogenesis *in vivo* and reduces skin cancer cell migration *in vitro*[J]. *J Pathol*, 2012,226(3):451-462.
- [49] KIKUCHI M, OKUMURA F, TSUKIYAMA T, et al. TRIM24 mediates ligand-dependent activation of androgen receptor and is repressed by a bromodomain-containing protein, BRD7, in prostate cancer cells[J]. *BBA-Mol Cell Res*, 2009,1793(12):1828-1836.
- [50] PINEDA C T, POTTS P R. Oncogenic MAGEA-TRIM28 ubiquitin ligase downregulates autophagy by ubiquitinating and degrading AMPK in cancer[J]. *Autophagy*, 2015,11(5):844-846.
- [51] MASUDA Y, TAKAHASHI H, SATO S, et al. TRIM29 regulates the assembly of DNA repair proteins into damaged chromatin[J]. *Nat Commun*, 2015,6:7299.
- [52] SANG Y, LI Y, SONG L, et al. TRIM59 promotes gliomagenesis by inhibiting TC45 dephosphorylation of STAT3[J]. *Cancer Res*, 2018,78(7):1972-1804.
- [53] CARATOZZOLO M F, MARZANO F, MASTROPASQUA F, et al. TRIM8: making the right decision between the oncogene and tumour suppressor role[J]. *Genes*, 2017,8(12):354.
- [54] SATOSHI K, NAOTO M, SATOSHI F, et al. Tripartite motif protein 32 facilitates cell growth and migration via degradation of Abl-interactor 2[J]. *Cancer Res*, 2008,68(14):5572-5580.
- [55] RYU Y S, LEE Y, LEE K W, et al. TRIM32 protein sensitizes cells to tumor necrosis factor (TNF α)-induced apoptosis via its RING domain-dependent E3 ligase activity against X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP)[J]. *J Biol Chem*, 2011,286(29):25729-25738.

Advances in the structure and function of TRIM family protein

LIU Yanmei¹, SUN Meng², MA Ruirui^{3*}

(1. Henan Vocational College of Agriculture, Zhengzhou 451450, China; 2. Henan Academy of Forestry, Zhengzhou 450008, China; 3. Henan Wildlife Protection Center, Zhengzhou 450044, China)

Abstract: Tripartite motif-containing (TRIMs) family proteins have typical RBCC domains and variable carboxy-end domains. The carboxyl terminal domain can mediate the recognition of substrate proteins. TRIM family proteins have many functions, such as cell growth and development, apoptosis, differentiation, ubiquitination, autophagy, innate immunity, internal signal transduction, antiviral and carcinogenic and so on. TRIM family proteins, one of the largest subfamilies containing RING ubiquitin ligases, have received more and more attention in recent years due to their typical structure and many functions. In this paper, the structural and functional characteristics of TRIM family proteins were reviewed, and the similarities and specificities of different TRIM proteins were revealed, in order to provide help for human disease models.

Keywords: TRIM protein; RBCC; structure; function; antivirus

(020)

(上接第 28 页)

Research progress of pradofloxacin

SHI Mengyan, ZHANG Xinxin, BAI Yubin, WANG Weiwei, ZHANG Jiyu*

(Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences (CAAS), Key Laboratory of Veterinary Pharmaceutical Development, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Key Laboratory of New Animal Drug Project of Gansu Province, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Pradofloxacin is a veterinary fluoroquinolone drug with excellent antibacterial activity. It has been used in veterinary clinic for the treatment of bacterial infectious diseases in pets, and has good therapeutic effect on pyoderma, acute urinary tract infection and upper respiratory infection in dogs and cats. In the background of increasing antimicrobial resistance, pradofloxacin is expected to be developed as a highly effective drug for the treatment of bacterial diseases in pets. The antibacterial activity, pharmacokinetics, drug resistance and clinical application of pradofloxacin were reviewed in order to provide reference for future domestic veterinary clinical research and development of pradofloxacin.

Keywords: pradofloxacin; antibacterial activity; pharmacokinetics; drug resistance; clinical practice

(020)