

DOI: 10.13907/j.cnki.nykxyj.20250516.001

TRIM 蛋白在抗流感病毒感染中的作用

卞 钰, 蒲 素, 王奥雪, 魏凡华

(宁夏大学 动物科技学院, 宁夏 银川 750021)

摘 要:流感病毒作为一种可高度变异的 RNA 病毒, 不仅危害养殖业健康发展, 还严重威胁公共卫生安全与人民健康。TRIM(tripartite motif-containing protein)蛋白通过直接作用于病毒蛋白或间接调控宿主的天然免疫信号通路, 发挥抗病毒作用。详细讨论 TRIM 蛋白如何靶向流感病毒蛋白并使其泛素化、抑制病毒的复制周期以及调控天然免疫信号通路和 I 型干扰素(type I interferons, IFN-I)产生的作用机制, 以期为新的抗流感病毒策略提供思路。

关键词:流感病毒; TRIM 蛋白; 抗流感病毒; 作用机制

中图分类号:S855.3

文献标志码:A

流感是一种由流感病毒引起的急性呼吸道传染病。流感病毒可分为 A、B、C、D 四种类型, 其中 A 型流感病毒(influenza A virus, IAV)感染最为普遍, 可引起季节性流行和散发性全球大流行, 并伴有高发病率和死亡率^[1]。当遭受流感病毒的侵袭时, 宿主的免疫系统会被激活以抵御病毒入侵。机体内特定的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别病毒 RNA, 触发宿主对病毒的先天免疫应答, 介导 I 型干扰素(IFN-I)的产生。紧接着 IFN-I 会诱导一系列下游基因即 IFN 刺激基因(interferon-stimulated gene, ISG)的表达。宿主通过自身蛋白及多种 ISG 与病毒博弈, 发挥抗病毒作用。TRIM(tripartite motif-containing protein)蛋白家族中的许多成员均属于 ISG, 在抗病毒感染的过程中发挥着重要作用。然而, TRIM 在抗流感病毒感染中的作用尚不完全清楚, 有待进一步解析和阐明。本文就 TRIM 家族蛋白在抗流感病毒中的作用进行概述。

1 流感病毒

1.1 A 型流感病毒简介

IAV 的基因组由 8 个单股负链 RNA 片段组成, 编码包括聚合酶酸性蛋白(polymerase acidic protein, PA)、聚合酶碱性蛋白 1(polymerase basic protein 1, PB1)和 PB2、血凝素(hemagglutinin, HA)、神经氨酸酶(neuraminidase, NA)、核衣壳蛋白(nucleoprotein, NP)、基质蛋白 1(matrix protein, M1)和 M2、非结构蛋白 1(nonstructural protein 1, NS1)和 NS2 等 20 多种蛋白质(图 1a)。根据 HA 和 NA 的抗原性, IAV 可被分为不同亚型, 目前已发现 18 种 HA 和 11 种 NA^[2]。需要特别注意的是, IAV 可以通过抗原漂移和抗原转换产生具有新型 HA 和/或 NA 的流感病毒, 从而逃避宿主免疫监测。

1.2 流感病毒复制的生命周期

病毒基因组 RNA(viral RNA, vRNA)与 PB1、PB2、PA 三个聚合酶亚基和多个 NP 结合, 形成病毒核糖核蛋白(viral ribonucleoprotein, vRNP)复合

收稿日期:2024-07-14

基金项目:2024 年大学生创新创业训练计划国家级项目; 宁夏自然科学基金项目(2021AAC05006)

作者简介:卞钰(2003—), 动物医学专业本科生。

通信作者:魏凡华, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动物病毒学与免疫学研究, 电子邮箱: weifanhua999@nxu.edu.cn。

引用格式:卞钰, 蒲素, 王奥雪, 等. TRIM 蛋白在抗流感病毒感染中的作用[J]. 农业科学研究(中英文), 2026, 47(3): 84-90.

Citation: Bian Zheng, Pu Su, Wang Aoxue, et al. Roles of TRIM proteins in antiviral defense against influenza virus infection [J]. Journal of Agricultural Sciences, 2026, 47(3): 84-90.

物(图1b)。该复合物在IAV转录和复制过程中发挥重要作用^[3]。IAV的HA蛋白识别细胞表面的唾液酸(sialic acid, SA)受体并附着在宿主细胞上,从而开启了病毒复制。紧接着病毒颗粒被内吞进入胞内体,酸性环境触发病毒颗粒与胞内体膜融合,进而vRNP通过M2离子通道从M1释放到宿主细胞质中^[4]。 α 输入蛋白识别其核定位信号,并招募 β 输入蛋白将其转运至细胞核进行病毒转录和复制^[5]。定位于核中的vRNP作为引物与宿主RNA聚合酶II结合, PB2捕获宿主pre-mRNA的帽状结构,并在PA中裂解, PB1启动病毒转录产生病毒mRNA,进而合成病毒蛋白^[6]。因此,入核的vRNP复合物以及新合成的聚合酶亚基和NP的有效核输

入是IAV复制的关键步骤。IAV复制以vRNA为模板,转录形成互补RNA(complementary RNA, cRNA)形成RNA复制中间体,然后利用cRNA产生子代vRNA。新生成的vRNA迅速与核蛋白结合形成vRNP或cRNP,离开细胞核与细胞质中的其他组分组装形成病毒颗粒,将其运送到质膜上,并在出芽部位释放,利用细胞质膜形成完整的包膜病毒,继续感染邻近细胞,从而完成一个完整的复制周期(图1c)。在这一过程中,IAV借助宿主蛋白进行自我复制,而宿主也可利用自身蛋白通过多种途径和方式靶向病毒生命周期的各个阶段调控病毒复制过程,例如TRIM蛋白、膜联蛋白(annexin, ANX)、去泛素化酶(ubiquitin-specific peptidase, USP)^[7-8]。

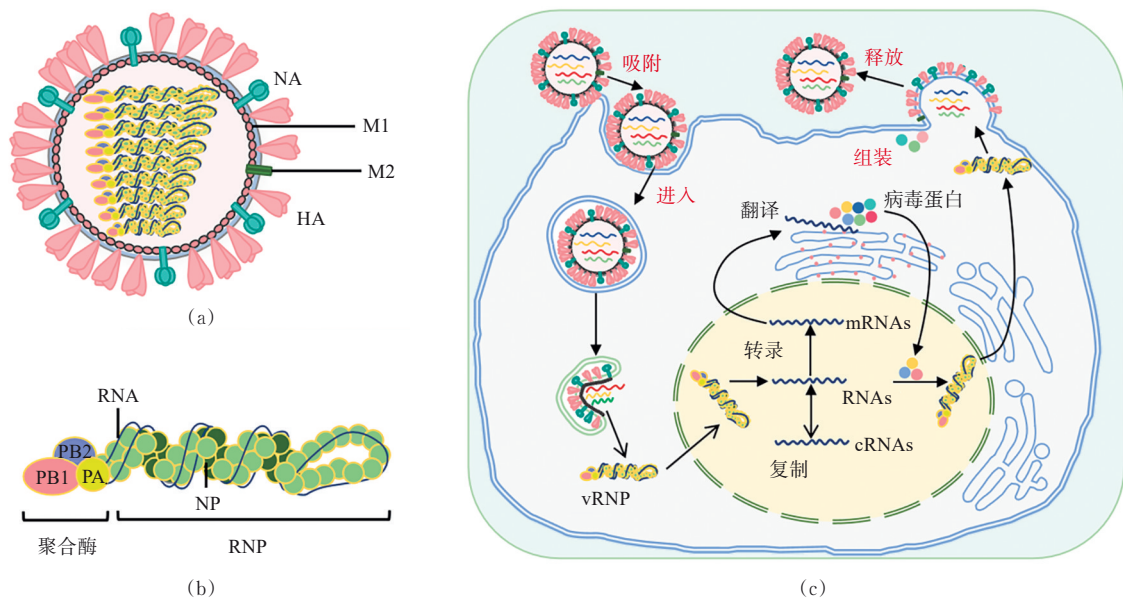


图1 流感病毒结构及其生命周期示意图

Fig. 1 Schematic representation of the structure and life cycle of influenza viruses

1.3 流感病毒介导的天然免疫

天然免疫(innate immunity)是机体与生俱有的抵御微生物或外来异物侵袭的能力;是生物体在长期种系进化过程中形成的一系列防御机制^[9]。天然免疫对宿主防御病原体入侵至关重要,是机体的第一道防线^[10]。流感病毒感染细胞后,首先被宿主细胞的PRR识别,其中包括视黄酸诱导基因蛋白I(retinoic acid-inducible gene I protein, RIG-I)样受体(RIG-I-like receptors, RLR), Toll样受体(toll-like receptors, TLR)和核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide binding oligomerization domain, NOD)样受体(nod-like receptors, NLR)等。这些受体能识别病毒的病原相关分子模式(pathogen-associated molec-

ular patterns, PAMP),从而开启天然免疫反应。

在抗流感病毒研究过程中,对于RLR与TLR关注较多。其中,RLR是识别RNA病毒的主要胞质PRR。在通过中间解旋酶结构域与病毒RNA结合后, RIG-I的构象发生变化,从而从C末端阻遏结构域(RD)的抑制中释放N端Caspase激活和募集结构域(CARD)^[11]。在CARD-CARD相互作用下, RIG-I激活并与线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral-signaling protein, MAVS)接头^[12],进而招募下游信号分子:肿瘤坏死因子受体作用因子3(TNF receptor-associated factor 3, TRAF3),并募集TANK结合激酶1(TANK-binding kinase 1, TBK1)和I κ B激酶- ϵ (IKK ϵ)来激活干扰素调节因

子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)^[13]。随后,激活的IRF3从细胞质转运到细胞核,并与IFN- α 和IFN- β 启动子中的干扰素刺激反应元件(interferon stimulated response element, ISRE)结合,导致I型IFN的产生^[14]。Toll样受体(TLR)是重要的膜结合PRR,主要分布在血浆和内体膜中,通过吞噬或内吞作用将识别的胞外病毒成分转入细胞质,诱导IFN-I和促炎因子的产生以抵抗病毒入侵。激活后,除TLR3外,其他TLR募集髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88),激活白介素1受体相关蛋白激酶1/4(IRAK1/4)和TRAF6。TRAF6催化自身的泛素化后,识别TAK1/MAP3K7结合蛋白2(TAB2)并激活TAK1,最终催化I κ B激酶和NF- κ B的活化^[15-16]。TLR3与其他TLR不同,除了激活NF- κ B通路外,还可使用包含Toll-IL-1受体(TIR)结构域的适配器诱导 β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TIR domain-containing adaptor inducing IFN β , TRIF),然后通过TBK1/IKK ϵ 介导的磷酸化激活IRF3,调节IFN-I的表达^[17]。

IFN-I与IFN受体(IFN α receptor, IFNAR)结合,IFNAR1和IFNAR2活化并形成二聚体,形成特定的跨膜蛋白复合物,进而驱动下游Janus激酶(JAK),与IFNAR1结合的酪氨酸激酶2(TYK2)及与IFNAR2结合的JAK1相互交叉磷酸化^[18]。这一过程中含SH2结构域的STAT蛋白建立结合位点,并募集到受体继续被JAK酪氨酸磷酸化。磷酸化的STAT1和STAT2异源二聚体与IRF9一起形成称为ISG因子3(ISGF3)的三聚体转录因子复合物,移位到细胞核内结合到ISG的上游序列干扰素刺激应答元件(interferon-stimulated response element, ISRE)上,诱导ISG大量转录,进一步调控病毒感染进程,例如干扰素诱导跨膜蛋白(IFN-inducing transmembrane protein, IFITM)^[19]、2'-5'-寡腺苷酸合成酶(2'-5'-oligoadenylate synthetase, OAS)基因家族、TRIM家族及ISG15等^[20]。

2 TRIM蛋白调控流感病毒感染的作用机制

2.1 E3泛素连接酶TRIM蛋白简介

蛋白质的翻译后修饰在DNA修复、细胞增殖、凋亡和免疫应答等各种生命活动中发挥关键作用。泛素化修饰是其中之一,通过泛素激活酶E1、泛素

结合酶E2和泛素连接酶E3的协同作用完成修饰。其中E3在调控蛋白质泛素化的过程中起到决定性作用,它能够将泛素分子与特定的目标蛋白连接并标记,启动级联反应,对目标蛋白进行降解或其他功能调节。E3主要分为两大类:含有HECT结构域的蛋白家族和含有RING结构域的蛋白家族^[21]。Trim蛋白家族属于RING结构域蛋白家族的一员,目前已鉴定出80多个成员,其中有多成员被鉴定为ISG基因,例如TRIM14、TRIM22、TRIM21等^[20]。TRIM蛋白通常包含3种结构域,从N端到C端依次为1个RING-finger结构域、1个或2个B-box(B1和B2)结构域及1个具有可变C端的Coiled-coil(CC)结构域,因此又被称为RBCC蛋白^[22]。其中RING结构域通过锌指基序与E2泛素结合酶相互作用,赋予其E3连接酶活性。B-box结构域是TRIM家族特有的结构,在协调TRIM自结合和蛋白互作及蛋白质发生聚集等方面均发挥重要作用,但其具体功能仍不清楚。有研究表明,B-box与人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的天然免疫反应相关,可能参与调控宿主对病毒的免疫反应^[23]。CC结构域可促进TRIM家族的同源或异源寡聚,促进大分子复合物的形成,并决定蛋白质的亚细胞定位,以发挥特异性功能^[24]。除此之外,大部分TRIM家族的C-末端还包含多变的羧基端结构域,例如PRY、SPRY、COS、FIL、NHL、PHD、BROMO等,该结构有助于底物识别和酶活性调节,从而形成TRIM亚家族分类的基础。研究表明,PRY和SPRY结构域可帮助TRIM蛋白形成多聚化,通过与病毒靶蛋白结合,参与抗病毒作用的调控^[25]。

TRIM家族蛋白作为天然免疫蛋白,参与转录调控、翻译修饰、细胞内信号转导、细胞增殖和分化、自噬和凋亡等生物学过程^[26],并在宿主的免疫防御和病毒感染中发挥重要作用。例如TRIM2与吞噬作用抑制分子信号调节蛋白(signal regulatory protein α , SIRPA)相互作用,从而抑制血热新世界沙粒病毒(new world arenaviruses, NWA)进入宿主细胞^[27]; TRIM69、TRIM5 α 可分别调控水疱性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)、HIV-1的脱壳、基因组复制等过程,从而限制病毒感染^[28-29]。TRIM22与严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的非结构蛋白8(non-structural protein,

NSP8)相互作用,介导其在 Lys97 位点发生K48泛素化,并导致NSP8蛋白发生蛋白酶体依赖性降解,从而抑制病毒感染进程^[30]。TRIM23能够通过介导二磷酸腺苷-核糖基化因子[adenosine diphosphate (ADP)-ribosylation factor, ARF]结构域的K27连接的自多泛素化影响自身的GTP酶活性,从而激活自噬体膜上的TBK1,进而促进选择性自噬受体p62的磷酸化。这表明TRIM23能够通过介导选择性自噬调控天然免疫过程,从而发挥抗病毒作用^[31]。而TRIM40、TRIM25、TRIM65等则能通过介导RIG-I或MDA5的K63泛素化激活I型干扰素通路^[32]。TRIM32、TRIM56发挥E3泛素连接酶活性介导STING泛素化,进而激活天然免疫反应,发挥抗病毒作用^[32]。因此,TRIM蛋白被认为是细胞中重要的调节因子,全面了解其在调控病毒感染中的作用至关重要。

总的来说,TRIM蛋白采用的抗病毒策略可分为2种方式:①直接作用于病毒本身,调控病毒生命周期不同阶段,或通过靶向病毒蛋白导致其泛素化修饰进而被降解。②通过间接作用,参与调节天然免疫应答过程,介导IFN- α 的产生,增强机体的抗病毒效应。

2.2 TRIM蛋白靶向病毒蛋白调控流感病毒复制

TRIM蛋白可以抑制病毒的进入、脱壳、复制或释放等病毒生命周期的不同阶段;也可以靶向病毒重要组分使其泛素化,并导致其发生蛋白酶体降解,从而影响病毒感染进程。而在流感病毒感染过程中,TRIM家族蛋白的不同成员正是通过调控上述生理过程发挥抗流感病毒作用。大部分TRIM蛋白通过经典的E3泛素连接酶活性发挥抗病毒作用。例如TRIM41、TRIM22与流感病毒NP蛋白结合,介导NP发生泛素化并进行蛋白酶体降解,从而抑制IAV感染^[33-34]。而TRIM14、TRIM4也可以结合并降解NP蛋白,阻止NP从细胞质到细胞核的转移,进而抑制vRNP的形成或通过抑制vRNP复合物的核输入过程,达到抑制流感病毒的复制的目的^[35-36]。此外,另有TRIM蛋白靶向流感病毒的聚合酶。例如,TRIM32诱导PB1蛋白通过泛素化-蛋白酶体途径降解,降低流感病毒聚合酶的活性^[37];TRIM35可介导PB2发生K48泛素化以及随后的蛋白酶体降解过程^[38]。而TRIM21与H3/H5/H9的M1残基R95结合并促进M1蛋白K242的K48泛素

化以进行蛋白酶体依赖性降解,从而抑制IAV的复制;有趣的是它不能与H1和H7M1蛋白结合,这是由于这2种亚型的IAV 95位的氨基酸不是R而是K,这也使得TRIM21的抗流感病毒的效果具有亚型特异性^[39]。也有少部分TRIM蛋白的抗病毒作用不依赖于其泛素酶活性。例如TRIM25通过与细胞核内的vRNP结合,抑制流感病毒RNA链的延长^[40]。而TRIM56则可以抑制流感病毒RNA的合成^[41]。另有文献报道,TRIM6与流感病毒的NP和PB1蛋白均存在相互作用,且负调控流感病毒的复制过程,但该过程并非通过泛素化途径进行调节,而是通过降低流感病毒NP蛋白的SUMO (small ubiquitin-like modifier)化水平,但该结果仍需进一步验证^[42]。

2.3 TRIM蛋白调控天然免疫信号通路和IFN- α 产生

除上述提及的TRIM参与调控病毒的生命周期之外,目前TRIM蛋白抗病毒功能的研究大多集中在其调控天然免疫信号通路和IFN- α 产生的机制方面。研究发现,TRIM蛋白是PRR激活的信号通路中的重要调节因子。TRIM蛋白可以通过调控RLR通路分子,激活天然免疫反应,抑制病毒复制。如TRIM65促进MDA5的K63泛素化修饰,在脑心肌炎病毒(EMCV)感染时增强IRF3的激活和IFN- α 的产生^[43]。TRIM4促进RIG-I的K63泛素化修饰,上调IFN- α 的产生^[44]。RNA病毒感染可诱导TRIM24从细胞核移位到线粒体并介导TRAF3的K63连锁泛素化,从而促进IRF3的磷酸化和核易位,增强IFN- α 转录激活^[45]。TRIM26可促进TBK1-NEMO相互作用来正向调节细胞质dsRNA诱导的IFN- α 表达^[46]。TRIM25通过促进RIG-I的K63泛素化修饰,上调IFN- β 表达,进而抑制VSV的感染,而且RING结构域是其发挥泛素化活性和抗病毒作用的关键功能域^[47]。TRIM25还可以诱导MAVS、TRAF6或者TRAF2的泛素化修饰,激活NF- κ B信号通路,增强机体的天然免疫反应^[48-49]。TRIM37作用机制与之相似,可以通过促进TRAF6的K63连锁泛素化,诱导NF- κ B信号通路的激活,从而负调控流感病毒感染诱导的炎症反应^[50]。TRIM27-L仅在鸭的IAV感染中被发现可以增强MAVS信号,刺激IFN- β 的产生^[51]。TRIM35通过介导TRAF3 K63泛素化促进RIG-I IFN产生,该过程与TRIM35介导的泛素化和PB2降解协同,拮

抗其对 TRAF3 激活的抑制,进一步抑制流感病毒的复制^[38]。TRIM14 的 PRY/SPRY 结构域除上述已经提及的直接作用于 NP 蛋白外,还可与 MAVS 相互作用,促进 TRIM14 的 K63 连锁多泛素化,并与 TRAF3 合作诱导干扰素的表达和 NF- κ B 的激活,增强天然免疫以对抗病毒感染^[52]。TRIM21 也可靶向并催化 MAVS 的 K27 连接多泛素化,从而促进 TBK1 向 MAVS 的募集,抑制 RNA 病毒的感染^[53]。TRIM31 催化 MAVS 上 K10、K311 和 K461 的 K63 多聚泛素化,促进其在线粒体中的聚集,从而促进 NF- κ B 介导的促炎性细胞因子和 IFN- γ 的表达^[54]。TRIM19(PML)通过抑制 FBXW7 与 K48 相关的泛素化而增加 FBXW7 的表达,增强 FBXW7 与 SHP2 的相互作用,促进 SHP2 降解,维持 RIG-I 的稳定性,促进 IFN- γ 的产生,从而在感染过程中负向调节流感病毒的复制^[55]。而且,TRIM 蛋白也可以调控 TLR 信号通路,抑制病毒复制。TRIM56 通过靶向作用 TRIF 分子,调控 TLR 介导的 IFN- γ 和干扰素刺激因子 ISG 的产生^[56]。TRIM8 诱导 TAK1 的 K63 泛素化修饰,进而激活 TNF- α 和 IL-1 β 信号通路^[57]。此外,TRIM 蛋白也可以调控 IFNAR 信号通路以及 ISG 的产生。TRIM6 与 IKK ϵ 相互作用,进而促进其 K48 的泛素化修饰,激活 STAT1 的磷酸化,刺激 ISG 产生^[58]。有研究表明,TRIM74 能够促进流感病毒的复制,并负调控宿主细胞中 IFN- β 信号通路,但目前其具体调控机制尚不明确^[59]。

除调控 RLR 和 TLR 信号通路以外,一些 TRIM 蛋白还可诱导 cGAS-STING 通路调控某些 RNA 病毒感染。例如鸭 TRIM32 直接与鸭 STING (duSTING) 相互作用,有助于 duSTING 介导的 IFN- β 表达,并表现出对 H5N6 亚型高致病性禽流感病毒感染的抗病毒作用^[60]。

3 总结与展望

多数含有 RING 结构域的 TRIM 蛋白可作为 E3 泛素连接酶,在调控病毒感染方面具有重要作用,可通过多样化的机制参与抗流感病毒反应,包括但不限于靶向病毒聚合酶亚基、NP 等关键病毒组分,通过泛素化修饰介导泛素—蛋白酶体途径降解病毒组分,有效阻断病毒复制周期;通过参与调控天然免疫过程,激活 IFN- γ 的产生,进一步提高 ISG 的表达,间接增强宿主的抗病毒能力。虽然已

有研究揭示了 TRIM 蛋白在流感病毒感染中的重要作用,但仍有许多机制尚待进一步研究。例如,TRIM 蛋白如何精确识别病毒蛋白并发挥其泛素化作用,以及它们在不同类型宿主细胞中的表达和活性是否存在差异,这为开发针对特定细胞类型的抗病毒策略提供了新思路。此外,TRIM 蛋白在流感病毒逃避宿主免疫中的潜在作用也值得研究和验证。阐明 TRIM 蛋白在抗流感及其他病毒复制过程中的作用机制,能够为发现新的抗病毒策略及流感病毒的防御和抵抗提供新的视角和方法,从而更好地理解流感病毒与宿主之间的相互作用,为开发抗病毒药物和疫苗提供科学依据。

参考文献:

- [1] Chen X, Liu S, Goraya M U, et al. Host immune response to influenza A virus infection[J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9:320.
- [2] Yu J, Li F, Wang D. The first decade of research advances in influenza D virus[J]. *Journal of General Virology*, 2020, 102(1):jgv001529.
- [3] Stevaert A, Naesens L. The influenza virus polymerase complex: an update on its structure, functions, and significance for antiviral drug design[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2016, 36(6):1127-1173.
- [4] Samji T. Influenza A: understanding the viral life cycle [J]. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 2009, 82(4):153-9.
- [5] Miyake Y, Hara Y, Umeda M, et al. Influenza A virus: cellular entry[J]. *Sub-cellular Biochemistry*, 2023, 106: 387-401.
- [6] Reich S, Guilligay D, Pflug A, et al. Structural insight into cap-snatching and RNA synthesis by influenza polymerase[J]. *Nature*, 2014, 516(7531):361-6.
- [7] Ampomah P B, Kong W T, Zharkova O, et al. Annexins in influenza virus replication and pathogenesis[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, 9:1282.
- [8] Liao T L, Wu C Y, Su W C, et al. Ubiquitination and deubiquitination of NP protein regulates influenza A virus RNA replication[J]. *The EMBO Journal*, 2010, 29(22): 3879-3890.
- [9] 杨汉春. 动物免疫学[M]. 北京: 中国农业大学出版社, 2020.
- [10] 陶翊策. E3 连接酶 UFL1 促进抗病毒天然免疫反应及其机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.

- [11] Kowalinski E, Lunardi T, Mccarthy A A, et al. Structural basis for the activation of innate immune pattern-recognition receptor RIG-I by viral RNA[J]. *Cell*, 2011, 147(2): 423-35.
- [12] Seth R B, Sun L, Ea C K, et al. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF3[J]. *Cell*, 2005, 122(5): 669-82.
- [13] Häcker H, Tseng P H, Karin M. Expanding TRAF function: TRAF3 as a tri-faced immune regulator[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(7): 457-68.
- [14] Yoneyama M, Onomoto K, Jogi M, et al. Viral RNA detection by RIG-I-like receptors[J]. *Current opinion in immunology*, 2015, 32: 48-53.
- [15] Fitzgerald K A, Kagan J C. Toll-like receptors and the control of immunity[J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-66.
- [16] Kishida S, Sanjo H, Akira S, et al. TAK1-binding protein 2 facilitates ubiquitination of TRAF6 and assembly of TRAF6 with IKK in the IL-1 signaling pathway[J]. *Genes to Cells*, 2005, 10(5): 447-54.
- [17] Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2009, 388(4): 621-5.
- [18] Shemesh M, Lochte S, Piehler J, et al. IFNAR1 and IFNAR2 play distinct roles in initiating type I interferon-induced JAK-STAT signaling and activating STATs [J]. *Science signaling*, 2021, 14(710): eabe4627.
- [19] De Veer M J, Holko M, Frevel M, et al. Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2001, 69(6): 912-920.
- [20] Husain M. Influenza virus host restriction factors: the ISGs and Non-ISGs[J]. *Pathogens*, 2024, 13(2): 127.
- [21] Toma-Fukai S, Shimizu T. Structural diversity of ubiquitin E3 ligase[J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6682.
- [22] Meroni G, Diez-Roux G. TRIM/RBCC, a novel class of 'single protein RING finger' E3 ubiquitin ligases[J]. *Bioessays*, 2005, 27(11): 1147-57.
- [23] Yang W, Gu Z, Zhang H, et al. To TRIM the immunity: from innate to adaptive immunity[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 02157.
- [24] 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 and Differentiation*, 2020, 27(3): 887-902.
- [25] Wang H T, Hur S. Substrate recognition by TRIM and TRIM-like proteins in innate immunity[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2021, 111: 76-85.
- [26] Van Gent M, Sparrer K M J, Gack M U. TRIM proteins and their roles in antiviral host defenses[J]. *Annual Review of Virology*, 2018, 5(1): 385-405.
- [27] Sarute N, Ibrahim N, Medegan Fagla B, et al. TRIM2, a novel member of the antiviral family, limits new world arenavirus entry[J]. *PLoS biology*, 2019, 17(2): e3000137.
- [28] Kueck T, Bloyet L M, Cassella E, et al. Vesicular stomatitis virus transcription is inhibited by TRIM69 in the interferon-induced antiviral state[J]. *Journal of Virology*, 2019, 93(24): e01372-19.
- [29] Skorupka K A, Roganowicz M D, Christensen D E, et al. Hierarchical assembly governs TRIM5 alpha recognition of HIV-1 and retroviral capsids[J]. *Science Advances*, 2019, 5(11): eaaw3631.
- [30] Fan L, Zhou Y, Wei X, et al. The E3 ligase TRIM22 restricts SARS-CoV-2 replication by promoting proteasomal degradation of NSP8[J]. *mBio*, 2024, 15(2): e0232023.
- [31] Sparrer K M J, Gableske S, Zurenski M A, et al. TRIM23 mediates virus-induced autophagy via activation of TBK1[J]. *Nature Microbiology*, 2017, 2(11): 1543-1557.
- [32] Van Gent M, Sparrer K M J, Gack M U. TRIM Proteins and their roles in antiviral host defenses[J]. *Annual Review of Virology*, 2018, 5(1): 385-405.
- [33] Patil G, Zhao M, Song K, et al. TRIM41-Mediated ubiquitination of nucleoprotein limits influenza A virus infection[J]. *Journal of Virology*, 2018, 92(16): e00905-18.
- [34] Di Pietro A, Kajaste-Rudnitski A, Oteiza A, et al. TRIM22 inhibits influenza A virus infection by targeting the viral nucleoprotein for degradation[J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(8): 4523-33.
- [35] Wu X, Wang J, Wang S, et al. Inhibition of influenza A virus replication by TRIM14 via its multifaceted protein-protein interaction with NP[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 344.
- [36] Shi W, Shan Z, Jiang L, et al. ABTB1 facilitates the replication of influenza A virus by counteracting TRIM4-mediated degradation of viral NP protein[J]. *Emerging Microbes & Infections*, 2023, 12(2): 2270073.
- [37] Fu B, Wang L, Ding H, et al. TRIM32 senses and restricts influenza A virus by ubiquitination of PB1 poly-

- merase[J]. PLoS Pathogens, 2015, 11(6): e1004960.
- [38] Sun N, Jiang L, Ye M, et al. TRIM35 mediates protection against influenza infection by activating TRAF3 and degrading viral PB2[J]. Protein & Cell, 2020, 11(12): 894-914.
- [39] Lin L, Wang X, Chen Z, et al. TRIM21 restricts influenza A virus replication by ubiquitination-dependent degradation of M1[J]. PLoS pathogens, 2023, 19(6): e1011472.
- [40] Meyerson N R, Zhou L, Guo Y R, et al. Nuclear TRIM25 specifically targets influenza virus ribonucleoproteins to block the onset of RNA chain elongation[J]. Cell Host & Microbe, 2017, 22(5): 627-38 e7.
- [41] Liu B, Li N L, Shen Y, et al. The C-Terminal tail of TRIM56 dictates antiviral restriction of influenza A and B viruses by impeding viral RNA synthesis[J]. Journal of Virology, 2016, 90(9): 4369-82.
- [42] 赵玉辉. 宿主蛋白 DFFA 及 TRIM6 与流感病毒相互作用研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2022.
- [43] Lang X, Tang T, Jin T, et al. TRIM65-catalized ubiquitination is essential for MDA5-mediated antiviral innate immunity[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2017, 214(2): 459-73.
- [44] Yan J, Li Q, Mao A P, et al. TRIM4 modulates type I interferon induction and cellular antiviral response by targeting RIG-I for K63-linked ubiquitination[J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2014, 6(2): 154-163.
- [45] Zhu Q, Yu T, Gan S, et al. TRIM24 facilitates antiviral immunity through mediating K63-linked TRAF3 ubiquitination[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2020, 217(7): e20192083.
- [46] Ran Y, Zhang J, Liu L L, et al. Autoubiquitination of TRIM26 links TBK1 to NEMO in RLR-mediated innate antiviral immune response[J]. Journal of Molecular Cell Biology, 2015, 8(1): 31-43.
- [47] Gack M U, Shin Y C, Joo C H, et al. TRIM25 RING-finger E3 ubiquitin ligase is essential for RIG-I-mediated antiviral activity[J]. Nature, 2007, 446(7138): 916-920.
- [48] Lee N R, Kim H I, Choi M S, et al. Regulation of MDA5-MAVS antiviral signaling axis by TRIM25 through TRAF6-Mediated NF-kappaB activation[J]. Molecules and Cells, 2015, 38(9): 759-64.
- [49] Liu Y, Liu K, Huang Y, et al. TRIM25 Promotes TNF- α -Induced NF- κ B activation through potentiating the K63-linked ubiquitination of TRAF2[J]. Journal of Immunology, 2020, 204(6): 1499-507.
- [50] Zhao L, Hao Y, Song Z, et al. TRIM37 negatively regulates inflammatory responses induced by virus infection via controlling TRAF6 ubiquitination[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2021, 556: 87-92.
- [51] Blaine A H, Miranzo-Navarro D, Campbell L K, et al. Duck TRIM27-L enhances MAVS signaling and is absent in chickens and turkeys[J]. Molecular Immunology, 2015, 67(2 Pt B): 607-15.
- [52] Zhou Z, Jia X, Xue Q, et al. TRIM14 is a mitochondrial adaptor that facilitates retinoic acid-inducible gene-I-like receptor-mediated innate immune response[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(2): E245-54.
- [53] XUE B, LI H, GUO M, et al. TRIM21 promotes innate immune response to RNA viral infection through Lys27-Linked polyubiquitination of MAVS[J]. Journal of Virology, 2018, 92(14): e00321-18.
- [54] Liu B, Zhang M, Chu H, et al. The ubiquitin E3 ligase TRIM31 promotes aggregation and activation of the signaling adaptor MAVS through Lys63-linked polyubiquitination[J]. Nature Immunology, 2017, 18(2): 214-224.
- [55] Yan H Y, Wang H Q, Zhong M, et al. PML suppresses influenza virus replication by promoting FBXW7 expression[J]. Virologica Sinica, 2021, 36(5): 1154-64.
- [56] Shen Y, Li N L, Wang J, et al. TRIM56 is an essential component of the TLR3 antiviral signaling pathway[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(43): 36404-13.
- [57] Ye W, Hu M M, Lei C Q, et al. TRIM8 negatively regulates TLR3/4-mediated innate immune response by blocking TRIF-TBK1 interaction[J]. Journal of Immunology, 2017, 199(5): 1856-64.
- [58] Rajsbaum R, Versteeg G A, Schmid S, et al. Unanchored K48-linked polyubiquitin synthesized by the E3-ubiquitin ligase TRIM6 stimulates the interferon-IKKepsilon kinase-mediated antiviral response[J]. Immunity, 2014, 40(6): 880-895.
- [59] 叶苗苗, 孙楠, 李奇兵, 等. TRIM74 对流感病毒复制机制影响的研究[J]. 中国预防兽医学报, 2022, 44(10): 1025-1033.
- [60] Wu S, Zhang J, Xue Q, et al. Duck TRIM32 functions in IFN- β signaling against the infection of H5N6 highly pathogenic avian influenza virus[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11: 377.