

## РАЗНОНАПРАВЛЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА *TRIM* В ОТВЕТЕ ВРОЖДЕННОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

### Обзор

© 2024 В.В. Ненашева, Е.А. Степаненко\*, В.З. Тарантул

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»,  
123182 Москва, Россия; электронная почта: [katishsha@mail.ru](mailto:katishsha@mail.ru)

Поступила в редакцию 01.03.2024

После доработки 30.04.2024

Принята к публикации 08.06.2024

Мультигенное семейство *TRIM* является важным компонентом врожденной иммунной системы. Долгое время считалось, что основная функция генов этого семейства заключается в антивирусной защите организма хозяина. Менее изученным оставался вопрос об их участии в ответе иммунной системы на бактериальную инвазию. Настоящий обзор представляет собой первый комплексный анализ механизмов действия генов семейства *TRIM* в ответе на бактериальные инфекции, который расширяет существующие представления о роли *TRIM* в работе врожденной иммунной системы. При инфицировании разными видами бактерий отдельные белки *TRIM* регулируют в клетках воспалительный, интерфероновый и другие ответы иммунной системы, влияют на процессы аутофагии и апоптоза. Механизмы работы белков *TRIM* в ответе на бактериальную инфекцию, как и при вирусной инфекции, часто включают одно из основных свойств этих белков – убиквитинирование, а также различные белок-белковые взаимодействия как с бактериальными белками, так и с белками клеток хозяина. При этом, наряду с антибактериальным действием, некоторые белки *TRIM*, наоборот, могут способствовать развитию инфекции. При общей схожести механизмов, используемых разными членами семейства *TRIM* в ответ на вирусные и бактериальные инфекции, конечный результат действия этих белков иногда существенно различается. Новые данные по влиянию белков *TRIM* на бактериальные инфекции вносят важный вклад в более детальное понимание функционирования врожденной иммунной системы животных и человека при взаимодействии с патогенами. Эти данные могут быть также использованы для поиска новых мишеней для антибактериальной защиты.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гены *TRIM*, бактерии, врожденный иммунитет.

**DOI:** 10.31857/S0320972524070076 **EDN:** WNDPJG

### ВВЕДЕНИЕ

Врожденная иммунная система млекопитающих защищает организм от заболеваний бактериальной, вирусной или грибковой природы путем узнавания и удаления патогенов при помощи множества различных молекулярных процессов. Первым этапом в активации этой системы явля-

ется взаимодействие рецепторов распознавания паттерна (PRR) (толл-подобные рецепторы (TLR), лектины С-типа, NOD-подобные рецепторы (NLR), RIG-I-подобные рецепторы и AIM2-подобные рецепторы) с консервативными структурами патогенов – патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) (липиды, белки и нуклеиновые кислоты). PAMP обычно имеют уникальные

Принятые сокращения: ISG – интерферон-стимулируемый ген; LPS – липополисахарид; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; NLR – NOD-подобные рецепторы; NLRP3 – NOD-подобный рецепторный белок 3; PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; PRR – рецепторы распознавания паттерна; SUMO – малый убиквитин-подобный белок-модификатор; TLR – толл-подобные рецепторы; TRIM – трехчастный мотив.

\* Адресат для корреспонденции.



Рис. 1. Основные функции генов семейства *TRIM* в клетке

молекулярные или субмолекулярные характеристики, отсутствующие в клетках хозяина, благодаря чему иммунные клетки распознают их при помощи PRR [1, 2]. Взаимодействие PRR с патогеном инициирует различные иммунные ответы, в том числе продукцию цитокинов и инициацию провоспалительной и адаптивной иммунных реакций, а также высвобождение интерферонов (IFN), которые индуцируют экспрессию сотен интерферон-стимулируемых генов (*ISG*) [3], необходимых для подавления инфекции.

Хотя на сегодняшний день основные компоненты врожденного иммунитета достаточно хорошо изучены, очевидно, что имеет место гораздо более сложная схема взаимодействия многочисленных факторов, регулирующих сигнальные пути врожденной иммунной системы и экспрессию генов при воздействии разных патогенов. В частности, многие *ISG*, к которым относятся и большинство генов семейства трехчастных мотивов (*TRIM*), играют важную роль в передаче сигнала от рецепторов врожденного иммунитета в клетке к транскрипционным факторам (в частности, NF- $\kappa$ B, AP-1, IRF3, IRF7 и др.), запускающим ответ врожденной иммунной системы на патогены [4].

Семейство генов *TRIM* кодирует свыше 80 различных белков, объединенных консервативной структурой, состоящей из трех доменов: RING, B-box и CC, которые вместе образуют мотив RBCC, находящийся на N-конце. Домен RING является цинк-связывающим и обеспечивает E3-убиквитинлигазную активность, а также способен катализировать прямой перенос SUMO (малый убиквитин-подобный белок-модификатор) и ISG15 на специфические белковые субстраты. Домены типа B-box, как и RING, тоже являются цинк-связывающими и могут проявлять E3-убиквитинлигазную

активность [5]. Однако основная предполагаемая роль доменов B-box – участие в создании необходимой структуры белка при димеризации и олигомеризации мономеров белков *TRIM* совместно с доменом CC, а также при осуществлении *TRIM* E3-убиквитинлигазной реакции [6]. C-Концевой регион белков *TRIM* может содержать один или несколько типичных мотивов, в зависимости от представленности которых семейство белков *TRIM* было разделено на 11 подгрупп (C1–C11) [7]. Различные C-концевые мотивы определяют вариативность свойств, которые проявляют белки семейства *TRIM* [7–10]. В настоящее время установлено, что белки семейства *TRIM* принимают участие во множестве биологических процессов в клетках (рис. 1), и нарушения в их работе могут приводить к развитию различных патологий [7, 9, 11, 12].

Впервые белки *TRIM* привлекли к себе внимание исследователей в качестве важных участников противовирусной защиты организма [13–17]. Было показано, что некоторые из этих белков могут напрямую взаимодействовать с компонентами вирусов и подавлять их размножение. Кроме того, белки этого семейства способны опосредованно регулировать сигнальные пути врожденного иммунитета в ответ на вирусную инфекцию [18]. Однако роль белков *TRIM* в ответе иммунной системы на различные бактериальные инфекции долгое время оставалась малоизученной. Только недавно стали появляться данные об изменении экспрессии множества генов *TRIM* при различных бактериальных инфекциях [19, 20], что предполагает их вовлеченность в ответ иммунной системы на эти патогены. Так, Chen et al. [19] показали, что у пациентов с туберкулезом, инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, из 72 проанализированных генов семейства *TRIM* экспрессия 20 генов

была подавлена по сравнению со здоровыми пациентами. Сходные результаты были получены и на макрофагах, инфицированных *Mycobacterium smegmatis* [19]. Stepanenko et al. [20] показали, что после инфекции такими бактериями, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Chlamydia* spp., большинство из 75 проанализированных генов TRIM активировались в клетках A549 и в легких мышей и подавлялись в линиях U937 и PC3 человека и лимфатических узлах мышей. Это свидетельствует в пользу того, что множество генов семейства TRIM вовлечены в реакцию врожденного иммунитета на различные бактериальные инфекции. В данном обзоре мы анализируем разнообразные механизмы участия мультигенного семейства TRIM в регуляции сигнальных путей врожденного иммунитета при бактериальных инфекциях и проводим их сравнение с механизмами, работающими при антивирусном ответе. Особенности функционирования генов TRIM в ходе иммунного ответа на бактериальные инвазии обобщены в конце обзора.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
ДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА TRIM  
В ОТВЕТ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

В табл. 1 обобщены имеющиеся к началу 2024 года данные, указывающие на вовлеченность почти двух десятков членов семейства TRIM в иммунные ответы на различные типы бактериальных инфекций и на воздействие липополисахаридов (LPS), которые имитируют взаимодействие с грамотрицательными (G-) бактериями. В процессе эволюции иммунной системы млекопитающих были выработаны различные

механизмы, призванные препятствовать развитию микробной инфекции и регулировать воспалительные ответы. Бактерии, со своей стороны, также используют множество различных механизмов, чтобы обеспечить свое выживание, модулируя ключевые сигнальные пути хозяина и влияя на посттрансляционные модификации ключевых белков, чтобы ослабить врожденный иммунный ответ хозяина [21]. Такое «перетягивание каната» [22] проявляется в том, что в процессе эволюции у бактерий появилось различное эффективное молекулярное «оружие» для борьбы с врожденным иммунитетом, в частности, обширный набор эффекторов вирулентности, используемых для подавления иммунитета хозяина путем захвата процесса убиквитинирования хозяина, в котором участвуют белки TRIM [23].

Подавляющее большинство белков TRIM действуют как E3-убиквитинлигазы и катализируют прямой перенос убиквитина, а также SUMO и ISG15 на специфические белковые субстраты [24]. Убиквитинирование представляет собой посттрансляционный процесс ковалентного присоединения молекулы убиквитина, состоящей из 76 аминокислот, к белкам-субстратам [25, 26]. Процесс сумоилирования заключается в присоединении небольшого белка убиквитин-подобного модификатора SUMO [27]. Наконец, ISGилирование представляет собой конъюгацию белка ISG15 с белком-мишенью [28].

Некоторые белки TRIM (7, 8, 29, 38, 56, 65) применяют убиквитинирование и сумоилирование белков-мишеней при ответе на различные бактериальные инфекции (см. табл. 1). Использование ISGилирования белками TRIM в ответе на бактериальную инфекцию к настоящему моменту не было обнаружено.

**Таблица 1.** Молекулярные механизмы действия белков семейства TRIM в ответ на бактериальные инфекции

| TRIM  | Бактерии/LPS                                        | Механизм действия                                                                                                                                                |
|-------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TRIM7 | LPS                                                 | повышает продукцию TNFα, IL-6 и IFN-β в макрофагах [37]                                                                                                          |
|       | <i>Listeria monocytogenes</i>                       | положительно регулирует накопление аутофагосом, способствуя K63-убиквитинированию ATG7 и подавлению инфекции [71]                                                |
| TRIM8 | LPS; <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium | подавляет TLR3/4-опосредованный врожденный иммунный ответ и воспалительный ответ (TNFα, IL-6, Rantes и IFN-β), осуществляя K6- и K33-убиквитинирование TRIF [30] |
|       | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | способствует K63-убиквитинированию TAK1, что приводит к активации NF-κB, выработке провоспалительных цитокинов и усилению инфекции у мышей [32]                  |
|       | LPS                                                 | усиливает LPS-индуцированное воспаление (TNFα, IL-6, IL-1β) посредством активации NF-κB в эпителиальных клетках легких [31]                                      |
|       | <i>P. aeruginosa</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> | экспрессия гена в легких инфицированных мышей и в человеческих промоноцитах U-937 повышается при инфекциях [20]                                                  |

Таблица 1 (продолжение)

| TRIM   | Бактерии/LPS                                                                           | Механизм действия                                                                                                                                                                                                                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TRIM14 | <i>L. monocytogenes</i>                                                                | ингибирует инфекцию при помощи нетранскрипционного механизма, вероятнее всего, прямым взаимодействием с патогеном [83]                                                                                                             |
|        | <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                                                      | взаимодействует с cGAS и TBK1, способствуя активации STAT3, ограничению сигналинга IFNAR и подавлению интерферонового ответа [61]                                                                                                  |
| TRIM16 | <i>M. tuberculosis</i>                                                                 | взаимодействует с Галектином 3 и ключевыми регуляторами аутофагии ULK1 и Beclin 1, что приводит к активации селективной аутофагии и защите клеток от инфекции [73]                                                                 |
| TRIM20 | <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>                                                     | бактериальный фактор вирулентности YopE активирует инфламмосомы с TRIM20/пирин, что приводит к снижению титра бактерии [41]                                                                                                        |
|        | <i>Yersinia pestis</i>                                                                 | бактериальный фактор вирулентности YopM взаимодействует с TRIM20, что приводит к ингибированию работы инфламмосом и усилению вирулентности бактерии [41]                                                                           |
|        | <i>Clostridium difficile</i>                                                           | при инфекции активируются инфламмосомы с TRIM20 и секреция макрофагами IL-1 $\beta$ и IL-18 [40]                                                                                                                                   |
|        | <i>Francisella novicida</i>                                                            | стимулирует AIM2-опосредованную передачу сигналов воспаления и гибель инфицированных клеток [81]                                                                                                                                   |
| TRIM21 | <i>S. enterica</i> serovar Typhimurium                                                 | способствует внутриклеточной нейтрализации бактерий, покрытых антителами (ADIN) [75]; накопление TRIM21 в лизосомах при инфекции приводит к усилению гибели инфицированных макрофагов [74]                                         |
| TRIM22 | <i>M. tuberculosis</i>                                                                 | подавляет инфекцию, усиливая аутофагию через сигнальный путь NF- $\kappa$ B/Beclin 1 [76]                                                                                                                                          |
| TRIM25 | <i>M. tuberculosis</i>                                                                 | способствует выживанию микобактерий в клетках, усиливая p38 и подавляя NF- $\kappa$ B сигнальные пути продукции воспалительных цитокинов [52]                                                                                      |
| TRIM27 | <i>M. tuberculosis</i><br><i>Mycobacterium bovis</i><br><i>Mycobacterium smegmatis</i> | стимулирует апоптоз в макрофагах [49]; снижает выживаемость микобактерий за счет усиления воспалительного ответа, активируя сигнальный путь JNK/p38 и подавляя активацию NF- $\kappa$ B [49]                                       |
|        | LPS                                                                                    | снижает апоптоз и ингибирует активность сигнального пути TLR4/NF- $\kappa$ B в легочных фибробластах [36]                                                                                                                          |
| TRIM28 | <i>Helicobacter pylori</i>                                                             | регулирует фосфорилирование TAK1, IkB-киназ, IKK $\alpha$ /IKK $\beta$ и MAP-киназ, активность NF- $\kappa$ B и экспрессию IL-8 в зараженных эпителиальных клетках [35]                                                            |
|        | LPS                                                                                    | сумоилирует NLRP3, защищая его от протеасомной деградации, и активирует инфламмосомы [45]                                                                                                                                          |
| TRIM29 | LPS;<br><i>Haemophilus influenzae</i>                                                  | способствует разрушению NEMO через K48-убиквитинирование, что приводит к ингибированию экспрессии IFN-I и провоспалительных цитокинов [63]                                                                                         |
| TRIM31 | LPS;<br><i>Shigella flexneri</i>                                                       | индуцирует ATG5/7-независимое образование аутолизосом в эпителиальных клетках; напрямую взаимодействует с фосфатидилэтаноламином с последующей стимуляцией образования аутолизосом и удаления патогена из клеток кишечника [72]    |
|        | <i>H. pylori</i>                                                                       | негативно регулирует активацию инфламмосом NLRP3 и секрецию IL-1 $\beta$ , подавляя накопление поврежденных митохондрий и активных форм кислорода, а также ускоряя аутофагию и поддерживая лизосомальную функцию при инфекции [46] |

Таблица 1 (окончание)

| TRIM   | Бактерии/LPS                                   | Механизм действия                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TRIM32 | LPS;<br><i>S. enterica</i> serovar Typhimurium | направляет TRIF для TAX1BP1-опосредованной селективной аутофагии, таким образом негативно регулируя иммунный ответ TLR3/4 и транскрипцию воспалительных генов, защищая от инфекции <i>S. enterica</i> и воздействия LPS [78]                                                                    |
|        | <i>M. tuberculosis</i>                         | способствует разрушению патогена посредством аутофагии [79]                                                                                                                                                                                                                                     |
|        | <i>L. monocytogenes</i>                        | снижает рекрутирование клеток врожденного иммунитета и их способность уничтожать бактерии за счет снижения продукции iNOS и секреции хемокинов [51]                                                                                                                                             |
|        | <i>Streptococcus suis</i>                      | способствует выживанию бактерий в крови, вызывая более высокий уровень бактериемии и чрезмерный провоспалительный иммунный ответ [50]                                                                                                                                                           |
| TRIM38 | LPS;<br><i>S. enterica</i> serovar Typhimurium | негативно влияет на TLR3/4-опосредуемые интерфероновый (I типа) и воспалительный (TNF $\alpha$ и IL-1 $\beta$ ) ответы; способствует K48-полиубиквитинированию TRIF с последующей протеасомной деградацией [33]                                                                                 |
| TRIM56 | <i>S. enterica</i> serovar Typhimurium         | бактериальный эффектор SopA усиливает убиквитинирование TRIM56, активируя способность этого белка стимулировать экспрессию IFN- $\beta$ через RIG-I и MDA5 рецепторы [62]; бактериальный эффектор SopA при взаимодействии убиквитинирует TRIM56 и способствует его протеасомной деградации [85] |
| TRIM60 | LPS;<br><i>L. monocytogenes</i>                | способствует развитию инфекции, подавляя образование и активацию TAK1-сигналом, вызываемую сумоилированием TAB2 и последующей активацией митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) и NF- $\kappa$ B [34]                                                                                         |
| TRIM65 | <i>S. enterica</i> serovar Typhimurium         | бактериальный эффектор SopA усиливает убиквитинирование TRIM65, активируя способность этого белка стимулировать экспрессию IFN- $\beta$ через MDA5 [62]; бактериальный эффектор SopA убиквитинирует TRIM65 и способствует его протеасомной деградации [85]                                      |
|        | LPS                                            | с помощью K48-убиквитинирования и деградации VCAM-1 подавляет воспаление в легких [47]; экспрессия гена подавляется путем активации сигнального пути MAPK [48]                                                                                                                                  |
| TRIM72 | <i>P. aeruginosa</i>                           | в мышинных альвеолярных макрофагах ингибирует фагоцитоз, управляемый рецептором комплемента CRIg; гиперэкспрессия гена способствует развитию инфекции, усиливая активацию NF- $\kappa$ B [53]                                                                                                   |

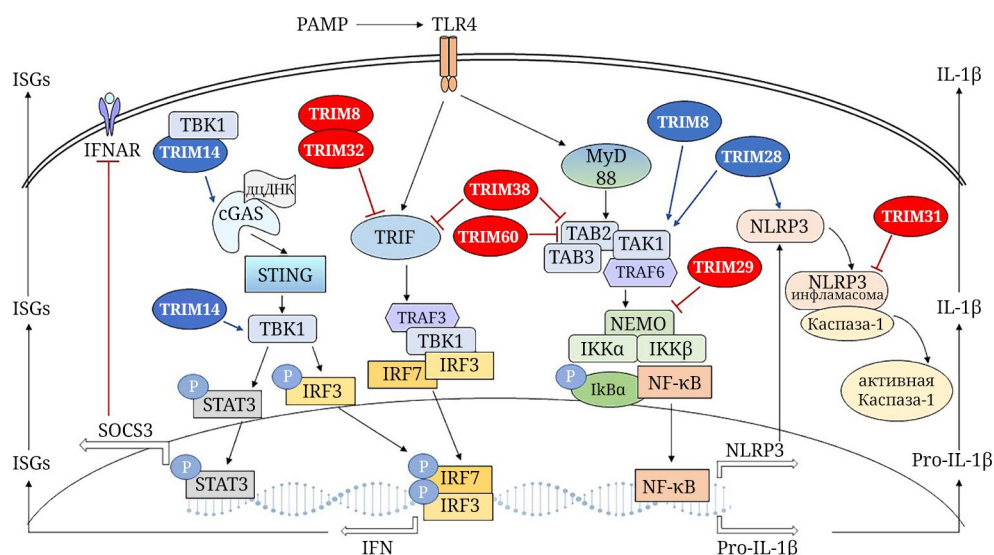
Однако механизмы работы TRIM при бактериальных инфекциях не исчерпываются их E3-убиквитинлигазой активностью. Далее мы остановимся на основных процессах, в которых принимают участие TRIM в ответ на бактериальные патогены, и сравним их с ответом на вирусные инфекции.

**Воспалительный ответ.** Воспаление в ответ на инфекцию патогенами является важным механизмом врожденного иммунного ответа. При этом в функции врожденного иммунитета входит как активация, так и подавление чрезмерного воспаления, которое приводит к повреждению клеток и тканей. В последнее время установлено, что

многие гены *TRIM* играют важную роль в регуляции воспаления при бактериальной инфекции.

После запуска иммунного ответа на бактериальную инфекцию, осуществляемого TLR, включается сигнальный путь транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B. NF- $\kappa$ B активирует транскрипцию генов, кодирующих многие провоспалительные цитокины и хемокины (в первую очередь TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ ) [29]. При бактериальных инфекциях в этом процессе активно и, что удивительно, разнонаправленно участвуют отдельные белки TRIM (рис. 2).

Так, например, в ответ на воздействие LPS и инфекцию *Salmonella enterica* serovar Typhimurium у мышей TRIM8 осуществляет K6- и K33-полиуби-



**Рис. 2.** Регуляция воспалительного ответа врожденного иммунитета белками TRIM при бактериальных инфекциях. Белки TRIM в красных кружках подавляют иммунный ответ, в темно-синих – усиливают иммунный ответ

квитинирование TRIF, что нарушает его взаимодействие с TBK1 и подавляет TLR3/4-опосредованный врожденный иммунный ответ (индукцию TNF $\alpha$ , IL-6, Rantes и IFN- $\beta$ ) [30]. Подавление экспрессии гена *TRIM8* приводило к повышенной восприимчивости мышей к сальмонеллезной инфекции и потере веса. Также *TRIM8* усиливает LPS-индуцированное воспаление (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) посредством активации NF- $\kappa$ B в эпителиальных клетках легких [31].

В то же время при инфекции *P. aeruginosa* подавление экспрессии гена *TRIM8* снижало K63-полиубиквитинирование TAK1, что приводило к подавлению сигнального пути NF- $\kappa$ B выработки провоспалительных цитокинов и уменьшению количества бактерий на роговице мышей [32]. Таким образом, в зависимости от типа заражающих бактерий *TRIM8* по-разному убиквитинирует разные целевые белки, что приводит к противоположному действию этого белка на бактериальную инфекцию у мышей.

Нокаут гена *TRIM38* при инфекции *S. enterica* или при обработке мышей LPS приводил к повышенной смертности у животных [33]. Было установлено, что *TRIM38* отрицательно регулирует передачу сигналов TLR3/4, катализируя K48-полиубиквитинирование и протеасомную деградацию адаптерного белка TRIF. Во время поздней фазы инфекции IFN-I индуцирует накопление *TRIM38*, который способствует лизосомально-зависимой деградации TAB2 (уже независимо от E3-убиквитинлигазной активности) и отрицательно регулирует передачу сигналов TNF $\alpha$  и IL-1 $\beta$ . Таким образом, накопление *TRIM38* под действием IFN-I, который вырабатывается для защиты от микроб-

ной инфекции, способствует прекращению ответа врожденного иммунитета на поздней фазе, чтобы предотвратить вредные эффекты повышенной воспалительной реакции.

Под действием LPS на мышей *TRIM60* сумоилирует TAB2, в результате чего нарушается образование комплекса TRAF6/TAB2/TAK1 и подавляется активация нижестоящих сигнальных путей митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK) и NF- $\kappa$ B [34]. В эпителиальных клетках, зараженных *Helicobacter pylori*, *TRIM28* участвует в активации NF- $\kappa$ B, регулируя фосфорилирование TAK1, I $\kappa$ B-киназ IKK $\alpha$ /IKK $\beta$  и MAPK [34] (рис. 2). Кроме того, *TRIM28* способствует усилению экспрессии IL-8 [35]. *TRIM27* способен защищать клетки от действия LPS, ингибируя TLR4/NF- $\kappa$ B и воспалительный ответ [36]. *TRIM7*, напротив, способствует накоплению воспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-6 и IFN- $\beta$ , индуцируемому LPS в макрофагах, через TLR4-опосредованные сигнальные пути, в том числе с участием MAPK, NF- $\kappa$ B и IRF3 [37] (рис. 2).

Важнейшими компонентами врожденного иммунного ответа являются инфламмосомы, которые распознают сигналы опасности в цитоплазме клеток и запускают воспалительный сигнальный каскад, приводящий к пироптозу – одному из видов программируемой клеточной гибели [38]. В результате воздействия PAMP сенсоры воспаления образуют мультибелковый комплекс, который активирует каспазу-1. Это приводит к расщеплению субстратов, передаче воспалительных сигналов и гибели воспалительных клеток. *TRIM20*/пирин представляет собой уникальный сенсор, запускающий сборку инфламмосомы в ответ на бактериальные токсины или эффекторы [39].

У TRIM20 домен RING заменен на домен пирин с сохранением остальных доменов семейства TRIM. Было установлено, что энтеротоксин *Clostridium difficile* активирует образование инфламмосом с участием TRIM20 и секрецию воспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18, что приводит к подавлению инфекции [40]. При инфицировании макрофагов бактерией *Yersinia pseudotuberculosis* наблюдали как активацию TRIM20-инфламмосомы белком бактерии YopE, так и ингибирование работы инфламмосомы и усиление вирулентности бактерии, которое осуществлялось в результате прямого взаимодействия бактериального эффектора YopM с TRIM20 [41, 42].

Инфламмосома NLRP3 участвует в защите организма при многих инфекционных заболеваниях посредством модулирования секреции воспалительных цитокинов. Это олигомерный комплекс, который состоит из адаптера ASC, NOD-подобного рецепторного сенсора NLRP3 и каспазы-1 [43]. Активация инфламмосомы NLRP3 приводит к секреции воспалительных медиаторов IL-1 $\beta$  и IL-18 [44] и подавлению инфекции. В этом процессе участвует белок TRIM28, который под действием LPS на макрофаги мыши сумоилирует и таким образом сохраняет NLRP3, противодействуя подавлению воспалительного ответа [45] (рис. 2). Повышенный клеточный уровень NLRP3 облегчает сборку инфламмосом и усиливает их активацию. Также при инфекции *H. pylori* TRIM31 уменьшает активацию инфламмосом NLRP3 и секрецию IL-1 $\beta$ , подавляя накопление поврежденных митохондрий и активные формы кислорода, ускоряя аутофагию и поддерживая лизосомальную функцию [46] (рис. 2).

Существуют и другие механизмы участия белков TRIM в индукции воспалительных процессов. Так, при обработке мышей LPS TRIM65 селективно убиквитинирует белок VCAM-1 с его последующей деградацией, а нокаут *TRIM65* у мышей приводит к усилению их гибели из-за повышенной воспалительной реакции [47, 48]. При инфицировании макрофагов *M. tuberculosis* или *Mycobacterium bovis* TRIM27 способствует активации сигнального пути JNK/p38, что усиливает экспрессию воспалительных генов, снижая выживаемость бактерий [49].

Нокаут гена *TRIM32* у мышей снижал уровень бактериемии *Streptococcus suis* [50] и *L. monocytogenes* [51] и продукцию воспалительных цитокинов у инфицированных животных [50, 51], способствуя повышению их выживаемости. При инфицировании *Trim32*<sup>-/-</sup>-мышей *L. monocytogenes* усиливались синтез индуцируемой NO-синтазы и секреция хемокинов, что приводило к повышенному привлечению нейтрофилов и макрофагов для элиминации бактерий [51]. Было обнаружено, что TRIM25 может способствовать инфекции

*M. tuberculosis*, усиливая сигнальный путь p38 и подавляя сигнальные пути NF- $\kappa$ B и продукцию провоспалительных цитокинов [52]. TRIM72 активировал NF- $\kappa$ B и воспалительный ответ и подавлял фагоцитоз бактерий в макрофагах посредством связывания с рецептором комплемента CRIg, что способствовало развитию инфекции *P. aeruginosa* [53]. Интересно, что при вирусной инфекции TRIM72, напротив, способен снижать уровни воспалительных цитокинов и NLRP3-инфламмосом [54].

Таким образом, у животных и человека белки TRIM обладают способностью регулировать воспалительные пути врожденного иммунитета в ответ на бактериальное заражение, однако часто их действие может иметь пробактериальный эффект, возможно, возникший в процессе эволюции в ходе выработки бактериями способов противодействия иммунной системе.

**Интерфероновый ответ.** IFN представляют собой цитокины, которые индуцируются в ответ на распознавание чужеродного материала рецепторами врожденного иммунитета. Белки IFN обладают мощной противовирусной и противомикробной активностью и являются мишенями для различных патогенов. Факторы IRF3 и IRF7 активируют экспрессию генов *IFN* вследствие запуска сигнальных путей врожденного иммунитета. В этом процессе активно участвует киназа TBK1, которая через IRF3 запускает IFN I типа и вместе с IKK $\epsilon$  активирует NF- $\kappa$ B [55, 56]. IFN передают сигналы аутокринным и паракринным образом через соответствующие рецепторы, активируя сигнальные каскады JAK/STAT, что приводит к экспрессии сотен ISG.

Хотя роль *IFN* и *ISG* широко изучалась в контексте вирусной инфекции, данные об их роли при бактериальных инфекциях достаточно противоречивы [22]. Показано, что *IFN-I* может индуцироваться многими бактериальными патогенами, такими как *H. pylori*, *Francisella tularensis*, *Legionella pneumophila*, *Y. pseudotuberculosis*, *M. tuberculosis* и *L. monocytogenes* [57], но при этом действие IFN, кроме положительных эффектов, может приводить к негативным последствиям для хозяина в зависимости от типа и штамма бактерий [22, 58]. Накопление IFN и усиление воспаления, индуцируемые некоторыми бактериями, по-видимому, необходимы для их развития и выживания.

Многие гены *TRIM* относятся к ISG и одновременно к генам, индуцирующим интерфероновый ответ [4, 10, 59]. Одним из них является *TRIM14*, который играет множественную роль в регуляции IFN I типа. Белок TRIM14 взаимодействует или с белком MAVS [60], что приводит к стимуляции экспрессии IFN I типа при вирусной инфекции, или с cGAS и/или с TBK1/STAT3,



что способствует блокировке интерферонового рецептора IFNAR и подавлению интерферонового ответа [61]. В макрофагах с нокаутом гена *TRIM14* наблюдалась гипериндукция *IFN-β* и ряда *ISG*, в частности *iNOS*, что приводило к подавлению репликации *M. tuberculosis* [61].

При инфекции *L. monocytogenes* TRIM32 увеличивает секрецию хемокинов, включая *IFN-β* и *IFN-γ*, что снижает рекрутирование клеток врожденного иммунитета к очагам инфекции и способствует выживанию *L. monocytogenes* [51]. В ответ на инфекцию *Str. suis* TRIM32 также способствует увеличению выработки *IFN-γ* [50]. При этом у инфицированных *Trim32*<sup>-/-</sup>-мышей снижался уровень бактериальной нагрузки по сравнению с мышами дикого типа. Дефицит TRIM32 повышал проницаемость гематоэнцефалического барьера и рекрутирование воспалительных моноцитов на ранних стадиях инфекции *Str. suis*, ограничивая развитие септического шока [50].

У мышей с делецией *TRIM38* после воздействия LPS и при инфекции *S. enterica* усиливалась TLR3- и TLR4-опосредованная индукция *IFN-I* и продукция провоспалительных цитокинов TNFα и IL-6 [33]. При этом мыши *Trim38*<sup>-/-</sup> были более восприимчивы к *S. enterica*-индуцированной смерти.

*S. enterica* выработала специфическую адаптацию для запуска воспалительных реакций в кишечном тракте, которая не зависит от стимуляции PRR консервативными бактериальными продуктами. Эффекторный бактериальный белок SopA использует свою E3-убиквитинлигазную активность для усиления выработки *IFN-β* путем прямого воздействия на белки TRIM56 и TRIM65 [62].

При инфекции *Haemophilus influenzae* в макрофагах TRIM29 K48-убиквитинирует белок NEMO, что способствует его деградации и последующему подавлению экспрессии *IFN-I*, воспалительных цитокинов и сигнального пути NF-κB [63] (рис. 2). Следует отметить, что при вирусных инфекциях TRIM29 также снижает продукцию интерферонов и воспалительных цитокинов, хотя и с помощью других механизмов: в ответ на ДНК вирусов (TRIM29 K48-убиквитинирует белок STING [64]) и на вирусную двухцепочечную РНК (TRIM29 K11-убиквитинирует белок MAVS) [65]. При этом нокаут гена *TRIM29* у мышей при вирусной инфекции способствовал выживанию животных [64, 65], в отличие от инфекции бактерией *Haem. influenzae* [63].

Таким образом, известные на сегодняшний день данные свидетельствуют в пользу того, что регуляция генами семейства *TRIM* интерфероновому ответу, которая в целом носит противовирусный характер, в условиях бактериальной инфекции часто ведет к снижению выживаемости организма.

**Аутофагия и апоптоз.** В ответ на бактериальные инфекции многие гены *TRIM* оказывают воздействие на процесс аутофагии, который контролирует приспособленность клеток к условиям среды как в нормальных, так и в стрессовых условиях и играет важную роль во врожденной системе защиты от вирусных и бактериальных инфекций [66–68]. В результате аутофагии происходит эндоцитарная деградация внутриклеточных белков, а также разрушение внутриклеточных патогенов с помощью аутофагосом, слитых с лизосомами [66]. Активация аутофагии во время инфекции не только обеспечивает защиту от вторгшихся патогенов с помощью лизосомальной деградации, но также регулирует передачу сигналов для других путей врожденного иммунитета [69]. Бактерии, в свою очередь, научились манипулировать аутофагией, чтобы избежать иммунных атак и использовать аутофагию для своих целей [70].

Ранее было установлено, что многие белки TRIM являются важнейшими компонентами механизма аутофагии у млекопитающих, в том числе в ходе антивирусной защиты [7, 8]. В последние годы появилось множество сообщений о том, что белки TRIM также принимают участие в этом процессе при бактериальных инфекциях. При этом они как рецепторы могут напрямую узнавать свои мишени (селективная аутофагия или ксенофагия) [68].

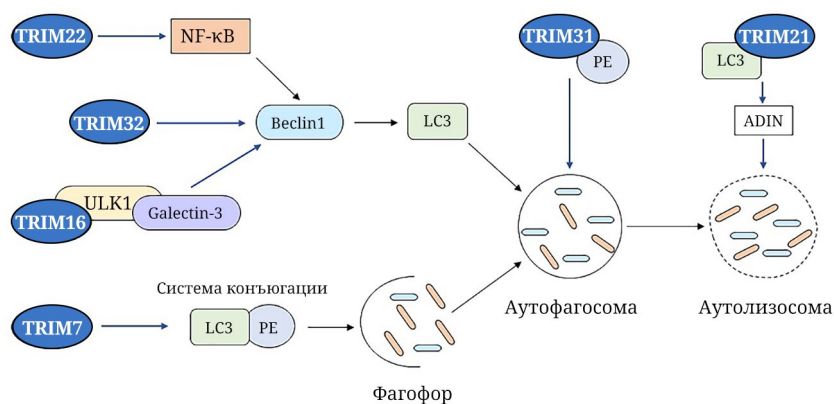
Так, установлено, что белки TRIM способны регулировать функции аутофагических белков ATG при бактериальной инфекции (рис. 3). Например, TRIM7 в ответ на инфекцию *L. monocytogenes* осуществляет K63-убиквитинирование ATG7, что способствует накоплению аутофагосом и подавлению бактериальной инфекции [71].

В ответ на инфекцию *Shigella flexneri* или воздействие LPS TRIM31 активирует ATG5/7-независимое образование аутолизосом в эпителиальных клетках, что происходит благодаря прямому взаимодействию этого белка с фосфатидилэтаноламином (PE), который положительно регулирует аутофагию [72].

TRIM16 участвует в защите клеток от *M. tuberculosis* в результате взаимодействия с Галектином 3 и ключевыми регуляторами аутофагии ULK1 и Beclin 1, что приводит к активации селективной аутофагии [73].

Накопление TRIM21 в лизосомах при инфекции *S. enterica* способствует гибели инфицированных макрофагов [74]. Этот белок опосредует внутриклеточную нейтрализацию бактерий *S. enterica*, покрытых антителами, в результате процесса, называемого антитело-зависимая внутриклеточная нейтрализация (ADIN) [75]. Колокализация в клетках TRIM21 и *S. enterica* вместе с аутофагосо-





**Рис. 3.** Участие белков семейства TRIM в регуляции аутофагии при бактериальных инфекциях

мальным маркером LC3 указывает на их участие в аутофагоцитозе. Следует отметить, что подобный механизм используется TRIM21 и по отношению к некоторым вирусам [75], что говорит об общем механизме работы TRIM21 при защите как от вирусной, так и от бактериальной инфекции, который приводит во всех случаях к подавлению инфекций.

TRIM22 подавляет инфекцию *M. tuberculosis*, усиливая аутофагию через сигнальный путь NF-κB/Beclin 1 [76]. Следует отметить, что, в отличие от этого, при вирусной инфекции Денге типа 2 активация пути NF-κB/Beclin 1 посредством TRIM22 приводила к усилению размножения вируса [77].

При инфекции *S. enterica* в процессе аутофагии активно участвует также белок TRIM32 [78]. Белок TRIF привлекается TRIM32 к TAX1BP1-содержащим и LC3-связанным аутофагосомам для деградации, что приводит к прерыванию TLR3/4-опосредованного иммунного и воспалительного ответа на эту инфекцию [78] (рис. 3). При инфицировании первичных макрофагов *M. tuberculosis* TRIM32 также способен индуцировать направленную деградацию бактерий в аутофагосомах [79]. В связи с этим предполагается, что ген *TRIM32* представляет собой многообещающую мишень для лечения туберкулеза.

Таким образом, участие ряда белков TRIM в процессах аутофагии при взаимодействии с бактериями во всех известных случаях приводит к подавлению инфекции.

Следует отметить, что при бактериальной инфекции гены *TRIM* редко принимают участие в процессе апоптоза – еще одной из форм запрограммированной клеточной гибели, которая часто включается иммунитетом при необходимости уничтожить зараженную клетку. Одним из немногих примеров может служить усиление апоптоза под действием *TRIM27* в ответ на инфекцию *M. tuberculosis* [49]. Однако гиперэкспрессия гена *TRIM27* в легочных фибробластах линии WI-38,

напротив, снижала апоптоз под действием LPS, при этом ингибировалась активность сигнального пути TLR4/NF-κB, что приводило к уменьшению воспалительного ответа и выживанию клеток [36]. Таким образом, возможное участие белков TRIM в апоптозе при бактериальных инфекциях требует дополнительных исследований.

При бактериальной инфекции TRIM20 может участвовать еще в одном виде запрограммированной клеточной гибели, называемом ПАНоптозом, который контролируется цитоплазматическим мультимерным белковым комплексом – ПАНоптосомой. ПАНоптосома может параллельно запускать три разных вида клеточной гибели – пироптоз, апоптоз и некроптоз [80]. Было установлено, что при инфекции *Francisella novicida* происходит активация ПАНоптосом с участием TRIM20, что приводит к усилению воспалительного ответа и гибели зараженных клеток [81]. Следует отметить, что этот же механизм используется TRIM20 также при инфекции клеток вирусом простого герпеса 1, что вызывает элиминацию зараженных клеток [81].

**Белок-белковое взаимодействие.** Одним из важных механизмов подавления репликации вирусов является прямое взаимодействие некоторых белков TRIM с белками вирусов [82]. Наряду с этим постепенно появляются данные и о взаимодействии между отдельными белками TRIM и белками бактерий. Примером такого рода взаимодействий может служить TRIM20/пирин, который, как уже упоминалось выше, обычно запускает сборку инфламмасом в ответ на бактериальные токсины или эффекторы [39]. В результате прямого взаимодействия бактериального эффектора *Y. pestis* YopM с TRIM20 происходило ингибирование работы инфламмасы и усиление выживаемости бактерии [41, 42]. Интересно отметить, что мутантный TRIM20 менее активно взаимодействует с эффектором *Y. pestis* YopM и тем самым ослабляет YopM-индуцированное подавление IL-1β.

Эти данные позволили выдвинуть предположение, что устойчивость к эпидемиям чумы была селективной силой для определенных мутаций гена *TRIM20* у лиц средиземноморского происхождения [42].

Показано также, что *TRIM27* ограничивает выживаемость *M. tuberculosis* в макрофагах, стимулируя врожденные иммунные реакции и апоптоз клеток. Этот эффект обусловлен тем, что секретируемый эффекторный белок тирозинфосфатаза *PtpA* *M. tuberculosis* может противодействовать активации сигнального пути JNK/p38 MAPK и апоптозу, стимулируемым *TRIM27*, посредством конкурентного связывания с доменом RING *TRIM27* [49].

Perelman et al. [83] показали, что ген *TRIM14* ингибирует инфекцию *L. monocytogenes*, действуя на бактерии через нетранскрипционные механизмы. Авторы предполагают, что это происходит в результате прямого взаимодействия белка *TRIM14* с бактериальными белками. При этом было установлено, что экспрессия других *ISG TRIM* (*TRIM5*, *TRIM21*, *TRIM25*, *TRIM34* и *TRIM38*) не оказывала эффекта на инфекцию *L. monocytogenes* [83]. Следует отметить, что подобный механизм используется *TRIM14* при инфицировании клеток вирусом гриппа. Этот белок избирательно взаимодействует с вирусным нуклеопротеином, что приводит к подавлению репликации вируса [84].

Широкий спектр бактерий приобрел стратегии, направленные на подрыв воспалительных сигнальных и микробицидных программ хозяина. Например, у прокариотических патогенов отсутствует классическая протеасомная система, но конвергентная эволюция смогла сформировать бактериальные белки для приобретения функций убиквитинирования. Такую стратегию использует бактерия *S. enterica*, являющаяся основной причи-

ной пищевых заболеваний во всем мире и вызывающая воспаление в кишечном тракте. У этой бактерии есть убиквитинлигаза *SopA* НЕСТ-типа [62, 85]. По данным Kamanova et al. [62], убиквитинирование *TRIM56* и *TRIM65* с помощью *SopA* усиливает способность этих белков стимулировать экспрессию IFN-β. Однако, по данным Fiskin et al. [85], такое убиквитинирование приводит к протеасомной деградации *TRIM56* и *TRIM65* во время инфекции. Авторы последней работы полагают, что это может служить примером того, как бактериальная лигаза НЕСТ блокирует RING-лигазы хозяина. Дальнейшие исследования помогут разрешить эти противоречия.

**СРАВНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ  
ДЕЙСТВИЯ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА TRIM  
В ОТВЕТ НА БАКТЕРИАЛЬНЫЕ  
И ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

В табл. 2 приводится сопоставление функционирования белков *TRIM* при бактериальных и вирусных инфекциях. Как парадокс эволюции можно рассматривать тот факт, что ряд *TRIM*-белков, обладающих антивирусным действием, способны содействовать развитию бактерий и наоборот. Вероятно, некоторые бактерии используют существующие антивирусные механизмы для своего выживания. Часто встречающиеся осложнения в виде бактериальных инфекций, сопровождающие вирусные инфекции, возможно, связаны с противоречивым действием ряда белков *TRIM*. Поэтому разработка новых антивирусных и антибактериальных препаратов должна учитывать существующие разнонаправленные эффекты белков *TRIM*.

**Таблица 2.** Сравнение функций белков *TRIM* при бактериальных и вирусных инфекциях

| TRIM   | Бактерии                                                                    | Вирусы                                                               |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| TRIM7  | <i>Listeria monocytogenes</i> [71]                                          | вирус энцефаломиокардита [86]                                        |
| TRIM8  | <i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium [29]                         | вирус гриппа А [87]                                                  |
|        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> [32]                                          |                                                                      |
| TRIM14 | <i>L. monocytogenes</i> [83]                                                | вирус Эбола [88]<br>вирус гриппа А [84, 89]<br>вирус гепатита В [90] |
|        | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> [61]                                      |                                                                      |
| TRIM16 | <i>M. tuberculosis</i> [73]                                                 | вирус гриппа H5N1 [91]                                               |
| TRIM20 | <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> [41]<br><i>Francisella novicida</i> [81] | вирус простого герпеса 1 [81]                                        |
|        | <i>Yersinia pestis</i> [41]                                                 |                                                                      |
| TRIM21 | <i>S. enterica</i> serovar Typhimurium [75]                                 | ДНК- и РНК-содержащие вирусы [92]                                    |

Таблица 2 (окончание)

| TRIM   | Бактерии                                                                   | Вирусы                                                                                                               |
|--------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TRIM22 | <i>M. tuberculosis</i> [76]                                                | вирус Денге серотипа 2 [77]                                                                                          |
|        |                                                                            | SARS-CoV-2 [93]<br>вирус Зика [94]<br>вирус гриппа А [95]                                                            |
| TRIM25 | <i>M. tuberculosis</i> [52]                                                | вирус бешенства [96]<br>вирус гепатита В [97]<br>вирус гриппа А [98]<br>вирус Эбола [99]                             |
| TRIM27 | <i>M. tuberculosis</i><br><i>Mycobacterium bovis</i> [49]                  | вирус гепатита С [100]<br>Сендай-вирус [101]                                                                         |
| TRIM28 | <i>Helicobacter pylori</i> [35]                                            | SARS-CoV-2 [102]<br>вирус свиной диареи [103]<br>вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней [104]            |
| TRIM29 | <i>Haemophilus influenzae</i> [63]                                         | вирус простого герпеса 1 [64]<br>вирус гриппа, реовирус [65]                                                         |
| TRIM31 | <i>Shigella flexneri</i> [72]<br><i>H. pylori</i> [46]                     | вирус гепатита В [105]<br>Сендай-вирус, вирус простого герпеса 1 [106]                                               |
| TRIM32 | <i>S. enterica</i> serovar Typhimurium [78]<br><i>M. tuberculosis</i> [79] | вирус гриппа А [107]<br>вирус простого герпеса 1 [108]<br>Сендай-вирус, вирус простого герпеса 1 [109]               |
|        | <i>L. monocytogenes</i> [51]<br><i>Streptococcus suis</i> [50]             |                                                                                                                      |
| TRIM38 | <i>S. enterica</i> serovar Typhimurium [33]                                | Сендай-вирус, вирус энцефаломиокардита, вирус болезни Ньюкасла, вирус везикулярного стоматита в клетках НЕК293 [110] |
|        |                                                                            | вирус везикулярного стоматита в первичных макрофагах [111]                                                           |
| TRIM56 | <i>S. enterica</i> serovar Typhimurium [62]                                | вирус гепатита В [112]<br>вирус Зика [113]<br>вирус простого герпеса 1 [114]<br>вирус гриппа А, В [115]              |
| TRIM60 | <i>L. monocytogenes</i> [34]                                               |                                                                                                                      |
| TRIM65 | <i>S. enterica</i> serovar Typhimurium [62]                                | вирус энцефаломиокардита [116]                                                                                       |
| TRIM72 | <i>P. aeruginosa</i> [53]                                                  | вирус гриппа А H1N1 [54]                                                                                             |

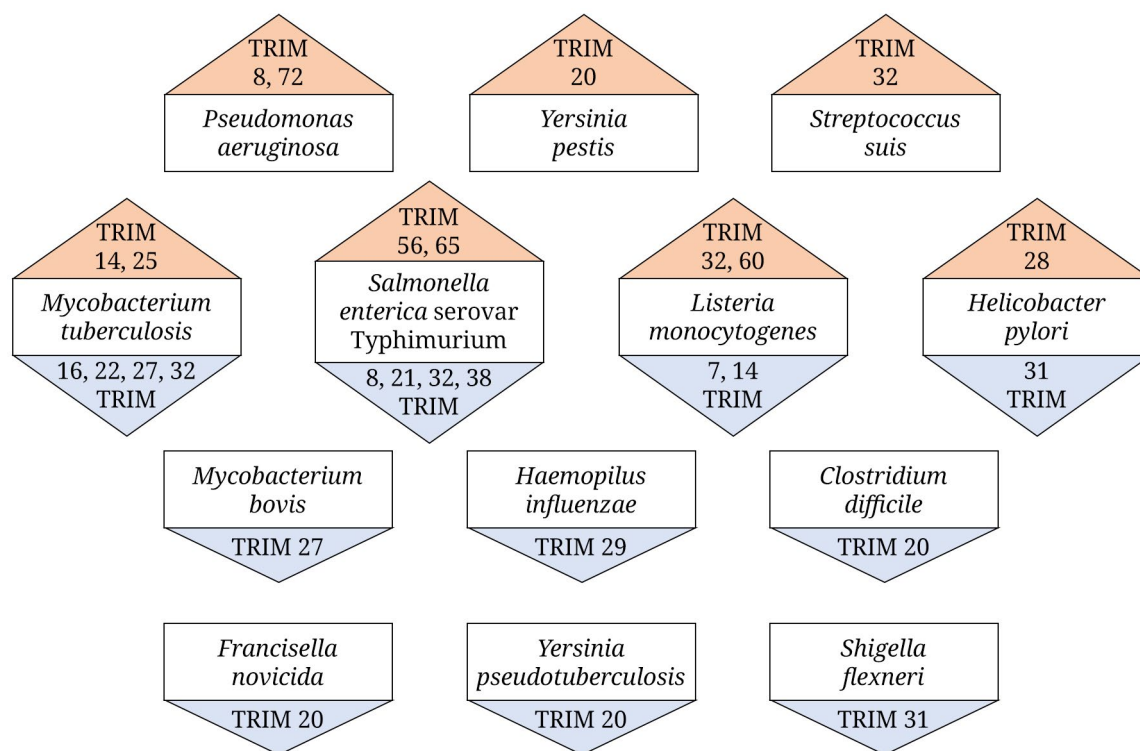
Примечание. Серый цвет – белок TRIM способствует развитию инфекции, белый цвет – TRIM подавляет инфекцию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе длительной эволюции у млекопитающих сложилась высокоорганизованная врожденная иммунная система, многие аспекты которой уже хорошо изучены. Эта система состоит из множества «игроков», которые координированно регулируют различные процессы, обеспечивающие защиту организма от патогенов. В то же время

бактерии также эволюционировали совместно с млекопитающими и выработали множество различных механизмов, обеспечивающих свое выживание, которые модулируют ключевые сигнальные пути хозяина, чтобы ослабить врожденный иммунный ответ хозяина [21].

Исследование роли генов семейства *TRIM* в антибактериальном ответе врожденного иммунитета – это одно из новых перспективных направ-



**Рис. 4.** Разнонаправленные действия белков семейства TRIM, участвующих во врожденном иммунном ответе, на различные виды бактериальных инфекций. В оранжевом треугольнике – белки TRIM, способствующие инфекции, в голубом треугольнике – белки TRIM, подавляющие инфекцию

лений в дальнейшем изучении механизмов функционирования врожденного иммунитета, которое позволяет сделать важный шаг в комплексном понимании молекулярных механизмов передачи внутриклеточных сигнальных каскадов и последующего формирования защитного иммунитета. Несмотря на общее происхождение и сходство доменной организации, разные члены семейства TRIM существенно отличаются по механизмам действия в ответ на бактериальные инфекции. Можно предположить, что наблюдаемые различия в свойствах многочисленных паралогов семейства TRIM обусловлены эволюционной пластичностью иммунной системы млекопитающих, которые приспособились использовать различные стратегии борьбы с бактериальными инфекциями, и демонстрируют один из примеров адаптивной эволюции.

Как видно из рис. 4, в ответ на разнообразные бактериальные инфекции разные гены семейства TRIM действуют разнонаправленно, подавляя или, наоборот, стимулируя размножение бактерий.

Например, в ответ на инфекцию *M. tuberculosis* участвуют, по известным на сегодняшний день данным, несколько генов TRIM (14, 16, 22, 25, 27 и 32). При этом механизмы действия этих генов на бактерию существенно отличаются. Важно отметить, что при инфицировании клеток конкретным видом бактерий в процессы врожденной

иммунной системы могут включаться один или несколько генов многочисленного семейства TRIM, увеличение или уменьшение экспрессии каждого из которых приводит в конечном итоге к определенной иммунной реакции на бактериальную инфекцию. При этом каждый ген TRIM является в этом процессе ключевым и незаменимым. Эксперименты по нокауту единичных генов TRIM ясно демонстрируют отсутствие какой-либо компенсации выключения одного гена за счет присутствия других генов TRIM при иммунном ответе. Это свидетельствует о важности в работе врожденного иммунитета каждого гена TRIM, вовлеченного в ответ на определенный вид бактерий.

На основании существующих на сегодняшний день данных о роли генов TRIM в ответе иммунной системы на бактериальные инфекции можно сделать следующие основные выводы.

1. Экспрессия множества генов семейства TRIM изменяется в ответ на инфекции разных видов бактерий, что говорит об их вовлеченности в ответ врожденной иммунной системы на эти патогены. Как и в случае с иммунным ответом на вирусные инфекции, различные гены TRIM запускают механизмы врожденного иммунитета, направленные на элиминацию патогена или усиление инфекции. При этом изменения в экспрессии единичного гена TRIM, приводящие к реакции врожденной иммунной системы

на определенную бактериальную инфекцию, не компенсируются другими многочисленными генами семейства *TRIM*.

2. Спектр молекулярных механизмов иммунного ответа на бактериальные инфекции, используемый различными членами семейства *TRIM*, включает в себя посттранскрипционные модификации, осуществляемые путем убиквитинирования и сумоилирования, прямые белок-белковые взаимодействия, приводящие к активации или подавлению воспалительных и интерфероновых сигнальных путей, а также к запуску процессов аутофагии и апоптоза.

3. В иммунном ответе на одну и ту же бактериальную инфекцию могут участвовать несколько генов *TRIM*, используя разные механизмы. Наряду с этим один и тот же ген *TRIM* может использовать разные механизмы при ответе на разные виды бактерий.

4. Отдельные белки *TRIM* оказывают как сходные (*TRIM7*, 8, 14, 16, 20, 21, 22, 28, 31, 32, 38), так и противоположные (*TRIM8*, 14, 20, 22, 25, 27, 29, 32, 38, 56, 65, 72) эффекты на бактериальные и вирусные инфекции.

Следует иметь в виду, что приведенные выше заключения по мере появления новых данных могут быть подвергнуты корректировке. Однако, в целом, это едва ли принципиально изменит наше сегодняшнее представление о роли генов семейства *TRIM* в работе врожденной иммун-

ной системы при взаимодействии с бактериями. Имеющиеся на сегодня данные позволяют сделать вывод о важности генов этого семейства в работе врожденной иммунной системы не только в антивирусном ответе, но и в ответе на бактериальные инфекции различной природы. С большой вероятностью можно предположить, что в дальнейшем и для ряда других членов мультигенного семейства *TRIM* будет показана их вовлеченность в реакции организмов на бактериальные инфекции. Новые данные о воздействии белков *TRIM* на бактериальные инфекции могут способствовать обнаружению новых молекулярных мишеней для профилактики и лечения бактериальных инфекционных заболеваний у человека.

**Вклад авторов.** В.В. Ненасхева – исходная концепция; В.З. Тарантул, Е.А. Степаненко – сбор и обсуждение литературных данных; В.З. Тарантул, Е.А. Степаненко, В.В. Ненасхева – написание текста; В.З. Тарантул – редактирование текста.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-25-00157).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. O'Neill, L. A., and Bowie, A. G. (2007) The family of five: TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling, *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 353-364, <https://doi.org/10.1038/nri2079>.
2. Li, D., and Wu, M. (2021) Pattern recognition receptors in health and diseases, *Signal. Transduct. Target Ther.*, **6**, 291, <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00687-0>.
3. Trinchieri, G., and Sher, A. (2007) Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence, *Nat. Rev. Immunol.*, **7**, 179-190, <https://doi.org/10.1038/nri2038>.
4. Rajsbaum, R., Stoye, J. P., and O'Garra, A. (2008) Type I interferon-dependent and -independent expression of tripartite motif proteins in immune cells, *Eur. J. Immunol.*, **38**, 619-630, <https://doi.org/10.1002/eji.200737916>.
5. Bell, J. L., Malyukova, A., Holien, J. K., Koach, J., Parker, M. W., Kavallaris, M., Marshall, G. M., and Cheung, B. B. (2012) *TRIM16* acts as an E3 ubiquitin ligase and can heterodimerize with other *TRIM* family members, *PLoS One*, **7**, e37470, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037470>.
6. Fiorentini, F., Esposito, D., and Rittinger, K. (2020) Does it take two to tango? RING domain self-association and activity in *TRIM* E3 ubiquitin ligases, *Biochem. Soc. Trans.*, **48**, 2615-2624, <https://doi.org/10.1042/BST20200383>.
7. Hatakeyama S. (2017) *TRIM* Family proteins: roles in autophagy, immunity, and carcinogenesis, *Trends Biochem. Sci.*, **42**, 297-311, <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2017.01.002>.
8. Kimura, T., Jain, A., Choi, S. W., Mandell, M. A., Johansen, T., and Deretic, V. (2017) *TRIM*-directed selective autophagy regulates immune activation, *Autophagy*, **13**, 989-990, <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1154254>.
9. Nenasheva, V. V., and Tarantul, V. Z. (2020) Many faces of *TRIM* proteins on the road from pluripotency to neurogenesis, *Stem Cells Dev.*, **29**, 1-14, <https://doi.org/10.1089/scd.2019.0152>.
10. Wang, L., and Ning, S. (2021) *TRIM*ming type I interferon-mediated innate immune response in antiviral and antitumor defense, *Viruses*, **13**, 279, <https://doi.org/10.3390/v13020279>.
11. Cambiaghi, V., Giuliani, V., Lombardi, S., Marinelli, C., Toffalorio, F., and Pelicci, P. G. (2012) *TRIM* proteins in cancer, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **770**, 77-91, [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5398-7\\_6](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5398-7_6).



12. Bhaduri, U., and Merla, G. (2021) Ubiquitination, biotech startups, and the future of TRIM family proteins: a TRIM-endous opportunity, *Cells*, **10**, 1015, <https://doi.org/10.3390/cells10051015>.
13. Ozato, K., Shin, D. M., Chang, T. H., and Morse, H. C., 3rd (2008) TRIM family proteins and their emerging roles in innate immunity, *Nat. Rev. Immunol.*, **8**, 849-860, <https://doi.org/10.1038/nri2413>.
14. Versteeg, G. A., Rajsbaum, R., Sánchez-Aparicio, M. T., Maestre, A. M., Valdiviezo, J., Shi, M., Inn, K. S., Fernandez-Sesma, A., Jung, J., and García-Sastre, A. (2013) The E3-ligase TRIM family of proteins regulates signaling pathways triggered by innate immune pattern-recognition receptors, *Immunity*, **38**, 384-398, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.11.013>.
15. Versteeg, G. A., Benke, S., García-Sastre, A., and Rajsbaum, R. (2014) InTRIMsic immunity: Positive and negative regulation of immune signaling by tripartite motif proteins, *Cytokine Growth Factor Rev.*, **25**, 563-576, <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.08.001>.
16. Rajsbaum, R., García-Sastre, A., and Versteeg, G. A. (2014) TRIMmunity: the roles of the TRIM E3-ubiquitin ligase family in innate antiviral immunity, *J. Mol. Biol.*, **426**, 1265-1284, <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.12.005>.
17. Van Gent, M., Sparrer, K. M. J., and Gack, M. U. (2018) TRIM proteins and their roles in antiviral host defenses, *Annu. Rev. Virol.*, **5**, 385-405, <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043323>.
18. Van Tol, S., Hage, A., Giraldo, M. I., Bharaj, P., and Rajsbaum, R. (2017) The TRIMendous role of TRIMs in virus-host interactions, *Vaccines (Basel)*, **5**, 23, <https://doi.org/10.3390/vaccines5030023>.
19. Chen, Y., Cao, S., Sun, Y., and Li, C. (2018) Gene expression profiling of the TRIM protein family reveals potential biomarkers for indicating tuberculosis status, *Microb. Pathog.*, **114**, 385-392, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.12.008>.
20. Stepanenko, E., Bondareva, N., Sheremet, A., Fedina, E., Tikhomirov, A., Gerasimova, T., Poberezhniy, D., Makarova, I., Tarantul, V., Zigangirova, N., and Nenasheva, V. (2023) Identification of key TRIM genes involved in response to *Pseudomonas aeruginosa* or *Chlamydia* spp. infections in human cell lines and in mouse organs, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 13290, <https://doi.org/10.3390/ijms241713290>.
21. Ribet, D., and Cossart, P. (2018) Ubiquitin, SUMO, and NEDD8: key targets of bacterial pathogens, *Trends Cell Biol.*, **28**, 926-940, <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.07.005>.
22. Alphonse, N., Dickenson, R. E., and Odendall, C. (2021) Interferons: tug of war between bacteria and their host, *Front. Cell Infect. Microbiol.*, **11**, 624094, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.624094>.
23. Shariq, M., Quadir, N., Alam, A., Zarin, S., Sheikh, J. A., Sharma, N., Samal, J., Ahmad, U., Kumari, I., Hasnain, S. E., and Ehtesham, N. Z. (2023) The exploitation of host autophagy and ubiquitin machinery by *Mycobacterium tuberculosis* in shaping immune responses and host defense during infection, *Autophagy*, **19**, 3-23, <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.2021495>.
24. Esposito, D., Koliopoulos, M. G., and Rittinger, K. (2017) Structural determinants of TRIM protein function, *Biochem. Soc. Trans.*, **45**, 183-191, <https://doi.org/10.1042/BST20160325>.
25. Liu, Y. C. (2004) Ubiquitin ligases and the immune response, *Annu. Rev. Immunol.*, **22**, 81-127, <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104813>.
26. Tracz, M., and Bialek, W. (2021) Beyond K48 and K63: non-canonical protein ubiquitination, *Cell. Mol. Biol. Lett.*, **26**, 1, <https://doi.org/10.1186/s11658-020-00245-6>.
27. Adorisio, S., Fierabracci, A., Muscari, I., Liberati, A. M., Ayroldi, E., Migliorati, G., Thuy, T. T., Riccardi, C., and Delfino, D. V. (2017) SUMO proteins: guardians of immune system, *J. Autoimmun.*, **84**, 21-28, <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.09.001>.
28. El-Asmi, F., McManus, F.P., Brantis-de-Carvalho, C.E., Valle-Casuso, J. C., Thibault, P., and Chelbi-Alix, M. K. (2020) Cross-talk between SUMOylation and ISGylation in response to interferon, *Cytokine*, **129**, 155025, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155025>.
29. Kunnumakkara, A. B., Shabnam, B., Girisa, S., Harsha, C., Banik, K., Devi, T. B., Choudhury, R., Sahu, H., Parama, D., Sailo, B. L., Thakur, K. K., Gupta, S. C., and Aggarwal, B. B. (2020) Inflammation, NF- $\kappa$ B, and chronic diseases: how are they linked? *Crit. Rev. Immunol.*, **40**, 1-39, <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2020033210>.
30. Ye, W., Hu, M. M., Lei, C. Q., Zhou, Q., Lin, H., Sun, M. S., and Shu, H. B. (2017) TRIM8 negatively regulates TLR3/4-mediated innate immune response by blocking TRIF-TBK1 interaction, *J. Immunol.*, **199**, 1856-1864, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601647>.
31. Xiaoli, L., Wujun, Z., and Jing, L. (2019) Blocking of tripartite motif 8 protects against lipopolysaccharide (LPS)-induced acute lung injury by regulating AMPK $\alpha$  activity, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **508**, 701-708, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.11.072>.
32. Guo, L., Dong, W., Fu, X., Lin, J., Dong, Z., Tan, X., and Zhang, T. (2017) Tripartite motif 8 (TRIM8) positively regulates pro-inflammatory responses in *Pseudomonas aeruginosa*-induced keratitis through promoting K63-linked polyubiquitination of TAK1 protein, *Inflammation*, **40**, 454-463, <https://doi.org/10.1007/s10753-016-0491-3>.

33. Hu, M. M., Xie, X. Q., Yang, Q., Liao, C. Y., Ye, W., Lin, H., and Shu, H. B. (2015) TRIM38 negatively regulates TLR3/4-mediated innate immune and inflammatory responses by two sequential and distinct mechanisms, *J. Immunol.*, **195**, 4415-4425, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500859>.
34. Gu, Z., Chen, X., Yang, W., Qi, Y., Yu, H., Wang, X., Gong, Y., Chen, Q., Zhong, B., Dai, L., Qi, S., Zhang, Z., Zhang, H., and Hu, H. (2021) The SUMOylation of TAB2 mediated by TRIM60 inhibits MAPK/NF- $\kappa$ B activation and the innate immune response, *Cell Mol. Immunol.*, **18**, 1981-1994, <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00564-w>.
35. Sokolova, O., Kähne, T., Bryan, K., and Naumann, M. (2018) Interactome analysis of transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1 in *Helicobacter pylori*-infected cells revealed novel regulators tripartite motif 28 and CDC37, *Oncotarget*, **9**, 14366-14381, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24544>.
36. Wang, S., Lu, B., Liu, J., and Gu, Y. (2022) TRIM27 suppresses inflammation injuries in pediatric pneumonia by targeting TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway, *Allergol. Immunopathol. (Madr)*, **50**, 33-39, <https://doi.org/10.15586/aei.v50i2.558>.
37. Lu, M., Zhu, X., Yang, Z., Zhang, W., Sun, Z., Ji, Q., Chen, X., Zhu, J., Wang, C., and Nie, S. (2019) E3 ubiquitin ligase tripartite motif 7 positively regulates the TLR4-mediated immune response via its E3 ligase domain in macrophages, *Mol. Immunol.*, **109**, 126-133, <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.01.015>.
38. Man, S. M., Karki, R., and Kanneganti, T. D. (2017) Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases, *Immunol. Rev.*, **277**, 61-75, <https://doi.org/10.1111/imr.12534>.
39. Xu, H., Yang, J., Gao, W., Li, L., Li, P., Zhang, L., Gong, Y. N., Peng, X., Xi, J. J., Chen, S., Wang, F., and Shao, F. (2014) Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome, *Nature*, **513**, 237-241, <https://doi.org/10.1038/nature13449>.
40. Van Gorp, H., Saavedra, P. H., de Vasconcelos, N. M., Van Opdenbosch, N., VandeWalle, L., Matusiak, M., Prencipe, G., Insalaco, A., Van Hauwermeiren, F., Demon, D., Bogaert, D. J., Dullaers, M., De Baere, E., Hocheple, T., Dehoorne, J., Vermaelen, K. Y., Haerynck, F., De Benedetti, F., and Lamkanfi, M. (2016) Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 14384-14389, <https://doi.org/10.1073/pnas.1613156113>.
41. Malik, H. S., and Bliska, J. B. (2020) The pyrin inflammasome and the *Yersinia* effector interaction, *Immunol. Rev.*, **297**, 96-107, <https://doi.org/10.1111/imr.12907>.
42. Park, Y. H., Remmers, E. F., Lee, W., Ombrello, A. K., Chung, L. K., Shilei, Z., Stone, D. L., Ivanov, M. I., Loeven, N. A., Barron, K. S., Hoffmann, P., Nehrebecky, M., Akkaya-Ulum, Y. Z., Sag, E., Balci-Peynircioglu, B., Aksentijevich, I., Gül, A., Rotimi, C. N., Chen, H., Bliska, J. B., Ozen, S., Kastner, D. L., Shriner, D., and Chae, J. J. (2020) Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*, *Nat. Immunol.*, **21**, 857-867, <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0705-6>.
43. Swanson, K. V., Deng, M., and Ting, J. P. (2019) The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics, *Nat. Rev. Immunol.*, **19**, 477-489, <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>.
44. Hughes, M. M., and O'Neill, L. A. J. (2018) Metabolic regulation of NLRP3, *Immunol. Rev.*, **281**, 88-98, <https://doi.org/10.1111/imr.12608>.
45. Qin, Y., Li, Q., Liang, W., Yan, R., Tong, L., Jia, M., Zhao, C., and Zhao, W. (2021) TRIM28 SUMOylates and stabilizes NLRP3 to facilitate inflammasome activation, *Nat. Commun.*, **12**, 4794, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25033-4>.
46. Yu, Q., Shi, H., Ding, Z., Wang, Z., Yao, H., and Lin, R. (2023) The E3 ubiquitin ligase TRIM31 attenuates NLRP3 inflammasome activation in *Helicobacter pylori*-associated gastritis by regulating ROS and autophagy, *Cell Commun. Signal.*, **21**, 1, <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00954-9>.
47. Li, Y., Huang, X., Guo, F., Lei, T., Li, S., Monaghan-Nichols, P., Jiang, Z., Xin, H. B., and Fu, M. (2020) TRIM65 E3 ligase targets VCAM-1 degradation to limit LPS-induced lung inflammation, *J. Mol. Cell Biol.*, **12**, 190-201, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz077>.
48. Zeng, X., Deng, X., Ni, Y., Bi, H., Jiang, M., Wang, D., Dong, P., Xiao, Y., and Jiang, M. (2023) LPS inhibits TRIM65 expression in macrophages and C57BL/6J mouse by activating the ERK1/2 signaling pathway, *Exp. Ther. Med.*, **25**, 188, <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11887>.
49. Wang, J., Teng, J. L., Zhao, D., Ge, P., Li, B., Woo, P. C., and Liu, C. H. (2016) The ubiquitin ligase TRIM27 functions as a host restriction factor antagonized by *Mycobacterium tuberculosis* PtpA during mycobacterial infection, *Sci. Rep.*, **6**, 34827, <https://doi.org/10.1038/srep34827>.
50. OuYang, X., Guo, J., Lv, Q., Jiang, H., Zheng, Y., Liu, P., Zhao, T., Kong, D., Hao, H., and Jiang, Y. (2020) TRIM32 drives pathogenesis in streptococcal toxic shock-like syndrome and *Streptococcus suis* meningitis by regulating innate immune responses, *Infect. Immun.*, **88**, e00957-19, <https://doi.org/10.1128/IAI.00957-19>.
51. OuYang, X., Liu, P., Zheng, Y., Jiang, H., Lv, Q., Huang, W., Hao, H., Pian, Y., Kong, D., and Jiang, Y. (2023) TRIM32 reduced the recruitment of innate immune cells and the killing capacity of *Listeria monocytogenes* by inhibiting secretion of chemokines, *Gut Pathog.*, **15**, 32, <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00558-9>.



52. Liu, H., Zhu, T., Li, Q., Xiong, X., Wang, J., Zhu, X., Zhou, X., Zhang, L., Zhu, Y., Peng, Y., Chen, Y., Hu, C., Chen, H., and Guo, A. (2020) TRIM25 upregulation by *Mycobacterium tuberculosis* infection promotes intracellular survival of *M. tb* in RAW264.7 cells, *Microb Pathog.*, **148**, 104456, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104456>.
53. Nagre, N., Cong, X., Terrazas, C., Pepper, I., Schreiber, J. M., Fu, H., Sill, J. M., Christman, J. W., Satoskar, A. R., and Zhao, X. (2018) Inhibition of macrophage complement receptor CR1g by TRIM72 polarizes innate immunity of the lung, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **58**, 756-766, <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0236OC>.
54. Kenney, A. D., Li, Z., Bian, Z., Zhou, X., Li, H., Whitson, B. A., Tan, T., Cai, C., Ma, J., and Yount, J. S. (2021) Recombinant MG53 protein protects mice from lethal influenza virus infection, *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, **203**, 254-257, <https://doi.org/10.1164/rccm.202007-2908LE>.
55. Liu, S., Cai, X., Wu, J., Cong, Q., Chen, X., Li, T., Du, F., Ren, J., Wu, Y. T., Grishin, N. V., and Chen, Z. J. (2015) Phosphorylation of innate immune adaptor proteins MAVS, STING, and TRIF induces IRF3 activation, *Science*, **347**, aaa2630, <https://doi.org/10.1126/science.aaa2630>.
56. Balka, K. R., Louis, C., Saunders, T. L., Smith, A. M., Calleja, D. J., D'Silva, D. B., Moghaddas, F., Tailler, M., Lawlor, K. E., Zhan, Y., Burns, C. J., Wicks, I. P., Miner, J. J., Kile, B. T., Masters, S. L., and De Nardo, D. (2020) TBK1 and IKKε act redundantly to mediate STING-induced NF-κB responses in myeloid cells, *Cell Rep.*, **31**, 107492, <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.056>.
57. Monroe, K. M., McWhirter, S. M., and Vance, R. E. (2010) Induction of type I interferons by bacteria, *Cell Microbiol.*, **12**, 881-890, <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2010.01478.x>.
58. Robinson, N., McComb, S., Mulligan, R., Dudani, R., Krishnan, L., and Sad, S. (2012) Type I interferon induces necroptosis in macrophages during infection with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, *Nat. Immunol.*, **13**, 954-962, <https://doi.org/10.1038/ni.2397>.
59. Nisole, S., Stoye, J. P., and Saïb, A. (2005) TRIM family proteins: retroviral restriction and antiviral defence, *Nat. Rev. Microbiol.*, **3**, 799-808, <https://doi.org/10.1038/nrmicro1248>.
60. Zhou, Z., Jia, X., Xue, Q., Dou, Z., Ma, Y., Zhao, Z., Jiang, Z., He, B., Jin, Q., and Wang, J. (2014) TRIM14 is a mitochondrial adaptor that facilitates retinoic acid-inducible gene-I-like receptor-mediated innate immune response, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, E245-254, <https://doi.org/10.1073/pnas.1316941111>.
61. Hoffpauir, C. T., Bell, S. L., West, K. O., Jing, T., Wagner, A. R., Torres-Odio, S., Cox, J. S., West, A. P., Li, P., Patrick, K. L., and Watson, R. O. (2020) TRIM14 is a key regulator of the type I IFN response during *Mycobacterium tuberculosis* infection, *J. Immunol.*, **205**, 153-167, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1901511>.
62. Kamanova, J., Sun, H., Lara-Tejero, M., and Galán, J. E. (2016) The *Salmonella* effector protein SopA modulates innate immune responses by targeting TRIM E3 ligase family members, *PLoS Pathog.*, **12**, e1005552, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005552>.
63. Xing, J., Weng, L., Yuan, B., Wang, Z., Jia, L., Jin, R., Lu, H., Li, X. C., Liu, Y. J., and Zhang, Z. (2016) Identification of a role for TRIM29 in the control of innate immunity in the respiratory tract, *Nat. Immunol.*, **17**, 1373-1380, <https://doi.org/10.1038/ni.3580>.
64. Li, Q., Lin, L., Tong, Y., Liu, Y., Mou, J., Wang, X., Wang, X., Gong, Y., Zhao, Y., Liu, Y., Zhong, B., Dai, L., Wei, Y. Q., Zhang, H., and Hu, H. (2018) TRIM29 negatively controls antiviral immune response through targeting STING for degradation, *Cell Discov.*, **4**, 13, <https://doi.org/10.1038/s41421-018-0010-9>.
65. Xing, J., Zhang, A., Minze, L. J., Li, X. C., and Zhang, Z. (2018) TRIM29 negatively regulates the type I IFN production in response to RNA virus, *J. Immunol.*, **201**, 183-192, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701569>.
66. Amano, A., Nakagawa, I., and Yoshimori, T. (2006) Autophagy in innate immunity against intracellular bacteria, *J. Biochem.*, **140**, 161-166, <https://doi.org/10.1093/jb/mvj162>.
67. Xiao, Y., and Cai, W. (2020) Autophagy and bacterial infection, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1207**, 413-423, [https://doi.org/10.1007/978-981-15-4272-5\\_29](https://doi.org/10.1007/978-981-15-4272-5_29).
68. Deretic, V. (2021) Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism, *Immunity*, **54**, 437-453, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.01.018>.
69. Mizushima, N., Yoshimori, T., and Ohsumi, Y. (2011) The role of Atg proteins in autophagosome formation, *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, **27**, 107-132, <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154005>.
70. Bah, A., and Vergne, I. (2017) Macrophage autophagy and bacterial infections, *Front. Immunol.*, **8**, 1483, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01483>.
71. Wang, J., Qin, X., Huang, Y., Zhang, Q., Pei, J., Wang, Y., Goren, I., Ma, S., Song, Z., Liu, Y., Xing, H., Wang, H., and Yang, B. (2023) TRIM7/RNF90 promotes autophagy via regulation of ATG7 ubiquitination during *L. monocytogenes* infection, *Autophagy*, **19**, 1844-1862, <https://doi.org/10.1080/15548627.2022.2162706>.
72. Ra, E. A., Lee, T. A., Won Kim, S., Park, A., Choi, H. J., Jang, I., Kang, S., HeeCheon, J., Cho, J. W., Eun Lee, J., Lee, S., and Park, B. (2016) TRIM31 promotes Atg5/Atg7-independent autophagy in intestinal cells, *Nat. Commun.*, **7**, 11726, <https://doi.org/10.1038/ncomms11726>.

73. Chauhan, S., Kumar, S., Jain, A., Ponpuak, M., Mudd, M. H., Kimura, T., Choi, S. W., Peters, R., Mandell, M., Bruun, J. A., Johansen, T., and Deretic, V. (2016) TRIMs and galectins globally cooperate and TRIM16 and galectin-3 co-direct autophagy in endomembrane damage homeostasis, *Dev. Cell*, **39**, 13-27, <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2016.08.003>.
74. Hos, N. J., Fischer, J., Hos, D., Hejazi, Z., Calabrese, C., Ganesan, R., Murthy, A. M. V., Rybniker, J., Kumar, S., Krönke, M., and Robinson, N. (2020) TRIM21 is targeted for chaperone-mediated autophagy during *Salmonella typhimurium* infection, *J. Immunol.*, **205**, 2456-2467, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000048>.
75. Rakebrandt, N., Lentès, S., Neumann, H., James, L. C., and Neumann-Staubitz, P. (2014) Antibody- and TRIM21-dependent intracellular restriction of *Salmonella enterica*, *Pathog. Dis.*, **72**, 131-137, <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12192>.
76. Lou, J., Wang, Y., Zheng, X., and Qiu, W. (2018) TRIM22 regulates macrophage autophagy and enhances *Mycobacterium tuberculosis* clearance by targeting the nuclear factor-multiplicity  $\kappa$ B/beclin 1 pathway, *J. Cell Biochem.*, **119**, 8971-8980, <https://doi.org/10.1002/jcb.27153>.
77. Wu, N., Gou, X., Hu, P., Chen, Y., Ji, J., Wang, Y., and Zuo, L. (2022) Mechanism of autophagy induced by activation of the AMPK/ERK/mTOR signaling pathway after TRIM22-mediated DENV-2 infection of HUVECs, *Virol. J.*, **19**, 228, <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01932-w>.
78. Yang, Q., Liu, T. T., Lin, H., Zhang, M., Wei, J., Luo, W. W., Hu, Y. H., Zhong, B., Hu, M. M., and Shu, H. B. (2017) TRIM32-TAX1BP1-dependent selective autophagic degradation of TRIF negatively regulates TLR3/4-mediated innate immune responses, *PLoS Pathog.*, **13**, e1006600, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006600>.
79. Romagnoli, A., Di Rienzo, M., Petruccioli, E., Fusco, C., Palucci, I., Micale, L., Mazza, T., Delogu, G., Merla, G., Goletti, D., Piacentini, M., and Fimia, G. M. (2023) The ubiquitin ligase TRIM32 promotes the autophagic response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages, *Cell Death Dis.*, **14**, 505, <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06026-1>.
80. Samir, P., Malireddi, R. K. S., and Kanneganti, T. D. (2020) The PANoptosome: a deadly protein complex driving pyroptosis, apoptosis, and necroptosis (PANoptosis), *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **10**, 238, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00238>.
81. Lee, S., Karki, R., Wang, Y., Nguyen, L. N., Kalathur, R. C., and Kanneganti, T. D. (2021) AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence, *Nature*, **597**, 415-419, <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03875-8>.
82. Shen, Z., Wei, L., Yu, Z. B., Yao, Z. Y., Cheng, J., Wang, Y. T., Song, X. T., and Li, M. (2021) The roles of TRIMs in antiviral innate immune signaling, *Front. Cell Infect. Microbiol.*, **11**, 628275, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.628275>.
83. Perelman, S. S., Abrams, M. E., Eitson, J. L., Chen, D., Jimenez, A., Mettlen, M., Schoggins, J. W., and Alto, N. M. (2016) Cell-based screen identifies human interferon-stimulated regulators of *Listeria monocytogenes* infection, *PLoS Pathog.*, **12**, e1006102, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006102>.
84. Wu, X., Wang, J., Wang, S., Wu, F., Chen, Z., Li, C., Cheng, G., and Qin, F. X. (2019) Inhibition of influenza A virus replication by TRIM14 via its multifaceted protein-protein interaction with NP, *Front. Microbiol.*, **10**, 344, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00344>.
85. Fiskin, E., Bhogaraju, S., Herhaus, L., Kalayil, S., Hahn, M., and Dikic, I. (2017) Structural basis for the recognition and degradation of host TRIM proteins by *Salmonella* effector SopA, *Nat. Commun.*, **8**, 14004, <https://doi.org/10.1038/ncomms14004>.
86. Li, M., Yan, J., Zhu, H., Guo, C., Jiang, X., Gao, Y., Liu, X., Jiang, P., and Bai, J. (2023) TRIM7 inhibits encephalomyocarditis virus replication by activating interferon- $\beta$  signaling pathway, *Vet. Microbiol.*, **281**, 109729, <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2023>.
87. Huang, Y., Yu, Y., Yang, Y., Yang, M., Zhou, L., Huang, X., and Qin, Q. (2016) Fish TRIM8 exerts antiviral roles through regulation of the proinflammatory factors and interferon signaling, *Fish Shellfish Immunol.*, **54**, 435-444, <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.04.138>.
88. Kuroda, M., Halfmann, P. J., Thackray, L. B., Diamond, M. S., Feldmann, H., Marzi, A., and Kawaoka, Y. (2023) An antiviral role for TRIM14 in Ebola virus infection, *J. Infect. Dis.*, **228** (Suppl 7), S514-S521, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad325>.
89. Nenasheva, V. V., Nikitenko, N. A., Stepanenko, E. A., Makarova, I. V., Andreeva, L. E., Kovaleva, G. V., Lysenko, A. A., Tukhvatulin, A. I., Logunov, D. Y., and Tarantul, V. Z. (2021) Human TRIM14 protects transgenic mice from influenza A viral infection without activation of other innate immunity pathways, *Genes Immun.*, **22**, 56-63, <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00128-6>.
90. Tan, G., Xu, F., Song, H., Yuan, Y., Xiao, Q., Ma, F., Qin, F. X., and Cheng, G. (2018) Identification of TRIM14 as a type I IFN-stimulated gene controlling hepatitis B virus replication by targeting HBx, *Front. Immunol.*, **9**, 1872, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01872>.

91. Liu, Y., Wei, Y., Zhou, Z., Gu, Y., Pang, Z., Liao, M., and Sun, H. (2023) Overexpression of TRIM16 reduces the titer of H5N1 highly pathogenic avian influenza virus and promotes the expression of antioxidant genes through regulating the SQSTM1-NRF2-KEAP1 axis, *Viruses*, **15**, 391, <https://doi.org/10.3390/v15020391>.
92. McEwan, W.A., Tam, J.C., Watkinson, R.E., Bidgood, S. R., Mallery, D. L., and James, L. C. (2013) Intracellular antibody-bound pathogens stimulate immune signaling via the Fc receptor TRIM21, *Nat. Immunol.*, **14**, 327-336, <https://doi.org/10.1038/ni.2548>.
93. Fan, L., Zhou, Y., Wei, X., Feng, W., Guo, H., Li, Y., Gao, X., Zhou, J., Wen, Y., Wu, Y., Shen, X., Liu, L., Xu, G., and Zhang, Z. (2024) The E3 ligase TRIM22 restricts SARS-CoV-2 replication by promoting proteasomal degradation of NSP8, *mBio*, **15**, e0232023, <https://doi.org/10.1128/mbio.02320-23>.
94. Zu, S., Li, C., Li, L., Deng, Y.Q., Chen, X., Luo, D., Ye, Q., Huang, Y. J., Li, X. F., Zhang, R. R., Sun, N., Zhang, X., Aliyari, S. R., Nielsen-Saines, K., Jung, J. U., Yang, H., Qin, C. F., and Cheng, G. (2022) TRIM22 suppresses Zika virus replication by targeting NS1 and NS3 for proteasomal degradation, *Cell Biosci.*, **12**, 139, <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00872-w>.
95. Charman, M., McFarlane, S., Wojtus, J. K., Sloan, E., Dewar, R., Leeming, G., Al-Saadi, M., Hunter, L., Carroll, M. W., Stewart, J. P., Digard, P., Hutchinson, E., and Boutell, C. (2021) Constitutive TRIM22 expression in the respiratory tract confers a pre-existing defence against influenza A virus infection, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **11**, 689707, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.689707>.
96. Zhang, B., Cai, T., He, H., Huang, X., Luo, Y., Huang, S., Luo, J., and Guo, X. (2023) TRIM25 suppresses rabies virus fixed HEP-flury strain production by activating RIG-1-mediated type I interferons, *Genes (Basel)*, **14**, 1555, <https://doi.org/10.3390/genes14081555>.
97. Song, H., Xiao, Q., Xu, F., Wei, Q., Wang, F., and Tan, G. (2023) TRIM25 inhibits HBV replication by promoting HBx degradation and the RIG-I-mediated pgRNA recognition, *Chin. Med. J. (Engl)*, **136**, 799-806, <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002617>.
98. Choudhury, N.R., Trus, I., Heikel, G., Wolczyk, M., Szymanski, J., Bolembach, A., Dos Santos Pinto, R. M., Smith, N., Trubitsyna, M., Gaunt, E., Digard, P., and Michlewski, G. (2022) TRIM25 inhibits influenza A virus infection, destabilizes viral mRNA, but is redundant for activating the RIG-I pathway, *Nucleic Acids Res.*, **50**, 7097-7114, <https://doi.org/10.1093/nar/gkac512>.
99. Galão, R.P., Wilson, H., Schierhorn, K. L., Debeljak, F., Bodmer, B. S., Goldhill, D., Hoenen, T., Wilson, S. J., Swanson, C. M., and Neil, S. J. D. (2022) TRIM25 and ZAP target the Ebola virus ribonucleoprotein complex to mediate interferon-induced restriction, *PLoS Pathog.*, **18**, e1010530, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1010530>.
100. Zheng, F., Xu, N., and Zhang, Y. (2019) TRIM27 promotes hepatitis C virus replication by suppressing type I interferon response, *Inflammation*, **42**, 1317-1325, <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00992-5>.
101. Cai, J., Chen, H.Y., Peng, S.J., Meng, J.L., Wang, Y., Zhou, Y., Qian, X. P., Sun, X. Y., Pang, X. W., Zhang, Y., and Zhang, J. (2018) USP7-TRIM27 axis negatively modulates antiviral type I IFN signaling, *FASEB J.*, **32**, 5238-5249, <https://doi.org/10.1096/fj.201700473RR>.
102. Ren, J., Wang, S., Zong, Z., Pan, T., Liu, S., Mao, W., Huang, H., Yan, X., Yang, B., He, X., Zhou, F., and Zhang, L. (2024) TRIM28-mediated nucleocapsid protein SUMOylation enhances SARS-CoV-2 virulence, *Nat. Commun.*, **15**, 244, <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44502-6>.
103. Li, X., Yan, Z., Ma, J., Li, G., Liu, X., Peng, Z., Zhang, Y., Huang, S., Luo, J., and Guo, X. (2024) TRIM28 promotes porcine epidemic diarrhea virus replication by mitophagy-mediated inhibition of the JAK-STAT1 pathway, *Int. J. Biol. Macromol.*, **254 (Pt 1)**, 127722, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127722>.
104. Cui, Z., Zhou, L., Zhao, S., Li, W., Li, J., Chen, J., Zhang, Y., and Xia, P. (2023) The host E3-ubiquitin ligase TRIM28 impedes viral protein GP4 ubiquitination and promotes PRRSV replication, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 10965, <https://doi.org/10.3390/ijms241310965>.
105. Xu, F., Song, H., Xiao, Q., Wei, Q., Pang, X., Gao, Y., and Tan, G. (2022) Type-III interferon stimulated gene TRIM31 mutation in an HBV patient blocks its ability in promoting HBx degradation, *Virus Res.*, **308**, 198650, <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198650>.
106. Liu, B., Zhang, M., Chu, H., Zhang, H., Wu, H., Song, G., Wang, P., Zhao, K., Hou, J., Wang, X., Zhang, L., and Gao, C. (2017) The ubiquitin E3 ligase TRIM31 promotes aggregation and activation of the signaling adaptor MAVS through Lys63-linked polyubiquitination, *Nat. Immunol.*, **18**, 214-224, <https://doi.org/10.1038/ni.3641>.
107. Fu, B., Wang, L., Ding, H., Schwamborn, J. C., Li, S., and Dorf, M. E. (2015) TRIM32 senses and restricts influenza A virus by ubiquitination of PB1 polymerase, *PLoS Pathog.*, **11**, e1004960, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004960>.
108. Cui, H., Liu, Y., and Huang, Y. (2017) Roles of TRIM32 in corneal epithelial cells after infection with herpes simplex virus, *Cell Physiol. Biochem.*, **43**, 801-811, <https://doi.org/10.1159/000481563>.

109. Zhang, J., Hu, M.M., Wang, Y.Y., and Shu, H. B. (2012) TRIM32 protein modulates type I interferon induction and cellular antiviral response by targeting MITA/STING protein for K63-linked ubiquitination, *J. Biol. Chem.*, **287**, 28646-28655, <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.362608>.
110. Hu, M.M., Liao, C.Y., Yang, Q., Xie, X. Q., and Shu, H. B. (2017) Innate immunity to RNA virus is regulated by temporal and reversible sumoylation of RIG-I and MDA5, *J. Exp. Med.*, **214**, 973-989, <https://doi.org/10.1084/jem.20161015>.
111. Zhao, W., Wang, L., Zhang, M., Wang, P., Yuan, C., Qi, J., Meng, H., and Gao, C. (2012) Tripartite motif-containing protein 38 negatively regulates TLR3/4- and RIG-I-mediated IFN- $\beta$  production and antiviral response by targeting NAP1, *J. Immunol.*, **188**, 5311-5318, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103506>.
112. Tian, X., Dong, H., Lai, X., Ou, G., Cao, J., Shi, J., Xiang, C., Wang, L., Zhang, X., Zhang, K., Song, J., Deng, J., Deng, H., Lu, S., Zhuang, H., Li, T., and Xiang K. (2022) TRIM56 impairs HBV infection and replication by inhibiting HBV core promoter activity, *Antiviral Res.*, **207**, 105406, <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105406>.
113. Yang, D., Li, N.L., Wei, D., Liu, B., Guo, F., Elbahesh, H., Zhang, Y., Zhou, Z., Chen, G. Y., and Li, K. (2019) The E3 ligase TRIM56 is a host restriction factor of Zika virus and depends on its RNA-binding activity but not miRNA regulation, for antiviral function, *PLoS Negl. Trop. Dis.*, **13**, e0007537, <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007537>.
114. Seo, G.J., Kim, C., Shin, W.J., Sklan, E. H., Eoh, H., and Jung, J. U. (2018) TRIM56-mediated monoubiquitination of cGAS for cytosolic DNA sensing, *Nat. Commun.*, **9**, 613, <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02936-3>.
115. Liu, B., Li, N.L., Shen, Y., Bao, X., Fabrizio, T., Elbahesh, H., Webby, R. J., and Li, K. (2016) The C-terminal tail of TRIM56 dictates antiviral restriction of influenza A and B viruses by impeding viral RNA synthesis, *J. Virol.*, **90**, 4369-4382, <https://doi.org/10.1128/JVI.03172-15>.
116. Lang, X., Tang, T., Jin, T., Ding, C., Zhou, R., and Jiang, W. (2017) TRIM65-catalyzed ubiquitination is essential for MDA5-mediated antiviral innate immunity, *J. Exp. Med.*, **214**, 459-473, <https://doi.org/10.1084/jem.20160592>.

## MULTI-DIRECTIONAL MECHANISMS OF ACTION OF *TRIM* FAMILY GENES IN THE RESPONSE OF THE INNATE IMMUNE SYSTEM TO BACTERIAL INFECTIONS

### Review

V. V. Nenasheva, E. A. Stepanenko\*, and V. Z. Tarantul

*National Research Center "Kurchatov Institute", 123182 Moscow, Russia; e-mail: katishsha@mail.ru*

Multigene *TRIM* family is an important component of the innate immune system. For a long time, it was believed that the main function of the genes of this family is the antiviral defense of the host organism. The question of their participation in the response of the immune system to bacterial invasion remained less studied. This review represents the first comprehensive analysis of the mechanisms of action of *TRIM* family genes in response to bacterial infections, which expands the existing understanding of the role of *TRIM* in the functioning of the innate immune system. Upon the infection with different types of bacteria, individual *TRIM* proteins regulate inflammatory, interferon and other immune system responses in cells and influence the processes of autophagy and apoptosis. The mechanisms of action of *TRIM* proteins in response to bacterial infection, as well as during viral infection, often include one of the main properties of these proteins - ubiquitination, as well as various protein-protein interactions with both bacterial proteins and host cell proteins. Moreover, along with the antibacterial effect, some *TRIM* proteins, on the contrary, can contribute to the development of infection. While the mechanisms used by different members of the *TRIM* family in response to viral and bacterial infections are generally similar, the final outcome of the action of these proteins sometimes differs significantly. New data on the effect of *TRIM* proteins on bacterial infections make an important contribution to a more detailed understanding of the functioning of the innate immune system of animals and humans when interacting with pathogens. These data can also be used to search for new targets for antibacterial protection.

**Keywords:** *TRIM* genes, bacteria, innate immunity