

特约综述



我们主要研究炎症小体在对抗病毒等微生物感染以及炎症反应中的功能及相关的机制。我们利用细胞模型和基因敲除动物模型探索炎症小体的生理、病理功能，炎症小体活化的分子机制以及炎症小体的调控规律。期望深入理解炎症小体的工作机理，并着手开发调节炎症小体的工具，为相关疾病的预防和治疗提供新型的分子靶标和干预策略。

http://www.shanghaipasteur.cas.cn/kxyj/yjdy/trmyx/200910/t20091012_2543082.html

炎症小体在对抗微生物感染中的作用

雷国伟^{1,2} 毛立明² 李 华² 安利国¹ 杨桂文¹ 孟广勋^{2*}

¹山东师范大学生命科学学院, 济南 250014;

²中国科学院分子病毒与免疫学重点实验室, 中国科学院上海巴斯德研究所, 上海 200025)

摘要 炎症小体(inflammasomes)是由胞浆内模式识别受体(PRRs)参与组装的多蛋白复合物, 是天然免疫系统的重要组成部分。炎症小体能够识别病原相关分子模式(PAMPs)或者宿主来源的危险信号分子(DAMPs), 招募和激活促炎症蛋白酶Caspase-1。活化的Caspase-1切割IL-1 β 和IL-18的前体, 产生相应的成熟细胞因子。炎症小体的活化还能够诱导细胞的炎症坏死(pyroptosis)。目前已经确定多种炎症小体参与了针对多种病原体的宿主防御反应, 病原体也已经进化出多种相应的机制来抑制炎症小体的活化。该文总结了炎症小体在抗感染免疫研究领域的最新进展, 重点讨论了炎症小体对细菌、病毒、真菌和寄生虫的识别, 以及炎症小体的活化在宿主抗感染过程中所发挥的作用。

关键词 天然免疫; 炎症小体; 炎症; 感染

1 前言

天然免疫系统是宿主抵御病原微生物入侵的第一道防线, 该系统一方面可以通过诱导吞噬作用和炎症反应等途径对入侵的病原快速识别和清除, 另一方面在诱导和激活获得性免疫反应中也发挥着重要作用^[1]。宿主细胞通过表达几类病原模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)来识别病原体的保守结构——病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)。常见的PAMPs包括: 脂多糖(LPS)、肽聚糖(PGN)、鞭毛蛋白(flagellin)以及一些微生物的核酸分子^[2]。这些PAMPs能被PRRs识别而启动下游信号通路, 引起炎症反应。PRRs主要包括定位于细胞膜和内体膜上的Toll样受体(TLRs)和C型凝集素受体(CLRs), 位于胞浆内的NOD样受体

(NLRs)、视黄酸诱导基因 I 解旋酶(RIG-I)样受体(RLRs)和HIN200蛋白等^[3]。除识别PAMPs以外, 这些受体同时可以识别由于胁迫、组织损伤和细胞死亡而释放出来的内源危险信号(danger associated molecular patterns, DAMPs)。本文主要介绍NOD样受体以及相关的炎症小体在识别和对抗病原微生物感染中的作用。

1.1 NOD样受体

到目前为止, 在人体中共鉴定到23种不同的

中国科学院百人计划(No.2010A1119)、国家自然科学基金(No.91029707, No.31170868)、上海市自然科学基金(No.11ZR1442600)、诺和诺德-中科院联合研究基金、中国博士后科学基金面上项目(No.20110490752)、中国科学院上海生命科学研究院博士后研究项目(No.2011KIP513)和国家自然科学基金青年科学基金(No.31100622)资助项目

*通讯作者。Tel: 021-54652203, E-mail: gxmeng@sibs.ac.cn

NLR家族的分子, 在小鼠中至少有34种分子。NLR家族分子在结构上类似于植物中抗病因子R蛋白和凋亡蛋白酶激活因子1 (APAF1), 具有明显的结构特征: 其N端是效应结构域, 主要介导蛋白之间的相互作用, 已知的4种N端结构域包括: PYD结构域、CARD结构域、BIR结构域和转录激活结构域; 中间是NOD结构域, 主要在激活过程中介导自身寡聚化; C端是亮氨酸富集结构域(LRR), 介导自身调控和感受PAMPs^[4]。根据不同的N端结构域, 可以将NLR家族分子分为4个亚家族。除此之外, 还有一个分子, NLRX1, 与任何一种亚家族都没有明显的同源性, 并且该分子定位于线粒体, 能够调控炎症信号^[5]。

NLR家族成员中, NOD1和NOD2是最早报道的能够作为细胞内PRRs的分子, 它们能够识别肽聚糖的不同亚结构。NOD2能够识别革兰氏阴性菌和阳性菌共有的大分子结构胞壁肽^[6]。而NOD1能够识别革兰氏阴性菌包含有中性二氨基庚二酸结构的肽聚糖^[7]。NOD1和NOD2识别它们的配体后, 能够通过自身寡聚化来招募和激活下游分子RICK (RIP2), 进一步激活NF- κ B和MAPK信号通路^[8]。RICK是一种丝氨酸-苏氨酸激酶, 当它与NOD1或者NOD2通过CARD结构域相互作用后, 能够引起泛素化。RICK的K63泛素化对于招募激酶TAK1激活下游通路具有重要的作用。RICK自身招募IKK γ 并促进其K63泛素化, 使其与TAK1相互作用, 进而使得IKK β 磷酸化, 导致I κ B的磷酸化和降解, 使得NF- κ B释放入核, 发挥转录激活功能。而NF- κ B能够引起诸如TNF- α 、IL-6、IL-8等细胞因子和趋化因子的表达, 招募或激活其他效应细胞引起免疫防御。除了NF- κ B途径, NOD1和NOD2还可激活MAPK通路, 包括P38、ERK和JNK信号通路。但目前对MAPK通路的激活机制还不是很清楚, 可以肯定的是需要上游分子RICK和TAK-1的参与^[9]。

1.2 炎症小体

一些NLR家族的成员可以形成多蛋白复合物, 被称为炎症小体。组成炎症小体的NLRs能够直接或者通过接头蛋白ASC招募Caspase-1前体, 产生活化的Caspase-1。现在已经发现的炎症小体包括NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2和RIG-I炎症小体。其中, NLRP3、AIM2和RIG-I炎症小体的形成需要接头蛋白ASC的参与, 而ASC在NLRP1和NLRC4炎症小体形成中的作用还不清楚^[10]。另外, NLRC5和NLRP6

也能通过ASC组成炎症小体而激活Caspase-1, 但它们的激动剂目前还不清楚^[11-12]。炎症小体活化以后, 细胞内ASC分子相互聚集形成一个高分子结构, 称为发热相关凋亡小体(pyroptosome), Caspase-1就是在这里活化的^[13]。炎症小体组分的突变或者失调会导致一系列自主炎症性疾病的发生^[14-15]。

NLRP3是目前研究得最清楚的NLR家族成员之一, 它与ASC和Caspase-1相互结合形成炎症小体。NLRP3炎症小体能够被多种结构上不相关的刺激物所激活, 包括PAMPs和DAMPs。高浓度的ATP、穿孔毒素、紫外线照射和一些颗粒物如MSU (monosodium-urate)、石棉、二氧化硅和 β 淀粉样蛋白等都可以激活NLRP3炎症小体^[10]。NLRP3炎症小体激动剂在结构上存在如此大的差异, 提示它们可能会激活一种共同的下游信号, 而正是这种下游信号激活了NLRP3炎症小体。到目前为止, 对于NLRP3炎症小体的激活共有三种模型^[10]: 第一, 半通道模型: ATP可激活P2X7受体, 之后使P2X7受体介导的离子通道打开造成钾离子的外流, 并且使半通道蛋白Pannexin-1在细胞膜上形成小孔, 从而使胞外的配体(如LPS)得以进入细胞进而直接激活NLRP3炎症小体; 第二, 溶酶体破坏模型: 溶酶体被破坏后释放Cathepsin B, 后者诱导内源的未知配体激活炎症小体, 硅石、石棉和 β 淀粉样蛋白等可通过这一途径激活NLRP3炎症小体; 第三, 活性氧(ROS)模型: 很多实验室都发现抑制细胞内ROS可起到抑制NLRP3炎症小体激活的效果, 但其具体的机制还不能确定。

目前, 激活NLRP3炎症小体的确切机制还没确定, 它可能是上述三种机制综合作用的结果。与NLRP3不同, 其它几种炎症小体NLRP1、NLRC4、AIM2和RIG-I各自都有确定的激动剂, 主要识别病原微生物感染。近几年在炎症小体如何识别微生物感染方面的研究进展很快, 本文重点讨论炎症小体在宿主抵抗细菌、病毒、真菌和原虫感染中的作用(图1)。

2 病原体对炎症小体的激活

2.1 细菌

天然免疫系统对抑制和清除细菌性病原体至关重要, 而且在清除病原菌的同时, 不对机体内的共生菌产生免疫反应。细菌感染过程中, 适度的炎症

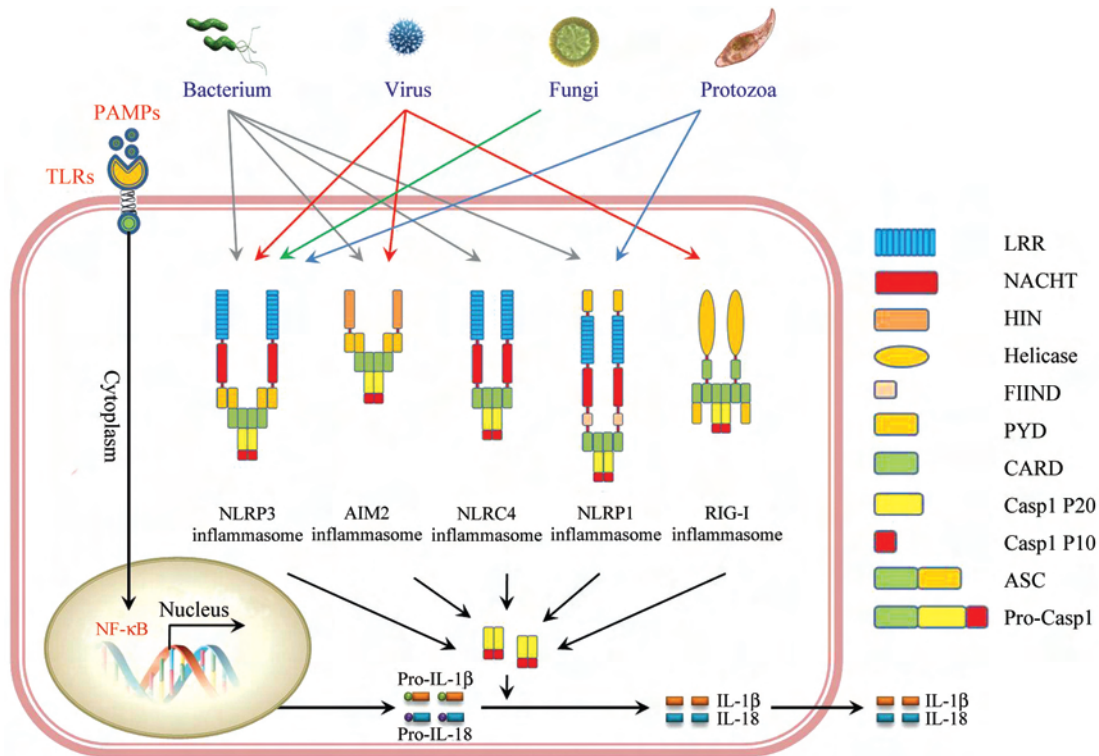


图1 病原微生物对炎症小体的激活示意图

Fig.1 Microbial activation of multiple inflammasomes

反应有利于病原的清除, 而过度的炎症反应会对宿主造成不利影响^[16]。一些病原菌能够在宿主细胞内生存, 减少了与宿主抗菌组分如抗菌肽、补体和免疫球蛋白的接触, 从而逃避宿主免疫系统的检测。细胞内的细菌能够通过操纵宿主的内吞作用, 从而避免在溶酶体中被降解, 这个过程是通过细菌的分泌系统实现的, 它能够把细菌毒力因子导入宿主细胞并保持活性。细菌的大量增殖导致细胞死亡, 释放出的细菌继续侵染其它宿主细胞^[16]。我们将包括细菌在内的各种微生物对炎症小体的激活状况总结在表1, 并分述如下:

2.1.1 鼠伤寒沙门氏菌和弗氏志贺氏菌(*Salmonella typhimurium* and *Shigella flexneri*) *S.typhimurium* 和 *S.flexneri* 能够诱导 Caspase-1 活化, 导致宿主细胞死亡。这些细菌对 Caspase-1 的活化需要细菌 III 型分泌系统(T3SS)的参与, T3SS 能够将细菌效应因子导入宿主细胞内。NLRC4 能够通过检测 Flagellin 活化 Caspase-1, Flagellin 缺陷的 *S.typhimurium* 不能激活 Caspase-1^[17-18]。但是, 不表达 Flagellin 的 *S.flexneri* 也能够激活 Caspase-1^[19]。NLRP3 和 ASC 能够在不依赖 NLRC4 的情况下检测沙门氏菌并激活 Caspase-1^[20]。另

外, 最近的研究表明, 巨噬细胞能够通过 NLRC4 直接检测微生物 T3SS 的组分而活化 Caspase-1。 *S.typhimurium* 和 *S.flexneri* 通过 T3SS 分别将效应分子 PrgJ 和 MxiI 导入宿主巨噬细胞, 它们被 NLRC4 检测而激活炎症小体^[21]。 *S.flexneri* 还能够导致 NLRP3 依赖的巨噬细胞死亡, 该过程不涉及 Caspase-1 的活化, 被命名为 Pyronecrosis^[2]。

2.1.2 炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*) *B.anthraxis* 的毒力取决于它分泌的一种外毒素, 称为致命毒素, 包括保护性抗原和致死因子。炭疽杆菌的保护性抗原与宿主细胞表面的受体相互作用, 使致死因子通过内吞作用进入宿主细胞。NLRP1 炎症小体识别 *B.anthraxis*, 引起 Caspase-1 的激活和细胞死亡。小鼠体内的 NLRP1 具有高度多态性, 其中有一组等位基因与宿主对炭疽杆菌致命毒素的敏感性相关^[23-24]。致命毒素诱导活化的 Caspase-1 能够切割由于细胞死亡而释放出的 IL-1β 前体; 而由孢子诱导活化的 Caspase-1 切割新合成的 IL-1β 前体, 且不导致细胞死亡, 提示孢子诱导活化的 Caspase-1 在宿主防御中发挥重要作用^[25]。

2.1.3 金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)

天然免疫系统通过NLRP3识别*S.aureus*, 导致Caspase-1的活化^[26]。 α -hemolysin是*S.aureus*主要的毒力因子, 被认为是造成严重的葡萄球菌性肺炎的主要原因^[27]。 α -hemolysin相关的炎症和细胞坏死是由NLRP3炎症小体和Caspase-1所诱导的^[28]。最近的研究发现, 吞噬溶酶体对*S.aureus*肽聚糖的降解对于NLRP3炎症小体的活化是必要的^[29]。在皮肤*S.aureus*感染的小鼠模型中, 炎症小体活化所产生的IL-1 β 能够促进中性粒细胞的趋化且对细菌的清除起关键作用^[30]。

2.1.4 单核细胞增生性利斯特菌(*Listeria monocytogenes*) *L.monocytogenes*是一种革兰氏阳性的细胞内病原菌, 它能够对免疫力低下的宿主造成严重感染。*L.monocytogenes*产生的主要毒力因子是listeriolysin O (LLO), 它能够介导细菌逃离吞噬体并在巨噬细胞胞浆内复制^[31]。LLO所导致的吞噬体破坏能激活NLRP3炎症小体, 造成IL-1 β 和IL-18的强烈分泌, 这个过程是通过ASC依赖性的Caspase-1活化完成的^[32-34]。LLO突变的菌株不能逃离吞噬体也不能诱导IL-1 β 和IL-18的分泌。NLRC4也能够识别*L.monocytogenes*而激活Caspase-1^[35]。AIM2炎症小体则能够检测*L.monocytogenes*来源的DNA而活化Caspase-1^[36-38]。

2.1.5 土拉热杆菌(*Francisella tularensis*) *F.tularensis*是一种细胞内病原菌, 它的感染可造成人畜共患的土拉热病(Tularemia)。胞浆内的*F.tularensis*可引起I型干扰素的产生和Caspase-1的活化, 同时造成所感染的巨噬细胞的死亡^[39-40]。然而, 最近的研究表明, AIM2缺陷的巨噬细胞在*F.tularensis*感染时Caspase-1的活化和IL-1 β 的分泌是缺陷的, 且细胞不发生死亡, 提示AIM2炎症小体在抗*F.tularensis*感染中发挥重要作用^[41]。值得注意的是, *F.tularensis*的两个致病基因, *FTT0584*和*FTT0748*, 能够通过限制IL-1 β 的产生而抑制天然免疫反应^[42]。

2.1.6 嗜肺军团杆菌(*Legionella pneumophila*) *L.pneumophila*通过其Dot/Icm IV型分泌系统将效应蛋白导入宿主细胞内^[16]。在小鼠模型中, NLRC4检测*L.pneumophila*的Flagellin, NLRC4与NAIP5协同作用, 诱导Caspase-1的活化^[43-46]。活化的Caspase-1通过某种机制将包含有*L.pneumophila*的吞噬体递交给溶酶体使其降解, 从而限制了细胞内*L.pneumophila*的复制^[47]。

2.1.7 绿脓假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)

*P.aeruginosa*对Caspase-1的激活依赖于NLRC4^[48-49]。*P.aeruginosa*通过T3SS将效应蛋白Exoenzyme U (ExoU) 导入宿主胞浆内。在小鼠模型中, ExoU的分泌能够加重小鼠急性肺炎。因*P.aeruginosa*感染而发生肺炎的患者中, 有ExoU分泌的患者病情的好转情况不如没有ExoU分泌的患者^[50-51]。最近的研究表明, ExoU能够抑制Caspase-1的活化和IL-1 β 的产生^[52]。

2.1.8 结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)

*M.tuberculosis*有许多特征使其能够逃避宿主先天性和适应性免疫系统的监测^[53]。IL-1 β 受体介导的信号对于急性*M.tuberculosis*感染的控制非常重要^[54-55]。*M.tuberculosis*效应分子ESAT-6是一种重要的T细胞抗原, 它能够被NLRP3炎症小体识别并导致Caspase-1的活化和IL-1 β 的分泌^[56]。值得注意的是, *M.tuberculosis*能够抑制炎症小体的活化而促进其自身的致病力。首先, 它能够通过由*zmp1*基因编码的一种金属蛋白酶抑制IL-1 β 的表达。在小鼠结核病模型中, *zmp1*的突变使得IL-1 β 表达上调, 同时细胞内结核分枝杆菌的数目显著减少。这些结果证明病原菌能够抑制炎症小体的活性进而促进其自身的增殖。*Zmp1*已被认为是防治*M.tuberculosis*感染的有效靶点^[57]。

2.1.9 海水分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)

*M.marinum*的ESX-1分泌系统在细菌从宿主细胞的吞噬体逃离过程中发挥重要作用。*M.marinum*诱导的溶酶体外分泌与IL-1 β 和IL-18的分泌是同时发生的, 依赖于对含有ESX-1细菌的吞噬作用。ESX-1缺陷的菌株依然能够刺激巨噬细胞合成IL-1 β 和IL-18但不能分泌到细胞外, 提示ESX-1只与细胞因子的分泌有关。细胞因子的分泌和溶酶体的外分泌不依赖于细胞内细菌的生长, 但与*M.marinum*编码的溶血素活性有关。进一步的研究表明, *M.marinum*引起的IL-1 β 和IL-18的分泌依赖于Caspase-1、ASC和NLRP3, 而与NLRC4无关。总起来说, *M.marinum*引起的IL-1 β 和IL-18的分泌是由NLRP3炎症小体介导的, 而且它们的分泌需要ESX-1的参与^[58]。最近的研究认为, ESX-1依赖的炎症小体活化不能限制细菌生长, 反而会加重病情。因此, *M.marinum*所介导的NLRP3炎症小体活化对宿主可能是有害的^[59]。

2.1.10 化脓链球菌(*Streptococcus pyogenes*) *S.pyogenes*能够被NLRP3识别, 造成Caspase-1的活化和IL-1 β 的分泌, 它们的产生需要造孔毒素链球菌溶血素O (streptolysin O)的参与。在*S.pyogenes*刺激下, NLRP3

和ASC缺陷的巨噬细胞不能产生活化的Caspase-1和IL-1 β ; 然而在TLR接头蛋白MyD88和Trif缺陷的巨噬细胞中Caspase-1的活化不受影响, 但IL-1 β 的分泌受到抑制。TLR2和TLR4的配体对Caspase-1的活化需要MyD88/Trif的参与和ATP处理, 然而*S.pyogenes*对Caspase-1的活化虽然需要NF- κ B的活化, 但不需要ATP或者P2X7R的参与。体内实验表明, NLRP3虽然对IL-1 β 的产生很重要, 但对*S.pyogenes*感染后小鼠的存活率没有影响^[60]。

2.1.11 肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*) 人和小鼠的单核细胞能够对*S.pneumoniae*产生反应并分泌IL-1 β , 该过程是依赖于NLRP3炎症小体的。NLRP3对*S.pneumoniae*的识别依赖于肺炎溶血素(pneumolysin), 一些侵染力强的血清型产生的毒素溶血性降低, 而且pneumolysin缺陷的菌株不能刺激细胞产生IL-1 β 。NLRP3炎症小体对于表达pneumolysin的菌株所引起的肺炎有保护作用, 它参与细胞因子的产生以及呼吸道屏障的维持^[61]。

2.1.12 肺炎克雷白氏杆菌(*Klebsiella pneumoniae*) *K.pneumoniae*能够诱导体内巨噬细胞和单核细胞死亡、促炎因子HMGB1的释放以及IL-1 β 的分泌^[62]。在小鼠肺部感染模型中, *K.pneumoniae*诱导的巨噬细胞死亡、HMGB1和IL-1 β 的释放是NLRP3和ASC依赖性的。NLRP3缺陷鼠在*K.pneumoniae*感染后肺部炎症降低, 同时死亡率升高, 提示NLRP3在感染中起保护作用。巨噬细胞死亡和HMGB1的释放不依赖于Caspase-1, 提示它们可能与炎症小体的功能无关, NLRP3和ASC还拥有组成炎症小体、激活Caspase-1以外的其它功能。

2.1.13 艰难梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*) *C.difficile*是造成痢疾的主要病原体, 其毒素TcdA和TcdB能够破坏肠道屏障, 诱导粘膜炎症和组织损伤。TcdA和TcdB也能够诱导炎症小体活化和IL-1 β 的分泌^[63]。NLRP3的缺陷能够使*C.difficile*毒素诱导的IL-1 β 分泌显著减少, 而ASC的缺陷完全阻断其分泌。TcdB对IL-1 β 的诱导需要全长毒素, 不需要其酶功能。体内实验表明, ASC缺陷显著降低了*C.difficile*毒素诱导的炎症和组织损伤, 提示炎症小体可能作为*C.difficile*相关疾病治疗的潜在靶标。

2.1.14 嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*) *A.hydrophila*属于革兰氏阴性病原菌, 可造成人类感染。它能够刺激巨噬细胞产生活化的Caspase-1和成熟的IL-1 β 。

NLRP3和ASC缺陷的巨噬细胞在受*A.hydrophila*感染时不能产生活化的Caspase-1, 而NLRC4的缺陷对Caspase-1的活化没有影响。*A.hydrophila*对NLRP3炎症小体的活化是由三种细胞毒素介导的, 分别是气单胞菌溶素(aerolysin)、溶血素(hemolysin)和多功能重复毒素(repeat-in-toxin, RtxA)^[64]。

2.1.15 耶尔森氏鼠疫杆菌(*Yersinia*) *Yersinia*能够利用其III型分泌系统将其效应分子YopJ导入巨噬细胞。Zheng等^[65]发现YopJ^{KIM}能够活化NLRP3炎症小体, NLRP3和ASC缺陷的巨噬细胞在受到YopJ^{KIM}刺激后产生的IL-1 β 和IL-18显著减少, 而NLRC4的缺陷对它们的分泌没有影响。Brodsky等^[66]发现*Yersinia* T3SS对Caspase-1的活化需要ASC、NLRP3和NLRC4的参与。另外, 效应分子YopK能够与T3SS相互作用而抑制对T3SS的识别和炎症小体的活化, YopK的缺陷会增强炎症小体的活性和细菌的清除。

2.1.16 嗜盐弧菌和霍乱弧菌(*Vibrio vulnificus/Vibrio cholerae*) *V.vulnificus*和*V.cholerae*属于革兰氏阴性菌, 能造成人类感染。它们能够通过效应分子溶血素和多功能重复毒素RtxA激活NLRP3炎症小体, 产生Caspase-1和IL-1 β ^[67]。*V.vulnificus*和*V.cholerae*对NLRP3炎症小体的活化都需要NF- κ B的激活。

2.1.17 肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*) *C.pneumoniae*是一种常见的呼吸道病原, 在诱发或者促进慢性炎症, 如哮喘和动脉粥样硬化中起重要作用。*C.pneumoniae*能够诱导没有经过LPS预刺激的巨噬细胞分泌IL-1 β 。IL-1 β 前体的诱导需要TLR2的参与, 成熟IL-1 β 的产生需要NLRP3和ASC的参与^[68]。

2.1.18 沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*) *C.trachomatis*能够造成严重的组织感染, 可造成女性不育。在美国, *C.trachomatis*感染是细菌引起的主要性传播疾病。*C.trachomatis*能够刺激单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞NLRP3炎症小体的活化, 产生Caspase-1^[68]。*C.trachomatis*通过T3SS将效应分子导入上皮细胞, 激活上皮细胞NLRP3炎症小体产生Caspase-1, Caspase-1的活化对细胞内衣原体的生长是必需的^[69]。

2.1.19 淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*) *N.gonorrhoeae*是一种性传播病原菌, 能诱导机体产生IL-1 β 等细胞因子导致尿道和子宫颈等部位的炎症。*N.gonorrhoeae*能够激活单核细胞中的NLRP3炎症小体, 产生IL-1 β 和IL-18。*N.gonorrhoeae*能激活半胱氨酸蛋白酶Cathepsin B, 它控制着下游NLRP3炎症小体的活化、

细胞凋亡和HMGB1的释放。进一步的研究发现, lipooligosaccharide是该细菌激活NLRP3炎症小体的毒力因子^[70]。

2.2 病毒

免疫系统对病毒感染的识别依赖于Toll样受体、RNA解旋酶RIG-I和黑素瘤分化相关基因5 (MDA-5)等感受器。这些感受器检测病毒相关的PAMPs, 包括基因组及增殖过程中产生的DNA和RNA, 导致转录因子NF- κ B和IRF3/7的活化。这些信号通路诱导I型干扰素的分泌以抑制病毒复制^[71]。除I型干扰素以外, IL-1 β 和IL-18在对病毒感染的控制中也发挥着重要的作用, 而宿主细胞检测病毒并活化Caspase-1的机制是最近才被阐明的。

2.2.1 流感病毒(Influenza virus) NLRP3炎症小体在抵抗流感病毒感染中起重要作用。流感病毒可激活NLRP3炎症小体, 这个过程中病毒质子选择性离子通道M2的活化和由此引发的氢离子浓度不平衡是必需的^[72]。NLRP3、ASC和Caspase-1缺陷的小鼠在流感病毒感染时呼吸道炎症明显削弱且死亡率显著提高^[73-76]。流感病毒感染的NLRP3和Caspase-1缺陷型小鼠IL-1 β 和IL-18的分泌也显著降低^[73]。与野生型小鼠相比, NLRP3缺陷小鼠肺泡内有大量的胶原沉淀物, 并表现出严重的上皮细胞坏死和呼吸衰竭, 提示NLRP3炎症小体在感染后的组织修复中发挥作用^[74]。此外, NLRP3炎症小体的活化在诱导适应性抗病毒免疫中也发挥重要作用^[75]。

2.2.2 腺病毒(Adenovirus) 腺病毒能够被NLRP3识别产生活化的Caspase-1和IL-1 β 。腺病毒载体衣壳不能激活NLRP3, 而拥有完整基因组的复制缺陷腺病毒载体, 能够激活NLRP3炎症小体, 且需要ASC的参与。NLRP3和ASC缺陷的小鼠在腺病毒粒子作用下, 产生的IL-1 β 显著减少^[77]。Di Paolo等^[78]报道, 体内巨噬细胞对腺病毒的识别不依赖于TLR9和NLRP3炎症小体, 而是通过IL-1 α -IL1R1途径所介导的促炎反应对病毒感染产生应答的。Barlan等^[79]通过shRNA和竞争性抑制剂发现腺病毒诱导的IL-1 β 的产生依赖于TLR9对腺病毒dsDNA的识别。这种现象只发生于人的细胞, 在小鼠巨噬细胞中不发生。腺病毒入侵诱导的溶酶体的破坏和ROS的产生对于IL-1 β 的产生都是必需的。另外, 腺病毒诱导的NLRP3炎症小体活化还会造成细胞死亡和促炎分子HMGB1的释放。

2.2.3 仙台病毒(Sendai virus) 仙台病毒能在巨噬细胞中诱导IL-1 β 的产生, 该过程是通过NLRP3炎症小体实现的。NLRP3能够识别仙台病毒的dsRNA而激活Caspase-1, 诱导细胞产生成熟的IL-1 β 。NLRP3基因缺失的小鼠巨噬细胞在仙台病毒感染时没有任何Caspase-1的活化和IL-1 β 的分泌^[76]。

2.2.4 脑心肌炎病毒(Encephalomyocarditis virus, EMCV)

Rajan等^[80]报道, EMCV能够在树突状细胞和巨噬细胞内激活NLRP3炎症小体。同时, 该病毒诱导的炎症小体激活不依赖于MDA-5和RIG-I信号。虽然EMCV能诱导NLRP3炎症小体活化, 但是Caspase-1缺陷的小鼠对EMCV的感染并没有表现出更高的敏感性。

2.2.5 水泡口炎病毒(Vesicular stomatitis virus, VSV)

VSV是一种RNA病毒, 它能够被RIG-I识别。RIG-I识别病毒标志5'-三磷酸RNA (5'-3pRNA), 通过招募接头蛋白MAVS而激活I型干扰素和NF- κ B^[71]。在VSV作用下, RIG-I也可以通过招募ASC而活化Caspase-1, 进而产生IL-1 β ^[81]。这个过程依赖钾离子的外流, 而不依赖I型干扰素。VSV能够在树突状细胞和巨噬细胞内激活NLRP3炎症小体。同时, 像EMCV一样, VSV诱导的炎症小体激活不依赖于MDA-5和RIG-I信号^[80]。

2.2.6 修饰的牛痘病毒(Modified vaccinia virus Ankara, MVA)

下调AIM2的表达能够阻断牛痘病毒诱导的Caspase-1的活化^[36,82]。Delaloye等^[83]报道, MVA能够诱导RIG-I、MDA-5和MAVS的表达。利用RNA干扰的方法分别下调这三个分子的表达, 发现MVA的识别和IFN- β 以及IFN- β 依赖的趋化因子分泌是由MDA-5和MAVS控制的。TLR2-MyD88和NLRP3炎症小体之间的交互作用对于MVA诱导的IL-1 β 的分泌至关重要。TLR2和MyD88缺陷的BMDM细胞中IL-1 β 的转录受到很大抑制, 而NLRP3缺陷的BMDM细胞IL-1 β 的分泌显著降低。

2.2.7 小鼠巨细胞病毒(mouse cytomegalovirus, mCMV)

小鼠巨细胞病毒能够被AIM2识别。mCMV感染的AIM2缺陷小鼠血浆中IL-18水平显著降低, 同时, IFN- γ ⁺ NK细胞比例显著降低。IFN- γ ⁺ NK细胞在清除病毒感染的细胞中发挥重要作用, AIM2缺陷小鼠脾脏内病毒滴度的提高可能与这群细胞的比例降低有关^[36]。

2.2.8 轮状病毒(Rotavirus) 轮状病毒是一种可造成婴幼儿腹泻的常见病原。轮状病毒能够通过基

因组dsRNA激活NLRP3炎症小体。轮状病毒dsRNA刺激后, NLRP3缺陷的巨噬细胞不能产生活化的Caspase-1^[76]。

2.2.9 水痘带状疱疹病毒(Varicella-Zoster virus, VZV) VZV是引起水痘和带状疱疹病的一种疱疹病毒, 该病毒感染的人肺原代成纤维细胞、黑色素瘤细胞和单核细胞都导致Caspase-1的激活, 该过程依赖NLRP3而不需要AIM2的参与^[84]。VZV感染的人皮肤组织中NLRP3蛋白的表达明显上调, 进一步说明NLRP3炎症小体在对VZV感染应答中的重要作用^[84]。

2.2.10 I型单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus-1, HSV-1) HSV-1能够刺激上皮细胞产生IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子^[85]。根据Reading等^[86]的报道, 鼻内感染HSV-1的小鼠肺内IL-18的表达显著增多。Fujioka等^[87]通过腹膜注射HSV-1病毒感染小鼠, 证明外源的IL-18能够显著提高小鼠的生存率。因此, 宿主可能是通过炎症小体依赖的途径诱导IL-18而抵抗HSV-1感染的。虽然HSV-1与牛痘病毒和小鼠巨细胞病毒同属DNA病毒, 但它们对炎症小体的作用不同, 牛痘病毒和小鼠巨细胞病毒都能激活AIM2炎症小体, 而HSV-1不能^[36]。Muruve等^[77]报道HSV-1能够刺激THP-1细胞产生Caspase-1和成熟的IL-1 β 。虽然Osava等^[88]综述了Muruve等^[77]的研究, 认为是NLRP3炎症小体识别了HSV-1, 但目前并没有直接实验证据表明是NLRP3炎症小体识别了HSV-1。

2.3 真菌

2.3.1 白色念珠菌(*Candida albicans*) *C.albicans*是一种寄生在人体体表、口腔等部位的正常菌群, 一般情况下不会致病。当个体免疫力低下或正常菌群相互制约作用失调时, *C.albicans*大量繁殖, 侵入细胞引起疾病。Hise等^[89]、Gross等^[90]和Joly等^[89-91]先后证实*C.albicans*对NLRP3炎症小体有激活效应。NLRP3和ASC敲除鼠对白色念珠菌的抵抗力显著减弱, 说明NLRP3炎症小体在宿主抵抗*C.albicans*的感染中发挥保护作用^[89-90]。白色念珠菌不能分泌内毒素或者外毒素, 所以它对NLRP3炎症小体的激活机制也不同于细菌或者病毒。Joly等^[91]发现热灭活或者紫外灭活的菌体并不能激活炎症小体, 说明只有活体的*C.albicans*对NLRP3炎症小体有激活作用。他们发现白色念珠菌被内吞之后通过菌丝生长过程破坏溶酶体, 造成Cathepsin B的释放, 从而激活NLRP3炎症小体。这一研究与早期得到共识的*C.albicans*

酵母相和菌丝转变过程具有很强的致病性这一观点取得了一致^[92]。白色念珠菌激活NLRP3炎症小体的具体分子机制还有待于进一步的研究, 其细胞壁中的成分, 如酵母聚糖、甘露聚糖和 β 葡聚糖(β -glucan)等已被证明能够激活NLRP3炎症小体^[93-94]。

2.3.2 烟曲霉(*Aspergillus fumigatus*) *A.fumigatus*作为临床上仅次于*C.albicans*的一种重要的条件致病真菌, 其某些组分或者分泌的毒素可造成机体损害, 也可降低机体防御能力, 造成曲霉病的发生, 严重时甚至可以危及生命。Said-Sadier等^[95]分别用烟曲霉的孢子和菌丝碎片刺激THP-1细胞系, 发现只在*A.fumigatus*的菌丝刺激过的细胞培养上清中检测到了大量的IL-1 β 。他们利用RNA干扰方法下调THP-1细胞中NLRP3和ASC的表达后发现, *A.fumigatus*菌丝刺激产生的IL-1 β 的量显著减少。另外, 他们利用抑制剂抑制Syk激酶活性, 用菌丝碎片刺激THP-1细胞, 发现IL-1 β 前体的产生和Caspase-1的活化都受到显著抑制。而只抑制Dectin-1/Syk激酶途径的下游分子MyD88, 则IL-1 β 前体的表达受到影响, 但Caspase-1的活化没有受到影响。Kankkunen等^[94]直接用 β -glucan刺激巨噬细胞系, 得到了相似的结果。进一步的实验证明 β -glucan对炎症小体的激活依赖于溶酶体破裂、钾离子的外流和ROS的产生。

2.4 原虫

2.4.1 疟原虫(*Plasmodium (Malaria)*) 在撒哈拉以南的非洲地区, 疟疾每年造成至少100万人死亡^[96]。研究发现, 疟疾的发生伴随着凝血连锁反应的活化、毛细血管红细胞的隔离以及促炎细胞因子的过量表达。红细胞在受到*Plasmodium*感染后血红蛋白破裂, 产生疟原虫色素(hemozoin)并释放到血浆中。早期的研究表明, 疟原虫色素能够活化巨噬细胞和树突状细胞使其产生促炎细胞因子, 但其机制不清楚。值得注意的是, 疟原虫色素是一种无机亚铁血红素晶体, 它的结构与MSU相似, MSU能够通过NLRP3、ASC和Caspase-1的活化促进IL-1 β 的分泌^[97-100]。实际上, 在鼠脑型疟疾模型中, IL-1受体和NLRP3缺陷的小鼠表现出有限的炎症相关病理改变, 包括白细胞的浸润和内皮细胞的损伤, 这些小鼠的存活率也显著提高^[98]。

2.4.2 曼氏血吸虫(*Schistosoma mansoni*) *S.mansoni*对宿主免疫系统的调控对其自身生存非常重要。可溶性的血吸虫卵抗原(SEA)能够阻断TLR信号通

路, SEA包含NLRP3炎症小体活化所需的第二信号。SEA组分能够与Dectin-2/FcR复合物相互作用而活化Syk激酶信号通路, 诱导ROS的产生和钾离子的外流。NLRP3和ASC缺陷的小鼠在曼氏血吸虫感染后不能诱导肝脏内IL-1 β 的产生。总的来说, SEA的某种组分诱导的NLRP3炎症小体活化在*S.mansoni*感染中发挥重要作用^[101]。

2.4.3 弓形虫(*Toxoplasma gondii*) *T.gondii*是一种细胞内寄生虫, 能刺激细胞产生促炎细胞因子。Witola等^[102]研究发现NLRP1的某个等位基因与*T.gondii*的易感性有关。用RNA干扰方法下调THP-1细胞中NLRP1的表达后, *T.gondii*的感染受到抑制, 同时加快了宿主细胞的死亡和分解。而且, NLRP1下调后, 弓形虫不能诱导单核细胞产生IL-1 β 和IL-18。总的来说, NLRP1炎症小体在宿主对弓形虫的识别的免疫反应中发挥重要作用。

3 炎症小体活性的抑制

3.1 宿主内源分子对炎症小体的调节

清除病原微生物以后, 为防止炎症反应对自身组织的损伤, 宿主进化出一套抑制炎症小体活性的机制。PYD结构域蛋白(pyrin only protein, POP)能够与ASC相互作用而阻断多种NLR炎症小体的活化^[103-105]。丝氨酸蛋白酶抑制剂PI-9通过直接相互作用抑制Caspase-1的活性^[106]。Caspase-12也可以通过直接相互作用抑制Caspase-1的活性, Caspase-12缺陷的小鼠能更有效地清除感染的细菌^[107-108]。Bcl-2和Bcl-XL能够直接抑制NLRP1炎症小体的活化^[109]。CD4⁺T细胞能够抑制NLRP3和NLRP1炎症小体的活化, 但不能抑制NLRC4炎症小体^[110]。Trim30则是最近发现的可以通过调控ROS的产生而负性调节NLRP3炎症小体功能的新型分子^[111]。

3.2 细菌对炎症小体的调节

3.2.1 *P.aeruginosa*和*Yersinia*利用T3SS抑制炎症小体活化 T3SS是细菌将毒力因子导入宿主的重要机制。*P.aeruginosa*的一个菌株, PA103, 能够通过效应分子Exoenzyme U (ExoU)的磷酸酯酶功能抑制Caspase-1^[52]。除ExoU以外, ExoS也能抑制Caspase-1介导的IL-1 β 的产生^[112]。*Yersinia*也表达一系列T3SS效应分子调节炎症小体反应。YopE和YopT缺陷的*Y.enterocolitica*能够诱导小鼠巨噬细胞产生更多的Caspase-1和IL-1 β 。YopE和YopT能调节Caspase-1的寡聚化^[113]。Brodsky

等^[66]研究表明, YopK通过一种独特的机制干扰炎症小体的活化。*Y.pseudotuberculosis*的T3SS能够活化NLRP3和NLRC4炎症小体, 但YopK能够与T3SS易位子(translocon)相互作用而阻断炎症小体对它的识别^[66]。

3.2.2 *Mycobacterium bovis*表达Zn²⁺金属蛋白酶抑制NLRP3炎症小体 *M.bovis*的*zmp1*基因编码Zn²⁺金属蛋白酶抑制IL-1 β 的加工^[57]。*M.bovis*也能够抑制Nigericin和ATP诱导的Caspase-1活化。

3.2.3 *S.pneumoniae*表达孔洞毒素抑制炎症小体

*S.pneumoniae*通过表达胆固醇依赖的孔洞蛋白pneumolysin抑制炎症小体活化, pneumolysin缺陷的菌株诱导的Caspase-1活化和IL-1 β 分泌显著高于野生型^[114]。

3.3 病毒对炎症小体的调节

3.3.1 Poxvirus表达POP蛋白和Serp1同源物抑制ASC和Caspase-1 Myxoma virus是兔特异性的致死疱疹病毒, 它能够表达M013蛋白, 这种蛋白能够干扰ASC的功能并抑制Caspase-1的活化和IL-1 β 的产生, 从而阻断宿主的抗病毒免疫反应^[115-116]。Shope fibroma virus编码另一种POP蛋白gp013L, 与ASC结合而抑制NLRP3炎症小体^[104]。M013和gp013L还可以通过抑制NF- κ B的活性而阻断IL-1 β 和其他细胞因子的转录^[104,117]。Poxvirus还能够通过表达serpin同源物抑制炎症小体的活性^[106]。Cowpox gene CrmA蛋白能够阻断Caspase-1的蛋白酶活性^[118]。Vaccinia virus表达的B13R蛋白与CrmA同源, 也能够抑制IL-1 β 的加工^[119]。Myxoma virus的Serp2蛋白能够与Caspase-1结合而抑制炎症小体活化^[120]。因此, 丝氨酸蛋白酶抑制剂PI-9同源物似乎是多种病毒用于破坏宿主免疫系统的保守机制。

3.3.2 病毒抑制炎症小体的其它机制 Vaccinia virus编码的可溶性IL-1 β 受体B15R能够阻断IL-1 β 信号^[121]。Molluscum contagiosum poxvirus能够通过编码IL-18的阻断物MC53L和MC54L抑制炎症小体的功能^[122]。Influenza A virus编码的NS1对于病毒逃逸宿主免疫反应至关重要。NS1能够抑制Caspase-1活性以及IL-1 β 和IL-18表达^[123]。Baculovirus表达抗凋亡蛋白p35, 能够抑制Caspase-1蛋白酶活性^[124]。

4 结束语

过去十年的研究大大推进了我们对炎症小体

表1 多种病原微生物对炎症小体的激活
Table 1 Microbes activate various inflammasomes

炎症小体 Inflammasomes	病原体 Pathogens	病原体相关分子模式 PAMPs	参考文献 References
NLRP3			
Bacterium	<i>Salmonella typhimurium</i>		[20]
	<i>Shigella flexneri</i> [#]		[22]
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Hemolysin	[26-28]
	<i>Listeria monocytogenes</i>	Listeriolysin O	[32-34]
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ESAT-6	[56]
	<i>Mycobacterium marinum</i>	ESX-1	[58-59]
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	Streptolysin O	[60]
	<i>Vibrio cholerae</i>	Hemolysins and toxins	[67]
	<i>Vibrio vulnificus</i>	Hemolysins and toxins	[67]
	<i>Chlamydia pneumoniae</i>		[68]
	<i>Chlamydia trachomatis</i>		[69]
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Lipooligosaccharide	[70]
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumolysin	[61]
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		[62]
	<i>Clostridium difficile</i>	TcdA, TcdB	[63]
	<i>Aeromonas hydrophila</i>	Aerolysin, hemolysin, repeat-in-toxin (RtxA), type III secretion system	[64]
	<i>Yersinia</i>	YopJ	[66]
Virus	Sendai virus		[76]
	Modified vaccinia virus Ankara (MVA)		[83]
	Adenovirus	DNA	[77,79]
	Influenza A virus	ssRNA, M2 ion channel	[72-74]
	Encephalomyocarditis virus (EMCV)		[80]
	Vesicular stomatitis virus (VSV)		[80]
	Rotavirus [§]	dsRNA	[76]
	Varicella-Zoster Virus (VZV)		[84]
Fungi	<i>Candida albicans</i>		[89,91]
	<i>Aspergillus fumigatus</i>		
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>		[94-95]
Protozoa	<i>Plasmodium (Malarial)</i>	Hemozoin	[98-100]
	<i>Schistosoma mansoni</i>	SEA	[101]
NLRC4			
Bacterium	<i>Salmonella typhimurium</i>	PrgJ, Flagellin	[17-18,21]
	<i>Shigella flexneri</i>	Mxil	[21]
	<i>Listeria monocytogenes</i>		[35]
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		[48-49,52]
	<i>Legionella pneumophila</i>	Flagellin	[45-46]
	<i>Aeromonas hydrophila</i>	Aerolysin, type III secretion system	[64]
	<i>Yersinia</i>	Type III secretion system (T3SS)	[66]
NLRP1			
Bacterium	<i>Bacillus anthracis</i>	Lethal Toxin	[23-25]
Protozoa	<i>Toxoplasma gondii</i>		[102]
AIM2			
Bacterium	<i>Listeria monocytogenes</i>	DNA	[36-38]
	<i>Francisella tularensis</i>		[41]
Virus	mCMV	DNA	[36]
	Vaccinia virus		[36,82]
RIG-I			
Virus	Vesicular stomatitis virus	5'-triphosphate on RNA	[71,81]

[#]这类细菌感染后可通过NLRP3引起不依赖Caspase-1及IL-1 β 的细胞死亡; [§]从轮状病毒中纯化出的双链RNA可以激活NLRP3炎症小体, 但该论文中并没有用这种病毒直接进行感染实验。

[#]Infection with this bacterium induce Caspase-1 and/or IL-1 β independent pyro necrosis via NLRP3; [§]dsRNA purified from Rotavirus was shown to be able to activate NLRP3 inflammasome, direct infection with this virus was not conducted in this study.

及相关蛋白在天然免疫系统中功能的理解, 现在作用于炎症小体信号通路的药物已被用于治疗自主炎症性疾病, IL-1受体的拮抗剂和抗IL-1 β 的抗体(anakinra, rilonacept, canakinumab)对遗传性自主炎症综合征和痛风等疾病的疗效非常显著^[125-127]。一种在糖尿病治疗中广泛应用的药物glyburide也是通过抑制NLRP3炎症小体的功能而起作用的^[128]。

然而, 人们对炎症小体在对抗微生物感染中作用的认识和利用还非常有限。目前, 治疗感染性疾病的主要手段是使用各种抗生素。但抗生素的使用人为地加速了微生物的抗药性进化过程, 抗药性细菌等病原微生物的出现对人类的健康造成了新的巨大威胁。将来通过药物调控炎症小体功能而促进宿主免疫反应可能成为一种新的抗感染手段。

参考文献 (References)

- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 428-35.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124(4): 783-801.
- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010; 140(6): 805-20.
- Tschopp J, Martinon F, Burns K. NALPs: A novel protein family involved in inflammation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(2): 95-104.
- Allen IC, Moore CB, Schneider M, Lei Y, Davis BK, Scull MA, *et al.* NLRX1 protein attenuates inflammatory responses to infection by interfering with the RIG-I-MAVS and TRAF6-NF-kappaB signaling pathways. *Immunity* 2011; 34(6): 854-65.
- Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutierrez O, Pons F, Crespo J, *et al.* Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003; 278(8): 5509-12.
- Girardin SE, Boneca IG, Carneiro LA, Antignac A, Jehanno M, Viala J, *et al.* Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. *Science* 2003; 300(5625): 1584-7.
- Park JH, Kim YG, McDonald C, Kanneganti TD, Hasegawa M, Body-Malapel M, *et al.* RICK/RIP2 mediates innate immune responses induced through Nod1 and Nod2 but not TLRs. *J Immunol* 2007; 178(4): 2380-6.
- Abbott DW, Yang Y, Huttli JE, Madhavarapu S, Kelliher MA, Cantley LC. Coordinated regulation of Toll-like receptor and NOD2 signaling by K63-linked polyubiquitin chains. *Mol Cell Biol* 2007; 27(17): 6012-25.
- Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140(6): 821-32.
- Davis BK, Roberts RA, Huang MT, Willingham SB, Conti BJ, Brickey WJ, *et al.* Cutting edge: NLRP3-dependent activation of the inflammasome. *J Immunol* 2011; 186(3): 1333-7.
- Kempster SL, Belteki G, Forhead AJ, Fowden AL, Catalano RD, Lam BY, *et al.* Developmental control of the Nlrp6 inflammasome and a substrate, IL-18, in mammalian intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300 (2): G253-63.
- Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, Datta P, Miller B, Jankowski W, *et al.* The pyroptosome: A supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death Differ* 2007; 14(9): 1590-604.
- Meng G, Zhang F, Fuss I, Kitani A, Strober W. A mutation in the Nlrp3 gene causing inflammasome hyperactivation potentiates Th17 cell-dominant immune responses. *Immunity* 2009; 30(6): 860-74.
- Kastner DL, Aksentjevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: A clinical perspective. *Cell* 2010; 140(6): 784-90.
- Cascales E, Christie PJ. The versatile bacterial type IV secretion systems. *Nat Rev Microbiol* 2003; 1(2): 137-49.
- Miao EA, Alpuche-Aranda CM, Dors M, Clark AE, Bader MW, Miller SI, *et al.* Cytoplasmic flagellin activates caspase-1 and secretion of interleukin 1beta via Ipaf. *Nat Immunol* 2006; 7(6): 569-75.
- Franchi L, Amer A, Body-Malapel M, Kanneganti TD, Ozoren N, Jagirdar R, *et al.* Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1beta in salmonella-infected macrophages. *Nat Immunol* 2006; 7(6): 576-82.
- Suzuki T, Franchi L, Toma C, Ashida H, Ogawa M, Yoshikawa Y, *et al.* Differential regulation of caspase-1 activation, pyroptosis, and autophagy via Ipaf and ASC in Shigella-infected macrophages. *PLoS Pathog* 2007; 3(8): e111.
- Broz P, Newton K, Lamkanfi M, Mariathasan S, Dixit VM, Monack DM. Redundant roles for inflammasome receptors NLRP3 and NLRC4 in host defense against Salmonella. *J Exp Med* 2010; 207(8): 1745-55.
- Miao EA, Mao DP, Yudkovsky N, Bonneau R, Lorang CG, Warren SE, *et al.* Innate immune detection of the type III secretion apparatus through the NLRC4 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(7): 3076-80.
- Willingham SB, Bergstralh DT, O'Connor W, Morrison AC, Taxman DJ, Duncan JA, *et al.* Microbial pathogen-induced necrotic cell death mediated by the inflammasome components CIAS1/cryopyrin/NLRP3 and ASC. *Cell Host Microbe* 2007; 2(3): 147-59.
- Boyden ED, Dietrich WF. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin. *Nat Genet* 2006; 38(2): 240-4.
- Cordoba-Rodriguez R, Fang H, Lankford CS, Frucht DM. Anthrax lethal toxin rapidly activates caspase-1/ICE and induces extracellular release of interleukin (IL)-1beta and IL-18. *J Biol Chem* 2004; 279(20): 20563-6.

- 25 Kang TJ, Basu S, Zhang L, Thomas KE, Vogel SN, Baillie L, *et al.* Bacillus anthracis spores and lethal toxin induce IL-1beta via functionally distinct signaling pathways. *Eur J Immunol* 2008; 38(6): 1574-84.
- 26 Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, *et al.* Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature* 2006; 440(7081): 228-32.
- 27 Bubeck Wardenburg J, Bae T, Otto M, Deleo FR, Schneewind O. Poring over pores: Alpha-hemolysin and Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nat Med* 2007; 13 (12): 1405-6.
- 28 Craven RR, Gao X, Allen IC, Gris D, Bubeck Wardenburg J, McElvania-Tekippe E, *et al.* *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin activates the NLRP3-inflammasome in human and mouse monocytic cells. *PLoS One* 2009; 4(10): e7446.
- 29 Shimada T, Park BG, Wolf AJ, Brikos C, Goodridge HS, Becker CA, *et al.* *Staphylococcus aureus* evades lysozyme-based peptidoglycan digestion that links phagocytosis, inflammasome activation, and IL-1beta secretion. *Cell Host Microbe* 2010; 7(1): 38-49.
- 30 Miller LS, Pietras EM, Uricchio LH, Hirano K, Rao S, Lin H, *et al.* Inflammasome-mediated production of IL-1beta is required for neutrophil recruitment against *Staphylococcus aureus* in vivo. *J Immunol* 2007; 179(10): 6933-42.
- 31 Portnoy DA, Tweten RK, Kehoe M, Bielecki J. Capacity of listeriolysin O, streptolysin O, and perfringolysin O to mediate growth of *Bacillus subtilis* within mammalian cells. *Infect Immun* 1992; 60(7): 2710-7.
- 32 Meixenberger K, Pache F, Eitel J, Schmeck B, Hippenstiel S, Slevogt H, *et al.* *Listeria monocytogenes*-infected human peripheral blood mononuclear cells produce IL-1beta, depending on listeriolysin O and NLRP3. *J Immunol* 2010; 184(2): 922-30.
- 33 Ozoren N, Masumoto J, Franchi L, Kanneganti TD, Body-Malapel M, Erturk I, *et al.* Distinct roles of TLR2 and the adaptor ASC in IL-1beta/IL-18 secretion in response to *Listeria monocytogenes*. *J Immunol* 2006; 176(7): 4337-42.
- 34 Hara H, Tsuchiya K, Nomura T, Kawamura I, Shoma S, Mitsuyama M. Dependency of caspase-1 activation induced in macrophages by *Listeria monocytogenes* on cytolysin, listeriolysin O, after evasion from phagosome into the cytoplasm. *J Immunol* 2008; 180(12): 7859-68.
- 35 Warren SE, Mao DP, Rodriguez AE, Miao EA, Aderem A. Multiple Nod-like receptors activate caspase 1 during *Listeria monocytogenes* infection. *J Immunol* 2008; 180(11): 7558-64.
- 36 Rathinam VA, Jiang Z, Waggoner SN, Sharma S, Cole LE, Waggoner L, *et al.* The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol* 2010; 11(5): 395-402.
- 37 Sauer JD, Witte CE, Zemansky J, Hanson B, Lauer P, Portnoy DA. *Listeria monocytogenes* triggers AIM2-mediated pyroptosis upon infrequent bacteriolysis in the macrophage cytosol. *Cell Host Microbe* 2010; 7(5): 412-9.
- 38 Kim S, Bauernfeind F, Ablasser A, Hartmann G, Fitzgerald KA, Latz E, *et al.* *Listeria monocytogenes* is sensed by the NLRP3 and AIM2 inflammasome. *Eur J Immunol* 2010; 40(6): 1545-51.
- 39 Henry T, Brotcke A, Weiss DS, Thompson LJ, Monack DM. Type I interferon signaling is required for activation of the inflammasome during *Francisella* infection. *J Exp Med* 2007; 204(5): 987-94.
- 40 Mariathasan S, Weiss DS, Dixit VM, Monack DM. Innate immunity against *Francisella tularensis* is dependent on the ASC/caspase-1 axis. *J Exp Med* 2005; 202(8): 1043-9.
- 41 Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, Solorzano L, Kang S, Wu J, *et al.* The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to *Francisella tularensis*. *Nat Immunol* 2010; 11(5): 385-93.
- 42 Weiss DS, Brotcke A, Henry T, Margolis JJ, Chan K, Monack DM. *In vivo* negative selection screen identifies genes required for Francisella virulence. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(14): 6037-42.
- 43 Zamboni DS, Kobayashi KS, Kohlsdorf T, Ogura Y, Long EM, Vance RE, *et al.* The BirC1e cytosolic pattern-recognition receptor contributes to the detection and control of *Legionella pneumophila* infection. *Nat Immunol* 2006; 7(3): 318-25.
- 44 Lightfield KL, Persson J, Brubaker SW, Witte CE, von Moltke J, Dunipace EA, *et al.* Critical function for Naip5 in inflammasome activation by a conserved carboxy-terminal domain of flagellin. *Nat Immunol* 2008; 9(10): 1171-8.
- 45 Molofsky AB, Byrne BG, Whitfield NN, Madigan CA, Fuse ET, Tateda K, *et al.* Cytosolic recognition of flagellin by mouse macrophages restricts *Legionella pneumophila* infection. *J Exp Med* 2006; 203(4): 1093-104.
- 46 Ren T, Zamboni DS, Roy CR, Dietrich WF, Vance RE. Flagellin-deficient *Legionella* mutants evade caspase-1- and Naip5-mediated macrophage immunity. *PLoS Pathog* 2006; 2(3): e18.
- 47 Amer A, Franchi L, Kanneganti TD, Body-Malapel M, Ozoren N, Brady G, *et al.* Regulation of *Legionella* phagosome maturation and infection through flagellin and host Ipaf. *J Biol Chem* 2006; 281(46): 35217-23.
- 48 Franchi L, Stoolman J, Kanneganti TD, Verma A, Ramphal R, Nunez G. Critical role for Ipaf in *Pseudomonas aeruginosa*-induced caspase-1 activation. *Eur J Immunol* 2007; 37(11): 3030-9.
- 49 Miao EA, Ernst RK, Dors M, Mao DP, Aderem A. *Pseudomonas aeruginosa* activates caspase 1 through Ipaf. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(7): 2562-7.
- 50 Schulert GS, Feltman H, Rabin SD, Martin CG, Battle SE, Rello J, *et al.* Secretion of the toxin ExoU is a marker for highly virulent *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from patients with hospital-acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2003; 188(11): 1695-706.
- 51 Hauser AR, Cobb E, Bodi M, Mariscal D, Valles J, Engel JN,

- et al.* Type III protein secretion is associated with poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Med* 2002; 30(3): 521-8.
- 52 Sutterwala FS, Mijares LA, Li L, Ogura Y, Kazmierczak BI, Flavell RA. Immune recognition of *Pseudomonas aeruginosa* mediated by the IPAF/NLRC4 inflammasome. *J Exp Med* 2007; 204(13): 3235-45.
- 53 Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 93-129.
- 54 Fremont CM, Togbe D, Doz E, Rose S, Vasseur V, Mailliet I, *et al.* IL-1 receptor-mediated signal is an essential component of MyD88-dependent innate response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol* 2007; 179(2): 1178-89.
- 55 Juffermans NP, Florquin S, Camoglio L, Verbon A, Kolk AH, Speelman P, *et al.* Interleukin-1 signaling is essential for host defense during murine pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis* 2000; 182(3): 902-8.
- 56 Mishra BB, Moura-Alves P, Sonawane A, Hacoen N, Griffiths G, Moita LF, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* protein ESAT-6 is a potent activator of the NLRP3/ASC inflammasome. *Cell Microbiol* 2010; 12(8): 1046-63.
- 57 Master SS, Rampini SK, Davis AS, Keller C, Ehlers S, Springer B, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe* 2008; 3(4): 224-32.
- 58 Koo IC, Wang C, Raghavan S, Morisaki JH, Cox JS, Brown EJ. ESX-1-dependent cytolysis in lysosome secretion and inflammasome activation during mycobacterial infection. *Cell Microbiol* 2008; 10(9): 1866-78.
- 59 Carlsson F, Kim J, Dumitru C, Barck KH, Carano RA, Sun M, *et al.* Host-detrimental role of Esx-1-mediated inflammasome activation in mycobacterial infection. *PLoS Pathog* 2010; 6(5): e1000895.
- 60 Harder J, Franchi L, Munoz-Planillo R, Park JH, Reimer T, Nunez G. Activation of the Nlrp3 inflammasome by *Streptococcus pyogenes* requires streptolysin O and NF-kappa B activation but proceeds independently of TLR signaling and P2X7 receptor. *J Immunol* 2009; 183(9): 5823-9.
- 61 Witznath M, Pache F, Lorenz D, Koppe U, Gutbier B, Tabeing C, *et al.* The NLRP3 inflammasome is differentially activated by pneumolysin variants and contributes to host defense in pneumococcal pneumonia. *J Immunol* 2011; 187(1): 434-40.
- 62 Willingham SB, Allen IC, Bergstralh DT, Brickey WJ, Huang MT, Taxman DJ, *et al.* NLRP3 (NALP3, Cryopyrin) facilitates *in vivo* caspase-1 activation, necrosis, and HMGB1 release via inflammasome-dependent and -independent pathways. *J Immunol* 2009; 183(3): 2008-15.
- 63 Ng J, Hirota SA, Gross O, Li Y, Ulke-Lemee A, Potentier MS, *et al.* *Clostridium difficile* toxin-induced inflammation and intestinal injury are mediated by the inflammasome. *Gastroenterology* 2010; 139(2): 542-52, 52e1-3.
- 64 McCoy AJ, Koizumi Y, Higa N, Suzuki T. Differential regulation of caspase-1 activation via NLRP3/NLRC4 inflammasomes mediated by aerolysin and type III secretion system during *Aeromonas veronii* infection. *J Immunol* 2010; 185(11): 7077-84.
- 65 Zheng Y, Lilo S, Brodsky IE, Zhang Y, Medzhitov R, Marcu KB, *et al.* A Yersinia effector with enhanced inhibitory activity on the NF-kappaB pathway activates the NLRP3/ASC/caspase-1 inflammasome in macrophages. *PLoS Pathog* 2011; 7(4): e1002026.
- 66 Brodsky IE, Palm NW, Sadanand S, Ryndak MB, Sutterwala FS, Flavell RA, *et al.* A Yersinia effector protein promotes virulence by preventing inflammasome recognition of the type III secretion system. *Cell Host Microbe* 2010; 7(5): 376-87.
- 67 Toma C, Higa N, Koizumi Y, Nakasone N, Ogura Y, McCoy AJ, *et al.* Pathogenic vibrio activate NLRP3 inflammasome via cytotoxins and TLR/nucleotide-binding oligomerization domain-mediated NF-kappa B signaling. *J Immunol* 2010; 184(9): 5287-97.
- 68 Abdul-Sater AA, Said-Sadier N, Padilla EV, Ojcius DM. Chlamydial infection of monocytes stimulates IL-1beta secretion through activation of the NLRP3 inflammasome. *Microbes Infect* 2010; 12(8/9): 652-61.
- 69 Abdul-Sater AA, Koo E, Hacker G, Ojcius DM. Inflammasome-dependent caspase-1 activation in cervical epithelial cells stimulates growth of the intracellular pathogen *Chlamydia trachomatis*. *J Biol Chem* 2009; 284(39): 26789-96.
- 70 Duncan JA, Gao X, Huang MT, O'Connor BP, Thomas CE, Willingham SB, *et al.* *Neisseria gonorrhoeae* activates the proteinase cathepsin B to mediate the signaling activities of the NLRP3 and ASC-containing inflammasome. *J Immunol* 2009; 182(10): 6460-9.
- 71 Nakhaei P, Genin P, Civas A, Hiscott J. RIG-I-like receptors: Sensing and responding to RNA virus infection. *Semin Immunol* 2009; 21(4): 215-22.
- 72 Ichinohe T, Pang IK, Iwasaki A. Influenza virus activates inflammasomes via its intracellular M2 ion channel. *Nat Immunol* 2010; 11(5): 404-10.
- 73 Allen IC, Scull MA, Moore CB, Holl EK, McElvania-TeKippe E, Taxman DJ, *et al.* The NLRP3 inflammasome mediates *in vivo* innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity* 2009; 30(4): 556-65.
- 74 Thomas PG, Dash P, Aldridge JR Jr, Ellebedy AH, Reynolds C, Funk AJ, *et al.* The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity* 2009; 30(4): 566-75.
- 75 Ichinohe T, Lee HK, Ogura Y, Flavell R, Iwasaki A. Inflammasome recognition of influenza virus is essential for adaptive immune responses. *J Exp Med* 2009; 206(1): 79-87.
- 76 Kanneganti TD, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Whitfield J, Franchi L, *et al.* Critical role for Cryopyrin/Nalp3 in activation of caspase-1 in response to viral infection and double-stranded

- RNA. *J Biol Chem* 2006; 281(48): 36560-8.
- 77 Muruve DA, Petrilli V, Zaiss AK, White LR, Clark SA, Ross PJ, *et al.* The inflammasome recognizes cytosolic microbial and host DNA and triggers an innate immune response. *Nature* 2008; 452(7183): 103-7.
- 78 Di Paolo NC, Miao EA, Iwakura Y, Murali-Krishna K, Aderem A, Flavell RA, *et al.* Virus binding to a plasma membrane receptor triggers interleukin-1 alpha-mediated proinflammatory macrophage response *in vivo*. *Immunity* 2009; 31(1): 110-21.
- 79 Barlan AU, Griffin TM, McGuire KA, Wiethoff CM. Adenovirus membrane penetration activates the NLRP3 inflammasome. *J Virol* 2011; 85(1): 146-55.
- 80 Rajan JV, Rodriguez D, Miao EA, Aderem A. The NLRP3 inflammasome detects encephalomyocarditis virus and vesicular stomatitis virus infection. *J Virol* 2011; 85(9): 4167-72.
- 81 Poeck H, Bscheider M, Gross O, Finger K, Roth S, Rebsamen M, *et al.* Recognition of RNA virus by RIG-I results in activation of CARD9 and inflammasome signaling for interleukin 1 beta production. *Nat Immunol* 2010; 11(1): 63-9.
- 82 Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, *et al.* AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009; 458(7237): 514-8.
- 83 Delaloye J, Roger T, Steiner-Tardivel QG, Le Roy D, Knaup Reymond M, Akira S, *et al.* Innate immune sensing of modified vaccinia virus Ankara (MVA) is mediated by TLR2-TLR6, MDA-5 and the NALP3 inflammasome. *PLoS Pathog* 2009; 5(6): e1000480.
- 84 Nour AM, Reichelt M, Ku CC, Ho MY, Heineman TC, Arvin AM. Varicella-zoster virus infection triggers formation of an interleukin-1beta (IL-1beta)-processing inflammasome complex. *J Biol Chem* 2011; 286(20): 17921-33.
- 85 Heseler K, Spekker K, Schmidt SK, MacKenzie CR, Daubener W. Antimicrobial and immunoregulatory effects mediated by human lung cells: Role of IFN-gamma-induced tryptophan degradation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008; 52(2): 273-81.
- 86 Reading PC, Whitney PG, Barr DP, Wojtasiak M, Mintern JD, Waithman J, *et al.* IL-18, but not IL-12, regulates NK cell activity following intranasal herpes simplex virus type 1 infection. *J Immunol* 2007; 179(5): 3214-21.
- 87 Fujioka N, Akazawa R, Ohashi K, Fujii M, Ikeda M, Kurimoto M. Interleukin-18 protects mice against acute herpes simplex virus type 1 infection. *J Virol* 1999; 73(3): 2401-9.
- 88 Osawa R, Williams KL, Singh N. The inflammasome regulatory pathway and infections: Role in pathophysiology and clinical implications. *J Infect* 2011; 62(2): 119-29.
- 89 Hise AG, Tomalka J, Ganesan S, Patel K, Hall BA, Brown GD, *et al.* An essential role for the NLRP3 inflammasome in host defense against the human fungal pathogen *Candida albicans*. *Cell Host Microbe* 2009; 5(5): 487-97.
- 90 Gross O, Poeck H, Bscheider M, Dostert C, Hanneschlagger N, Endres S, *et al.* Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence. *Nature* 2009; 459(7245): 433-6.
- 91 Joly S, Ma N, Sadler JJ, Soll DR, Cassel SL, Sutterwala FS. Cutting edge: *Candida albicans* hyphae formation triggers activation of the Nlrp3 inflammasome. *J Immunol* 2009; 183(6): 3578-81.
- 92 Kumamoto CA, Vences MD. Contributions of hyphae and hyphaco-regulated genes to *Candida albicans* virulence. *Cell Microbiol* 2005; 7(11): 1546-54.
- 93 Lamkanfi M, Malireddi RK, Kanneganti TD. Fungal zymosan and mannan activate the cryopyrin inflammasome. *J Biol Chem* 2009; 284(31): 20574-81.
- 94 Kankkunen P, Teirila L, Rintahaka J, Alenius H, Wolff H, Matikainen S. (1,3)-beta-glucans activate both dectin-1 and NLRP3 inflammasome in human macrophages. *J Immunol* 2010; 184(11): 6335-42.
- 95 Said-Sadier N, Padilla E, Langsley G, Ojcius DM. *Aspergillus fumigatus* stimulates the NLRP3 inflammasome through a pathway requiring ROS production and the Syk tyrosine kinase. *PLoS One* 2010; 5(4): e10008.
- 96 Snow RW, Guerra CA, Noor AM, Myint HY, Hay SI. The global distribution of clinical episodes of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 2005; 434(7030): 214-7.
- 97 Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006; 440(7081): 237-41.
- 98 Dostert C, Guarda G, Romero JF, Menu P, Gross O, Tardivel A, *et al.* Malarial hemozoin is a Nalp3 inflammasome activating danger signal. *PLoS One* 2009; 4(8): e6510.
- 99 Griffith JW, Sun T, McIntosh MT, Bucala R. Pure Hemozoin is inflammatory *in vivo* and activates the NALP3 inflammasome via release of uric acid. *J Immunol* 2009; 183(8): 5208-20.
- 100 Shio MT, Eisenbarth SC, Savaria M, Vinet AF, Bellemare MJ, Harder KW, *et al.* Malarial hemozoin activates the NLRP3 inflammasome through Lyn and Syk kinases. *PLoS Pathog* 2009; 5(8): e1000559.
- 101 Ritter M, Gross O, Kays S, Ruland J, Nimmerjahn F, Saijo S, *et al.* *Schistosoma mansoni* triggers Dectin-2, which activates the Nlrp3 inflammasome and alters adaptive immune responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(47): 20459-64.
- 102 Witola WH, Mui E, Hargrave A, Liu S, Hypolite M, Montpetit A, *et al.* NALP1 influences susceptibility to human congenital toxoplasmosis, proinflammatory cytokine response, and fate of *Toxoplasma gondii*-infected monocytic cells. *Infect Immun* 2011; 79(2): 756-66.
- 103 Stehlik C, Krajewska M, Welsh K, Krajewski S, Godzik A, Reed JC. The PAAD/PYRIN-only protein POP1/ASC2 is a modulator of ASC-mediated nuclear-factor-kappa B and pro-caspase-1 regulation. *Biochem J* 2003; 373(Pt1): 101-13.
- 104 Dorfleutner A, Bryan NB, Talbott SJ, Funya KN, Rellick SL, Reed JC, *et al.* Cellular pyrin domain-only protein 2 is a

- candidate regulator of inflammasome activation. *Infect Immun* 2007; 75(3): 1484-92.
- 105 Bedoya F, Sandler LL, Harton JA. Pyrin-only protein 2 modulates NF-kappaB and disrupts ASC:CLR interactions. *J Immunol* 2007; 178(6): 3837-45.
- 106 Young JL, Sukhova GK, Foster D, Kisiel W, Libby P, Schonbeck U. The serpin proteinase inhibitor 9 is an endogenous inhibitor of interleukin 1beta-converting enzyme (caspase-1) activity in human vascular smooth muscle cells. *J Exp Med* 2000; 191(9): 1535-44.
- 107 Saleh M, Vaillancourt JP, Graham RK, Huyck M, Srinivasula SM, Alnemri ES, *et al.* Differential modulation of endotoxin responsiveness by human caspase-12 polymorphisms. *Nature* 2004; 429(6987): 75-9.
- 108 Saleh M, Mathison JC, Wolinski MK, Bensinger SJ, Fitzgerald P, Droin N, *et al.* Enhanced bacterial clearance and sepsis resistance in caspase-12-deficient mice. *Nature* 2006; 440(7087): 1064-8.
- 109 Bruey JM, Bruey-Sedano N, Luciano F, Zhai D, Balpai R, Xu C, *et al.* Bcl-2 and Bcl-XL regulate proinflammatory caspase-1 activation by interaction with NALP1. *Cell* 2007; 129(1): 45-56.
- 110 Guarda G, Dostert C, Staehli F, Cabalzar K, Castillo R, Tardivel A, *et al.* T cells dampen innate immune responses through inhibition of NLRP1 and NLRP3 inflammasomes. *Nature* 2009; 460(7252): 269-73.
- 111 Hu Y, Mao K, Zeng Y, Chen S, Tao Z, Yang C, *et al.* Tripartite-motif protein 30 negatively regulates NLRP3 inflammasome activation by modulating reactive oxygen species production. *J Immunol* 2010; 185(12): 7699-705.
- 112 Galle M, Schotte P, Haegman M, Wullaert A, Yang HJ, Jin S, *et al.* The *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system plays a dual role in the regulation of caspase-1 mediated IL-1beta maturation. *J Cell Mol Med* 2008; 12(5A): 1767-76.
- 113 Schotte P, Denecker G, Van Den Broeke A, Vandenaabeele P, Cornelis GR, Beyaert R. Targeting Rac1 by the Yersinia effector protein YopE inhibits caspase-1-mediated maturation and release of interleukin-1beta. *J Biol Chem* 2004; 279(24): 25134-42.
- 114 Littmann M, Albiger B, Frentzen A, Normark S, Henriques-Normark B, Plant L. Streptococcus pneumoniae evades human dendritic cell surveillance by pneumolysin expression. *EMBO Mol Med* 2009; 1(4): 211-22.
- 115 Taxman DJ, Huang MT, Ting JP. Inflammasome inhibition as a pathogenic stealth mechanism. *Cell Host Microbe* 2010; 8(1): 7-11.
- 116 Johnston JB, Barrett JW, Nazarian SH, Goodwin M, Ricciuto D, Wang G, *et al.* A poxvirus-encoded pyrin domain protein interacts with ASC-1 to inhibit host inflammatory and apoptotic responses to infection. *Immunity* 2005; 23(6): 587-98.
- 117 Rahman MM, Mohamed MR, Kim M, Smallwood S, McFadden G. Co-regulation of NF-kappaB and inflammasome-mediated inflammatory responses by myxoma virus pyrin domain-containing protein M013. *PLoS Pathog* 2009; 5(10): e1000635.
- 118 Ray CA, Black RA, Kronheim SR, Greenstreet TA, Sleath PR, Salvesen GS, *et al.* Viral inhibition of inflammation: Cowpox virus encodes an inhibitor of the interleukin-1 beta converting enzyme. *Cell* 1992; 69(4): 597-604.
- 119 Kettle S, Alcami A, Khanna A, Ehret R, Jassoy C, Smith GL. Vaccinia virus serpin B13R (SPI-2) inhibits interleukin-1beta-converting enzyme and protects virus-infected cells from TNF- and Fas-mediated apoptosis, but does not prevent IL-1beta-induced fever. *J Gen Virol* 1997; 78(Pt3): 677-85.
- 120 Petit F, Bertagnoli S, Gelfi J, Fassy F, Boucraut-Baralon C, Milon A. Characterization of a myxoma virus-encoded serpin-like protein with activity against interleukin-1 beta-converting enzyme. *J Virol* 1996; 70(9): 5860-6.
- 121 Alcami A, Smith GL. A soluble receptor for interleukin-1 beta encoded by vaccinia virus: A novel mechanism of virus modulation of the host response to infection. *Cell* 1992; 71(1): 153-67.
- 122 Xiang Y, Moss B. IL-18 binding and inhibition of interferon gamma induction by human poxvirus-encoded proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(20): 11537-42.
- 123 Stasakova J, Ferko B, Kittel C, Sereinig S, Romanova J, Katinger H, *et al.* Influenza A mutant viruses with altered NS1 protein function provoke caspase-1 activation in primary human macrophages, resulting in fast apoptosis and release of high levels of interleukins 1beta and 18. *J Gene Virol* 2005; 86(Pt1): 185-95.
- 124 Bump NJ, Hackett M, Hugunin M, Seshagiri S, Brady K, Chen P, *et al.* Inhibition of ICE family proteases by baculovirus antiapoptotic protein p35. *Science* 1995; 269(5232): 1885-8.
- 125 Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelabert A, Jones J, Rubin BI, *et al.* Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1beta inhibition. *New Engl J Med* 2006; 355(6): 581-92.
- 126 Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, *et al.* Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: Results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58(8): 2443-52.
- 127 Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kueimmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, *et al.* Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *The New England journal of medicine* 2009; 360(23): 2416-25.
- 128 Lamkanfi M, Mueller JL, Vitari AC, Misaghi S, Fedorova A, Deshayes K, *et al.* Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. *J Cell Biol* 2009; 187(1): 61-70.

Function of Inflammasomes in Anti-microbial Infections

Lei Guowei^{1,2}, Mao Liming², Li Hua², An Ligu¹, Yang Guiwen¹, Meng Guangxun^{2*}

(¹College of Life Science, Shandong Normal University, Jinan 250014, China; ²Key Laboratory of Molecular Virology and Immunology, Institute Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200025, China)

Abstract As an important component of the innate immune system, inflammasomes are multi-protein complexes in the cytoplasm scaffolded by intracellular pattern recognition receptors (PRRs). Inflammasomes can be activated by sensing pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) or host-derived danger signals, resulting in the recruitment and activation of the cysteine protease caspase-1. Activated caspase-1 is critical in the proteolytic processing of pro-interleukin-1 β (pro-IL-1 β) and pro-IL-18 into their mature cytokine forms, respectively. In addition, caspase-1 mediated cell death, pyroptosis, has been revealed to be an efficient mechanism for pathogen clearance. To date, multiple inflammasomes have been shown to be involved in the elimination of a growing number of microbial pathogens. In turn, pathogens have also evolved a plethora of strategies to abrogate the inflammasomes mediated immune responses. In this review we retrospect our new knowledge about inflammasome-mediated recognition of microbial pathogens, including that of bacterial, viral, fungal and protozoal, as well as the favorable or unfavorable effects of inflammasomes activation in host defense.

Key words innate immunity; inflammasomes; inflammation; infection

This work was supported by grants from 100 Talent Program of the Chinese Academy of Sciences (No.2010A1119), National Natural Science Foundation of China (No.91029707, No.31170868), Shanghai Natural Science Foundation (No.11ZR1442600), Novo Nordisk-CAS Research Foundation, Chinese Post-doctoral Science Foundation (No.20110490752), Post-doctoral research project of Shanghai Institutes for Biological Sciences (No.2011KIP513) and Youth Science Foundation of National Natural Science Foundation of China (No.31100622)

*Corresponding author. Tel: 86-21-54652203, E-mail: gxmeng@sibs.ac.cn