

TRIM 9在疾病中的作用研究进展

马小梅^{1,2} 舒星富^{1,2} 陈遥^{1,2} 赵钰^{1,2} 张博文^{1,2} 马忠仁¹ 张海霞^{1*}

(¹西北民族大学生物医学研究中心, 生物工程与技术国家民委重点实验室, 兰州 730030;

²西北民族大学生命科学与工程学院, 兰州 730030)

摘要 三基序蛋白9(tripartite motif 9, TRIM 9)是一种大脑特有的E3泛素连接酶, 与E2泛素结合酶协同工作。泛素系统是翻译后修饰的系统之一, 它不仅是蛋白酶体降解靶蛋白的标志物, 也是蛋白质相互作用和酶激活的调节因子。TRIM蛋白在很多生理学过程, 包括细胞增殖、细胞凋亡、DNA修复、信号转导、先天免疫和致癌等中发挥重要的作用。目前针对TRIM 9蛋白的研究较少, 已知该蛋白体内表达异常与多种疾病密切相关, 其失调会导致癌症、免疫性疾病或发育障碍等。该文主要阐述了TRIM 9蛋白在疾病中的作用及其作为疾病诊断的新兴生物标志物之一, 为其在临床领域的深入研究奠定理论基础。

关键词 TRIM 9; 结构; 疾病; 生物标志物

Research Progress on the Role of the TRIM 9 in Diseases

MA Xiaomei^{1,2}, SHU Xingfu^{1,2}, CHEN Yao^{1,2}, ZHAO Yu^{1,2}, ZHANG Bowen^{1,2}, MA Zhongren¹, ZHANG Haixia^{1*}
(¹Laboratory of Biotechnology and Bioengineering of State Ethnic Affairs Commission, Biomedical Research Center, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; ²Life Science and Engineering College of Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China)

Abstract TRIM 9 is a brain-specific E3 ubiquitin ligase that works cooperatively with E2 ubiquitin-conjugating enzymes. Ubiquitin system is one of the post-translational modification modification systems. It is not only a marker of proteasome degradation target protein, but also a regulatory factor of protein interaction and enzyme activation. TRIM proteins play important roles in many physiological processes, including cell proliferation, apoptosis, DNA repair, signal transduction, innate immunity and carcinogenesis. At present, there are few studies on TRIM 9 protein, it is known that the abnormal expression of this protein *in vivo* is closely related to a variety of diseases, and its imbalance can lead to cancer, immune diseases or developmental disorders. This article mainly describes the role of TRIM 9 protein in clinical diseases and as one of the new biomarkers in clinical disease diagnosis, which lays a theoretical foundation for its indepth research in the clinical field.

Keywords TRIM 9; structure; disease; biomarker

三基序蛋白(tripartite motif, TRIM)家族属于高度保守的E3泛素连接酶RING(really interesting new gene)家族成员, 又被称为RBCC蛋白, 是一个存在于

所有多细胞哺乳动物体内, 包含100多个成员的大家族, 在泛素化中发挥重要作用^[1]。TRIM蛋白家族结构简单, 从N-端到C-端包括RING锌指结构域(RING

收稿日期: 2022-11-18

接受日期: 2022-12-30

2022年度甘肃省优秀研究生“创新之星”项目(批准号: 2022CXZX-208)、2020年度甘肃省教育厅高等学校创新基金(批准号: 2020B-066)、西北民族大学“双一流”引导专项生物工程特色学科(批准号: 10018703、1001070204)和西北民族大学人才引进项目(批准号: xbmuyjrc202226)资助的课题

*通讯作者。Tel: 18394514823, E-mail: zhx@xbmu.edu.cn

Received: November 18, 2022

Accepted: December 30, 2022

This work was supported by the “Innovation Star” Project of Gansu Province Excellent Postgraduates (Grant No.2022CXZX-208), the Innovation Fund Project of Gansu Education Department (Grant No.2020B-066), the Special Bioengineering Characteristic Discipline Guided by “Double First-Class” of Northwest University for Nationalities (Grant No.10018703, 1001070204), and the Talent Introduction Project of Northwest University for Nationalities (Grant No.xbmuyjrc202226)

*Corresponding author. Tel: +86-18394514823, E-mail: zhx@xbmu.edu.cn

domain)、一个或两个B-box结构域(B-box domain)、螺旋卷曲结构域(coiled-coil domain, CCD)和可变的结构域^[2], 其中RING锌指结构域赋予了TRIM蛋白E3泛素连接酶活性, 而可变的C末端结构域可以介导TRIM蛋白识别底物蛋白^[3]。泛素化是一类低分子量的蛋白质在一系列特殊的酶作用下, 以共价键结合形式, 将胞内蛋白质分类并特异性结合靶蛋白, 进行转录后修饰的过程。泛素化酶主要包括: 泛素活化酶E1、泛素结合酶E2和泛素连接酶E3。其中, 泛素活化酶E1首先通过消耗ATP激活泛素(ubiquitin, Ub), 再通过自身活性位点的半胱氨酸残基与泛素的C末端共价结合形成Ub-E1复合物。Ub-E1泛素复合物随后传递给泛素结合酶E2, 将活化好的Ub转移至泛素结合酶E2的半胱氨酸残基上, 最后在泛素连接酶E3作用下将Ub通过异肽键形式与靶蛋白上的赖氨酸结合, 形成共价连接的多泛素化复合物, Ub泛素复合物再进一步被26S蛋白酶降解^[4]。因此, TRIM家族蛋白可以介导多种肿瘤抑制因子和癌症基因的泛素化降解, 既可充当促癌因子, 也可作为抑癌因子, 它们的变化会导致在遗传疾病、病毒感染的癌症中产生许多不同的病理状况^[5]。然而, 目前大多数TRIM蛋白的功能尚未明确^[6]。

TRIM 9蛋白是新发现的一种具有E3泛素连接酶活性的蛋白, 主要在大脑皮层中表达, 在成人中枢神经系统发育中发挥重要作用, 并且影响多种生物学功能^[7]。已有研究证明, TRIM 9以 β 转导蛋白重复蛋白(beta-transducin repeats-containing proteins, β -TrCP)的亚基为靶点, 通过抑制I κ B α 降解严格调控依赖于核因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)诱发的神经炎症, 从而有助于大脑中的免疫平衡和神经元轴突生长, 其在促进脑损伤后的恢复和修复中必不可少^[8]。近年来, 研究报道发现, TRIM 9在不同临床疾病中发挥着不同的作用^[9]; 它不仅参与一些生物学过程, 而且与包括肿瘤在内的许多疾病的发生发展有关, 揭示了其可作为一种新的疾病诊断或治疗的生物标志物^[10]。本文主要针对TRIM 9在一些疾病的发生发展中的作用、功能以及作为生物标志物等方面进行综述, 以期发现新的疾病治

疗靶点提供理论依据。

1 TRIM 9蛋白结构与功能

TRIM蛋白家族根据C末端结构域的不同被分为11个亚家族(C-I~C-XI)^[11]。TRIM 9是TRIM蛋白C-I亚家族一员^[12], C-I亚群的所有6个成员(TRIM 1、TRIM 9、TRIM 18、TRIM 36、TRIM 46、TRIM 67)在与微管细胞骨架的相互作用中起着关键作用^[13]。TRIM 9蛋白于21世纪初首先在哺乳动物大脑皮层的神经元中被发现, 被认为是“大脑特有的”, 但在后续许多研究中发现其在多种肿瘤中也高表达^[14]。TRIM 9又被称为RNF91或Spring, 是一种进化保守蛋白, 存在于真核、脊椎、哺乳等动物体内, 主要定位于细胞质体, 由710个氨基酸组成, 目前发现的TRIM 9蛋白包含70多个成员, 在结构上除了具有RING锌指结构、B-box结构和卷曲螺旋结构等保守结构域外, 还具有纤维连接蛋白结合区FN3和SPRY结构域(图1)^[15]。

TRIM 9蛋白在成人中枢神经系统发育中具有重要作用并影响多种生物学功能, 如炎症、细胞增殖、凋亡等^[16]。TRIM 9可以选择性地抑制促炎细胞因子的产生, 同时增强I型IFN和干扰素刺激基因的表达能力, 以应对病毒感染^[17]。这表明TRIM 9在平衡促炎反应和产生I型IFN方面具有双重功能。TRIM 9功能的损坏会破坏巨噬细胞(macrophages, M ϕ)在体内的运动和迁移能力。有研究发现, M ϕ 样细胞经TLR配体免疫刺激后, TRIM 9的转录水平会增加, 并且会破坏M ϕ 运动, 导致M ϕ 趋化性和细胞结构受损^[18]。除了调节先天免疫信号通路外, TRIM 9还介导M ϕ 和神经元中的细胞结构动力学和运动性, 在有无免疫刺激情况下, 表达 Δ DRING TRIM 9的M ϕ 均表现出异常的细胞形态, 缺乏细胞突起^[18]。这些发现将TRIM 9定义为M ϕ 功能中的一种新型细胞内介质, 并拓宽了TRIM 9在调节神经系统外细胞运动方面的潜在作用。此外, TRIM 9介导发育中和成人的大脑海马体中Netrin-1诱导的神经元形态发生, TRIM 9缺失会改变海马神经元的形态并损害发育中和成人脑的学习和记忆能力^[19]。WANG等^[20]在人肺癌细胞系A549和H446中敲低TRIM 9, A549和

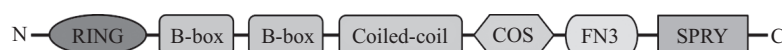


图1 TRIM 9蛋白结构示意图

Fig.1 Schematic diagram of TRIM 9 protein structure

H446细胞均表现出增殖抑制、细胞周期停滞和凋亡等现象。此外, TRIM 9水平减少可调节与细胞增殖和凋亡相关蛋白质的产生。这些结果表明, TRIM 9的敲低通过调节与这些过程相关的蛋白质来抑制增殖并诱导人肺癌细胞系的凋亡。

2 TRIM 9在疾病发生发展中的作用

2.1 TRIM 9与帕金森病和路易体痴呆病

人类癌症的发生和发展是一个多步骤、复杂的过程, 涉及多种致癌基因的激活和多种抑癌基因的失活^[21]。TRIM 9作为一种脑特异性E3泛素连接酶, 与E2泛素结合酶UbcH5b协同工作, 在帕金森病(Parkinson's disease, PD)和路易体痴呆(Dementia with Lewy bodies, DLB)患者大脑中几种蛋白质的形成或降解过程中起泛素化作用^[22]。TRIM 9免疫反应性在PD和DLB的大脑中会发生改变, TRIM 9一般定位于正常小鼠和人脑中的神经元, 其中在大脑皮层和海马体中TRIM 9蛋白的含量较高, 它们是负责认知、学习和记忆功能的区域。在PD和DLB的受影响脑区, 与对照组相比, DLB组大鼠颞叶皮质和海马神经元细胞质以及PD患者黑质内TRIM 9免疫反应活性明显降低^[23]。这些结果表明, TRIM 9不仅在调节神经元功能中具有重要作用, 而且还通过其连接酶活性介导了患者脑中几种蛋白质的形成或分解, 参与了LB(PD和DLB)的病理过程。然而, 这种现象似乎不是DLB特有的, 蛋白质组学技术表明, 在感染狂犬病毒的大脑中也存在TRIM 9免疫反应活性水平降低^[24]。综上所述, TRIM 9表达水平的紊乱可直接导致某些病理条件下神经系统症状的发作。

2.2 TRIM 9与重症肌无力

TRIM 9被认为与重症肌无力(myasthenia gravis, MG)有关^[25]。越来越多的证据表明, micro RNAs(MiRs)可能参与了MG的发生发展, 单个miRNA可以调控其多个靶点, 影响整个转导通路, 为疾病的治疗提供了可能。在MG患者和实验性自身免疫性重症肌无力模型小鼠(experimental autoimmune myasthenia gravis, EAMG)中, 发现miR-181a与TRIM 9之间有结合位点, miR-181a可以靶向TRIM 9表达, 通过上调miR-181a或干扰TRIM 9后, EAMG小鼠血清中miR-181a显著上调, TRIM 9显著下调, 小鼠临床症状减轻, 白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏

死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)表达量减少, 证明miR-181a可通过靶向TRIM 9表达从而降低MG炎症因子水平, 具有改善MG症状的作用^[26]。同样, miR-653也对TRIM 9具有负调控作用, 通过下调TRIM 9表达进而抑制MG小鼠胸腺细胞的增殖和细胞周期进程, 促进胸腺细胞的凋亡, 提示miR-653可作为治疗自身免疫性MG的潜在靶点^[27]。讨论miRNAs、TRIM 9和不同MGs患者临床特征与预后之间的关系, 将为MG的临床治疗和发病机制提供表观遗传学证据和新的发展方向。

2.3 TRIM 9与肠黏膜炎

TRIM蛋白被认为与肿瘤化疗的调控有关。ZHAO等^[28]初步研究发现, 下调大鼠肠上皮细胞IEC-6中TRIM 9基因可部分抵消伊立替康(irinotecan, 治疗结肠癌新药, 但会引起肠黏膜损伤)的副作用。TRIM 9基因敲除可显著抑制伊立替康诱导的IEC-6细胞凋亡、细胞增殖、炎症细胞因子的表达上调, 从而促进肠黏膜屏障功能的修复, 这种调节作用是通过TRIM 9/DUSP6/p38通路实现的。p38与心血管疾病有关, 已有研究报道, 在肠黏膜炎中, p38 MAPK激活可以刺激细胞生长, 导致肠道损伤和肠道细胞凋亡^[29]。其中, 抑制p38基因可有效逆转TRIM 9基因在IEC-6细胞中的过表达, 而TRIM 9和下游靶基因DUSP6互作, 可能通过调节DUSP6的泛素化来调节p38磷酸化和伊立替康诱导的肠黏膜炎。此发现为TRIM 9作为潜在的肠道黏膜炎治疗靶点奠定了理论基础, 但是这一途径也可能削弱伊立替康的抗肿瘤作用。因此, 需要进一步的研究和更加全面的了解TRIM 9和伊立替康的作用机制和作用关系。

2.4 TRIM 9与缺血性中风

缺血性中风是老年人死亡和残疾的主要原因之一^[30]。NF- κ B是缺氧引起的炎症的主要调节因子, 并在中枢神经系统疾病的神经元可塑性、衰老和变性中发挥重要作用^[31]。据报道, TRIM 9可负向调节NF- κ B的激活, 在NF- κ B下游上调TRIM 9是调节炎症信号的负反馈机制, 它是NF- κ B信号通路的一种有效抑制因子^[32]。在老年小鼠模型中注射重组TRIM 9腺相关病毒, 促使全脑表达内源性TRIM 9, 可有效地缓解因脑部缺血引起的系列神经炎症, 减轻神经元死亡^[32]。这是由于TRIM 9可以从Skp-cullin-F-box泛素连接酶复合体中隔离 β -TrCP, 阻止核因子 κ B抑制蛋白 α (nuclear factor kappa B inhibits protein α , I κ B α)降

解,从而抑制NF- κ B的促炎介质的产生和免疫细胞的渗透,以限制神经炎症。TRIM 9对于解决依赖于NF- κ B的神经炎症以促进脑损伤后的恢复和修复是不可或缺的,对于靶向TRIM 9介导的炎症调节作用研究将有助于深入了解神经病理过程,并可能为缺血性中风的免疫调节治疗提供新靶点。

2.5 TRIM 9与子宫肌瘤

子宫肌瘤(uterine leiomyomas, UM)是妇科最常见的良性肿瘤,也是子宫切除术的主要指征。过表达TRIM 9可促进UM细胞增殖,减少UM细胞凋亡,调节细胞周期蛋白D1、Survivin、裂解caspase 3和NF- κ B的表达从而在UM的形成和发展中发挥致癌作用。研究发现,这种现象部分是通过TRIM 9激活肾小管上皮细胞中的NF- κ B信号通路实现的。因此,TRIM 9/NF- κ B可能是UM的潜在治疗靶点^[33]。

2.6 TRIM 9与胶质母细胞瘤

胶质母细胞瘤(glioblastoma)是颅内常见的一种原发性恶性脑肿瘤。p38广泛参与控制炎症和应激诱导的细胞死亡,MKK6-p38信号在抑制胶质母细胞瘤进展中起着关键作用^[34-35]。有研究指出,TRIM 9短同工型TRIM 9s和MKK6通过相互稳定机制有效抑制胶质母细胞瘤的发展,二者的共同减少会促进胶质母细胞瘤生长^[36]。TRIM 9s可通过保护MKK6免受泛素介导的蛋白酶体降解,增强p38信号转导,维持p38信号的高激活状态,从而抑制了胶质母细胞瘤的进展。重要的是,TRIM 9s在胶质母细胞瘤组织中表现出低转录,并且TRIM 9s的转录下调会削弱其泛素化和稳定MKK6的能力,打破TRIM 9/MKK6/p38正反馈环,最终导致p38信号失活,从而促进胶质母细胞瘤的生成^[36]。鉴于MKK6-p38轴在细胞信号转导中的关键作用,更全面地了解TRIM 9s-MKK6在胶质母细胞瘤发病机制中的作用,可为通过操纵这一反馈环路开发新的治疗策略提供机会。

3 TRIM 9作为疾病早期诊断的生物标志物

生物标志物(biomarker)是近年来随着分子生物学和技术免疫学的发展而被提出的,它是不同生物学水平结构或功能的变化以及可能发生异常的信号指标,也可以是生态系统的异常变化^[37]。生物标志物具有非常广泛的用途,可用于疾病诊断、判断疾病分期或用来评价新药或新疗法在目标人群中的安全性及有效性等^[38]。在临床疾病研究中,生物标志

物一般是指可供客观诊断、疗效评估和预后预测的一个普通生理、病理、治疗过程中的某种特征性的生化指标,可准确、敏感地提供早期预警,从分子水平获知患者机体的发病进程和发病机制,为临床医生提供辅助诊断的依据^[39]。在临床诊断研发中,生物标志物也已成为极其重要的工具,有助于精准发现获益/风险人群、指导伴随诊断开发、优化研发策略,提高研发的成功率^[40]。同时,生物标志物作为终端替代物,可帮助国内外药物研发公司研发出更多、更有效的目标药物来治疗疾病。虽然近年来组学技术的发展加快了生物标志物的鉴定速度,但统计学强度低以及结果再现性率差阻碍了生物标志物的临床进程^[41-42]。寻找和发现有价值的生物标志物已经成为目前研究的一个热点。

肺结核(tuberculosis, TB)的流行,特别是耐利福平肺结核(rifampin-resistant tuberculosis, RR-TB)给结核病控制带来了新的挑战。然而,在发病前期,目前仍缺乏可靠和特异的生物标志物用于RR-TB的早期诊断^[43]。LIU等^[44]使用逆转录定量聚合酶链式反应(quantitative real-time PCR, RT-qPCR)研究了72个TRIM家族成员在药物敏感性结核病患者、耐利福平结核病患者和健康人外周血细胞中的mRNA表达谱,结果发现,包含TRIM 9在内(*TRIM 1*、*TRIM 9*、*TRIM 21*、*TRIM 32*、*TRIM 33*、*TRIM 56*、*TRIM 66*)的7个TRIM基因在95名受试者的验证中得到证实,被鉴定为关键基因。对此,建立了基于7个生物标志物的RR-TB决策树模型,该项研究为深入了解RR-TB的发病机制提供了进一步的见解,为RR-TB诊断提供了潜在的生物标志物,这可能有助于RR-TB的早期诊断,并帮助临床医生快速作出治疗决策。

神经内分泌前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)是造成前列腺癌治疗耐药的重要原因,目前对于NEPC的生理、病理特征均未形成共识,并且缺乏特征明确的分子生物标志物,因此针对这一亚型前列腺癌的治疗尤为棘手^[45]。研究表明,在NEPC发生过程中,TRIM 9、NPTX 1、PCSK 1与ASXL 3基因表达均显著上调,并且这些基因均与神经活性配体-受体相互作用途径有关。这些中心基因的发现可能作为诊断NEPC的有效工具,代表了一种新的NEPC诊断标志物和治疗靶点,值得进一步研究。

TRIM 9启动子甲基化可作为检测乳腺癌患者

循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)的标志物。据报道, *TRIM 9*启动子甲基化与其基因在乳腺癌细胞(breast cancer cell, BCC)中的表达有关, 在乳腺肿瘤组织中, *TRIM 9*启动子表现出高甲基化且抑制了mRNA表达, 而在正常乳腺上皮细胞系或乳腺组织中均未观察到该现象^[46]。在乳腺癌细胞系中 *TRIM 9* mRNA的表达与 *TRIM 9*甲基化比率呈负相关, 表明 *TRIM 9*的表达受BCC中启动子甲基化的表观遗传调控。虽然*TRIM 9*基因表达的调控机制及其生物学功能尚不清楚, 但初步结果表明, *TRIM 9*甲基化可能作为乳腺癌患者的一种新的生物标志物, 并可能与其他乳腺癌血液生物标志物一起更好地发挥作用, 以弥补其较低的敏感性^[46]。

副肿瘤性小脑变性(paraneoplastic cerebellar degeneration, PCD)是一种以与全身肿瘤相关的亚急性小脑共济失调为特征的罕见神经系统综合征^[47], 神经症状通常在癌症检测之前出现, 诊断主要基于患者血清和/或脑脊液中特异性自身抗体的鉴定。在临床实践中, 许多患者都有PCD的临床表现, 但没有特征性的相关抗体^[48]。LE等^[49]通过体外实验验证了 *TRIM 9*和*TRIM 67*可作为PCD和肺癌患者的新型抗体靶点, 抗*TRIM 9*和*TRIM 67*抗体的发现对于PCD患者和抗体阴性患者的常规诊断测试及早期免疫调节治疗意义重大。

4 总结与展望

*TRIM 9*蛋白通过影响细胞增殖、凋亡、DNA损伤修复、调节自身泛素酶活性和组织特异性表达来调控各种疾病的产生或抑制, 直接或间接参与调控细胞信号通路, 或与细胞中调控关键进程的相关因子相互作用发挥其功能, 进而参与肿瘤癌症等疾病的进程与化疗耐药, 以及先天免疫反应及炎症反应等过程。值得一提的是, *TRIM 9*蛋白在大脑部分区域高度表达, 作为与神经元或基因共同调节机体认知、学习和行为的关键因子, 在一些神经性疾病的发生发展过程中也起到不可或缺的枢纽关系。目前, 对于*TRIM 9*的功能、蛋白修饰、调控细胞生命周期、信号转导、参与先天免疫机制脉络的研究甚少, 需要更多生物信息学、蛋白组学和基因组功能分析等技术手段来确定*TRIM 9*更多、更详细的分子功能机制, 阐明复合物的形成或降解和*TRIM 9*之间的功能多样性, 这有助于我们更好地了解*TRIM 9*

在各种疾病癌症发生发展过程中的作用。

目前, 对于肿瘤、癌症、先天性疾病等的诊治已经取得阶段性成果, 然而由于一些肿瘤患者在发病初期多无临床症状或仅表现出轻微症状, 并且缺乏早期用作诊断的生物标记物, 当确诊时, 他们已进入晚期阶段, 导致患者的总体预后不容乐观。因此, 研究更多具有临床诊断价值或评估疗效的生物标记蛋白或分子, 在作为临床医生诊断的辅助依据和给予肿瘤患者早期预警方面具有重大意义。已经证实, *TRIM 9*与肺结核、前列腺癌、乳腺癌等疾病相关, 其mRNA的表达和蛋白泛素化修饰均参与了病理化进程, 通过协同方式发挥生物标志信号作用, 正向或负向调控疾病的发生发展。然而, 目前针对*TRIM 9*作为生物标志物在疾病方面的研究有限, 仍然需要深入探索*TRIM 9*与其他标志物之间的相关性和联系, 需纳入多种检测标准和改进检测手段来加强疾病早期检测的评估系统, 从而更加高效、准确地评估免疫治疗效果和作出治疗方案, 为临床工作中疾病的有效治疗提供更为可靠的依据。

参考文献 (References)

- [1] WANG L, NING S. TRIMming type I interferon-mediated innate immune response in antiviral and antitumor defense [J]. *Viruses*, 2021, 13(2): 279.
- [2] WANG H, HUR S. Substrate recognition by TRIM and TRIM-like proteins in innate immunity [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 111(1): 76-85.
- [3] 刘艳美, 孙萌, 马瑞瑞. TRIM家族蛋白结构和功能研究进展 [J]. 黑龙江畜牧兽医(LIU Y M, SUN M, MA R R. Advances in the structure and function of TRIM family protein [J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*), 2022(15): 29-36.
- [4] ZHENG N, SHABEK N. Ubiquitin ligases: structure, function, and regulation [J]. *Annu Rev Biochem*, 2017, 20(86): 129-57.
- [5] ZHAO G, LIU C, WEN X, et al. The translational values of TRIM family in pan-cancers: from functions and mechanisms to clinics [J/OL]. *Pharmacol Ther*, 2021, 227: 107881 [2022-02-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33930453/>. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107881.
- [6] DAI W, WANG J, WANG Z. et al. Comprehensive analysis of the prognostic values of the TRIM family in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.767644.
- [7] BERTI C, MESSALI S, BALLABIO A, et al. TRIM 9 is specifically expressed in the embryonic and adult nervous system [J]. *Mech Ageing Dev*, 2002, 113(2): 159-62.
- [8] ZENG J, WANG Y, LUO Z, et al. TRIM 9-mediated resolution of neuroinflammation confers neuroprotection upon ischemic stroke in mice [J]. *Cell Rep*, 2019, 27: 549-60.e6.
- [9] JIN Z, ZHU Z. The role of TRIM proteins in PRR signaling pathways and immune-related diseases [J]. *Int Immunopharma-*

- col, 2021, 98: 1-10.
- [10] JOAZEIRO C A, WEISSMAN A M. RING finger proteins: mediators of ubiquitin ligase activity [J]. Cell, 2000, 102 (5): 549-52.
- [11] ZHANG L, AFOLABI L O, WAN X. Emerging roles of tripartite motif-containing family proteins (TRIMs) in eliminating misfolded proteins [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 802.
- [12] JIN Z, ZHU Z. The role of TRIM proteins in PRR signaling pathways and immune-related diseases [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 98: 1-10.
- [13] RAJSBAUM R, A GARCÍA-SASTRE, VERSTEEG G A. TRIMmunity: the roles of the TRIM E3-ubiquitin ligase family in innate antiviral immunity [J]. J Mol Biol, 2013, 426(6): 1265-84.
- [14] PENG C, ZHAO C, WANG P, et al. TRIM 9 is involved in facilitating *Vibrio parahaemolyticus* infection by inhibition of relish pathway in *Penaeus monodon* [J]. Mol Immunol, 2021, 133: 77-85.
- [15] SUN M, LI S, YU K, et al. An E3 ubiquitin ligase TRIM 9 is involved in WSSV infection via interaction with β -TrCP [J]. Dev Comp Immunol, 2019, 97: 57-62.
- [16] 刘丽丽. TRIM 9调控病毒诱导I型干扰素表达的分子机制[D]. 北京: 中国科学院大学, 2015.
- [17] QIN Y, LIU Q, TIAN S, et al. TRIM9 short isoform preferentially promotes DNA and RNA virus-induced production of type I interferon by recruiting GSK3 β to TBK1 [J]. Cell Res, 2016, 26(5): 613-28.
- [18] TOKARZ D A, HEFFELFINGER A K, JIMA D D, et al. Disruption of TRIM 9 function abrogates macrophage motility *in vivo* [J]. J Leukocyte Bio, 2017, 102(6): 1371-80.
- [19] AIKEN J, BUSCAGLIA G. TRIM 9 mediates netrin-1-induced neuronal morphogenesis in the developing and adult hippocampus [J]. J Neurosci, 2016, 36(37): 9513-5.
- [20] WANG X, SHU Y, SHI H, et al. TRIM 9 is up-regulated in human lung cancer and involved in cell proliferation and apoptosis [J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(6): 10461-9.
- [21] HATAKEYAMA S. TRIM proteins and cancer [J]. Nature Rev Cancer, 2011, 11(11): 792-804.
- [22] SCHLOSSMACHER M G, FROSCH M P, GAI W P, et al. Parkin localizes to the Lewy bodies of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies [J]. Am J Pathol, 2002, 160: 1655-67.
- [23] TANJI K, KAMITANI T, MORI F, et al. TRIM9, a novel brain-specific E3 ubiquitin ligase, is repressed in the brain of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies [J]. Neurobiol Dis, 2010, 38(2): 210-8.
- [24] DHINGRA V, LI X, LIU Y, et al. Proteomic profiling reveals that rabies virus infection results in differential expression of host proteins involved in ion homeostasis and synaptic physiology in the central nervous system [J]. J Neurovirol, 2007, 13: 107-17.
- [25] 李柱一, 常婷. 重症肌无力的诊断与治疗[J]. 中华神经科杂志 (LI Z Y, CHANG T. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis [J]. Chinese Journal of Neurology), 2022, 55(3): 238-47.
- [26] WANG Q, LIU Y Q, KUANG S X, et al. miR-181a ameliorates the progression of myasthenia gravis by regulating TRIM9 [J]. Evid-Based Compl Alt, 2021: 1303375.
- [27] CAO Y L, DONG W, LI Y Z, et al. MicroRNA-653 inhibits thymocyte proliferation and induces thymocyte apoptosis in mice with autoimmune myasthenia gravis by downregulating TRIM9 [J]. Neuroimmunomodulat, 2019, 26(1): 7-18.
- [28] ZHAO W J, WANG Q M. Knockdown of TRIM9 attenuates irinotecan-induced intestinal mucositis in IEC-6 cells by regulating DUSP6 expression via the P38 pathway [J]. Mol Med Rep, 2021, 24(6): 1-10.
- [29] XIANG D C, YANG J Y, XU Y J, et al. Protective effect of andrographolide on 5-Fu induced intestinal mucositis by regulating p38 MAPK signaling pathway [J]. Life Sci, 2020, 252: 117612.
- [30] 陈冠廷, 崔应麟. 基于网络药理学与实验验证探讨益气通脉方治疗缺血性中风作用机制[J]. 中药药理与临床(CHEN G T, CUI Y L. Mechanism of yiqi tongmai formula against Ischemic stroke: based on network pharmacology and experimental validation [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica), 2022: 1-24.
- [31] SCHWARTZ R S, ELTZSCHIG H K, CARMELIET P. Hypoxia and Inflammation [J]. New Engl J Med, 2011, 364(7): 656-5.
- [32] ZENG J, WANG Y, LUO Z, et al. TRIM9-mediated resolution of neuroinflammation confers neuroprotection upon ischemic stroke in mice [J]. Cell Rep, 2019, 27(2): 549-60.e6.
- [33] YANG F, LIU H, YU Y, et al. TRIM9 overexpression promotes uterine leiomyoma cell proliferation and inhibits cell apoptosis via NF- κ B signaling pathway-ScienceDirect [J]. Life Sci, 2020: 257-9.
- [34] SATO A, OKADA M, SHIBUYA K, et al. Pivotal role for ROS activation of p38 MAPK in the control of differentiation and tumor-initiating capacity of glioma-initiating cells [J]. Stem Cell Res, 2013, 12(1): 119-31.
- [35] ZHONG J, KANG J, WANG X, et al. TAT-OSBP-1-MKK6 (E), a novel TAT-fusion protein with high selectivity for human ovarian cancer, exhibits anti-tumor activity [J]. Med Oncol, 2015, 32(4): 1-9.
- [36] LIU K, ZHANG C, LI B, et al. Mutual stabilization between TRIM9 short isoform and MKK6 potentiates p38 signaling to synergistically suppress glioblastoma progression [J]. Cell Rep, 2018, 23(3): 838-51.
- [37] LI W, QU X. Cancer biomarker detection: recent achievements and challenges [J]. Chem Soc Rev, 2015, 44: 2963-97.
- [38] 沈忱. 基于动态网络熵的生物标志物识别方法研究[D]. 山东: 山东大学, 2020.
- [39] GOODSaid F, MATTES W B著. 时占祥, 曲恒燕译. 生物标志物: 从研发到审评鉴定之路径[M]. 北京: 科学出版社, 2016.
- [40] CAGNEY D N, SUL J, HUANG R Y, et al. The FDA NIH biomarkers, endpoints, and other tools (BEST) resource in neuro-oncology [J]. Neuro Oncol, 2018, 20(9): 1162-72.
- [41] SHAH A, GRIMBERG D, INMAN B A. Classification of molecular biomarkers [J]. Société Internationale Urologie Journal, 2020, doi: 10.48083/AKUI6936.
- [42] 郑乃青. 阿尔茨海默病血液类生物标志物临床应用价值的Meta分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2020.
- [43] GRIGORYAN Z, TRUZYAN N, MUSHEGHYAN L, et al. A qualitative assessment of people-centeredness of inpatient tuberculosis treatment services in armenia [J]. J Tuberc Res, 2021, 9(3): 13.
- [44] IU S, SUN Y, YANG R, et al. Expression profiling of TRIM gene family reveals potential diagnostic biomarkers for rifampi-

- cin-resistant tuberculosis [J]. *Microb Pathogenesis*, 2021, 157: 104916-8.
- [45] 周振, 冯立明, 姚旭东, 等. 神经内分泌前列腺癌生物标志物与治疗靶点研究进展[J]. 同济大学学报(医学版)(ZHOU Z, FENG L M, YAO X D, et al. Research progress of biomarkers and therapeutic targets for neuroendocrine prostate cancer [J]. *Journal of Tongji University, Medical Science*), 2022, 43(2): 278-84.
- [46] MISHIMA C, KAGARA N, MATSUI S, et al. Promoter methylation of TRIM9 as a marker for detection of circulating tumor DNA in breast cancer patients [J]. *Springerplus*, 2015, 4: 635.
- [47] HONNORAT J, CARTALAT-CAREL S. Advances in paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Curr Opin Oncology*, 2004, 16(6): 614-20.
- [48] DUCRAY F, DEMARQUAY G, GRAUS F, et al. Seronegative paraneoplastic cerebellar degeneration: the PNS Euronetwork experience [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(5): 731-5.
- [49] DO L D, GUPTON S L, TANJI K, et al. TRIM9 and TRIM67 are new targets in paraneoplastic cerebellar degeneration [J]. *Cerebellum*, 2019, 18(2): 245-54.