



三方基序蛋白 13 的生物学特征和功能及与疾病发生的关系*

姜 森^{1)**} 蒋丽娜^{2,3,4)**} 董玥宏²⁾ 姚咏明^{5)***} 赵自刚^{2,4)***} 牛春雨^{1,2,4)***}

(¹⁾ 河北医科大学基础医学院, 石家庄 050017; (²⁾ 河北北方学院基础医学院/微循环研究所, 张家口 075000;

(³⁾ 河北北方学院医学检验学院免疫教研室, 张家口 075000; (⁴⁾ 河北北方学院河北省急危重症发病机制及干预重点实验室, 张家口 075000;

(⁵⁾ 解放军总医院医学创新研究部转化医学研究中心, 北京 100853)

摘要 三方基序蛋白 (tripartite motif-containing, TRIM) 13 具备一个独特的跨膜结构域, 锚定在内质网, 通过调节泛素化途径影响诸多关键信号通路, 对于调节内质网功能以及免疫反应、代谢紊乱、炎症疾病和肿瘤抑制具有重要作用。本文综述 TRIM13 蛋白的结构和功能, 特别是在内质网自噬、炎症反应和肿瘤抑制中的作用及其在多种疾病中的潜在意义, 期望深化对 TRIM13 蛋白及其在相关疾病发生过程中调控机制的认识, 为疾病诊断和治疗提供新的靶点。

关键词 三方基序蛋白 13, 泛素化, 内质网自噬, 免疫调控

中图分类号 Q291

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0328

CSTR: 32369.14.pibb.20240328

三方基序蛋白 (tripartite motif-containing proteins, TRIM) 家族是一个进化上高度保守的蛋白质家族, 成员数量超过 80 种, 广泛存在于多种生物体, 从酵母到人类均有表达。TRIM 蛋白具有多种功能, 包括作为 E3 泛素连接酶参与蛋白质降解、调节细胞增殖与分化、参与细胞凋亡及免疫反应等, 根据其 C 端结构域被分为 11 个亚家族^[1-2]。一些 TRIM 蛋白家族成员能够直接参与抗病毒免疫反应, 例如, TRIM5 α 能够识别并抑制 HIV-1 等逆转录病毒的衣壳蛋白, 阻断病毒复制^[3-4]; 而另一些 TRIM 蛋白则通过泛素化途径调控免疫相关信号的转导, 例如 TRIM13 和 TRIM25 可介导维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-inducible gene I, RIG-I) 泛素化, 从而激活下游信号通路, 发挥抗病毒效应^[5-6], 提示 TRIM 蛋白在宿主防御机制尤其是在抗病毒免疫反应中扮演重要角色。此外, TRIM 蛋白家族亦在自身免疫疾病、肿瘤生成以及细胞发育等多种病理生理过程中发挥关键作用^[7]。TRIM13 是 TRIM 蛋白家族中的重要成员, 属于 H 亚类。近年来, TRIM13 在细胞应答、肿瘤抑制以及病毒防御等方面的作用引起了广泛关注。与其他 TRIM 蛋

白相比, TRIM13 在内质网应激反应、细胞周期调控和自噬过程中发挥着特殊作用。此外, *Trim13* 基因位于染色体 13q14 区域, 该区域在多种肿瘤中常见缺失, 提示 TRIM13 可能作为重要的肿瘤抑制因子发挥作用。本文综述 TRIM13 蛋白结构和功能研究的最新认识, 并介绍 TRIM13 蛋白异常在多种疾病发生发展中的潜在作用和临床意义。

1 TRIM13

1.1 TRIM13 的发现和命名

早期研究发现, 人 13 号染色体长臂 1 区 4 带 (13q14) 在诸多肿瘤疾病如 B 细胞慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、弥漫性大细胞淋巴瘤以及骨髓瘤中丢失。尽管约 30% 的 B 细胞慢性淋巴性白血病 (B cell chronic lymphocytic leukemia, B-CLL)

* 国家自然科学基金 (82130062) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

牛春雨 Tel: 0313-4029118, E-mail: ncylxf@126.com

赵自刚 Tel: 0313-4029223, E-mail: zzghyl@126.com

姚咏明 Tel: 010-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

收稿日期: 2024-07-17, 接受日期: 2024-10-16

患者在13q14区域表现出肿瘤抑制基因视网膜母细胞瘤基因1 (retinoblastoma 1, *RBI*) 的杂合性缺失, 但研究发现*RBI*并非引起B-CLL发生的唯一基因^[8]。多数病例中虽存在*RBI*基因的缺失, 但至少保留有一个功能性*RBI*等位基因, 说明B-CLL的发生并不一定是因为*RBI*缺失引起的。据此, 学者们推测13q14区域可能存在其他影响B-CLL发生的新的抑癌基因 (tumor suppressor gene, TSG), 并定位在染色体D13S25区域。1998年, Kapanadze等^[9]构建了一个包含从D13S1168到D13S25位点的黏粒重叠体, 该重叠体涵盖了13q14区域最小缺失区域 (minimal deletion region, MDR), 并对该区域中3个候选基因对应的cDNA进行了研究, 确定了一个映射编码了包含有RING类型的锌指结构域cDNA, 该结构域与一些已知参与肿瘤发生和胚胎发育的基因有同源性。由于Kapanadze等是在对B-CLL研究中发现的这一基因, 因此将新基因命名为白血病相关蛋白5 (leukemia-associated protein 5, LEU5) 基因, 也是第一个与已知肿瘤抑制基因同源的基因。由于*Leu5*基因和RET指蛋白 (Ret finger protein, RFP) /*Trim27*基因具有同源性, LEU5也被命名为RFP2^[10], 后续又被命名为*Trim13*基因^[11]。另有学者通过对B-CLL患者13q14 MDR的测序分析, 也鉴定到了这个基因, 并将其命名为慢性淋巴细胞白血病相关指蛋白 (CLL-associated RING finger, CAR) 基因^[12]。

将HEK293细胞的裂解物分离成细胞质、膜和核各个组分, 观察到完整长度的TRIM13存在于膜和细胞核的组分中, 免疫荧光显微镜成像显示, TRIM13蛋白限制于核膜, 而不存在于核内部^[13]。研究也构建了异位表达TRIM13和mmUbc6的U2OS细胞模型, 并对两种蛋白质进行了免疫荧光染色。mmUbc6是已知定位于内质网的E2连接酶蛋白。荧光染色结果显示, TRIM13与mmUbc6存在共定位。Li等^[14]使用液相色谱-质谱法检测了HEK293T中与TRIM13相互作用的蛋白质。结果发现, TRIM13与大量内质网相关蛋白质和其他囊泡蛋白质有关联, 与多种蛋白质二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI) 的密切关系提示, TRIM13与蛋白质折叠和质量控制过程密切相关。进一步分析证实, TRIM13和Lys-Asp-Glu-Leu (KDEL) 染色的内质网蛋白共定位, 而不与早期内体抗原1 (early endosome antigen 1, EEA1) 染

色的胞内体、线粒体外膜转运酶20 (translocase of outer mitochondrial membrane 20, TOM20) 染色的线粒体以及Golgi 58K染色的高尔基体定位, 且在1型单纯疱疹病毒 (Herpes simplex virus type 1, HSV-1) 感染后TRIM13也主要定位于内质网。上述结果表明, TRIM13是主要定位于内质网膜的膜相关蛋白, 后续研究发现它是唯一一定位于内质网中的TRIM家族成员。

1.2 TRIM13的结构

TRIM蛋白也被称为RBCC (RING-B-box-coiled-coil) 蛋白, 其结构从N端到C端分别为RING结构域、B-box结构域和Coiled-coil (CC) 结构域, 在TRIM家族的不同蛋白质中高度一致^[15]。这些结构的高度保守性表明它们在蛋白质功能中起着重要作用, 提示RBCC/TRIM家族成员可能具有共同的基本功能。TRIM13的结构组成除了家族共有的RBCC结构外, 还拥有跨膜 (transmembrane, TM) 结构域 (图1)。

RING结构域是一种典型的锌指结构, 位于TRIM/RBCC蛋白从第一个甲硫氨酸起始处10~20个氨基酸之内, 包含两个锌原子和40~60个氨基酸残基。RING结构域具有一个富含半胱氨酸的序列, 锌原子与蛋白质链上特定氨基酸 (半胱氨酸或组氨酸) 侧链形成了交叉支撑 (cross-brace) 的配位结构, 协助锌原子固定在蛋白质结构的特定位置, 通过这种锌的定点配位使RING结构形成了独特且稳定的三维空间构象^[16-18]。RING结构域中锌离子的交叉支撑结构不仅稳定其空间构型, 也是其功能表达的基础。RING结构域能够以正确的空间构型暴露出与泛素缀合酶 (E2) 相互作用的界面, 参与催化泛素从E2转移至底物蛋白的过程。RING结构的存在表明, TRIM13蛋白具有E3泛素蛋白连接酶活性, 是对靶蛋白进行标记以便降解或功能调节的关键组成部分。

B-box结构域也是一种锌指结构, 与RING结构域类似, 广泛存在于TRIM/RBCC蛋白家族。B-box结构域通过与锌离子的配位进而维持其结构稳定, 通常包含多个半胱氨酸和组氨酸残基。这些结构域能够单独存在或与其他类型的锌指结构域共存^[16]。根据序列和结构的差异, B-box结构域进一步分为B-box1和B-box2两种类型。大多数B-box1结构域包含8个半胱氨酸或组氨酸残基, 而B-box2结构域则包含7个。据报道, B-box1结构域在其折叠方式上与一些已知的E3泛素酶结构域如RING

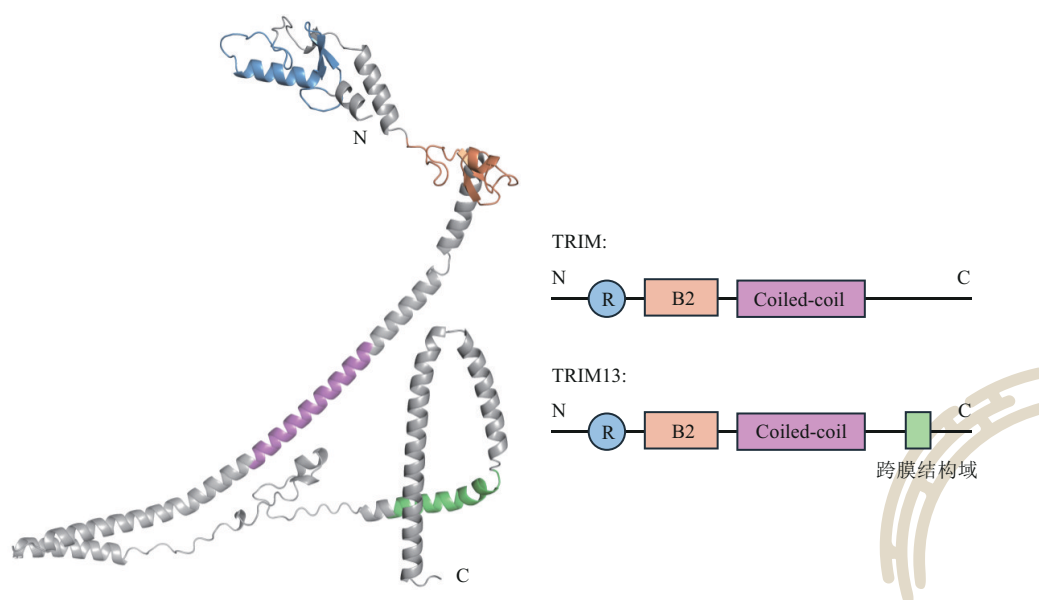


Fig. 1 Structure of TRIM and TRIM13

图1 TRIM和TRIM13的结构

由AlphaFold 3预测的TRIM13蛋白结构^[19]和TRIM与TRIM13的结构模式图,使用PyMol 3.0.0制作。结构域的氨基酸序列位置来自UniPort: RING 10-58, B-box 89-131, Coiled-coil 172-200, Transmembrane 317-337^[20]。除了TRIM家族共有的RING、B-box和Coiled-coil结构域外, TRIM13还拥有跨膜结构域,使其得以锚定在内质网上。R: RING结构域 (really interesting new gene domain); B2: B-box结构域 (B-box domain); Coiled-coil: 卷曲螺旋结构域。

结构域等相似,推测B-box1结构域本身具有E3泛素连接酶的活性,或者B-box1结构域可能增强其他类型(例如RING类型)E3泛素连接酶活性^[21]。另据报道,B-box2有助于TRIM蛋白内部蛋白质与蛋白质之间的相互作用,影响它们形成其功能所需的高阶结构能力^[22-24]。目前针对B-box结构域的研究相对较少,其确切功能和调节机制仍需深入探索。

CC结构是一种具有高度螺旋状的 α 螺旋结构,这些 α 螺旋通过特定的亲疏水相互作用并列排列,形成稳定的二聚体或多聚体。CC结构对于TRIM作为E3泛素连接酶的功能至关重要,可促进其自我结合和同源二聚化,这是其酶活性的先决条件^[18, 25-26]。TRIM蛋白CC结构的改变与癌症等多种病理状态有关,参与p53、核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)和PI3K/AKT等关键信号通路的调节^[18, 27]。TRIM13的CC结构域对于内质网应激诱发的自噬非常重要^[28],同时也调控内质网应激后细胞死亡^[29]。CC结构亦参与了高阶寡聚蛋白如病毒衣壳蛋白的识别^[30],可能在免疫反应中发挥潜在作用。

迄今发现的TRIM蛋白家族中,仅TRIM13和

TRIM59携带有TM结构域^[31]。TRIM13的TM结构域位于C端。有资料证实,完整长度的TRIM13蛋白定位于细胞的核周区,并呈网格状、斑点状分布,但在缺失跨膜结构域部分的TRIM13突变体中,这些缺失跨膜结构域的TRIM13蛋白在细胞质中广泛分布^[13],因此TM结构域对于TRIM13在内质网的定位是不可或缺的。此外,TRIM13通过其末端TM结构域与干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)相互作用,可能参与病毒感染的免疫应答^[14],TRIM13的TM结构域还参与内质网自噬过程^[32]。

2 TRIM13的功能

TRIM13作为一种多功能E3泛素连接酶,在众多生理和病理反应中发挥重要作用。通过其RING结构域,TRIM13能够催化泛素分子与特定底物蛋白的连接,调控蛋白质的降解和正常功能。TRIM13不仅在内质网自噬中作为受体有助于细胞应对内质网应激,还通过调节I型干扰素(interferon, IFN)产生和NF- κ B信号通路活化,参与机体免疫反应过程。

2.1 TRIM13和泛素化

泛素化是一种转录后修饰, 泛素分子与底物蛋白质共价连接, 从而指示自噬降解。RING结构域赋予了TRIM13 E3泛素连接酶活性, 催化泛素从E2泛素缀合酶转移到特定底物蛋白上, 为各种细胞生理过程标记这些蛋白质分子。TRIM13的E3泛素连接酶活性对其调控细胞功能至关重要。研究表明, TRIM13通过K29连接的肿瘤坏死因子受体相关因子6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6) 多泛素化, 增强Toll样受体2 (Toll-like receptor 2, TLR2) 介导的NF- κ B活化; 对TRIM13进行第10和第13位半胱氨酸点突变为丙氨酸或去除RING结构域后, TRIM13介导TRAF6泛素化和NF- κ B激活均明显抑制^[33]。同时, TRIM13通过孤儿核受体 (Nur77) Lys539残基介导Nur77的泛素化并降解, 参与炎症反应调控^[34]。TRIM13还可调节NF- κ B必需调节剂 (NF- κ B essential modulator, NEMO) 的泛素化, 从而抑制TNF诱导的NF- κ B激活^[35]。在肺腺癌细胞中, 整合体1 (sequestosome 1, SQSTM1/p62) 被TRIM13泛素化, 引发自噬过程^[36]。过表达TRIM13则通过促进CHOP泛素化抑制糖尿病肾病中肾间质胶原蛋白的合成, 表明它是治疗糖尿病肾病的潜在靶点^[37]。由此可见, E3泛素连接酶活性是TRIM13发挥诸多功能的基础。

2.2 TRIM13与细胞凋亡

某些TRIM蛋白家族分子, 如TRIM32和TRIM34, 已被证明可通过其E3泛素连接酶活性调控细胞凋亡^[38-39]。许多研究显示, TRIM13在细胞凋亡过程中发挥重要调控作用。例如, 在多种非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 细胞系中, TRIM13过表达显著增加了裂解型半胱天冬蛋白酶-3 (cysteine-aspartic acid protease 3, Caspase-3) 水平并导致NF- κ B失活, 使膜NF- κ B增加而核NF- κ B减少。使用NF- κ B抑制剂PDTC可显著阻断Trim13敲除对细胞增殖和凋亡的影响。进一步体内实验证明, 在皮下移植肿瘤的小鼠模型中, TRIM13过表达同样显著增加肿瘤细胞的凋亡^[40]。以上结果提示, 在NSCLC细胞系中, TRIM13对细胞凋亡的调控通过NF- κ B途径所介导。

有资料显示, 293T细胞和人类肺成纤维细胞CCD-18Lu细胞在受到电离辐射时TRIM13表达呈辐射剂量和时间依赖性上调, 且TRIM13过表达会增加凋

亡分子如p53、p21和Bax等的表达, 从而诱导细胞死亡。另外, TRIM13通过MDM2和AKT降解增加p53的稳定性并减弱AKT激酶活性, 促进电离辐射诱导的细胞凋亡^[41]。

2.3 TRIM13与内质网应激

TRIM13已被证实为选择性自噬的调控分子并作为非经典内质网自噬 (endoplasmic reticulum autophagy, ER-phagy) 受体发挥作用, 在内质网应激时诱导启动ER-phagy途径, 维持细胞内环境稳态。内质网自噬是细胞对内质网应激的适应性反应, 主要在未折叠蛋白或错误折叠蛋白积累时激活, 此过程涉及未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 通过蛋白质激酶RNA样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1) 和激活转录因子6 (activating transcription factor 6, ATF6) 三条关键通路进行调控^[42-43]。在发生UPR的同时, 内质网相关蛋白降解途径 (ER-associated degradation, ERAD) 同样被激活, 该途径负责识别并标记错误折叠的蛋白质, 将其从内质网转运至细胞质中进行泛素化处理及后续的分解, 藉此减少蓄积的损害^[44]。这些通路调整蛋白质合成和折叠, 以恢复细胞正常功能。当UPR未能有效缓解应激时, 细胞将通过自噬途径选择性地降解受损的内质网部分, 减轻细胞压力并防止进一步的损伤, 从而维持细胞内环境稳态, 这对细胞适应环境变化具有重要意义^[45]。在UPR过程中, TRIM13的作用尤为关键, 它参与调节蛋白质合成、折叠及其转运, 从而影响细胞对内质网应激的应答和细胞的存活。TRIM13可通过调节蛋白质的合成和折叠, 减少错误折叠蛋白的积累, 减轻内质网应激, 有助于缓解细胞压力并防止细胞进入死亡程序。

Tomar等^[28]研究表明, TRIM13通过调节内质网应激反应促进自噬, 降低细胞增殖能力, 减缓由内质网应激引发的细胞损伤。该研究首次揭示了TRIM13在自噬诱导中的主要作用, 并指出其在内质网应激过程中通过与SQSTM1/p62相互作用和调节自噬通路的动态变化来发挥功能。在内质网应激的刺激下, TRIM13表达增加, 它与自噬相关蛋白如SQSTM1/p62的相互作用增强, 促进自噬体的形成。此外, TRIM13通过其CC结构域调控自噬, 而其RING结构域虽然参与泛素化, 但在自噬诱导中并非必需。这项研究显示TRIM13过表达降低了

细胞的增殖形成能力,支持其作为肿瘤抑制因子的潜在功能。

Ji 等^[32]探讨了 TRIM13 通过 N-degron 途径在介导内质网自噬中的调控机制。结果证实,定位于内质网膜上的 TRIM13 可发生自泛素化,并通过赖氨酸 63 (K63) 连接的泛素链与细胞质中 SQSTM1/p62 的泛素结合 (Ub-associated, UBA) 结构域相结合。在这一过程中,TRIM13 不仅充当配体,还通过与 SQSTM1/p62 相互作用,引导 SQSTM1/p62 通过其 ZZ (ZZ-type zinc finger) 域与 N 端精氨酸化 (Nt-Arg) 蛋白质结合。该结合触发了 SQSTM1/p62 的寡聚和自聚合,从而增强其通过微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3 (microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3, MAP1LC3) 相互作用结构域 (LC3-interacting region, LIR) 与自噬体膜上 LC3 的相互作用,自噬体上 LC3 被招募到内质网上被标记的位点。该机制对于标记并引导自噬体到达待降解的内质网区域至关重要,从而促进内质网自噬的发生。

持续的内质网应激可以激活 Caspase-8,从而

诱发细胞凋亡^[46],在 Caspase-8 活化过程中 TRIM13 发挥重要调节作用。Tomar 等^[29]采用内质网应激激动剂衣霉素 (tunicamycin) 诱导 HEK293 细胞内质网应激,观察到 TRIM13 过表达会加剧衣霉素诱导的细胞死亡,该效应被 Caspase-8 抑制剂 IETD-fmk 预处理部分逆转,进一步通过 Caspase-Glo 检测系统分析 Caspase-8 活性,发现在过表达 *Trim13* 条件下, Caspase-8 活性显著增加,敲除 TRIM13 则显示出相反的效果。鉴于 TRIM13 具备 E3 泛素连接酶活性,研究人员发现过表达 TRIM13 后, Caspase-8 泛素化亦明显增加,而过表达缺失 RING 结构的 TRIM13 突变体则没有这种效果,表明 TRIM13 可通过调节 Caspase-8 活化、泛素化在内质网应激诱发细胞凋亡中发挥重要作用,且与 RING 结构有关。

这些证据表明,在应对复杂的细胞应激环境时,TRIM13 通过其在自噬和 UPR 过程中的作用减轻内质网应激,维护细胞稳态,在细胞命运的决定中发挥关键作用 (图 2)。

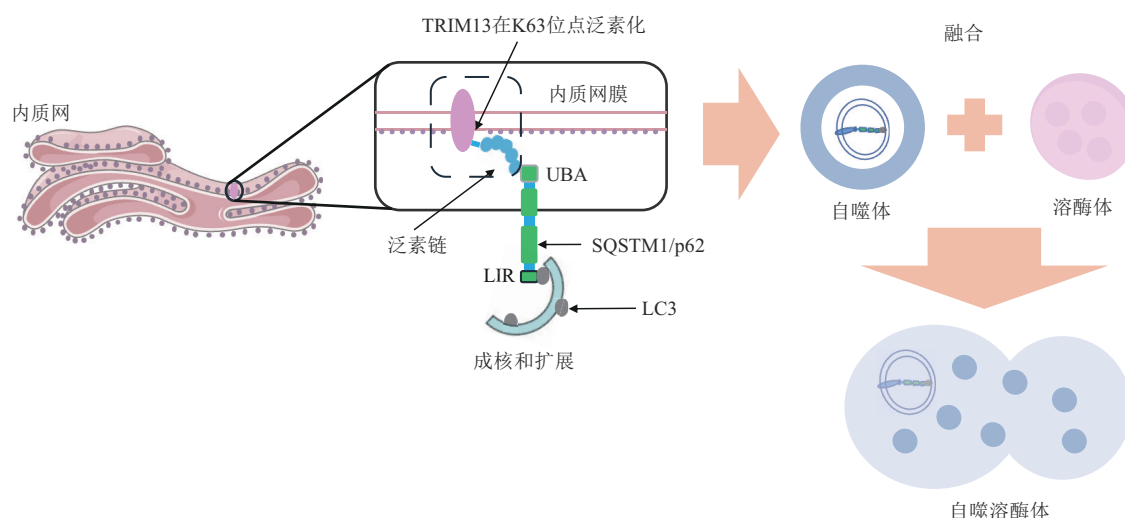


Fig. 2 TRIM13 is involved in endoplasmic reticulum autophagy

图2 TRIM13参与内质网自噬

TRIM13作为非经典的内质网自噬受体,通过K63泛素化与SQSTM1/p62结合从而招募LC3,进而引发自噬过程。UBA: 泛素结合结构域 (ubiquitin-associated domain); LC3: 微管相关蛋白1A/1B轻链3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain); LIR: LC3相互作用结构域 (LC3-interacting region); SQSTM1/p62: 整合体1 (sequestosome 1)。

2.4 TRIM13与炎症反应

TRIM13是天然免疫反应的重要调节因子,在抑制致病DNA的炎症反应、预防自身炎症和自身免疫性疾病方面具有重要意义,参与维持免疫平衡,可能是其治疗自身炎症性疾病和癌症的潜在机

制 (图3)。

据报道,TRIM13与黑色素瘤分化相关蛋白5 (melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5) 相互作用,抑制MDA5介导I型IFN的分泌^[5]。TRIM13缺失能增强MDA5诱导的干扰素刺

激反应元件 (interferon-stimulated response element, ISRE) 活性, 但并未减弱严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染时非结构蛋白 (non-structural proteins, NSP) 8 对 MDA5 介导 ISRE 激活的抑制效应。这表明尽管 TRIM13 对于 MDA5 的活化很重要, 但它并不是 NSP8 介导 MDA5 抑制的直接靶标^[47]。

I 型 IFN 诱导剂可以提高骨髓源性巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophage, BMDM) 中 TRIM13 表达, 在 HEK293T 细胞中观察到 TRIM13 剂量依赖性地抑制 MDA5 激活 IFN- β 报告基因的表达, 且 TRIM13 也剂量依赖性地增强 RIG-I 介导的 IFN- β 启动子活性^[5]。说明 TRIM13 在调节 I 型 IFNs 的产生中具备双重效应: 一方面可以抑制 MDA5 的功能从而抑制 I 型 IFNs 产生, 防止潜在的细胞或组织损伤; 另一方面可通过增强 RIG-I 信号途径, 帮助细胞更有效地启动早期抗病毒反应, 尤其是在初期病毒感染阶段, 从而控制病毒扩散和复制。另外, TRIM13 可能参与识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 的调控过程, 通过线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS) - 诱导 IFN- β 的包含 TIR 结构域的接头分子 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) - 髓系分化初级反应蛋白质 88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88) 之间的信号通路发挥作用^[48]。

TLR2 激动剂 Pam3CSK4 处理 RAW 264.7 细胞能时间依赖性上调 *Trim13* 基因表达^[33], 说明 *Trim13* 基因表达上调与 TLR2 有关; Pam3CSK4 可激活 NF- κ B 途径, 但 Pam3CSK4 作用于 *Trim13* siRNA 转染的 RAW 264.7 细胞, NF- κ B 活性明显减弱, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 以及趋化因子配体 (chemoattractant cytokine ligand, CCL) 2、CCL3 和 CCL4 表达同样受抑, 且抑制效果与 *Trim13* 沉默表达程度呈正相关。进一步研究显示, TRIM13 通过 K29 链接 TRAF6 多泛素化促进 TLR2 介导的免疫应答^[33], 这项研究提示 TRIM13 在 TLR2 激活 NF- κ B 过程中作为 NF- κ B 的正向调节因子发挥关键作用; 而在 Tomar 等学者^[35, 40, 49]的研究中, TRIM13 则显示出对 NF- κ B 的抑制作用。TRIM13 同 NF- κ B 之间的作用较为复杂, 其机制仍有待进一步探索。

STING 通路可以识别细胞内 DNA, 从而激活免疫反应, 促进 I 型 IFN 和其他炎症因子产生, 对抗病原体感染和维护细胞内稳态。TRIM13 也通过调节 STING 活性, 催化 STING 与 Lys6 链接的多泛素化, 导致 STING 降解加速, 进而控制炎症细胞因子的产生, 参与致病性 DNA 介导免疫反应。过表达 *Trim13* 的 RAW 264.7 巨噬细胞中多种炎症因子 mRNA 表达下降, TRIM13 缺乏则引起细胞因子在致病 DNA 刺激下生成增加, 因此 TRIM13 是 DNA 引发炎症反应的负向调节因子^[14]。破坏 TRIM13 的 E3 泛素连接酶活性后, IFN- β 、TNF- α 和 IL-6 产生异常增多, 意味着 TRIM13 缺乏所致炎症反应增强可能依赖于其 E3 泛素连接酶活性。给野生型 (WT) 和 *Trim13*^{-/-} 小鼠腹腔注射亚致死剂量和致死剂量 HSV-1 后证实, *Trim13*^{-/-} 小鼠肺部炎症细胞浸润显著增加, 且 *Trim13*^{-/-} 小鼠存活率明显高于 WT 小鼠, TRIM13 缺陷可促进天然抗病毒能力。

进一步分析提示, *Trim13* 敲除增强了 TBK1、IRF3、I κ B α 和 p65 磷酸化, 以及 p65 和 IRF3 的核易位及 IRF3 的二聚化。缺乏 STING 的 RAW 264.7 细胞中, 过表达 TRIM13 无法再与 STING 下游 TBK1、IRF3 结合, 表明 TRIM13 与 TBK1 和 IRF3 相互作用可能需要 STING 的存在和介导。去除 TM 结构域的 SING 突变体无法与 WT TRIM13 结合, 而完整或仅有 TM 结构域的 SING 突变体能够与 WT TRIM13 结合, 去除 TM 结构域的 TRIM13 突变体也未检测到与去除 TM 结构域的 STING 共定位, 表明 TRIM13 与 STING 可能通过它们各自的 TM 结构域进行相互作用。

值得指出的是, TRIM13 还参与调节其他炎症反应。例如, TRIM13 可通过调节 Nur77 的泛素化和降解进一步影响炎症因子 IL-6 的产生^[34], 小鼠大脑中 *Trim13* 的敲除可以加速高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 引起的代谢紊乱、胰岛素抵抗和系统性炎症反应^[50], 提示 TRIM13 可能在抑制过度炎症反应方面发挥作用。*Trim13* 缺乏则导致机体对致病性 DNA 的免疫反应增强, 并加剧 HSV-1 感染后肺部炎症^[14]。

p65 和 c-Rel 主要负责协调 TCR 结合后的淋巴细胞活化, TRIM13 缺失能降低 p65 的活性并阻碍 c-Rel 的细胞核转位^[51], 在 T 细胞活化中居于重要地位。TRIM13 促使 T 细胞倾向于发展成 $\gamma\delta$ 亚型, 并可能对 $\alpha\beta$ T 细胞的发育产生抑制效果, 参与 T 细胞发育过程^[52]。

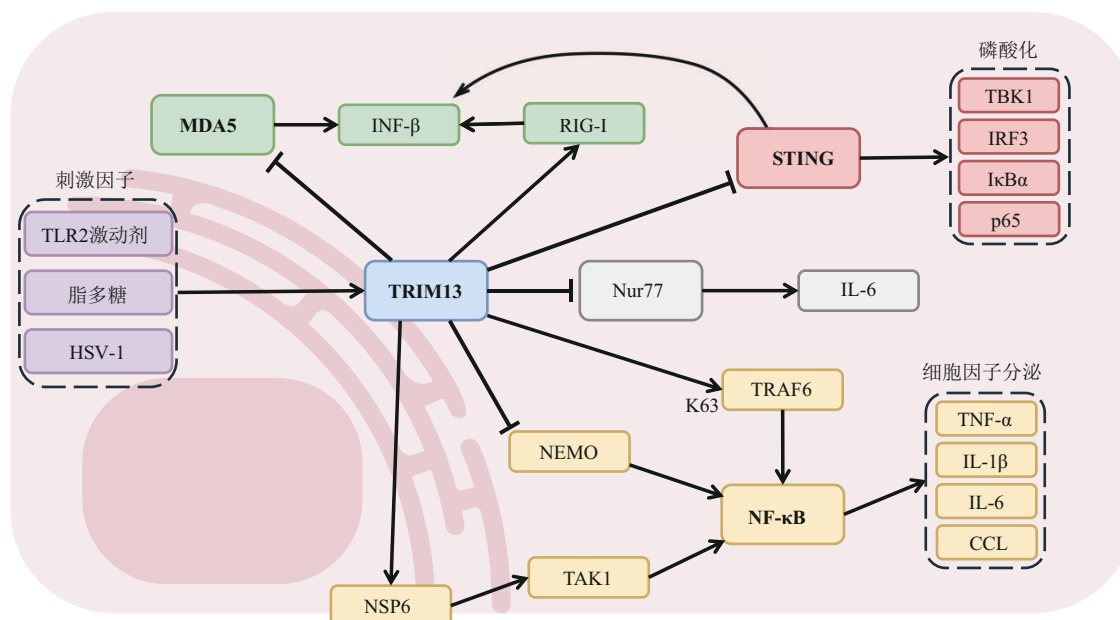


Fig. 3 TRIM13 is involved in inflammation response

图3 TRIM13参与炎症反应

TRIM13通过调控MDA5、NF-κB和STING等信号通路，广泛参与了炎症和抗病毒免疫反应。TLR2: Toll样受体2 (Toll-like receptor 2); HSV-1: 1型单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus type 1); MDA5: 黑色素瘤分化相关蛋白5 (melanoma differentiation-associated protein 5); INF-β: 干扰素β (interferon β); RIG-I: 视黄酸诱导基因I (retinoic acid-inducible gene I); STING: 干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon genes); TBK1: TANK结合激酶1 (TANK-binding kinase 1); IRF3: 干扰素调节因子3 (interferon regulatory factor 3); IκBα: 核因子κB抑制蛋白α (inhibitor of nuclear factor κB α); p65: RelA蛋白 (RelA protein); Nur77: 核受体亚家族4组A成员1 (nuclear receptor subfamily 4 group A member 1); IL-6: 白介素-6 (interleukin 6); TRAF6: 肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TNF receptor-associated factor 6); NEMO: NF-κB必需调节因子 (NF-κB essential modulator); NSP6: 非结构蛋白6 (non-structural protein 6); TAK1: 转化生长因子β激活激酶1 (transforming growth factor beta-activated kinase 1); NF-κB: 核因子κB (nuclear factor Kappa B); TNF-α: 肿瘤坏死因子α (tumor necrosis factor α); IL-1β: 白介素-1β (interleukin 1β); CCL: 趋化因子配体 (chemoattractant cytokine ligand)。

3 TRIM13在疾病发生中的作用及意义

大量研究表明，TRIM13可调节多条重要信号途径中关键因子，通过不同机制与CHOP、KEAP1/NRF2、STING和RIG-I/MDA5等多种重要信号分子相互作用，与肿瘤、内分泌与代谢疾病和炎症疾病的发生及发展紧密相关 (表1) [33, 53]。

3.1 TRIM13与感染性疾病

TRIM13表达异常参与多种生理和病理过程。Liu等 [54] 使用脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 处理小鼠系膜细胞 (mouse mesangial cell, MMC) 模拟炎症时观察到，*Trim13*的mRNA表达水平上调而m6A甲基化水平下降，表明*Trim13*缺失与多种感染性疾病的发生发展密切相关。脑心肌炎病毒感染情况下，*Trim13*^{-/-}小鼠产生的I型IFN水平增加，表现出更强的抗病毒能力和更长的存活时间 [51]；在石斑鱼模型中，TRIM13可负向调节针对

结核病毒感染的抗病毒免疫反应，体外过表达*Trim13*明显增强了红斑石斑鱼神经坏死病毒 (red-spotted grouper nervous necrosis virus, RGNNV) 的复制，而该效应受RING结构域的影响 [55]。上述资料证明，TRIM13在抗病毒免疫中发挥重要调节作用。

Nishitsuji等 [56] 探讨了TRIM13在调节严重SARS-CoV-2感染状态下NF-κB信号通路中的意义。结果显示，TRIM13促进SARS-CoV-2 NSP6的泛素化，显著增强了NF-κB的激活，而在敲除*Trim13*的HEK293T中NSP6泛素化水平明显降低。与单独表达NSP6相比，TRIM13与NSP6共表达显著促进了NF-κB的激活。进一步研究发现，在TRIM13介导下NSP6能有效招募转化生长因子β激活激酶1 (transforming growth factor beta-activated kinase 1, TAK1)。TAK1作为关键信号转导酶，能激活后续的IκB激酶复合体 (IκB kinase, IKK)，

进而活化NF- κ B信号通路, 促进细胞因子产生和炎症反应。因此, TRIM13经由泛素化途径在病毒感染和炎症响应中具有重要地位。

*Trim13*缺失亦与自身免疫性疾病的发生密切相关。研究显示, 与WT小鼠相比, *Trim13*^{-/-}小鼠IgG和IgM浓度明显升高^[14]。GEO数据库分析证实, 部分系统性红斑狼疮患者*Trim13* mRNA水平显著降低(GDS4719, GDS4889), 而尘螨过敏患者*Trim13* mRNA水平显著上升(GDS3082), 进一步佐证了TRIM13在自身免疫疾病发生发展中的潜在意义。

3.2 TRIM13与肿瘤

TRIM13最早在肿瘤相关疾病中发现, 多种肿瘤疾病中出现其缺失, 尤其是在B细胞慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、肾透明细胞癌和乳腺癌中^[40, 49, 57-58], 因此被认为是潜在抑癌基因。例如, 在慢性淋巴细胞白血病向高级别B细胞淋巴瘤的里氏综合征(Richter syndrome, RS)组织样本中发现, TRIM13系影响免疫调控区域的关键基因之一^[59], 其表达水平与肿瘤的发生和预后密切相关。

有研究指出, 在NSCLC中, TRIM13可通过抑制细胞增殖并经NF- κ B途径诱导凋亡来发挥肿瘤抑制效应^[40]。与正常支气管上皮细胞系和非癌组织细胞相比, TRIM13的mRNA和蛋白质表达水平在肿瘤组织和细胞系中明显降低。TRIM13过表达则抑制NCI-H1975和SPC-A-1细胞的增殖能力, 并增加剪切Caspase-3水平, 表明TRIM13通过Caspase-3诱导细胞凋亡。此外, TRIM13通过NF- κ B通路发挥调节作用, TRIM13过表达增加了细胞质NF- κ B水平, 而降低胞核NF- κ B水平。

在肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)细胞系和患者组织中发现, TRIM13在肺腺癌细胞中呈现低表达, 过表达TRIM13后LUAD细胞增殖受抑、自噬体数量明显增加、活性氧类(reactive oxygen species, ROS)水平也升高, 显著抑制LUAD细胞的增殖活性, 促进凋亡并激活自噬过程。同样, 过表达TRIM13使胞质中Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1, KEAP1)表达增加, 而胞质和核中核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)表达减弱, 表明Nrf2受到抑制。过表达TRIM13的LUAD细胞中抗氧化剂血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HMOX1)和NAD(P)H醌脱氢酶1(NAD(P)H dehydrogenase quinone

1, NQO1)的mRNA水平也大幅降低。进一步研究证实, TRIM13通过负向调控KEAP1/NRF2信号通路介导p62泛素化, 从而抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡并引发自噬来发挥其肿瘤抑制作用^[36]。由此可见, TRIM13通过负调控NRF2和抗氧化因子, 调节细胞应对氧化应激能力, 可以在肺癌细胞中发挥抑瘤功能。

在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中, TRIM13和抑癌因子circELMOD3的表达水平呈现下降, 而miR-6864-5p表达显著上升。进一步观察发现, TRIM13与miR-6864-5p存在连续的结合序列, 且miR-6864-5p表达显著抑制TRIM13活性, circELMOD3通过“海绵作用”同miR-6864-5p结合, 从而解除miR-6864-5p对TRIM13的抑制效应, 增加TRIM13表达水平, 这一过程对于调节肿瘤细胞的增殖和凋亡非常关键。癌症基因组图谱(TCGA)数据库的生存分析显示, 高表达TRIM13的HCC患者具有更长的总生存期(overall survival, OS)、疾病特异性生存期(disease-specific survival, DSS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)^[60]。因此, TRIM13可能作为肿瘤抑制因子在HCC的发展中发挥重要作用, 是一个有潜力的治疗靶点。

Dean等^[61-62]在研究急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)时发现AML患者的骨髓穿刺液中染色质装配因子1亚单位B(chromatin assembly factor 1 subunit B, CHAF1B)和TRIM13表达水平上调。CHAF1B能够结合到*Trim13*启动子区域从而抑制其转录, 且CHAF1B对TRIM13的这种抑制作用对于白血病进展是必不可少的。进一步分析证明, TRIM13能促进细胞周期蛋白A1(cyclin A1, CCNA1)泛素化, 调控细胞周期, 进而影响AML细胞的更新和增殖。此外, TRIM13过表达明显抑制AML细胞增殖, 而敲除RING结构域的TRIM13突变体则丧失了这种抑制功能。在异种移植小鼠模型中, 过表达TRIM13的AML细胞导致疾病进展缓慢, 并且在骨髓中观察到AML细胞数量减少, 进一步验证了TRIM13的抗AML效应, 其活性与RING结构域密切相关。

Li等^[49]在肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)相关研究中证实, TRIM13低表达与患者较短的OS显著相关。将*Trim13* siRNA转染786-O细胞, NF- κ B、MMP-9和p-AKT蛋白表达明显增加, 细胞侵袭能力也显著增强; 高表达

TRIM13则抑制RCC细胞迁移和侵袭。乳腺癌的预后分析显示, 较低TRIM13表达与关键生存指标如无远处转移生存期(distant metastasis-free survival, DMFS)、无复发生存期(relapse-free survival, RFS)、疾病特异性生存期和无转移复发生存期(metastatic relapse-free survival, MRFS)表现较差之间存在关联, 提示TRIM13有望成为乳腺癌预后预测的潜在生物标志物^[58]。

在多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)中, TRIM13低表达程度与13q染色体的删除及临床结局不良相关。然而, TRIM13敲除显著促进MM细胞系的凋亡, 这似乎与其他肿瘤疾病中的研究结果相反^[57]。造成这一结果的可能原因是MM细胞以分泌大量免疫球蛋白为特征, 因此会持续受到ER应激反应的影响^[63]。TRIM13下调在抑制NF- κ B通路和20S蛋白酶体活性方面发挥作用, 敲除TRIM13导致MM细胞中错误折叠蛋白进一步积累, 加剧内质网负荷及反应失调。

2021年, Thiryayi等^[64]首次报告了在子宫黏液样平滑肌肉瘤中TRIM13与多形性腺瘤基因1(pleomorphic adenoma gene 1, *PLAG1*)融合的案例。发现一个新的TRIM13::PLAG1融合基因, 该基因断裂点位于5'非翻译区(untranslated region, UTR)与PLAG1的5'UTR之间, 推测该重排可能使PLAG1在TRIM13启动子的驱动下表达, 从而产生完整的PLAG1蛋白。这种融合事件在子宫肉瘤中较为罕见, 可诱发PLAG1异常高表达, 造成细胞行为的显著改变。这项研究为了解TRIM13在肿瘤发生中的潜在角色提供了新线索, 这种基因融合事件成为潜在诊断标记和治疗靶点。

3.3 TRIM13与内分泌与代谢病

C/EBP同源蛋白(CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)在细胞遭受不利环境条件如内质网应激时表达, 是内质网应激诱导细胞凋亡途径的重要分子之一, 参与了糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的病理生理过程^[65]。糖尿病肾病肾组织CHOP表达明显上调, 而TRIM13的mRNA和蛋白质水平均显著降低, 且TRIM13与尿白蛋白肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)呈负相关, 与估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)呈正相关, 说明TRIM13表达下调与DN患者的肾损伤密切相关。过表达Trim13可促进293A细胞CHOP泛素化并被降解, 并且过表达Trim13能减轻

高葡萄糖(high glucose, HG)刺激对CHOP的增强作用。同样, 过表达Trim13明显抑制了肾小球中胶原相关因子表达, 显著减轻肾小球扩大和系膜扩张增加, UACR、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和肌酐水平显著下降, 但是在过表达CHOP后这些治疗作用明显减弱^[37]。这表明TRIM13通过促进CHOP泛素化来抑制DN中间质胶原蛋白合成, 从而恢复肾功能, 干预Trim13表达是缓解间质细胞功能障碍的潜在干预手段。

在小鼠大脑特异性敲除Trim13后, HFD诱导的代谢紊乱和胰岛素抵抗现象加剧, 动物体重、血糖、血胰岛素水平、全身炎症反应和脂肪组织中脂肪沉积更加严重, 皮质、海马和下丘脑中促炎细胞因子(如IL-6、IL-1 β 和TNF- α)水平和胶质细胞活化水平也显著升高, 提示TRIM13在大脑的缺失引发代谢紊乱、胰岛素抵抗和神经炎症, 从而导致更广泛的内分泌系统功能障碍。体外使用棕榈酸酯(palmitate, PAL)诱导分离的原代小胶质细胞和星形胶质细胞24 h后发现, 野生型细胞Trim13的mRNA和蛋白质水平大幅降低, 而在Trim13敲除的细胞中, 同野生型相比, PAL诱导引起的IL-6、IL-1 β 和TNF- α 上调更为剧烈。此外, PAL诱导显著增强了WT和Trim13敲除原代小胶质细胞和星形胶质细胞中p-I κ Ba和p-NF- κ B表达水平, 并且由于Trim13缺失p-I κ Ba和p-NF- κ B表达程度进一步增强^[50]。上述结果表明, TRIM13在调节HFD所致中枢神经系统损伤和胰岛素抵抗中起着重要作用, 可能为治疗代谢压力引起中枢神经系统损伤和代谢紊乱提供新靶标。

3.4 TRIM13与心血管等其他疾病

Govatati等^[66]研究证实, TRIM13参与动脉粥样硬化的病理进程, 可促进动脉粥样硬化的发生与发展, 可能成为一个潜在干预靶点。西方饮食(Western diet, WD)以及促动脉粥样硬化细胞因子IL-1 β 可显著上调TRIM13表达, TRIM13通过泛素化和降解肝X受体(liver X receptor, LXR) α / β , 下调其靶基因三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP binding cassette transporter, ABC) A1/G1的表达, 从而抑制胆固醇外排。除此之外, TRIM13通过泛素化和降解细胞因子信号抑制因子1/3(suppressor of cytokine signalling 1/3, SOCS1/3), 介导信号转导和转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)的激活, 促进CD36表达, 增加氧化低密度脂蛋白(oxidized

low-density lipoprotein, oxLDL) 的摄取, 最终诱发泡沫细胞的形成。进一步分析显示, *Trim13*^{-/-}小鼠主动脉根部横截面中游离胆固醇和中性脂质水平明显下降, 且 *Trim13* 敲除显著降低了WD饲养小鼠血浆总胆固醇、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 胆固醇、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 胆固醇和甘油三酯含量。

业已明确, 神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDs) 的特征是神经元结构和功能的逐渐丧失, 通常与蛋白质错误折叠和聚集有关^[67]。许多资料显示, TRIM家族蛋白在调控蛋白质正确折叠和清理错误折叠蛋白过程中发挥至关重要的作用, 当中枢神经系统中大量错误折叠蛋白无法被及时清除时, 将诱发细胞功能障碍、

神经元死亡、突触连接丧失并最终造成脑损伤。TRIM11、TRIM17和TRIM41等多种TRIM蛋白已被证明参与了ND的发展进程^[68-69]; 作为TRIM家族成员, TRIM13也参与了UPR和ERAD过程, 通过泛素-蛋白酶体途径降解错误折叠蛋白, 是内质网质量控制系统的的重要组成部分。此外, TRIM13在调节HFD所致中枢神经系统损伤中具有重要意义^[50]。Yu等^[70]报道, TRIM13是miR-181的重要靶基因之一, 而miR-181家族异常表达与帕金森病的病理过程有关^[71], 可作为进一步探讨帕金森病发病机制的研究重点。因此, TRIM13可能参与了ND的发生与发展过程, 是潜在的ND相关调控因子。

Table 1 Abnormal expression of TRIM13 in diseases and possible pathogenic causes and mechanisms

表1 TRIM13在多种疾病中的异常表达及可能的致病原因和机制

疾病名称	TRIM13的异常表达	可能的致病原因和机制
非小细胞肺癌 ^[40]	在NSCLC组织中下调	可能作为肿瘤抑制因子, 通过NF-κB途径抑制细胞增殖并诱导凋亡
肺腺癌 ^[36]	在LUAD组织中下调	可能作为肿瘤抑制因子, 通过调节KEAP1/NRF2信号通路抑制肿瘤细胞增殖
肝细胞癌 ^[60]	在HCC组织中下调	可能作为肿瘤抑制因子, 与患者生存期相关
急性髓系白血病 ^[61-62]	在AML患者骨髓穿刺液中下调	与CCNA1的泛素化和细胞周期调控相关
肾透明细胞癌 ^[49]	在RCC组织中下调	与较短的总生存期相关
乳腺癌 ^[58]	在乳腺癌组织中下调	与较差预后相关
多发性骨髓瘤 ^[57]	在MM细胞中下调	-
子宫黏液样平滑肌肉瘤 ^[64]	子宫平滑肌瘤组织中罕见出现TRIM13-PLAG1融合表达	-
糖尿病肾病 ^[65]	在肾组织中下调	与肾损伤相关, TRIM13可能通过促进CHOP泛素化抑制中间质胶原蛋白合成, 改善肾脏功能
动脉粥样硬化 ^[66]	在平滑肌细胞和巨噬细胞中上调	促进动脉粥样硬化的发生, 涉及胆固醇代谢、炎症途径
病毒感染疾病 ^[5, 55]	-	TRIM13的缺失增强抗病毒炎症反应
系统性红斑狼疮等自身免疫病	在CD16 ⁺ 单核细胞和CD3 ⁺ T细胞中下调	和免疫系统相关疾病的发生发展密切相关
过敏(尘螨)	在鼻上皮细胞中上调	和免疫系统相关疾病的发生发展密切相关

NSCLC: 微管相关蛋白1A/1B轻链3; LIR: LC3相互作用结构域; SQSTM1/p62: 整合体1。

4 总结与展望

随着研究不断深入, TRIM家族及其主要成员的功能已逐渐得以阐明, 但目前有关TRIM13的研究相对较少且较为局限。TRIM13是TRIM家族中至今唯一已知的定位于内质网膜上的蛋白质, 除了TRIM家族共有的基本特性外, TRIM13与内质网质量控制有着密切关系, 参与了包括UPR、ERAD以及内质网自噬等一系列内质网反应过程。当前关

于TRIM13的研究主要集中在肿瘤发生、发展和病毒感染等病理生理过程, 对其发挥作用的确切分子机制亟待深入探索。在内质网质量控制方面, TRIM13可作为非经典内质网自噬受体, 通过与SQSTM1/p62结合招募LC3, 引发自噬降解受损内质网。但TRIM13如何精确识别需降解的内质网区域和底物蛋白? 在不同细胞类型和疾病状态下, 其介导内质网自噬是否存在特异性调控途径? 除SQSTM1/p62外, TRIM13是否能与其他自噬受体

协同作用? 这些重要科学问题均有待进一步解析。

TRIM13的E3泛素连接酶活性是其发挥多种生物学功能的结构基础。在病毒感染过程中,病毒蛋白可能被TRIM13泛素化标记降解;在肿瘤进展中,TRIM13则可能通过泛素化途径降解蛋白质,抑制异常细胞生长。但这类泛素化作用是E3泛素连接酶共有的特征,作为内质网定位蛋白,TRIM13的E3活性在内质网功能调控方面是否存在独特的调节机制?目前尚不清楚,有待进一步阐明。此外,TRIM13在不同生理和病理过程中的效应极其复杂,未来的研究应着眼于揭示TRIM13发挥功能的特异性核心机制,针对TRIM13及其相互作用分子的精准调控有望为相关疾病治疗提供新的策略。

参 考 文 献

- [1] Luo M, Jiang D K. Editorial: tripartite motif 26 inhibits hepatitis B virus replication and its genetic polymorphism predicts response to interferon treatment-towards a better understanding of interferon responsiveness in chronic hepatitis B. Authors'reply. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, **56**(6): 1096-1097
- [2] Marín I. Origin and diversification of TRIM ubiquitin ligases. *PLoS One*, 2012, **7**(11): e50030
- [3] Stremlau M, Owens C M, Perron M J, *et al*. The cytoplasmic body component TRIM5 α restricts HIV-1 infection in Old World monkeys. *Nature*, 2004, **427**: 848-853
- [4] Mallery D L, McEwan W A, Bidgood S R, *et al*. Antibodies mediate intracellular immunity through tripartite motif-containing 21 (TRIM21). *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(46): 19985-19990
- [5] Narayan K, Waggoner L, Pham S T, *et al*. TRIM13 is a negative regulator of MDA5-mediated type I interferon production. *J Virol*, 2014, **88**(18): 10748-10757
- [6] Zeng W, Sun L, Jiang X, *et al*. Reconstitution of the RIG-I pathway reveals a signaling role of unanchored polyubiquitin chains in innate immunity. *Cell*, 2010, **141**(2): 315-330
- [7] Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. PML nuclear bodies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, **2**(5): a000661
- [8] Liu Y, Szekely L, Grandér D, *et al*. Chronic lymphocytic leukemia cells with allelic deletions at 13q14 commonly have one intact RB1 gene: evidence for a role of an adjacent locus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**(18): 8697-8701
- [9] Kapanadze B, Kashuba V, Baranova A, *et al*. A cosmid and cDNA fine physical map of a human chromosome 13q14 region frequently lost in B-cell chronic lymphocytic leukemia and identification of a new putative tumor suppressor gene, Leu5. *FEBS Lett*, 1998, **426**(2): 266-270
- [10] Kapanadze B, Makeeva N, Corcoran M, *et al*. Comparative sequence analysis of a region on human chromosome 13q14, frequently deleted in B-cell chronic lymphocytic leukemia, and its homologous region on mouse chromosome 14. *Genomics*, 2000, **70**(3): 327-334
- [11] Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, *et al*. The tripartite motif family identifies cell compartments. *EMBO J*, 2001, **20**(9): 2140-2151
- [12] Migliazza A, Bosch F, Komatsu H, *et al*. Nucleotide sequence, transcription map, and mutation analysis of the 13q14 chromosomal region deleted in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2001, **97**(7): 2098-2104
- [13] Lerner M, Corcoran M, Cepeda D, *et al*. The RBCC gene *RFP2* (Leu5) encodes a novel transmembrane E3 ubiquitin ligase involved in ERAD. *Mol Biol Cell*, 2007, **18**(5): 1670-1682
- [14] Li X, Yu Z, Fang Q, *et al*. The transmembrane endoplasmic reticulum-associated E3 ubiquitin ligase TRIM13 restrains the pathogenic-DNA-triggered inflammatory response. *Sci Adv*, 2022, **8**(4): eabh0496
- [15] Reddy B A, Etkin L D, Freemont P S. A novel zinc finger coiled-coil domain in a family of nuclear proteins. *Trends Biochem Sci*, 1992, **17**(9): 344-345
- [16] Meroni G, Diez-Roux G. TRIM/RBCC, a novel class of 'single protein RING finger' E3 ubiquitin ligases. *Bioessays*, 2005, **27**(11): 1147-1157
- [17] Tomar D, Singh R. TRIM13, novel tumor suppressor: regulator of autophagy and cell death//Hayat M A. *Autophagy: Cancer, Other Pathologies, Inflammation, Immunity, Infection, and Aging: V 1*. Amsterdam: Academic Press, 2014: 293-304
- [18] Deshaies R J, Joazeiro C A P. RING domain E3 ubiquitin ligases. *Annu Rev Biochem*, 2009, **78**: 399-434
- [19] Abramson J, Adler J, Dunger J, *et al*. Accurate structure prediction of biomolecular interactions with AlphaFold 3. *Nature*, 2024, **630**(8016): 493-500
- [20] UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Res*, 2023, **51**(d1): D523-D531
- [21] 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 Mol Biol*, 2006, **358**(2): 532-545
- [22] Wallenhammar A, Anandapadmanaban M, Lemak A, *et al*. Solution NMR structure of the TRIM21 B-box2 and identification of residues involved in its interaction with the RING domain. *PLoS One*, 2017, **12**(7): e0181551
- [23] Diaz-Griffero F, Qin X R, Hayashi F, *et al*. A B-box 2 surface patch important for TRIM5 α self-association, capsid binding avidity, and retrovirus restriction. *J Virol*, 2009, **83**(20): 10737-10751
- [24] Wagner J M, Roganowicz M D, Skorupka K, *et al*. Mechanism of B-box 2 domain-mediated higher-order assembly of the retroviral restriction factor TRIM5 α . *Elife*, 2016, **5**: e16309
- [25] Fiorentini F, Esposito D, Rittinger K. Does it take two to tango? RING domain self-association and activity in TRIM E3 ubiquitin ligases. *Biochem Soc Trans*, 2020, **48**(6): 2615-2624

- [26] Koliopoulos M G, Esposito D, Christodoulou E, *et al.* Functional role of TRIM E3 ligase oligomerization and regulation of catalytic activity. *EMBO J*, 2016, **35**(11): 1204-1218
- [27] Zhan W, Zhang S. TRIM proteins in lung cancer: mechanisms, biomarkers and therapeutic targets. *Life Sci*, 2021, **268**: 118985
- [28] Tomar D, Singh R, Singh A K, *et al.* TRIM13 regulates ER stress induced autophagy and clonogenic ability of the cells. *Biochim Biophys Acta*, 2012, **1823**(2): 316-326
- [29] Tomar D, Prajapati P, Sripada L, *et al.* TRIM13 regulates caspase-8 ubiquitination, translocation to autophagosomes and activation during ER stress induced cell death. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1833**(12): 3134-3144
- [30] Weinert C, Morger D, Djekic A, *et al.* Crystal structure of TRIM20 C-terminal coiled-coil/B30.2 fragment: implications for the recognition of higher order oligomers. *Sci Rep*, 2015, **5**: 10819
- [31] Patil G, Li S. Tripartite motif proteins: an emerging antiviral protein family. *Future Virol*, 2019, **14**(2): 107-122
- [32] Ji C H, Kim H Y, Heo A J, *et al.* Regulation of reticulophagy by the N-degron pathway. *Autophagy*, 2020, **16**(2): 373-375
- [33] Huang B, Baek S H. Trim13 potentiates toll-like receptor 2-mediated nuclear factor κ B activation *via* K29-linked polyubiquitination of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. *Mol Pharmacol*, 2017, **91**(4): 307-316
- [34] Huang B, Pei H Z, Chang H W, *et al.* The E3 ubiquitin ligase Trim13 regulates Nur77 stability *via* casein kinase 2 α . *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 13895
- [35] Tomar D, Singh R. TRIM13 regulates ubiquitination and turnover of NEMO to suppress TNF induced NF- κ B activation. *Cell Signal*, 2014, **26**(12): 2606-2613
- [36] Yu B, Zhou Y, He J. TRIM13 inhibits cell proliferation and induces autophagy in lung adenocarcinoma by regulating KEAP1/NRF2 pathway. *Cell Cycle*, 2023, **22**(12): 1496-1513
- [37] Li Y, Ren D, Shen Y, *et al.* Altered DNA methylation of TRIM13 in diabetic nephropathy suppresses mesangial collagen synthesis by promoting ubiquitination of CHOP. *EBioMedicine*, 2020, **51**: 102582
- [38] Chen F, Guo Q, Chen Q, *et al.* TRIM32 triggers β -catenin signaling through ubiquitylation of AXIN1 to promote inflammatory factor-induced apoptosis of rat nucleus pulposus cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, **318**(3): C695-C703
- [39] An X, Ji B, Sun D. TRIM34 localizes to the mitochondria and mediates apoptosis through the mitochondrial pathway in HEK293T cells. *Heliyon*, 2020, **6**(1): e03115
- [40] Xu L, Wu Q, Zhou X, *et al.* TRIM13 inhibited cell proliferation and induced cell apoptosis by regulating NF- κ B pathway in non-small-cell lung carcinoma cells. *Gene*, 2019, **715**: 144015
- [41] Joo H M, Kim J Y, Jeong J B, *et al.* Ret finger protein 2 enhances ionizing radiation-induced apoptosis *via* degradation of AKT and MDM2. *Eur J Cell Biol*, 2011, **90**(5): 420-431
- [42] Hetz C, Zhang K, Kaufman R J. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, **21**(8): 421-438
- [43] Ong G, Ragetli R, Mnich K, *et al.* IRE1 signaling increases PERK expression during chronic ER stress. *Cell Death Dis*, 2024, **15**(4): 276
- [44] Hwang J, Qi L. Quality control in the endoplasmic reticulum: crosstalk between ERAD and UPR pathways. *Trends Biochem Sci*, 2018, **43**(8): 593-605
- [45] Bernales S, McDonald K L, Walter P. Autophagy counterbalances endoplasmic reticulum expansion during the unfolded protein response. *PLoS Biol*, 2006, **4**(12): e423
- [46] Jimbo A, Fujita E, Kuroku Y, *et al.* ER stress induces caspase-8 activation, stimulating cytochrome c release and caspase-9 activation. *Exp Cell Res*, 2003, **283**(2): 156-166
- [47] Zhang X, Yang Z, Pan T, *et al.* SARS-CoV-2 Nsp8 suppresses MDA5 antiviral immune responses by impairing TRIM4-mediated K63-linked polyubiquitination. *PLoS Pathog*, 2023, **19**(11): e1011792
- [48] Versteeg G A, Rajsbaum R, Sánchez-Aparicio M T, *et al.* The E3-ligase TRIM family of proteins regulates signaling pathways triggered by innate immune pattern-recognition receptors. *Immunity*, 2013, **38**(2): 384-398
- [49] Li H, Qu L, Zhou R, *et al.* TRIM13 inhibits cell migration and invasion in clear-cell renal cell carcinoma. *Nutr Cancer*, 2020, **72**(7): 1115-1124
- [50] Qian Y, Lei G, Wen L. Brain-specific deletion of TRIM13 promotes metabolic stress-triggered insulin resistance, glucose intolerance, and neuroinflammation. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, **527**(1): 138-145
- [51] Hatchi E M, Poalas K, Cordeiro N, *et al.* Participation of the E3-ligase TRIM13 in NF- κ B p65 activation and NFAT-dependent activation of c-Rel upon T-cell receptor engagement. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, **54**: 217-222
- [52] Narayan K, Kang J. The RING E3 ubiquitin ligase *Trim13* (*Rfp2*) influences $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell development (B5). *J Immunol*, 2007, **178**(1_Supplement): LB1
- [53] Zhang X, Zhang J, Zhang L, *et al.* UBE2O negatively regulates TRAF6-mediated NF- κ B activation by inhibiting TRAF6 polyubiquitination. *Cell Res*, 2013, **23**(3): 366-377
- [54] Liu T, Zhuang X X, Qin X J, *et al.* Alteration of N6-methyladenosine epitranscriptome profile in lipopolysaccharide-induced mouse mesangial cells. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2022, **395**(4): 445-458
- [55] Huang Y, Yang M, Yu Y, *et al.* Grouper TRIM13 exerts negative regulation of antiviral immune response against nodavirus. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, **55**: 106-115
- [56] Nishitsuji H, Iwahori S, Ohmori M, *et al.* Ubiquitination of SARS-CoV-2 NSP6 and ORF7a facilitates NF- κ B activation. *mBio*, 2022, **13**(4): e0097122
- [57] Gatt M E, Takada K, Mani M, *et al.* TRIM13 (RFP2) downregulation decreases tumour cell growth in multiple myeloma through inhibition of NF Kappa B pathway and proteasome activity. *Br J Haematol*, 2013, **162**(2): 210-220
- [58] Chen W X, Cheng L, Xu L Y, *et al.* Bioinformatics analysis of

- prognostic value of TRIM13 gene in breast cancer. *Biosci Rep*, 2019, **39**(3): BSR20190285
- [59] Klintman J, Appleby N, Stamatopoulos B, *et al.* Genomic and transcriptomic correlates of Richter transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2021, **137**(20): 2800-2816
- [60] Lai M, Liu M, Li D, *et al.* circELMOD3 increases and stabilizes *TRIM13* by sponging miR-6864-5p and direct binding to inhibit HCC progression. *iScience*, 2023, **26**(10): 107818
- [61] Dean S, Ishikawa C, Zhu X, *et al.* TRIM13 is a novel cell cycle hub regulated by CHAF1B to promote acute myeloid leukemogenesis. *Blood*, 2022, **140**(Supplement 1): 2978-2979
- [62] Dean S T, Ishikawa C, Zhu X, *et al.* Repression of TRIM13 by chromatin assembly factor CHAF1B is critical for AML development. *Blood Adv*, 2023, **7**(17): 4822-4837
- [63] Chen X, Cubillos-Ruiz J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2021, **21**(2): 71-88
- [64] Thiryayi S A, Turashvili G, Latta E K, *et al.* PLAG1-rearrangement in a uterine leiomyosarcoma with myxoid stroma and heterologous differentiation. *Genes Chromosomes Cancer*, 2021, **60**(10): 713-717
- [65] Hu H, Tian M, Ding C, *et al.* The C/EBP homologous protein (CHOP) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection. *Front Immunol*, 2018, **9**: 3083
- [66] Govatati S, Kumar R, Boro M, *et al.* TRIM13 reduces cholesterol efflux and increases oxidized LDL uptake leading to foam cell formation and atherosclerosis. *J Biol Chem*, 2024, **300**(5): 107224
- [67] Zhu Y, Afolabi L O, Wan X, *et al.* TRIM family proteins: roles in proteostasis and neurodegenerative diseases. *Open Biol*, 2022, **12**(8): 220098
- [68] Zhu G, Harischandra D S, Ghaisas S, *et al.* TRIM11 prevents and reverses protein aggregation and rescues a mouse model of Parkinson's disease. *Cell Rep*, 2020, **33**(9): 108418
- [69] Lassot I, Mora S, Lesage S, *et al.* The E3 ubiquitin ligases TRIM17 and TRIM41 modulate α -synuclein expression by regulating ZSCAN21. *Cell Rep*, 2018, **25**(9): 2484-2496.e9
- [70] Yu F, Le Z S, Chen L H, *et al.* Identification of biomolecular information in rotenone-induced cellular model of Parkinson's disease by public microarray data analysis. *J Comput Biol*, 2020, **27**(6): 888-903
- [71] Stein C S, McLendon J M, Witmer N H, *et al.* Modulation of miR-181 influences dopaminergic neuronal degeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, **28**: 1-15

The Biological Characteristics and Functions of TRIM13 and Its Relationship With The Development of Diseases*

JIANG Miao^{1)**}, JIANG Li-Na^{2,3,4)**}, DONG Yue-Hong²⁾, YAO Yong-Ming^{5)***},
ZHAO Zi-Gang^{2,4)***}, NIU Chun-Yu^{1,2,4)***}

⁽¹⁾Basic Medical College, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;

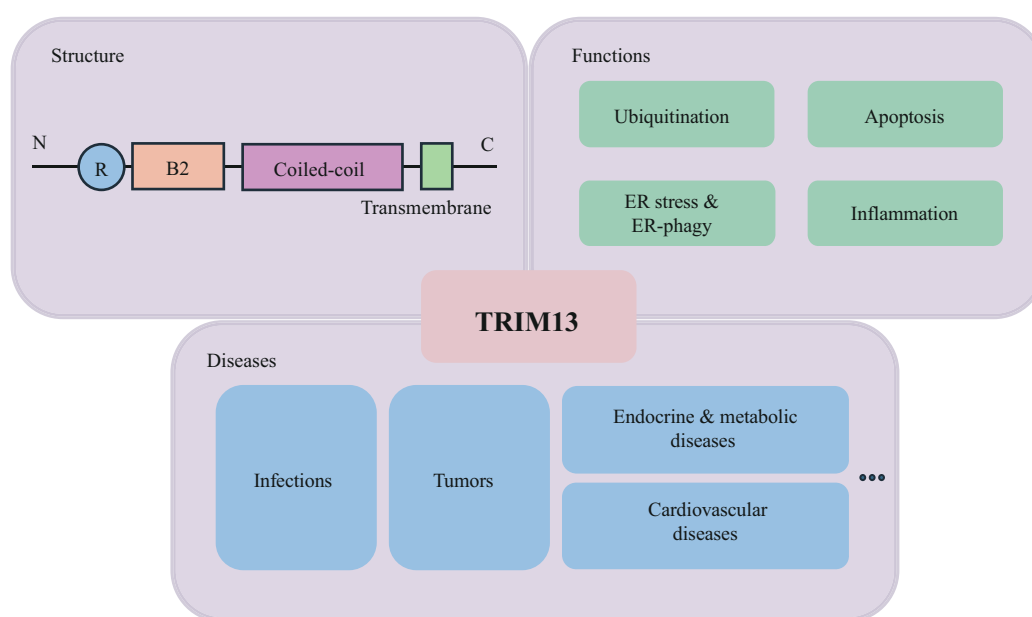
⁽²⁾Institute of Microcirculation/Basic Medical College, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China;

⁽³⁾Department of Immunology, School of Medical Laboratory, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China;

⁽⁴⁾Hebei Key Laboratory of Critical Disease Mechanism and Intervention, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China;

⁽⁵⁾Translational Medicine Research Center, Medical Innovation Research Division of the Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Graphical abstract



Abstract Tripartite motif-containing protein 13 (TRIM13) is a crucial member of the TRIM protein family, distinguished by its unique transmembrane domain that anchors it to the endoplasmic reticulum (ER). As an E3 ubiquitin ligase, TRIM13 influences multiple key signaling pathways through ubiquitination regulation, playing significant roles in modulating ER function, immune responses, metabolic disorders, inflammatory diseases, and

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (82130062).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

NIU Chun-Yu. Tel: 86-313-4029118, E-mail: ncylyf@126.com

ZHAO Zi-Gang. Tel: 86-313-4029223, E-mail: zzghyl@126.com

YAO Yong-Ming. Tel: 86-10-66867394, E-mail: c_ff@sina.com

Received: July 17, 2024 Accepted: October 16, 2024

tumor suppression. TRIM13 possesses the common RING, B-box, and coiled-coil domains of the TRIM family, along with its distinctive transmembrane domain. Its E3 ubiquitin ligase activity serves as the structural basis for its diverse biological functions. TRIM13 acts as a non-canonical ER-phagy receptor to participate in regulating ER stress responses, recruiting LC3 through interaction with SQSTM1/p62 to initiate autophagy-mediated degradation of damaged ER, which is crucial for maintaining ER homeostasis and cellular function under stress conditions. TRIM13 is involved in inflammatory and antiviral immune responses by modulating key molecules in signaling pathways such as MDA5, NF- κ B, and STING, highlighting its potential in regulating innate immunity and inflammatory responses. TRIM13 is associated with various pathological conditions, particularly in cancer and metabolic diseases. In multiple cancers, including non-small cell lung cancer, hepatocellular carcinoma, and acute myeloid leukemia, TRIM13 exhibits tumor-suppressive effects, with its expression levels closely associated with patient prognosis, suggesting its potential as a biomarker or therapeutic target in oncology. In diabetic nephropathy, TRIM13 improves renal function by promoting CHOP ubiquitination and inhibiting interstitial collagen synthesis, demonstrating its protective role in kidney disease. In atherosclerosis, TRIM13 is involved in regulating cholesterol metabolism and inflammatory pathways, indicating its significance in cardiovascular disorders. Recent studies have also implicated TRIM13 in neurodegenerative disorders and metabolic syndromes, with its role in regulating protein quality control and ER stress responses, suggesting potential involvement in diseases characterized by protein misfolding and aggregation, such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. Additionally, TRIM13's participation in lipid metabolism and insulin signaling pathways points to its possible influence on obesity and diabetes. Despite significant advancements in TRIM13 research, the precise molecular mechanisms underlying its functions in various physiological and pathological processes remain to be elucidated. In this article, we review the structural characteristics and functions of TRIM13 protein, with particular emphasis on its roles in ER-phagy, inflammatory responses, and tumor suppression, as well as its potential significance in various diseases. Future studies should focus on revealing the specific core mechanisms of TRIM13 function and exploring its unique role in ER function regulation. A deeper understanding of TRIM13 protein and its regulatory mechanisms in development of diseases may provide novel targets and strategies for disease diagnosis and treatment.

Key words TRIM13, ubiquitination, ER-phagy, immune regulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0328

CSTR: 32369.14.pibb.20240328