杨世英,戎玉莹,董玥宏,等. TRIM13 在内质网质量控制中的作用及其与疾病的关系［J］. 中国比较医学杂志, 2025, 35(4): 159-168.
Yang SY, Rong YY, Dong YH, et al. Role of TRIM13 in endoplasmic reticulum quality control and its association with diseases［J］. Chin J Comp Med, 2025, 35(4): 159-168.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.04.016

TRIM13 在内质网质量控制中的作用及其与疾病的关系

杨世英[1,2],戎玉莹[1,2],董玥宏[1,2],蒋丽娜[1,2*]

(1.河北北方学院医学检验学院免疫教研室,河北 张家口　075000;2.河北北方学院微循环研究所,河北 张家口　075000)

【摘要】 内质网质量控制系统是维持细胞稳态的核心机制之一,主要通过内质网相关降解和内质网自噬两条途径介导内质网中错误折叠蛋白质的降解。三方基序蛋白 13 (tripartite motif 13, TRIM13)是一种定位于内质网膜上的蛋白,其 E3 泛素连接酶活性使其在内质网相关降解过程中发挥重要作用。此外,TRIM13 也作为一种非经典内质网自噬受体介导内质网自噬的发生。近年来,TRIM13 在内质网质量控制领域受到了广泛的关注,本文将对 TRIM13 的结构和功能以及 TRIM13 在内质网质量控制中的作用机制进行综述,并总结其在疾病中的异常表达和调控作用,以期为相关疾病的治疗提供新策略。

【关键词】 TRIM13;内质网质量控制;内质网相关降解;内质网自噬
【中图分类号】 R-33　**【文献标识码】** A　**【文章编号】** 1671-7856 (2025) 04-0159-10

Role of TRIM13 in endoplasmic reticulum quality control and its association with diseases

YANG Shiying[1,2], RONG Yuying[1,2], DONG Yuehong[1,2], JIANG Lina[1,2*]
(1. Department of Immunlogy, College of Lab Medicine, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China.
2. Institute of Microcirculation, Hebei North University, Zhangjiakou 075000)

【Abstract】 The endoplasmic reticulum quality control (ERQC) system is a core mechanism for maintaining cellular homeostasis, which primarily mediates the degradation of misfolded proteins in the endoplasmic reticulum (ER) through the ER-associated degradation (ERAD) and ER autophagy (ER-phagy) pathways. Tripartite motif 13 (TRIM13) is a protein located on the ER membrane, which plays a critical role in ERAD via its E3 ubiquitin ligase activity. TRIM13 also acts as a non-classical ER-phagy receptor to mediate the occurrence of ER-phagy. TRIM13 has recently received extensive attention in the field of ERQC. Here we review the structure and function of TRIM13 and the mechanisms by which it contributes to ERQC, and summarize its abnormal expression and regulatory role in diseases, with the aim of providing new strategies for the treatment of related diseases.

【Keywords】 tripartite motif 13; endoplasmic reticulum quality control; endoplasmic reticulum-associated degradation; endoplasmic reticulum autophagy
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[作者简介]杨世英(1999—),女,在读硕士研究生,研究方向:急危重症免疫学。E-mail:2558156400@qq.com
[通信作者]蒋丽娜(1979—),女,博士,教授,硕士生导师,研究方向:急危重症免疫学。E-mail:jln1020@163.com

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是细胞内最大的膜系统之一,它是蛋白质合成和折叠的重要场所。ER 在诸多因素的影响下,如环境压力、遗传突变和老化等,其内蛋白质折叠会失调,导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),从而引发一系列细胞功能障碍和疾病。为了恢复和维持 ER 的正常功能,细胞会通过内质网相关降解(endoplasmic reticulum-associated degradation, ERAD)和内质网自噬等内质网质量控制(endoplasmic reticulum quality control, ERQC)机制来监测和清除异常的蛋白质,从而维持细胞的稳态。三方基序蛋白 13(tripartite motif 13, TRIM13)是 TRIM 蛋白家族中的一员,具有 E3 泛素连接酶的活性,并且与多种疾病的发生发展密切相关。作为一种锚定于内质网膜上的蛋白,TRIM13 与 ER 活动密切相关,其在 ERQC 过程中发挥着重要作用,深入探讨其参与 ERAD 和内质网自噬的分子机制将为 ERQC 的调控提供新的分子靶点,诸多关于 TRIM13 在疾病中的研究更为开发针对相关疾病的靶向治疗策略提供了新思路。本文综述 TRIM13 的结构和功能,并总结其在 ERQC 和相关疾病中的研究进展,以期增进对 TRIM13 及其在疾病治疗中应用前景的理解。

1 TRIM13 概述

1.1 TRIM13 的定位及命名

人类 TRIM13 编码基因位于 13 号常染色体长臂 1 区 4 带(13q14)[1],此区域在 B 细胞慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphomcytic leukeamia, CLL)中经常缺失。该基因最初是在寻找 CLL 中常见缺失的 13q14 位点上的基因时进行克隆的,并将其命名为 LEU5[2]。由于 TRIM13 在 CLL 中经常缺失,因此,TRIM13 最初也被称为在白血病中缺失的“ret 指蛋白 2”(ret finger protein 2, RFP2)[3]。虽然并非每个 CLL 患者都伴有 TRIM13 的缺失,但与初始诊断相比,TRIM13 在 CLL 肿瘤进展中表达降低[4]。故 TRIM13 被认为是 CLL 中的肿瘤抑制因子。

在人体组织中,TRIM13 有至少 3 种大小分别为 1.6、2.4 和 7.5 kb 的 mRNA 亚型,这些 mRNA 具有显著的组织特异性差异。最小的 mRNA 亚型在睾丸中表达水平最高,而 2.4 kb 的转录本在骨骼肌中最丰富,7.5 kb 的转录本在除骨骼肌、前列腺、脾、胸腺和小肠外的大多数人体组织中弱存在或不存在[4]。

1.2 TRIM13 的分子结构与功能

TRIM13 属于 TRIM 蛋白家族中的一员,该家族包含 80 多个成员[5],大部分 TRIM 蛋白由 3 个高保守性结构域组成,这 3 个保守结构域从 N 端到 C 端依次是 RING 结构域(RING domain)、B-box 结构域(B-box domain)和螺旋-螺旋结构域(coiled-coil domain),因此,TRIM 蛋白家族也被称为 RBCC 家族。这 3 个结构域分别具有不同的功能,其中 RING 结构域含有催化位点[6],在细胞内发挥 E3 泛素连接酶的作用[7],但仍有有限数量的 TRIM 蛋白缺乏 RING 结构域;B-box 结构域作为蛋白-蛋白相互作用域,可以与螺旋-螺旋结构域一起介导 TRIM 蛋白的同源或异源寡聚化;螺旋-螺旋结构域还可形成高阶分子结构,在自噬的调节中发挥重要作用[8]。TRIM13 除了包含一个 RING 结构域、一个 B-box 结构域和一个螺旋-螺旋结构域以外,还具有一个独特的跨膜结构域(transmembrane domain, TM),该结构域在所有 TRIM 蛋白家族成员中只存在于 TRIM13 和 TRIM59 中[9],TM 的存在也使 TRIM13 得以锚定在内质网膜上[10](图 1)。

尽管 TRIM 蛋白具有相同的结构域,但它们具有不同的功能。有研究显示,大多数 TRIM 蛋白含有多个可剪接的 mRNA,并且非普遍表达,这表明它们参与细胞的特异性功能[6]。越来越多的证据表明,TRIM 蛋白家族具有独特而重要的作用。在自噬方面,肌肉特异性泛素连接酶 TRIM55 能够与泛素结合接头蛋白螯合体 1(sequestosome 1, SQSTM1/p62)相互作用,在横纹肌中调节肌节的组装和蛋白质降解;TRIM63 也可以与 p62 相互作用,调节烟碱乙酰胆碱受体的周转[11]。不仅如此,由于 TRIM 蛋白具有 E3 泛素连接酶的活性,而底物的泛素化可以为不同的蛋白质降解途径提供降解信号,因此,TRIM 蛋白还与蛋白质降解过程密切相关,如 TRIM11 可以通过调节泛素蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)介导细胞核和细胞质中错误折叠的蛋白和蛋白聚集体的降解[12];值得注意的是,

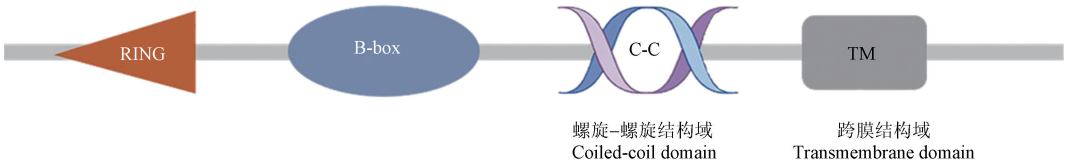

图 1　TRIM13 结构图

Figure 1　Structure diagram of TRIM13

TRIM13 因其独特的亚细胞定位及功能多样性，可以通过 ERAD 和内质网自噬途径降解 ER 中的错误折叠蛋白[9]，在 ERQC 领域受到了广泛的关注。

2　ERQC

ER 是一个由相互连接的平板和弯曲小管组成的具有独特结构域和功能的细胞器，在细胞中积极监测着大多数分泌蛋白和膜蛋白的生物合成、组装和运输[13]，并参与脂质和类固醇合成、调节钙离子稳态等功能[14]，在细胞中起着独一无二的作用。

ER 稳态的维持对于保持细胞健康和体内平衡至关重要。然而，当细胞处于某种生理状态或暴露于应激条件下，尤其是在氧化应激、能量缺乏、炎症、缺氧等应激状况下时，蛋白质的加工过程会出现异常，细胞的内环境会发生紊乱，ER 对蛋白质的折叠效率会降低，从而导致蛋白质的未折叠或错误折叠[15]，如果这些未折叠或错误折叠的蛋白质未被及时清除，就会在 ER 积累，从而引发 ERS。ERS 不仅与多种疾病（包括癌症、代谢紊乱和蛋白质病变）的发病机制有关，还与负责蛋白质合成（如抗体产生）的细胞死亡有关[16]。因此，维持细胞的 ER 稳态是细胞执行其基本功能的必要条件。为了实现这一目标，细胞采用了一个相当复杂的质量控制系统—ERQC 系统以隔离、再折叠和降解累积的错误折叠蛋白质从而恢复和维持 ER 的功能及稳态[17]。

ERQC 即 ER 中的蛋白质质量控制，该途径由伴侣、折叠酶和降解因子组成，以确保 ER 蛋白折叠和运输到下游分泌环境的保真度。在 ERQC 过程中，无法通过与 ER 伴侣和折叠酶相互作用达到正确折叠构象的蛋白质将通过 ERAD 或内质网自噬途径分别被蛋白酶体或溶酶体降解[18]。ERQC 通过在 ER 蛋白折叠、转运和降解途径之间分配新生蛋白，优先促进折叠及构象正确的蛋白分泌，同时积极阻止非天然蛋白的转运，从而保护下游分泌环境的完整性[19]。

ERQC 通过监测蛋白质组的状态，确保错误折叠的蛋白质被有效地标记和降解[20]。这种对蛋白质组折叠状态的严密监视是至关重要的，因为错误折叠的蛋白质会暴露出具有高聚集倾向的区域，这不仅会使受影响的蛋白质失活，还会通过与其他细胞因子的共聚集导致关键细胞功能的破坏[21]。因此，ERQC 是真核细胞消除错误折叠蛋白和维持细胞稳态的关键，其缺陷往往会导致疾病的发生。研究发现，错误折叠的蛋白质往往会聚集形成具有抗性的富含 β 片段的寡聚体，这些寡聚体是许多神经退行性疾病的标志，如阿尔茨海默病、帕金森病等[22]；除此之外，α-1 抗胰蛋白酶错误折叠并保留在 ER 形成聚合物，可导致肝纤维化并最终导致肝细胞癌；当胰岛素原分泌增加超过 ER 的折叠能力时，便会聚积在 ER 并导致 ERS 和胰岛 β 细胞衰竭，从而导致Ⅱ型糖尿病的发展[23]，这些均由 ERQC 能力的破坏所导致。因此，ER 作为蛋白质生物发生的枢纽，其质量控制对于维持细胞稳态至关重要。

2.1　ERAD

ERAD 作为一个起主导作用的 ERQC 途径，是一种多步骤质量控制机制，需要一系列复杂组分的协同作用清除错误折叠蛋白[24]。该过程从内质网膜上的泛素连接酶复合物识别底物开始，在识别时，管腔和膜中的底物会逆转位到内质网膜的细胞质侧。泛素连接酶复合物组分的膜结构域促进了这一步骤。一旦暴露于内质网膜的胞质表面，底物就会泛素化。细胞分裂周期 48（cell division cycle 48，Cdc48）蛋白是酵母中的一类三磷酸腺苷酶（adenosine triphosphatase，ATPase），p97，又名含缬酪肽蛋白（valosin-containing protein，VCP），是其在高等生物中的同

源蛋白,它们可以与泛素化的底物结合,利用 ATP 水解的能量将细胞内被多聚泛素化的底物蛋白去折叠,从而将底物蛋白从内质网膜中抽取出来,随后胞质中的蛋白酶体识别底物蛋白并对其进行降解[25-26](图 2)。

研究发现,ERAD 能够通过控制脂质生物合成酶的周转,调节 ER 脂质组成。此外,ERAD 还控制 1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptor, IP3R)等活性钙通道的丰度,影响细胞离子稳态[27]。细胞器接触,特别是 ER 和线粒体之间的接触位点,最近被证明是由 ERAD 控制的[28]。在免疫系统中,ERAD 对发育中的 B 淋巴细胞的正常成熟和功能至关重要[29]。对小鼠的研究发现,ERAD 任何关键成分的缺失都会导致小鼠胚胎死亡,这些研究强调了 ERAD 在发育中的生理意义[30]。因此,ERAD 具有广泛的底物,并对细胞生理产生深远的影响。

2.2 内质网自噬

内质网自噬是一条新发现的 ERQC 途径,它可以降解因无法折叠而对 ERAD 有抗性的错误折叠或聚集的内质网蛋白,以维持正常和应激条件下 ER 的动态平衡[31-32]。真核生物,尤其是哺乳动物,已经进化出多种机制来调节不同的内质网自噬模式,包括内质网巨自噬、内质网微自噬以及囊泡转运内质网自噬。在内质网巨自噬中,自噬体包裹 ER 片段,并与溶酶体融合,降解含有 ER 的内部物质;在内质网微自噬中,溶酶体膜内陷并“掐断”部分 ER 进入溶酶体腔内以将其降解;囊泡转运内质网自噬即溶酶体直接与 ER 来源的囊泡进行融合并将其降解[33]。

内质网自噬在基础、非应激条件下是活跃的;在应激条件下,如钙水平的扰动、错误折叠蛋白的积累或氧化还原电位的变化,内质网自噬会被上调,在该过程中,内质网自噬具有不同的功能,首先,其可以促进 ER 腔内蛋白质聚集体或功能失调的蛋白质的降解以缓解 ERS;其次,ERS 状态会导致内质网膜的扩张,而内质网自噬可以通过降解多余的内质网膜来调节 ER 的大小并维持其稳态[33]。内质网自噬还能够影响 ER 中蛋白质的质量、数量和分泌,同时通过响应细胞需求调整 ER 亚结构域将 ER 塑造成功能性细胞器[34]。作为错误折叠蛋白的替代处理途径,内质网自噬可通过降解其他 ER 处理途径无法清除的有害蛋白来维持细胞的稳态[33]。

内质网自噬作为一种选择性自噬,需要内质网自噬受体的介导,经典的内质网自噬受体包括序列相似性家族 134B(family with sequence similarity 134 member B, FAM134B)、网状蛋白 3 L(reticulon 3 L, RTN3L)、ATL3(atlastins 3)、分泌转运蛋白 62(secretory translocation protein 62, SEC62)、细胞周期进程基因 1(cell-cycle progression gene 1, CCPG1)和睾丸表达基因 264

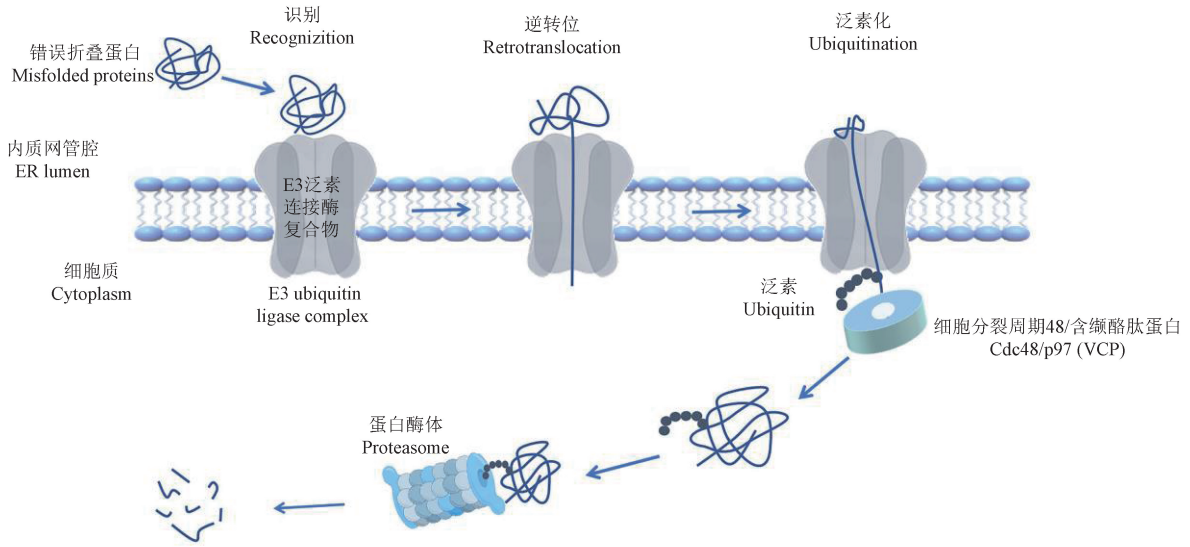

图 2 ERAD 的分子机制

Figure 2 Molecular mechanism of ERAD

(testis expressed gene 264, TEX264)[35],它们与体内平衡联系密切,并且在人类疾病中发挥关键作用。例如,FAM134B 作为肿瘤抑制因子,在体内和体外都能抑制肿瘤的生长和增殖,其突变或表达改变在结直肠癌患者中很常见[36];在抗感染方面,有研究发现 RTN3L 通过结合病毒编码的非结构蛋白 4B(non-structural 4B, NS4B)来破坏丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)的复制,RTN3L 的耗尽会促进 HCV 的传播[37];最新的研究发现,通过过表达 ATL 来适度上调苍蝇脑中内质网自噬后,其与年龄相关的神经退化可显著减弱,并且在表达人类淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)的阿尔茨海默病果蝇模型中可观察到内质网自噬受损,而增强内质网自噬可促进 APP 降解,从而缓解症状[38]。因此,内质网自噬与人类健康和疾病密切相关。此外,某些已知的内质网自噬底物蛋白突变,如秋田胰岛素原蛋白和血管抑制蛋白,可导致常染色体显性糖尿病[39]。不仅如此,内质网自噬还可以维持成熟 T 细胞的稳态,以往研究证明,内质网自噬可以通过保护 ER 功能来维持钙平衡,从而改善 T 细胞的功能[40]。

目前关于 ERAD 和内质网自噬的分子机制的研究受到了越来越多的关注,具有 E3 泛素连接酶活性的非经典内质网自噬受体 TRIM13 在 ERQC 途径中的作用已成为研究的热点。

3 TRIM13 与 ERQC

近年来,随着对 TRIM13 研究的深入,发现在 ERS 后 TRIM13 的表达会上调[41],且 TRIM13 会增强 ERS 诱导的自噬[42],表明 TRIM13 与 ER 功能及稳态之间存在紧密联系。而且 TRIM13 定位于内质网膜的结构特点也决定了其可参与多种 ER 生理活动,并与 ERQC 密切相关。

3.1 TRIM13 与 ERAD

在哺乳动物细胞中,至少有 10 种内质网膜结合的泛素连接酶与 ERAD 相关,其中参与形成泛素连接酶复合物的 E3 泛素连接酶包括羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶降解蛋白 1(hydroxymethylglutarylgo A reductase degradation protein 1, Hrd1)、人膜相关蛋白 TEB4(membrance-associated RING-CH Ⅳ, MARCH-Ⅳ)、糖蛋白 78(glycoprotein 78, gp78)、热休克蛋白 70 羧基端作用蛋白(carboxy terminus of Hsc70 interacting protein, CHIP)等[21]。研究发现,TRIM13 是一种参与 ERAD 的新型 E3 泛素连接酶,可以依赖其 RING 结构域识别 ERAD 的底物 CD3δ 并通过蛋白酶体将其降解[43]。除此之外,TRIM13 还可以与 VCP 等多种 ERAD 蛋白免疫共沉淀,在 ERAD 期间,需要 VCP 与泛素融合降解蛋白 1(ubiquitin fusion degradation protein 1, UFD1)和核定位蛋白 4(nuclear protein localization4, Npl4)复合物一起将泛素化蛋白从 ER 中抽取到细胞质中进行蛋白水解[43]。

TRIM13 还参与质膜钙通道(Cav1.2 通道)的泛素化。在没有辅助亚基 Cavβ 存在的情况下,Cav1.2 通道被 TRIM13 泛素化后会与 ERAD 复合物蛋白 derlin-1 和 p97 相互作用,最终将通道靶向蛋白酶体进行降解。ALTIER 等[44]通过敲除典型 ER 定位泛素连接酶的一个子集,并检测 Cav1.2 通道的泛素化发现敲低 TRIM13 会导致 Cav1.2 通道泛素化显著降低,而敲低 Hrd1 或 gp78 连接酶并没有显著降低通道的泛素化;并且在 Cath.a 分化细胞(源自中枢神经系统的儿茶酚胺能细胞)和大鼠脑匀浆中都发现 TRIM13 可以与内源性 Cav1.2 通道免疫共沉淀。因此,TRIM13 是调节 Cav1.2 通道泛素化和表达的关键因素。

3.2 TRIM13 与内质网自噬

TRIM13 是一种非经典的内质网自噬受体。研究发现,经典的内质网自噬受体中,SEC62、CCPG1、ATL3 和 TEX264 含有 TM、FAM134B 和 RTN3L 含有内质网蛋白同源结构域(reticulon-homology domain, RHD),RHD 存在于内质网膜的外小叶中以感知和诱导膜曲率[45]。这些受体都包含微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)或 γ-氨基丁酸受体相关蛋白(gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein, GABARAP)相互作用结构域(LC3(GABARAP)-interacting region, LIR(GIR))[46],它们能与 LC3 结合介导自噬体的形成以促进内质网自噬。然而,TRIM13 并不含有 LIR 或 GIR,因此不能直接与 LC3 结合诱导自噬体包裹 ER。但是 TRIM13 作为一种 E3 泛素连接酶,具有能够泛素化自身和其他底物的特点。泛

素与底物的连接位点包括 7 个赖氨酸位点(K6、K11、K27、K29、K33、K48、K63)、1 个甲硫氨酸位点(M1)和 1 个甘氨酸位点(G76)。研究发现,当 TRIM13 通过 K63 位点泛素化时将由自噬降解,而通过 K48 位点泛素化时将由蛋白酶体降解[41]。

研究表明,TRIM13 能够通过与 p62 结合介导内质网自噬[42]。p62 C 端具有泛素结合(ubiquitin-associated, UBA)结构域,其 UBA 结构域既可以结合 K48 连接的泛素链,也可以结合 K63 连接的泛素链,但对 K63 连接的泛素链具有更高的亲和力[47]。此外,p62 还具有能与 LC3 结合的 LIR。因此,TRIM13 泛素化之后,与 p62 的 UBA 结构域结合,同时,p62 的 LIR 结合隔离膜上的 LC3,隔离膜不断延伸包裹 ER 形成自噬体,然后自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体以完成对底物的降解(图 3)。

除了作为内质网自噬受体介导内质网自噬外,TRIM13 还参与自噬体的形成。自噬体的生物发生是自噬的标志,可由营养饥饿(包括氮、碳、葡萄糖、氨基酸或磷酸盐剥夺)、有害应激源(包括高温、缺氧、氧化还原失衡或高盐)、功能失调的蛋白质和蛋白质复合物、多余或受损的细胞器以及入侵的病原体等自噬诱导信号引发,也可由自噬受体与目标物质结合所引发[48]。随后细胞质自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, ATG)被招募到自噬体生物发生的位点以产生“自噬体前体”,在酵母中被称为“自噬前体结构”(pre-autophagosomal structure, PAS)。在酵母中,自噬体形成位点定位于液泡与 ER 密切接触的区域(液泡-ER 接触位点);在哺乳动物中,自噬体的形成始于 ER 亚结构域,主要是与线粒体相关的区域(ER-线粒体接触位点)[49]。自噬体是由一个被称为吞噬体或隔离膜的小池在这些特定位置成核、膨胀和封闭形成的。在哺乳动物中,自噬诱导信号触发 ER 中依赖磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)复合物Ⅰ的磷脂酰肌醇 3-磷酸(phosphatidylinositol 3-phosphate, PtdIns3P)富集结构域的形成,该结构域可以使双 FYVE 结构域蛋白 1(double FYVE-containing protein 1, DFCP1)形成环状结构,称为 Ω 体,随后隔离膜在 Ω 体上扩张并闭合成自噬体[50]。研究发现,TRIM13 能够与 Beclin1(酵母 ATG6 的哺乳动物同源物)以及液泡蛋白分选 34(vacuolar protein sorting, VPS34)相互作用,Beclin1 和 VPS34 是哺乳动物 PI3K 复合物Ⅰ的成员,可以在自噬体形成过程中感知和诱导源自

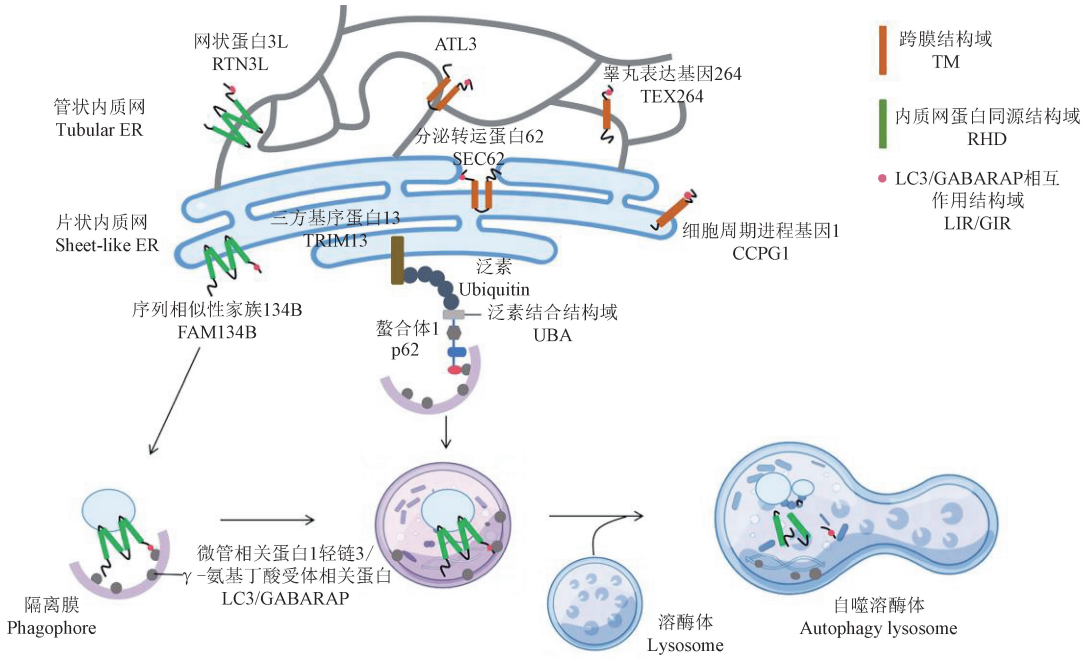

图 3 内质网自噬的分子机制

Figure 3 Molecular mechanism of ER-phagy

Ω 体的隔离膜的膜曲率和扩张[41]。此外,TRIM13 还被发现能在 ERS 条件下与 DFCP1 共定位,DFCP1 是已知唯一定位于 Ω 体的蛋白质,其对于自噬体的生物发生是必不可少的[42]。

综上所述,TRIM13 不仅通过其独特的底物选择性和分子机制参与 ERAD 过程,还作为非经典内质网自噬受体参与内质网自噬过程,并在自噬体的形成中发挥作用。因此,TRIM13 在 ERQC 过程中具有重要作用,其异常表达会对细胞稳态产生影响,进而与多种疾病的发生发展相关联。

4 TRIM13 在相关疾病中的作用

TRIM13 最早作为一种肿瘤抑制因子在 CLL 中被发现,因此,大量研究集中于阐明其肿瘤抑制作用。近年来,关于 TRIM13 在疾病中的研究逐渐增多,其在炎症方面的作用也愈加受到关注。了解 TRIM13 在不同疾病中的作用,不仅有助于加深对其分子机制的理解,还为相关疾病的诊断、治疗提供新的思路。

4.1 TRIM13 与肿瘤

TRIM13 被发现在 CLL、多发性骨髓瘤、神经细胞淋巴瘤和弥漫性大细胞淋巴瘤等多种血液恶性肿瘤中表达消失,在头颈部肿瘤、口腔肿瘤等实体肿瘤中也有缺失的报道[43],因此该基因已被归于肿瘤抑制基因。有研究显示,TRIM13 在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中表达降低,而在 NSCLC 细胞系中增强 TRIM13 的表达则会诱导细胞凋亡并阻碍肿瘤生长[51]。进一步研究发现,TRIM13 可以通过调节 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1(Kelch like ECH associated protein 1, Keap1)-核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)信号通路介导 p62 泛素化来诱导肺腺癌细胞中的自噬[52]。在肾癌组织中,TRIM13 的表达显著降低,过表达 TRIM13 可降低癌细胞的侵袭和迁移能力[53]。在乳腺癌中,TRIM13 的高表达预示着更良好的预后[54],体现了 TRIM13 的肿瘤抑制作用。

4.2 TRIM13 与炎症

文献显示,TRIM13 可以通过靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6)调控核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活性从而刺激巨噬细胞趋化因子和细胞因子的产生[55]。研究发现,TRIM13 可以与视黄酸诱导基因Ⅰ(retinoic acid-inducible gene, RIG-Ⅰ)和黑色素瘤分化相关基因 5(melanoma differentiation-associated gene 5, MDA5)相互作用,并负向调节 MDA5 介导的Ⅰ型干扰素(interferon, IFN)的产生,对于宿主防御病毒感染至关重要[56]。除此之外,TRIM13 可调节干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)、IRF7 等干扰素相关基因及白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)、IL-1β 和肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)的表达,在炎症调节中发挥重要作用[57],且 TRIM13 缺失诱发的炎症反应与年龄相关[58]。在巨噬细胞中,TRIM13 可通过降低炎性细胞因子的表达抑制致病 DNA 和环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)引发的炎症反应[58]。

4.3 TRIM13 与其他疾病

最新的研究发现,高脂饮食喂养条件下的小鼠主动脉和巨噬细胞中 TRIM13 表达上调并介导肝 X 受体 α/β(liver X receptor α/β, LXRα/β)和信号传导抑制因子 1/3(suppressor of cytokine signaling, SOCS1/3)的泛素化和降解,使得胆固醇外排减少和氧化低密度脂蛋白摄取增加,从而导致泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化的发生[59]。研究发现,TRIM13 参与细胞活性的调节,其过表达可增加肿瘤蛋白 p53 的稳定性并降低蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/AKT)的活性导致细胞凋亡[60]。此外,TRIM13 还可通过调节神经炎症反应参与高脂饮食诱导的中枢神经系统损伤和胰岛素抵抗,有助于调节外周代谢紊乱[61]。研究发现,TRIM13 表达下调参与慢性阻塞性肺疾病的发病机制,过表达 TRIM13 可降低内质网应激和内质网自噬从而抑制肺泡上皮细胞凋亡,缓解肺部组织损伤[62]。TRIM13 在糖尿病小鼠肾组织和高葡萄糖/转化生长因子 β-1(transforming growth factor β-1)刺激的肾系膜细胞中下调,而 C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP)的表达上调,过表达 TRIM13 可减轻糖尿病肾病诱导的胶原蛋白合成,并通过下调 CHOP 恢复肾功能,所以,TRIM13 可作为糖尿病肾病的

潜在治疗靶点[63]。

因此,TRIM13 参与了多种疾病发生发展的病理生理过程,通过多种调控机制在体内发挥着重要作用。

5 总结与展望

ER 作为蛋白质折叠和组装的场所可根据代谢、发育或蛋白质毒性的提示动态改变其质量、成分和形状,以维持或调节其功能,其调控机制非常复杂。ERQC 是其调控机制之一,通过确保蛋白质的正确构象和功能,从而保证细胞的正常生理活动。定位在内质网膜上的非经典内质网自噬受体 TRIM13 作为一种 E3 泛素连接酶,通过多种机制参与 ERQC 中 ERAD 和内质网自噬过程,在维持细胞内 ER 的稳态中发挥着关键作用。目前,关于 TRIM13 在内质网功能中的重要作用受到了越来越多学者的关注,尽管对其在 ERQC 中作用的理解逐步加深,但 TRIM13 在 ERAD 途径中的具体机制及其在不同信号通路中的作用尚不明确。其次,何种情况会触发 TRIM13 介导的内质网自噬以及 TRIM13 介导的内质网自噬在相关疾病中的重要作用也有待进一步阐明。后续研究应关注 TRIM13 与其他 ERQC 相关蛋白的相互作用,深入理解其在 ERQC 中的作用并寻找能够特异性调控 TRIM13 的靶点,为相关疾病的治疗提供新思路;深入研究 TRIM13 的生物学功能和分子机制,为细胞稳态的调控以及相关疾病的治疗和预防提供理论支撑。

参考文献:

[1] 童森, 董宁, 祝筱梅, 等. 内质网自噬及其相关疾病研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(9): 1062-1072.
TONG S, DONG N, ZHU X M, et al. Research advances in endoplasmic reticulum autophagy and its roles in associated diseases[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2024, 49(9): 1062-1072.

[2] 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[J]. FEBS Lett, 1998, 426(2): 266-270.

[3] DEAN S T, ISHIKAWA C, ZHU X, et al. Repression of TRIM13 by chromatin assembly factor CHAF1B is critical for AML development[J]. Blood Adv, 2023, 7(17): 4822-4837.

[4] SKOBLOV M, SHAKHBAZOV K, OSHCHEPKOV D, et al. Human RFP2 gene promoter: unique structure and unusual strength[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 342(3): 859-866.

[5] HATAKEYAMA S. TRIM family proteins: roles in autophagy, immunity, and carcinogenesis[J]. Trends Biochem Sci, 2017, 42(4): 297-311.

[6] DI RIENZO M, ROMAGNOLI A, ANTONIOLI M, et al. TRIM proteins in autophagy: selective sensors in cell damage and innate immune responses[J]. Cell Death Differ, 2020, 27(3): 887-902.

[7] 杨东亮, 毕冬琳, 杨晓莉, 等. TRIM 家族蛋白在病毒感染中作用的研究进展[J]. 微生物学报, 2023, 63(4): 1356-1364.
YANG D L, BI D L, YANG X L, et al. Role of TRIM family proteins in viral infection[J]. Acta Microbiol Sin, 2023, 63(4): 1356-1364.

[8] LI X, YEUNG D F, FIEGEN A M, et al. Determinants of the higher order association of the restriction factor TRIM5alpha and other tripartite motif (TRIM) proteins[J]. J Biol Chem, 2011, 286(32): 27959-27970.

[9] ZHANG L, AFOLABI L O, WAN X, et al. Emerging roles of tripartite motif-containing family proteins (TRIMs) in eliminating misfolded proteins[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 802.

[10] TOMAR D, SINGH R. TRIM13 regulates ubiquitination and turnover of NEMO to suppress TNF induced NF-κB activation[J]. Cell Signal, 2014, 26(12): 2606-2613.

[11] 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.

[12] SINGH S J, TANDON A, PHOOLMALA, et al. Bisphenol-A (BPA) impairs hippocampal neurogenesis via inhibiting regulation of the ubiquitin proteasomal system[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(6): 3277-3298.

[13] HWANG J, QI L. Quality control in the endoplasmic reticulum: crosstalk between ERAD and UPR pathways[J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43(8): 593-605.

[14] MERIGHI A, LOSSI L. Endoplasmic reticulum stress signaling and neuronal cell death[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 1-30.

[15] 丰梅, 付凌玲, 张伟华, 等. 内质网应激调控细胞自噬和凋亡[J]. 中国细胞生物学学报, 2018, 40(3): 455-462.
FENG M, FU L L, ZHANG W H, et al. Endoplasmic reticulum stress regulates cell autophagy and apoptosis[J].

Chin J Cell Biol, 2018, 40(3): 455-462.

[16] JI C H, KIM H Y, HEO A J, et al. Regulation of reticulophagy by the N-degron pathway [J]. Autophagy, 2020, 16(2): 373-375.

[17] SONTAG E M, SAMANT R S, FRYDMAN J. Mechanisms and functions of spatial protein quality control [J]. Annu Rev Biochem, 2017, 86: 97-122.

[18] GYURKOVSKA V, ALVARADO CARTAGENA Y M, MURTAZINA R, et al. Selective clearance of aberrant membrane proteins by TORC1-mediated micro-ER-phagy [J]. Cell Rep, 2025, 44(2): 1-44.

[19] LUKE WISEMAN R, MESGARZADEH J S, HENDERSHOT L M. Reshaping endoplasmic reticulum quality control through the unfolded protein response [J]. Mol Cell, 2022, 82(8): 1477-1491.

[20] CELIK C, LEE S Y T, YAP W S, et al. Endoplasmic reticulum stress and lipids in health and diseases [J]. Prog Lipid Res, 2023, 89: 101198.

[21] LOPATA A, KNISS A, LÖHR F, et al. Ubiquitination in the ERAD process [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5369.

[22] KABIR M T, UDDIN M S, ABDEEN A, et al. Evidence linking protein misfolding to quality control in progressive neurodegenerative diseases [J]. Curr Top Med Chem, 2020, 20(23): 2025-2043.

[23] POOTHONG J, JANG I, KAUFMAN R J. Defects in protein folding and/or quality control cause protein aggregation in the endoplasmic reticulum [J]. Prog Mol Subcell Biol, 2021, 59: 115-143.

[24] SANDES J M, DE FIGUEIREDO R. The endoplasmic reticulum of trypanosomatids: An unrevealed road for chemotherapy [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1057774.

[25] KRSHNAN L, VAN DE WEIJER M L, CARVALHO P. Endoplasmic reticulum-associated protein degradation [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2022, 14(12): a041247.

[26] KAMADA Y, OHNISHI Y, NAKASHIMA C, et al. HERC3 facilitates ERAD of select membrane proteins by recognizing membrane-spanning domains [J]. J Cell Biol, 2024, 223(7): e202308003.

[27] GAO X, WOJCIKIEWICZ R J H. The emerging link between IP_3 receptor turnover and Hereditary Spastic Paraplegia [J]. Cell Calcium, 2020, 86: 102142.

[28] ZHOU Z, TORRES M, SHA H, et al. Endoplasmic reticulum-associated degradation regulates mitochondrial dynamics in brown adipocytes [J]. Science, 2020, 368(6486): 54-60.

[29] YANG Y, KONG S, ZHANG Y, et al. The endoplasmic reticulum-resident E3 ubiquitin ligase Hrd1 controls a critical checkpoint in B cell development in mice [J]. J Biol Chem, 2018, 293(33): 12934-12944.

[30] BHATTACHARYA A, QI L. ER-associated degradation in health and disease——from substrate to organism [J]. J Cell Sci, 2019, 132(23): jcs232850.

[31] GUBAS A, DIKIC I. ER remodeling *via* ER-phagy [J]. Mol Cell, 2022, 82(8): 1492-1500.

[32] CHINO H, MIZUSHIMA N. ER-Phagy: Quality and quantity control of the endoplasmic reticulum by autophagy [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2023, 15(1): a041256.

[33] FERRO-NOVICK S, REGGIORI F, BRODSKY J L. ER-phagy, ER homeostasis, and ER quality control: implications for disease [J]. Trends Biochem Sci, 2021, 46(8): 630-639.

[34] HILL M A, SYKES A M, MELLICK G D. ER-phagy in neurodegeneration [J]. J Neurosci Res, 2023, 101(10): 1611-1623.

[35] 周佳丽, 姜虎, 蒋丽娜. 内质网应激诱导内质网自噬的分子机制 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2024, 40(6): 788-796.
ZHOU J L, JIANG H, JIANG L N. Molecular mechanisms of endoplasmic reticulum stress-induced ER-phagy [J]. Chin J Biochem Mol Biol, 2024, 40(6): 788-796.

[36] REGGIORI F, MOLINARI M. ER-phagy: mechanisms, regulation, and diseases connected to the lysosomal clearance of the endoplasmic reticulum [J]. Physiol Rev, 2022, 102(3): 1393-1448.

[37] WU M J, KE P Y, HSU J T, et al. Reticulon 3 interacts with NS4B of the hepatitis C virus and negatively regulates viral replication by disrupting NS4B self-interaction [J]. Cell Microbiol, 2014, 16(11): 1603-1618.

[38] MOU W, TANG Y, HUANG Y, et al. Upregulation of neuronal ER-phagy improves organismal fitness and alleviates APP toxicity [J]. Cell Rep, 2024, 43(5): 114255.

[39] CUNNINGHAM C N, WILLIAMS J M, KNUPP J, et al. Cells deploy a two-pronged strategy to rectify misfolded proinsulin aggregates [J]. Mol Cell, 2019, 75(3): 442-456.

[40] 刘世平, 方小雨, 朱睿瑶, 等. 内质网自噬在急性呼吸窘迫综合征中的研究进展 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(11): 1352-1360.
LIU S P, FANG X Y, ZHU R Y, et al. Research progress of endoplasmic reticulum autophagy in acute respiratory distress syndrome [J]. Med J Wuhan Univ, 2023, 44(11): 1352-1360.

[41] JI C H, KIM H Y, HEO A J, et al. The N-degron pathway mediates ER-phagy [J]. Mol Cell, 2019, 75(5): 1058-1072.

[42] TOMAR D, SINGH R, SINGH A K, et al. TRIM13 regulates ER stress induced autophagy and clonogenic ability of the cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(2): 316-326.

[43] LERNER M, CORCORAN M, CEPEDA D, et al. The RBCC gene *RFP*2 (Leu5) encodes a novel transmembrane E3 ubiquitin ligase involved in ERAD [J]. Mol Biol Cell, 2007, 18(5): 1670-1682.

[44] ALTIER C, GARCIA-CABALLERO A, SIMMS B, et al. The Cavβ subunit prevents RFP2-mediated ubiquitination and proteasomal degradation of L-type channels [J]. Nat Neurosci, 2010, 14(2): 173-180.

[45] HOYER M J, CAPITANIO C, SMITH I R, et al. Combinatorial selective ER-phagy remodels the ER during neurogenesis [J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(3): 378-392.

[46] 伍美婷, 江俊麟. 内质网自噬—内质网质量控制新途径 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(11): 1487-1491.
WU M T, JIANG J L. ER-phagy: a new way regulates endoplasmic reticulum quality [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(11): 1487-1491.

[47] KIRKIN V, MCEWAN D G, NOVAK I, et al. A role for ubiquitin in selective autophagy [J]. Mol Cell, 2009, 34(3): 259-269.

[48] HU Y, REGGIORI F. Molecular regulation of autophagosome formation [J]. Biochem Soc Trans, 2022, 50(1): 55-69.

[49] NAKATOGAWA H. Mechanisms governing autophagosome biogenesis [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 439-458.

[50] GÓMEZ-SÁNCHEZ R, TOOZE S A, REGGIORI F. Membrane supply and remodeling during autophagosome biogenesis [J]. Curr Opin Cell Biol, 2021, 71: 112-119.

[51] XU L, WU Q, ZHOU X, et al. TRIM13 inhibited cell proliferation and induced cell apoptosis by regulating NF-κB pathway in non-small-cell lung carcinoma cells [J]. Gene, 2019, 715: 144015.

[52] YU B, ZHOU Y, HE J. TRIM13 inhibits cell proliferation and induces autophagy in lung adenocarcinoma by regulating KEAP1/NRF2 pathway [J]. Cell Cycle, 2023, 22(12): 1496-1513.

[53] LI H, QU L, ZHOU R, et al. TRIM13 inhibits cell migration and invasion in clear-cell renal cell carcinoma [J]. Nutr Cancer, 2020, 72(7): 1115-1124.

[54] CHEN W X, CHENG L, XU L Y, et al. Bioinformatics analysis of prognostic value of *TRIM*13 gene in breast cancer [J]. Biosci Rep, 2019, 39(3): BSR20190285.

[55] HUANG B, BAEK S H. Trim13 potentiates toll-like receptor 2-mediated nuclear factor κB activation *via* K29-linked polyubiquitination of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 [J]. Mol Pharmacol, 2017, 91(4): 307-316.

[56] NARAYAN K, WAGGONER L, PHAM S T, et al. TRIM13 is a negative regulator of MDA5-mediated type I interferon production [J]. J Virol, 2014, 88(18): 10748-10757.

[57] HUANG Y, YANG M, YU Y, et al. Grouper TRIM13 exerts negative regulation of antiviral immune response against nodavirus [J]. Fish Shellfish Immunol, 2016, 55: 106-115.

[58] LI X, YU Z, FANG Q, et al. The transmembrane endoplasmic reticulum-associated E3 ubiquitin ligase TRIM13 restrains the pathogenic-DNA-triggered inflammatory response [J]. Sci Adv, 2022, 8(4): eabh0496.

[59] 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]. J Biol Chem, 2024, 300(5): 107224.

[60] 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 [J]. Eur J Cell Biol, 2011, 90(5): 420-431.

[61] QIAN Y, LEI G, WEN L. Brain-specific deletion of TRIM13 promotes metabolic stress-triggered insulin resistance, glucose intolerance, and neuroinflammation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 527(1): 138-145.

[62] XIANG Y, LI C, WANG Z, et al. TRIM13 reduces damage to alveolar epithelial cells in COPD by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced ER-phagy [J]. Lung, 2024, 202(6): 821-830.

[63] 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 [J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102582.

〔收稿日期〕2024-10-29