

盛瀚萱,张连峰,张丽. 基于 TRIM 家族讨论泛素连接酶 TRIM46 研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(2): 99-104.
Sheng HX, Zhang LF, Zhang L. Research progress on the ubiquitin ligase TRIM46: a review based on the TRIM family [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(2): 99-104.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2022. 02. 015

基于 TRIM 家族讨论泛素连接酶 TRIM46 研究进展

盛瀚萱¹,张连峰^{2,3},张 丽^{1*}

(1.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,国家卫生健康委员会人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021;2.中国医学科学院医学实验动物研究所,北京协和医学院比较医学中心,北京市人类重大疾病实验动物模型工程技术研究中心,北京 100021;3.中国医学科学院神经科学中心,北京 100730)

【摘要】 TRIM46 蛋白是一个新发现的三重基序(tripartite motif,TRIM)家族蛋白,它由两个 RING finger、一个 B-box motif、一个 coiled-coil region、一个 COS、一个 FN3 和一个羧基端的 B30. 2/SPRY 结构域构成。TRIM46 蛋白通过调节平行微管阵列形成参与神经元极化过程,也参与肿瘤的增殖和迁移等,并与固有免疫系统相关。Genecards 数据库提示,TRIM46 在人体各个组织广泛表达,其中脑组织中表达最高。本文从蛋白结构和基因功能的角度概括介绍了 TRIM46 的最新研究进展,并针对 TRIM46 未来的研究进行了初步讨论。

【关键词】 TRIM 家族;三重基序蛋白 46;神经元极性;功能;表达;固有免疫

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 02-0099-06

Research progress on the ubiquitin ligase TRIM46: a review based on the TRIM family

SHENG Hanxuan¹, ZHANG Lianfeng^{2,3}, ZHANG Li^{1*}

(1. Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, National Health Commission of China (NHC), Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College & Comparative Medical Center, Beijing 100021, China. 2. Beijing Engineering Research Center for Experimental Animal Models of Human Diseases, Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College & Comparative Medical Center, Beijing 100021. 3. Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730)

【Abstract】 TRIM46, a relatively novel tripartite motif (TRIM) family protein, consists of two RING fingers, a B-box motif, a coiled-coil region, C-terminal COS, FN3 and B30. 2/SPRY domains. TRIM46 controls neuronal polarity and axon specification by driving the formation of parallel microtubule arrays. TRIM46 plays a role in tumor proliferation and migration and is also involved in innate immune regulation. The data from Genecards suggested that TRIM46 was highly expressed in the brain, although it was broadly expressed in other human organs. This review focuses on recent studies of TRIM46 protein structure and function. Future research directions and method for gene-edited animals regarding TRIM46 are also predicted and discussed.

【Keywords】 TRIM family; TRIM46; neuronal polarity; function; expression; innate immunity

[基金项目]国家自然科学基金(31900380,31970508)。

[作者简介]盛瀚萱(1998—),女,硕士研究生,研究方向:比较医学。E-mail: shenghanxuan06@163.com

[通信作者]张丽(1981—),女,副研究员,研究方向:比较医学。E-mail: zhangli@cnilas.org

TRIM46 (tripartite motif-containing 46, TRIM46) 是一个新基因, 功能尚不明确, 国内外相关文献很少。但就近期的文献报道来看, TRIM46 十分重要, 不仅在早期脑发育中参与神经元极化过程^[1], 还与肿瘤的增殖、迁移相关^[2], 并在先天免疫系统中扮演了重要角色^[3]。TRIM46 属于 TRIM 家族, 而 TRIM 蛋白质家族成员在细胞周期、细胞凋亡、分化、代谢以及病毒的免疫应答等过程中均有重要作用。作者通过将 TRIM46 与其他家族成员乃至亚家族成员之间的比较, 总结了 TRIM46 的最新研究进展, 并对 TRIM46 蛋白未来的研究方向和手段进行了初步讨论。

1 TRIM 家族及 C-I 亚家族

人类三重基序 (tripartite motif, TRIM) 蛋白质家族成员众多, 迄今已发现近 80 个, 涉及细胞周期调控、细胞凋亡、分化或病毒免疫应答等多种生物学过程。TRIM 家族 (又名 RBCC 家族) 成员含有 RING 指结构域 (RING-finger domain), 因而可以作为泛素 E3 连接酶发挥功能。除了 RING 指结构域外, TRIM 蛋白还含有一个或者两个锌离子结合结构域 (B-boxes domain) 和卷曲螺旋结构域 (coiled coil domain), 以及复杂的 C-端结构域。

TRIM 家族蛋白质根据 C-端结构域的差异可分为 11 个亚家族 (C-I~C-XI)。TRIM46 属于 C-I 亚家族, C-I 亚家族包括 6 个成员: MID 1 (TRIM 18)、MID 2 (TRIM 1)、TRIM9, TNF (TRIM67)、TRIM36 (HAPRIN) 和 TRIF (TRIM46)。表 1 总结比较了这些基因的功能及相关疾病。C-I 亚家族每个基因不仅含有一个 RBCC 结构域, 包括两个 B-boxes, 还包括 C 末端的 COS box, Fibronectin Type III motif 和 SPRY/B30.2 样结构域。这些基因又可以分为 3 组: MID1 和 MID2 同源性高达 76%, 但是和其他成员同源性低于 25%; TRIM9 与 TNF 最为相似, 同源性高达 65%; 而 HAPRIN (TRIM36) 与 TRIF (TRIM46) 最为接近, 同源性高达 43%。

2 TRIM46 基因概述

2.1 TRIM46 蛋白结构和功能

TRIM46 基因位于人染色体 1q21, 又命名为 GENEY, 编码的蛋白含有一个 N 末端的 RING finger 结构域、两个 B-box motif、一个 coiled-coil region、一个 COS box、一个 FN3 和羧基端的一个 B30.2 结构

域^[14]。TRIM46 蛋白是一个新发现的三重基序 (tripartite motif, TRIM) 家族蛋白。TRIM46 蛋白含有 759 个氨基酸, 分子量约为 83×10^3 。TRIM46 含有 RING 指结构域 (RING-finger domain), 因而可能具备 E3 泛素-蛋白连接酶功能。从四级结构上预测, TRIM46 可以与 TUBB3 蛋白以及 TUBA4A 蛋白发生相互作用。大多数 TRIM 蛋白从 N 端到 C 端的顺序依次是 RING 锌指结构, 一个或两个 B-box 结构和一个卷曲螺旋结构域 (coiled-coil, CC), 又被称为 RBCC 结构域。如图 1 所示, TRIM46 含有 RBCC 结构, 在转染的 COS-1 细胞上, 可与微管结构共定位。1-166 蛋白区域决定了其在神经元近端轴突的定位, 411-429 蛋白区域决定了其与微管结合和共定位。

2.2 TRIM46 的表达

人类蛋白质图谱数据库 (human protein atlas, HPA) 中 RNA-seq 数据显示, TRIM46 蛋白在肾上腺、阑尾、脑、十二指肠、胆囊、淋巴结、脾、胃和睾丸等组织中广泛表达, 其中脑和男性生殖系统附睾中表达最高。TRIM46 在各个脑区均有表达, 其中脑皮层、小脑和基底核中表达丰富, 海马和杏仁核中等水平表达, 丘脑表达相对较少。TRIM46 在上皮细胞、内分泌细胞、神经细胞、胶质细胞、生殖细胞、血管细胞、肌肉细胞、间质细胞和血液或免疫细胞等多种类型细胞中表达, 其中神经细胞、生殖细胞和单核细胞表达最多。在各种细胞系中, 人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 中 TRIM46 的表达最高。目前已经有实验验证报道的, 是 TRIM46 在神经元的轴突起始段 (axon initial segment, AIS) 特异表达^[1,5]。

3 TRIM46 功能与相关疾病

3.1 TRIM46 与肿瘤

迄今, TRIM46 与肿瘤相关研究较少。从基因位置上看, 人和小鼠的 TRIM46 基因均坐落于肿瘤靶点基因 MUC1 的下游, 在人类 1 号染色体和小鼠 3 号染色体中, 两个基因作为同一个基因簇的一部分。2015 年国外的报道发现了在卵巢恶性肿瘤标本和细胞中特征性表达 MUC1-TRIM46-KRTCAP2 的嵌合 RNA^[30], 而在非肿瘤卵巢组织中检测不到该嵌合 RNA。此外, 胃癌的基因组关联分析中显示 MUC1/TRIM46 的 SNP 位点 rs2070803 与患者的生存预后密切相关^[31]。功能研究方面, 2016 年 Zhang 等^[2]报道了 TRIM46 是小鼠 mir-1894-3p 的靶基因, 敲低 TRIM46 表达可抑制乳腺癌细胞的增殖和迁

移。随后 2017 年又有国内研究报道^[32], TRIM46 通过抑制 SH2 结构域酪氨酸磷酸酶 1 (Src homology 2 (SH2)-containing tyrosine phosphatase 1, SHP1) 表达, 促进 HCT116 结直肠癌细胞的增殖和侵袭。2019 年的研究将 FAM72B、GNE 和 TRIM46 3 基因视为前列腺癌病人的预后基因表达分类器^[33]。由

于 TRIM46 与 TRIM36 序列高度相似, 后者参与了细胞膜间的黏附^[34], 提示 TRIM46 也可能通过与细胞外基质互作, 促进肿瘤细胞的增殖和迁移。最新的研究揭示了 TRIM46 通过促进 PPAR α 的泛素化激活 NF- κ B 信号通路参与骨肉瘤细胞存活和凋亡抑制的新机制^[35]。

表 1 TRIM C-I 亚家族成员基因功能及相关疾病的比较
Table 1 Gene function and related disorders of TRIM C-I subfamily members

基因 Genes	别名 Aliases	功能 Function	相关疾病 Related disorder	参考文献 References
TRIM46	TRIFIC, GeneY	轴突中的物质运输; 轴突特化; 神经元极性建立和神经元迁移。 Efficient cargo delivery and trafficking in axons, proper axon specification, the establishment of neuronal polarity and proper neuronal migration.	尚无报道 Not yet reported	[1, 4-9]
TRIM1	MID2	与微管稳定性相关。 May play a role in microtubule stabilization.	精神发育迟滞, X 连锁 101 Mental retardation, X-linked 101 (MRX101)	[10-14]
TRIM9	RNF91	E3 泛素蛋白连接酶; 可能在神经退行性疾病中与各种异常内涵体的降解和形成相关。通过 SNAP25 参与 SNARE 复合体的形成调节突触小泡的胞外分泌。 E3 ubiquitin-protein ligase. May play a role in regulation of neuronal functions and may also participate in the formation or breakdown of abnormal inclusions in neurodegenerative disorders. May act as a regulator of synaptic vesicle exocytosis by controlling the availability of SNAP25 for the SNARE complex formation.	痴呆 Dementia	[15-19]
TRIM18	MID1	靶向 IGBP1 具有 E3 泛素蛋白连接酶活性, 促进单泛素化, 导致 PP2A 蛋白磷酸酶的催化亚单位去保护和下游的多泛素化降解。转录调节因子, 和微管相关影响微管动态。 Has E3 ubiquitin ligase activity towards IGBP1, promoting its monoubiquitylation, which results in deprotection of the catalytic subunit of protein phosphatase PP2A, and its subsequent degradation by polyubiquitination. Midline 1, transcriptional regulator, is associated with microtubules and influences microtubule dynamics.	Opitz-GBBB 综合征 Opitz GBBB syndrome	[11, 20-23]
TRIM36	RNF98	E3 泛素蛋白连接酶活性介导靶蛋白的泛素化和蛋白降解。参与染色体分离和细胞周期调控。也可能参与顶体反应和受精。 E3 ubiquitin-protein ligase TRIM36 mediates ubiquitination and proteasomal degradation of substrate proteins. Involved in chromosome segregation and cell cycle regulation. May play a role in the acrosome reaction and fertilization.	无脑症 Anencephaly (ANPH)	[15, 16, 24-26]
TRIM67	TNL	无 None	特殊语言障碍, 早产胎膜早破。 Specific language impairment, premature rupture of the membranes.	[14, 19, 27-29]

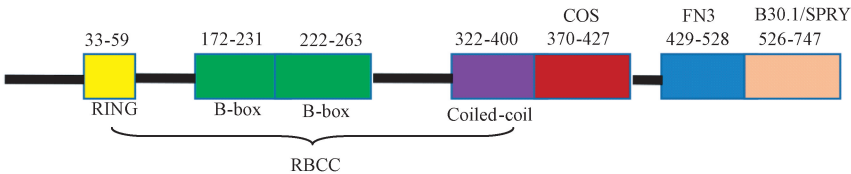


图 1 TRIM46 蛋白结构示意图

Figure 1 Schematic representation of overall domain architecture of human TRIM46 protein

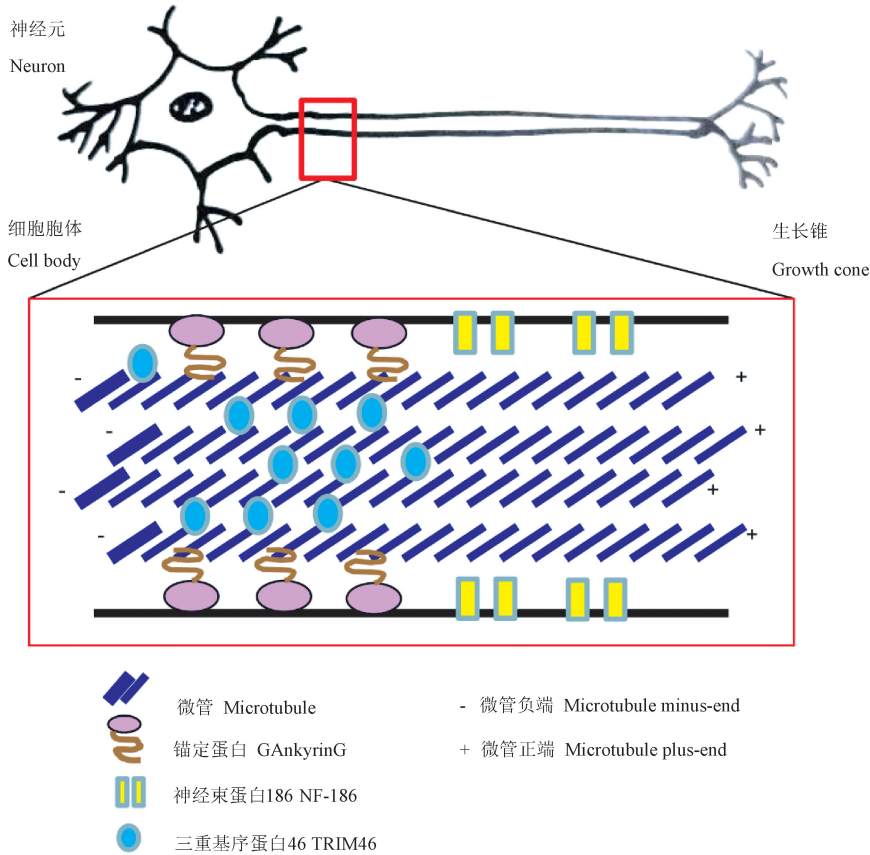
3.2 TRIM46 与神经元极化

轴突始段(axon initial segment, AIS)在神经元极性形成、动作电位引发、以及脑损伤和脑疾病中起重要作用。研究证实,TRIM46 特异定位于近端轴突,在 AIS 结构维持以及神经元极性的生成/维持中发挥了重要功能^[1,4-9]。TRIM46 可诱导平行微管束化^[4],平行维管束通过跨桥连接而成,决定了神经元极化的方向^[1,4]。同时这些维管束对于神经元轴突内的有效运输也非常重要。TRIM46 部分敲低,导致微管运输增加,微管在远端轴突异常积累^[9]。但是,目前关于 TRIM46 蛋白在神经组织中参与神经元极化过程的机制尚不明确,研究很少,目前已知的是 TRIM46 组织轴突起始段的微管束

化,决定极化的方向,可能是通过 KIF3/KAP3/TRIM46 转运调节 MARK2 信号对轴突起始段进行时空组织构建^[6]。如图 2 所示,TRIM46 与 AIS 其它蛋白成分 480AnkG 和 NF-186 等协同作用,参与轴突形成和神经元极化。

3.3 TRIM46 与痛风、炎症

TRIM 家族与先天免疫相关^[36],TRIM46 也同样可能在免疫类疾病的调节方面扮演重要角色。基因组关联分析显示,TRIM46 的单核苷酸多态性(SNP)与血清中尿酸浓度相关^[37]。高尿酸血症与一种复杂的关节炎症痛风相关。一项国内的研究显示,TRIM46 的两个 SNP 位点 rs4971101 和 rs2070803 与痛风的敏感性密切相关^[38],提示了痛



注:480AnkG 通过 EBs 蛋白招募微管蛋白到质膜上。480AnkG 诱导微管成束,有利于 TRIM46 结合于微管栅栏,二者结合促进微管定向成束化,形成稳定的平行微管。TRIM46 结合微管还可引导 NF-186 运输到近端轴突,480AnkG 则控制 NF-186 在 AIS 的滞留。

图 2 TRIM46 参与近端轴突的微管组织

Note. 480AnkG recruited Tubulin into the plasma membrane via EBs protein. 480AnkG induced microtubule bundle, which was favorable for TRIM46 binding to microtubule lattice, and the binding promoted microtubule fascicles and stable parallel microtubule bundles formation. Microtubule-associated protein TRIM46 also guide Neurofascin-186 trafficking to the proximal axon and 480AnkG controls the retention of NF-186 in AIS.

Figure 2 TRIM46 participates in microtubule organization in the proximal axons

风的遗传因素,未来通过基因修饰动物构建也可解决痛风模型困难问题^[39]。艰难梭菌 B (*Clostridium difficile* toxin B) 诱发肠道炎症导致腹泻,严重可以致死。最新研究发现,TRIM46 可作为一个新的免疫调节因子,调控艰难梭菌毒素 B (TcdB) 诱导的慢性炎症^[3]。具体机制是 TRIM46 参与 DUSP1 泛素化,TRIM46 敲低表达抑制 TcdB 诱导的 MAPKs 与 NF- κ B 信号激活和炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的产生,反之,TRIM46 过表达则促进炎症。

3.4 TRIM46 与副肿瘤综合症

副肿瘤综合症 (paraneoplastic neurological syndromes, PNS), 是一种与肿瘤产物相关的异常的免疫反应,可诱发神经、消化、内分泌和造血等多系统病变和相应的临床症状出现。PNS 病人血清或者脑脊液会存在各种抗神经元抗体,而这些抗体的检测是 PNS 诊断和寻找潜在肿瘤的有用工具。最近研究报道发现,TRIM46 抗体可在多种神经综合征中检测到,且与小细胞肺癌 (small-cell lung carcinoma, SCLC) 相关^[40]。TRIM46 特异定位于 AIS,而其他 AIS 成分蛋白抗体在 PNS 及其他神经疾病中已有报道。比如 AIS 另一成分蛋白 NF186 抗体可在外周神经病变中检测到。

4 研究展望

TRIM 家族蛋白具有 3 种类型的结构域: 锌指结构 (RING finger)、B-box 和卷曲螺旋 (coiled coil)。B-box 是引起炎症反应的功能结构域, RBCC 结构域决定了与微管细胞骨架的结合。CC 结构域决定了蛋白自身的相互作用和同源二聚体的形成。TRIM 蛋白还作为 E3 连接酶参与泛素化过程, 转移泛素到特定的靶点上。正是由于结构的多样性, 决定了其功能的多样性。

TRIM46 与家族其他成员类似, 与细胞骨架相关参与微管组装调控, 也参与蛋白的泛素化, 推测其与神经系统疾病或者精神类疾病有着密不可分的关系。同时, TRIM46 目前的研究大多采用 siRNA 敲低其表达, 离体条件下研究其功能缺损导致的表型变化。尚缺乏基因敲除动物或者转基因过表达动物模型, 以及利用动物模型开展的功能获得或者功能丢失的条件下的活体表型研究。因此, TRIM46 未来的研究可能会聚焦 3 大方向: 神经系统疾病、免疫系统疾病以及肿瘤领域也将涌现出更多关于 TRIM46 作为肿瘤标记物或者预后标记物的研究。从技术手段上讲, 利用

新的基因编辑技术创建 TRIM46 过表达或者敲除动物模型便于更好开展 TRIM46 新功能研究, 以及与疾病相关的分子机制研究。

参考文献:

- [1] Van Beuningen SFB, Will L, Harterink M, et al. TRIM46 controls neuronal polarity and axon specification by driving the formation of parallel microtubule arrays [J]. *Neuron*, 2015, 88(6): 1208–1226.
- [2] Zhang L, Li X, Dong W, et al. Mmu-miR-1894-3p inhibits cell proliferation and migration of breast cancer cells by targeting Trim46 [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 609.
- [3] Li Y, Xu S, Xu Q, et al. *Clostridium difficile* toxin B induces colonic inflammation through the TRIM46/DUSP1/MAPKs and NF-kappaB signalling pathway [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1): 452–462.
- [4] Harterink M, Vocking K, Pan X, et al. TRIM46 organizes microtubule fasciculation in the axon initial segment [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(25): 4864–4873.
- [5] Curcio M, Bradke F. Microtubule organization in the axon: TRIM46 determines the orientation [J]. *Neuron*, 2015, 88(6): 1072–1074.
- [6] Ichinose S, Ogawa T, Jiang X, et al. The spatiotemporal construction of the axon initial segment via KIF3/KAP3/TRIM46 transport under MARK2 signaling [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(9): 2413–2426.
- [7] Fréal A, Rai D, Tas RP, et al. Feedback-driven assembly of the axon initial segment [J]. *Neuron*, 2019, 104(2): 305–321.
- [8] Hamdan H, Lim BC, Torii T, et al. Mapping axon initial segment structure and function by multiplexed proximity biotinylation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 100.
- [9] Rao AN, Patil A, Black MM, et al. Cytoplasmic dynein transports axonal microtubules in a polarity-sorting manner [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(11): 2210–2219.
- [10] Buchner G, Montini E, Andolfi G, et al. MID2, a homologue of the Opitz syndrome gene MID1: similarities in subcellular localization and differences in expression during development [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(8): 1397–407.
- [11] Short KM, Hopwood B, Yi Z, et al. MID1 and MID2 homo- and heterodimerise to tether the rapamycin-sensitive PP2A regulatory subunit, alpha 4, to microtubules: implications for the clinical variability of X-linked Opitz GBBB syndrome and other developmental disorders [J]. *BMC Cell Biol*, 2002, 3: 1.
- [12] Perry J, Short KM, Romer JT, et al. FXY2/MID2, a gene related to the X-linked Opitz syndrome gene FXY/MID1, maps to Xq22 and encodes a FNIII domain-containing protein that associates with microtubules [J]. *Genomics*, 1999, 62(3): 385–394.
- [13] Geetha TS, Michealraj KA, Kabra M, et al. Targeted deep resequencing identifies MID2 mutation for X-linked intellectual disability with varied disease severity in a large kindred from

- India [J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(1): 41–44.
- [14] Short KM, Cox TC. Subclassification of the RBCC/TRIM superfamily reveals a novel motif necessary for microtubule binding [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(13): 8970–8980.
- [15] Reymond A, Meroni G, Fantozzi A, et al. The tripartite motif family identifies cell compartments [J]. *EMBO J*, 2001, 20(9): 2140–2151.
- [16] Rose JE, Behm FM, Drgon T, et al. Personalized smoking cessation: interactions between nicotine dose, dependence and quit-success genotype score [J]. *Mol Med*, 2010, 16(7–8): 247–253.
- [17] 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): 210–218.
- [18] Gerhard DS, Wagner L, Feingold EA, et al. The status, quality, and expansion of the NIH full-length cDNA project: the Mammalian Gene Collection (MGC) [J]. *Genome Res*, 2004, 14(10B): 2121–2127.
- [19] Ota T, Suzuki Y, Nishikawa T, et al. Complete sequencing and characterization of 21,243 full-length human cDNAs [J]. *Nat Genet*, 2004, 36(1): 40–45.
- [20] Massiah MA, Simmons BN, Short KM, et al. Solution structure of the RBCC/TRIM B-box1 domain of human MID1: B-box with a RING [J]. *J Mol Biol*, 2006, 358(2): 532–545.
- [21] Quaderi NA, Schweiger S, Gaudenz K, et al. Opitz G/BBB syndrome, a defect of midline development, is due to mutations in a new RING finger gene on Xp22 [J]. *Nat Genet*, 1997, 17(3): 285–291.
- [22] Trockenbacher A, Suckow V, Foerster J, et al. MID1, mutated in Opitz syndrome, encodes an ubiquitin ligase that targets phosphatase 2A for degradation [J]. *Nat Genet*, 2001, 29(3): 287–294.
- [23] Cainarca S, Messali S, Ballabio A, et al. Functional characterization of the Opitz syndrome gene product (midin): evidence for homodimerization and association with microtubules throughout the cell cycle [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(8): 1387–1396.
- [24] Balint I, Müller A, Nagy A, et al. Cloning and characterisation of the RBCC728/TRIM36 zinc-binding protein from the tumor suppressor gene region at chromosome 5q22.3 [J]. *Gene*, 2004, 332: 45–50.
- [25] Singh N, Kumble Bhat V, Tiwari A, et al. A homozygous mutation in TRIM36 causes autosomal recessive anencephaly in an Indian family [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(6): 1104–1114.
- [26] Kitamura K, Nishimura H, Nishimune Y, et al. Identification of human HAPRIN potentially involved in the acrosome reaction [J]. *J Androl*, 2005, 26(4): 511–518.
- [27] Gregory SG, Barlow KF, McLay KE, et al. The DNA sequence and biological annotation of human chromosome 1 [J]. *Nature*, 2006, 441(7091): 315–321.
- [28] Boyer NP, Monkiewicz C, Menon S, et al. Mammalian TRIM67 functions in brain development and behavior [J]. *eNeuro*, 2018, 5(3): 186.
- [29] Comuzzie AG, Cole SA, Laston SL, et al. Novel genetic loci identified for the pathophysiology of childhood obesity in the Hispanic population [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51954.
- [30] Kannan K, Kordestani GK, Galagoda A, et al. Aberrant MUC1-TRIM46-KRTCAP2 chimeric RNAs in high-grade serous ovarian carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2015, 7(4): 2083–2093.
- [31] Sung H, Hu N, Yang HH, et al. Association of high-evidence gastric cancer susceptibility loci and somatic gene expression levels with survival [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(11): 1119–1128.
- [32] 梁倩, 房静远, 洪洁. 泛素连接酶 TRIM46 促进人结直肠癌细胞增殖和侵袭 [J]. *肿瘤*, 2017, 37(4): 334–339.
- [33] Cheng B, He Q, Cheng Y, et al. A three-gene classifier associated with MicroRNA-mediated regulation predicts prostate cancer recurrence after radical prostatectomy [J]. *Front Genet*, 2020, 10: 1402.
- [34] Yoshigai E, Kawamura S, Kuhara S, et al. Trim36/Haprin plays a critical role in the arrangement of somites during *Xenopus* embryogenesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(3): 428–432.
- [35] Jiang W, Cai X, Xu T, et al. Tripartite motif-containing 46 promotes viability and inhibits apoptosis of osteosarcoma cells by activating NF- κ B signaling through ubiquitination of PPAR [J]. *Oncol Res*, 2020, 28(4): 409–421.
- [36] McNab FW, Rajsbaum R, Stoye JP, et al. Tripartite-motif proteins and innate immune regulation [J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(1): 46–56.
- [37] Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, et al. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(2): 145–154.
- [38] Dong Z, Zhou J, Jiang S, et al. Effects of multiple genetic loci on the pathogenesis from serum urate to gout [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43614.
- [39] 金沈锐, 秦旭华. 痛风及高尿酸血症动物模型的研究现状和评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2005, 13(1): 55–58.
- [40] van Coevorden-Hameete MH, van Beuningen SFB, Perrenoud M, et al. Antibodies to TRIM46 are associated with paraneoplastic neurological syndromes [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(9): 680–686.

[收稿日期] 2021-03-19