

# Caspase-1 在炎症及程序性细胞死亡过程中的作用

邬皓晨 陈勇军 徐易尘 沈萍萍\*

(南京大学医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

**摘要** Caspase 家族是一类半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶, 其中 caspase-1 是最先在哺乳动物细胞中被鉴定出来的家族成员, 介导了某些特定类型细胞的凋亡。在微生物感染或细胞内危险信号存在时, caspase-1 可通过与炎性体结合而发生激活, 从而加工 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 等炎症因子使其成熟并释放, 在炎症反应中起着核心调控作用。此外, caspase-1 还能介导一种特殊的促炎症的程序性细胞死亡(Pyroptosis)。caspase-1 参与的炎症及程序性细胞死亡能有效提高机体抵抗内源和外源各种刺激的能力, 达到保护宿主的目的, 而 caspase-1 的功能异常则与多种疾病密切相关。

**关键词** Caspase-1; 细胞凋亡; 炎性体; Pyroptosis

## 1 前言

Caspase (cysteinylnl aspartate-specific proteases) 家族是一类半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白水解酶, 它们的共同特征是能够利用自身催化位点的半胱氨酸残基来特异性地切割目标蛋白的天冬氨酸残基, 在细胞凋亡、调控炎症反应等方面起重要作用。Caspase 家族的历史可以追溯到 1993 年, Yuan 等<sup>[1]</sup>发现 IL-1 $\beta$  转换酶(IL-1 $\beta$  converting enzyme, ICE)与秀丽线虫(*Caenorhabditis elegans*)的死亡基因 *CED-3* 具有高度同源性, 过表达该基因可以诱导细胞凋亡的发生, 于是 ICE 后来被重新命名为 caspase-1。随后各种 caspase 被相继发现。迄今为止, 共发现 11 种人源 caspase: caspase-1~10 以及 caspase-14, 在这 11 种 caspase 中, 人源 caspase-4, -5 与鼠源 caspase-11, -12 功能相似<sup>[2]</sup>。根据 caspase 结构与功能的不同, 人们将其分成两大类: 一类为凋亡相关 caspase, 包括 apoptotic initiator caspases (caspase-2、-8、-9、-10) 和 apoptotic effector caspases (caspase-3、-6、-7), 它们在细胞凋亡过程中发生级联反应并激活, 特异性地切割底物, 使细胞发生生化及形态学方面的变化。第二类为炎症相关 caspase (inflammatory caspase, caspase-1、-4、-5、-14 等), 主要参与细胞因子介导的炎症反应。caspase-1 作为第一个在哺乳动物细胞中被发现的 caspase, 不仅在炎症反应中起着重要作用, 还与一些程序性细胞死亡过程有着密不可分的关系。本文就 caspase-1 在这些过程中所起的作用进行了综述。

## 2 Caspase-1 的结构与活化机制

### 2.1 Caspase-1 的亚型与结构

Caspase-1 也可称为 IL-1 $\beta$  转换酶, 其基因位于人染色体的 11q22-q23 区, 它的基因全长 cDNA 于 1992 年被成功克隆<sup>[3]</sup>。未成熟的 caspase-1 mRNA 含有 10 个外显子, 通过可变剪切、转录翻译成 6 种不同的亚型:  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\zeta$ 。这六种 caspase-1 亚型除了皆能介导炎症反应, 还可在细胞死亡中发挥不同的作用: 其中  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  和  $\zeta$  能有效介导细胞死亡,  $\delta$  则无此效应; 而  $\epsilon$  与细胞存活呈正相关<sup>[4,5]</sup>。

Caspase-1 可以分成三个结构域: N 端主要包含一个 CARD 区, 该区能够与其它携带 CARD 区的蛋白相互结合; 随后的 p20 大亚基与 p10 小亚基则是发挥 caspase-1 活性的重要区域, 包含 caspase-1 催化活性位点 Cys285 的五肽 QACRG 就位于 p20 上(图 1)。

### 2.2 Caspase-1 酶原的激活

Caspase-1 是以无活性的酶原形式(pro-caspase-1)存在于细胞质中, 其分子量为 45 kDa。caspase-1 作为一种起始 caspase, 与 caspase-8、-9 类似, 它的激活需要一个分子平台即炎性体(inflammasome)<sup>[6]</sup>。当细胞受到各种胞外病原体或胞内危险信号刺激时, 细胞内会装配形成炎性体, 并招募 pro-caspase-1, 从

收稿日期: 2010-04-14 接受日期: 2010-08-02

国家自然科学基金(No.30870588)、教育部科学技术研究重点项目(No.107049)和教育部新世纪优秀人才支持计划(No. NCET-06-0445)资助项目

\*通讯作者。Tel: 025-83686635, E-mail: pppshen@nju.edu.cn

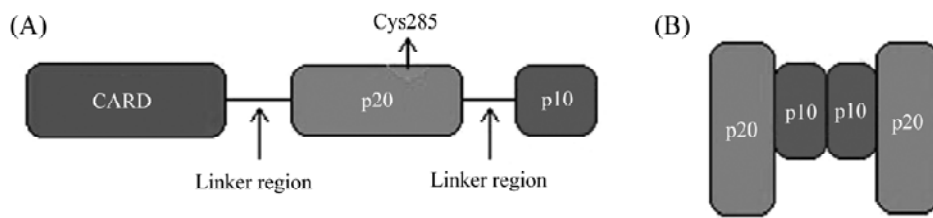


图1 Caspase-1 结构图

A: caspase-1 酶原; B: 活化的 caspase-1。

Fig.1 The structural of caspase-1

A: caspase-1 zymogen (pro-caspase-1); B: activated caspase-1.

而形成 pro-caspase-1 的相对局部高浓度, 此时酶原发生自体水解, 产生 p20 和 p10 两个大小亚基并形成 p20/p10 异二聚体, 接着异二聚体又进一步形成四聚体, 最终成为具有活性的 caspase-1。

炎性体是一个多组分蛋白复合物, 迄今为止发现的炎性体主要有四种: NLRP1 炎性体、NLRP3 炎性体(或 cryopyrin 炎性体)、IPAF 炎性体(或 NLRC4 炎性体)以及 AIM2 炎性体, 分子量一般都大于 700 kDa (图 2)。不同炎性体的形成取决于不同的刺激(称为炎性体配体)。除以上四种炎性体外, NLRP2 炎性体也已在体外被发现<sup>[7]</sup>, 但是它的配体尚未被发现。

**2.2.1 NLRP1 炎性体** NLRP1 炎性体是第一个被发现的炎性体。NLRP1 蛋白属于 NLR 家族, 当受到配体刺激后, NLRP1 会发生构象改变, C 端的 caspase 募集域(CARD)能直接招募 pro-caspase-1。凋亡相关点样蛋白(ASC)能够促进炎性体的形成, 但在这一组装过程中并不是必需的<sup>[8]</sup>。NLRP1 炎性体配体有胞壁酰二肽(MDP)和炭疽致死毒素(anthrax lethal toxin), 但是它们诱导炎性体形成的具体机制尚不清楚。

**2.2.2 NLRP3 炎性体** NLRP3 炎性体是迄今为止发现配体数最多, 也是最为复杂的一种炎性体。NLRP3 N 端的热蛋白结构域(PYD)能招募 ASC 蛋白, 再通过 ASC 来招募 pro-caspase-1, 形成 NLRP3 炎性体。NLRP3 炎性体的配体包括微生物、微生物毒素和细胞内的危险信号, 配体的不同决定了激活机制的不同, 目前共发现三种激活机制: 钾离子的外流、配体导致的溶酶体破裂、配体介导的 ROS 的生成<sup>[9,10]</sup>。但这三种机制都有各自的局限, 深入机制还有待进一步研究。

**2.2.3 IPAF 炎性体** IPAF 炎性体是所有已发现炎性体中组成最简单的一种, 它的发现灵感来自于凋亡体(apoptosome)<sup>[11]</sup>。IPAF 能够直接招募 pro-

caspase-1; 虽然接头蛋白 ASC 并不参与组装过程, 但是它对 IPAF 炎性体的稳定性起重要作用<sup>[12]</sup>。IPAF 炎性体的配体主要是细菌的鞭毛, 通过细菌的 III 型、IV 型分泌系统感染细胞, 使 IPAF 发生构象变化。某些情况下 IPAF 炎性体的激活还需要 NAIP5 的参与, 但其机制还不清楚<sup>[13]</sup>。

**2.2.4 AIM2 炎性体** AIM2 炎性体是 2009 年发现的一种新炎性体, AIM2 蛋白属于胞质 PYHIN 家族, 它的 N 端 PYD 区能够招募 ASC 蛋白, 进而招募 pro-caspase-1。AIM2 炎性体能够识别胞质中的双链 DNA, 它能够与 AIM2 的 C 端 HIN200 区域相互作用, 使 AIM2 发生寡聚化, 从而促进炎性体的形成<sup>[14-17]</sup>。最新研究发现, 土拉热弗朗西丝氏菌(*Francisella tularensis*)、牛痘病毒和小鼠巨细胞病毒都是 AIM2 炎性体的配体, 单增李斯特氏菌(*Listeria monocytogenes*)也能使之部分激活<sup>[18,19]</sup>。

### 2.3 Caspase-1 的活性调控

Caspase-1 的活性受到多层次水平的调控。转录水平方面, 已有研究发现亨廷顿相关蛋白(HIP-1)与其分子伴侣(HIPPI)形成的异二聚体可以通过与 caspase-1 基因启动子区域结合, 提高 caspase-1 表达量从而增加其活性<sup>[20]</sup>。而活化的 caspase-1 会随着成熟的 IL-1 $\beta$  一起分泌到胞外, 从而减少胞内 caspase-1 的相对含量<sup>[10]</sup>。翻译后修饰水平方面, 目前仅发现两种修饰可改变 caspase-1 活性: 研究表明 PAK-1 能够磷酸化 caspase-1<sup>376</sup>Ser, 从而激活 caspase-1<sup>[21]</sup>; 而 caspase-1 催化区域 Cys 的亚硝基化则会抑制其切割活性<sup>[22]</sup>。

Caspase-1 活性的发挥还可受到多种负调控因子的调控: proteinase inhibitor 9、caspase-12 以及一些包含 CARD 结构域分子能够通过直接结合而抑制其激活<sup>[23]</sup>; 细胞内也存在一些蛋白, 它们可

以作为 caspase-1 的伪底物而抑制 caspase-1 对其他底物的切割<sup>[24]</sup>。此外, 还存在多种通过抑制炎性体形成而抑制 caspase-1 活性的机制: 抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xL 能够与 NLRP1 相互作用, 竞争性抑制 NLRP1 炎性体依赖的 caspase-1 活性<sup>[25]</sup>; 细胞的自我吞噬可能会降解炎性体从而抑制了 caspase-1 的活化<sup>[26]</sup>; 而 CD4<sup>+</sup> 记忆 T 细胞和效应 T 细胞能选择性抑制 NLRP3 和 NLRP1 炎性体的活性<sup>[27]</sup>。Johnston 等<sup>[28]</sup>发现细菌产物PYD蛋白也能抑制炎性体的形成。综上所述可以看出, caspase-1 的活性在空间、时序上受到多层次的精确调控, 从而确保其在炎症和程序性细胞死亡中发挥正常的生物学功能。

### 3 Caspase-1与细胞炎症反应

Caspase-1通过促进炎症因子的加工和释放而调控细胞的炎症反应。经炎性体活化的 caspase-1 能够切割 IL-1 $\beta$  前体(pro-IL-1 $\beta$ )和 IL-18 前体(pro-IL-18), 形成具有活性的 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 同时 caspase-1 还促进这些加工成熟炎症因子的释放。caspase-1 基因敲除的小鼠则不能激活 pro-IL-1 $\beta$ 、pro-IL-18, 并表现出对内毒素性休克的耐受性<sup>[29]</sup>。

IL-1 $\beta$  和 IL-18 属于 IL-1 超家族成员, 是细胞内重要的促炎症因子, IL-1 $\beta$  主要由单核细胞、巨噬细

胞产生, IL-18 则主要由巨噬细胞、树突细胞及上皮细胞分泌。二者都能通过与各自的受体结合而激活下游的NF- $\kappa$ B信号通路, 从而促进一些炎症因子的释放, 如 IL-3, IL-5, IL-6, IL-13 等。但它们的功能也有不同之处: IL-1 $\beta$  能促进 T 细胞的增殖, 并在 Th17 细胞分化中起关键作用; IL-18 能够诱导 IFN $\gamma$  的表达和分泌, 并能同时刺激 Th1 和 Th2 型免疫反应<sup>[30]</sup>。虽然 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 都能够被 caspase-1 加工, 但在某些情况下, caspase-1 会特异性促进其中一种前体蛋白的成熟而不会加工另外一种。Francois 等<sup>[31]</sup>发现死亡的肿瘤细胞会激活 NLRP3 炎性体, 并进一步诱导 caspase-1 依赖的 IL-1 $\beta$  的释放, 而不会诱导 IL-18 的释放。Zaki 等<sup>[32]</sup>研究发现在右旋葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的大肠炎模型中, NLRP3 炎性体介导的 caspase-1 激活以及 IL-18 的释放可以对机体起到保护作用, 而 IL-1 $\beta$  的释放并没有增加。

Caspase-1 还与 IL-1 $\alpha$  的分泌相关, caspase-1 缺失的巨噬细胞在 LPS 和 ATP 的刺激下, 释放 IL-1 $\alpha$  的量显著减少。虽然 IL-1 $\alpha$  不是 caspase-1 的底物, 但是 caspase-1 的 p20 亚基能够与 pro-IL-1 $\alpha$  结合, caspase-1 可能充当 pro-IL-1 $\alpha$  的运输媒介, 或者激活了分泌途径中的某种蛋白, 从而促进了 IL-1 $\alpha$  的释放<sup>[33]</sup>。与 IL-1 类似, IL-1 $\alpha$  也能通过受体 IL-1R1 而

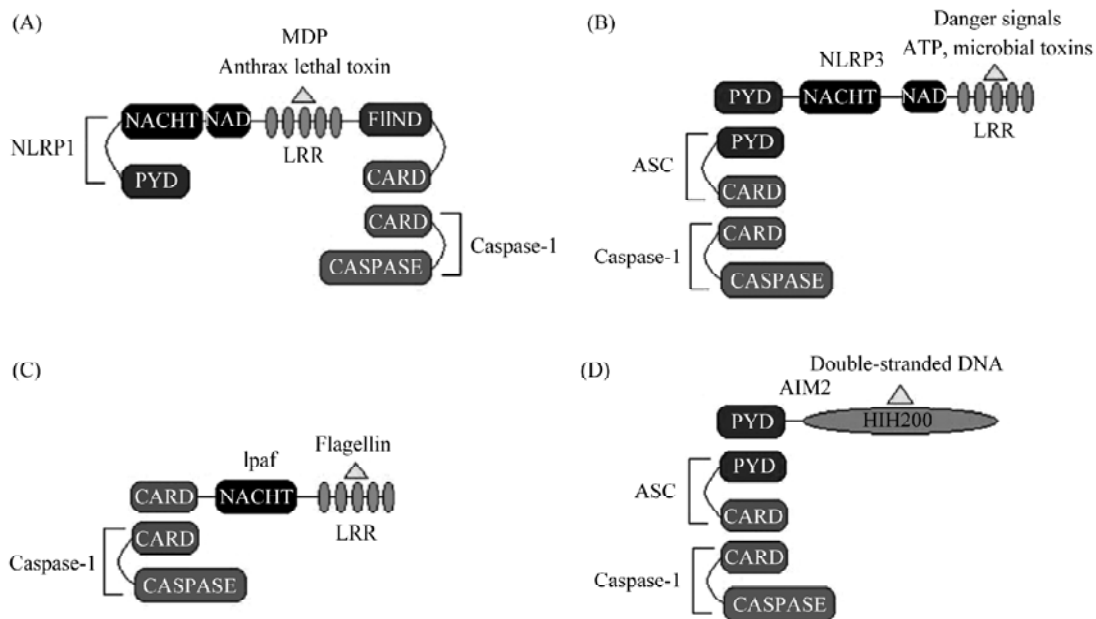


图2 炎性体结构图

A: NLRP1 炎性体; B: NLRP3 炎性体; C: IPAF 炎性体; D: AIM2 炎性体。

Fig.2 The structural of inflammasomes

A: NLRP1 inflammasome; B: NLRP3 inflammasome; C: IPAF inflammasome; D: AIM2 inflammasome.

激活 NF- $\kappa$ B; IL-1 $\alpha$  对于接触性超敏反应中 T 细胞的启动和卵白蛋白免疫后血清中 IgE 的诱导是非常重要的<sup>[30]</sup>。

另外, IL-1 家族中的另一成员 IL-33 的成熟也需要 caspase-1 的加工。在体外, 高浓度的 caspase-1 可以切割 IL-33, 而在生理浓度下, caspase-1 切割 IL-33 的能力却很弱<sup>[34]</sup>。研究发现 IL-33 还能够被 caspase-7 和 caspase-3 切割, 此外钙蛋白酶(calpain)也能切割 IL-33, 但 IL-33 是否为 caspase-1 直接的底物还存在争议。

## 4 Caspase-1与程序性细胞死亡

### 4.1 Caspase-1 促进细胞死亡

Yuan 等<sup>[1]</sup>发现鼠源 ICE(即鼠源 caspase-1)在成纤维细胞Rat-1中的过表达会使得该细胞发生程序性死亡, 而该现象又能够被 ICE 抑制剂逆转, 据此首次提出 caspase-1 具有促凋亡作用, 随后经研究证实了这一观点。Caspase-1 缺失的胸腺细胞表现出对于 Fas 介导的细胞凋亡的耐受性<sup>[35]</sup>, 而 caspase-1 敲除的嗜中性粒细胞也表现出自发性细胞凋亡的延迟<sup>[36]</sup>。Faisal 等<sup>[37]</sup>通过组织培养实验证明: 心肌组织缺氧会诱导 caspase-1 表达量增加, 从而使 caspase-3, -9 发生激活, 并最终导致心肌细胞凋亡。还有研究发现在神经元细胞中, caspase-1 可以通过激活 caspase-6 而导致细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

虽然 caspase-1 与细胞凋亡之间的联系已经建立, 但是多种细胞在缺失 caspase-1 的情况下仍能正常应答各种凋亡刺激, 这提示 caspase-1 促凋亡的功能仅局限于少数类型的细胞。进一步研究发现, 当宿主细胞遭受病原微生物的侵染或内源危险信号刺激时, 宿主细胞会发生 caspase-1 依赖性的、不同于细胞凋亡的死亡, 表现为细胞膜发生破裂并释放炎症性细胞内容物, 于是人们将这种死亡方式命名为“Pyroptosis”<sup>[39]</sup>。近年来人们对于 pyroptosis 的机制也有了一定认识: 研究表明沙门氏菌属和炭疽杆菌致死毒素能够在细胞膜上制造出一个直径约 1.1 nm~2.4 nm 的小孔, 使细胞内渗透压增加、细胞肿胀、最终导致细胞裂解, 而该小孔的形成则依赖于 caspase-1 的活性<sup>[40]</sup>。David 等<sup>[41]</sup>发现沙门氏菌属侵袭素 SipB 在沙门氏菌感染巨噬细胞引发凋亡的过程中起重要作用, 结合实验证明 SipB 能与 caspase-1 特异性结合, 使得 caspase-1 被激活。

Pyroptosis 过程中伴随着 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的释放、DNA 的切割以及细胞核的凝集, 但与细胞凋亡不同的是, 细胞核仍然维持完整性; 而 DNA 的切割对于细胞裂解也不是必需的。另外有研究发现肌动蛋白细胞骨架的破坏以及细胞凋亡抑制蛋白(cIAP)的降解也存在于 pyroptosis 中, 但是具体机制及其重要性尚不明确<sup>[42,43]</sup>。Pyroptosis 与细胞凋亡及细胞自吞之间也存在一定联系: Tessa 等<sup>[44]</sup>发现 *Yersinia* 能诱导静息巨噬细胞发生凋亡, 而活化的巨噬细胞在受到 *Yersinia* 感染时则会发生 Pyroptosis; 又有研究发现 *Yersinia* 感染的巨噬细胞中, caspase-1 的缺失会促进自吞而抑制 Pyroptosis, 提示自吞可能会保护巨噬细胞不发生 Pyroptosis<sup>[45]</sup>。

Caspase-1 介导的细胞程序性死亡的机制研究还不够深入, 我们还不清楚 caspase-1 到底是如何执行死亡功能的。一种可能是 caspase-1 能直接作用于与细胞生存相关的重要蛋白, 也有可能是 caspase-1 激活引起炎症因子的释放制造了一个炎性的环境, 并反馈作用于细胞而促进其死亡。

### 4.2 Caspase-1 促进细胞生存

Caspase-1 不仅在促进细胞死亡方面起着重要作用, 而且还在维持细胞生存方面发挥着一定的功能。Laure 等<sup>[46]</sup>发现气溶胶素(Aerolysin)能改变内皮细胞的通透性, 使得细胞内钾离子外流, 这一危险信号能够被细胞内 NLRP3 和 IPAF 炎性体所识别, 从而激活 caspase-1。而活化的 caspase-1 在一定机制作用下, 能够促进固醇调节元件结合蛋白(SREBP)从内质网到高尔基体的转位和激活, 从而上调生脂基因的表达, 并激活脂质代谢通路, 最终修复因毒素产生的细胞膜孔道, 从而提高细胞的存活效率。还有研究发现, 当军团菌(*Legionella*)和分支杆菌(*Mycobacteria*)感染巨噬细胞后, 能激活胞质内 pro-caspase-1, 通过 caspase-1 依赖性传输途径将细菌送至溶酶体, 将细菌降解, 从而抑制细胞内的细菌生长, 达到促进细胞生存的目的<sup>[47,48]</sup>。

综上所述, caspase-1 的激活既可以引起细胞的程序性死亡, 也可以促进其生存, 那么在 caspase-1 激活的情况下, 细胞的命运到底由何种机制决定呢? 一种可能的解释是细胞的生存或死亡是由 caspase-1 激活的水平控制的: 当 caspase-1 被高水平激活时, 它会引起细胞死亡, 并释放炎症性细胞内容物, 激活免疫反应; 而低水平激活的 caspase-1 则能够刺激细胞存

活反应,控制细胞内细菌生长,调控炎症因子的产生<sup>[39]</sup>。细胞的命运也可能与细胞类型相关,在某些类型细胞中 caspase-1 偏向于激活生存相关通路,而在另外一些细胞中(特别是免疫细胞),死亡相关通路更易被 caspase-1 激活。但无论是生存还是死亡,都是机体应对外界病原入侵而采取的有效防御措施。

## 5 Caspase-1与疾病

Caspase-1在细胞炎症反应和程序性细胞死亡中均发挥了重要调控作用,所以 caspase-1 的表达及活性异常与多种疾病密切相关。Jarry 等<sup>[53]</sup>研究发现与正常结肠细胞相比,结肠癌细胞中 caspase-1 表达下调,IL-1 $\beta$  的分泌也减少。Feng 等<sup>[54]</sup>也发现卵巢癌细胞中 caspase-1 的表达降低,过表达 caspase-1 又会引起癌细胞凋亡,暗示着靶向 caspase-1 可能是肿瘤治疗的一个新方向。而心肌缺血导致的 caspase-1 表达上调可能在心肌损伤中发挥了重要作用<sup>[37]</sup>。还有研究发现 caspase-1 单倍体变异伴随着其 mRNA 水平的降低,这与心血管疾病的发生也密切相关<sup>[55]</sup>。

炎性体各组对应基因若发生突变, caspase-1 激活也会受到影响,从而导致 IL-1 $\beta$  或 IL-18 分泌异常,引发各种疾病。冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)是由 *NLRP3* 基因突变引起的遗传性疾病,包括家族性寒冷型自身炎症性综合征(FCAS)、穆-韦二氏综合征(MWS)和慢性幼儿性神经皮肤关节综合征(CINCA),这三种疾病都表现为 *NLRP3* 突变引起的 caspase-1 自发活化,IL-1 $\beta$  分泌增加;临床上使用 IL-1 $\beta$  拮抗剂或 caspase-1 抑制剂可以起到一定的治疗效果<sup>[10]</sup>。而另外一些炎性体调控因子(如 pyrin、PSTPIP1)发生突变,也会导致 IL-1 $\beta$  分泌的异常,并引发疾病。

此外, caspase-1 的激活异常也与配体引起的炎性体异常活化相关。痛风病人的关节中尿酸二氢钠(MSU)沉积,MSU能够强烈地激活NLRP3炎性体,临床试验显示 IL-1 $\beta$  拮抗剂对于痛风有良好的疗效<sup>[10]</sup>。研究还发现 IL-1 $\beta$  水平提高的人群患伴 II 型糖尿病(T2D)的风险也会随之增加,NLRP3炎性体可以感知体内代谢压力,并发生激活而释放 IL-1 $\beta$ <sup>[49]</sup>。一些神经系统疾病,如阿兹海默症(Alzheimer's disease)、亨廷顿症(HD)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)等,也伴随着炎性体的异常活化和 IL-1 $\beta$  的释放<sup>[50-52]</sup>,而这些都与 caspase-1 密切相关。

## 6 总结与展望

我们已知 caspase-1 作为一个炎症相关 caspase,在炎症反应中起着重要的调控作用。caspase-1 能够切割 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18,使它们成为具有活性的 IL-1 $\beta$  和 IL-18,进而发挥各自的生物学功能。除了这两种底物之外,是否还存在其它 caspase-1 的底物呢? Mohamed 等<sup>[56]</sup>发现 caspase-7 也能被 caspase-1 切割,但 caspase-7 活化之后的功能至今未阐明。Agard 等<sup>[57]</sup>利用蛋白组分析的方法也发现了 82 种 caspase-1 可能的底物,但未提出确切的证据。因此,对 caspase-1 可能底物的进一步探寻与鉴定还有赖于今后相关的研究。

已有的研究证实 NLRP1、NLRP3、IPAF 和 AIM2 四种炎性体可激活 pro-caspase-1,除此之外,是否还存在其它激活机制呢?关于该方面的研究尚需立足于 caspase-1 与其它蛋白之间的相互作用。另外, caspase-1 与炎性体的结合动态谱变化及其与生理病理之间的联系如何?这些仍需探索。

目前已确认 caspase-1 除了参与炎症反应外,还能介导程序性细胞死亡,而且 caspase-1 介导的炎症反应与 pyroptosis 是相互联系的:随着炎性体刺激的增加,pyroptosis 的程度也会随之加重,而 pyroptosis 释放的细胞内容物又进一步促进了炎症反应的发展。但是,pyroptosis 过程中, caspase-1 到底是以酶类还是非酶类的形式发挥作用? pyroptosis 在机体对抗外源入侵中的生物学意义也还不清楚。

值得一提的是, caspase-1 异常活化与许多疾病的发生发展密切相关。联合使用 caspase-1 抑制剂与 IL-1 $\beta$  拮抗剂,可以对家族性寒冷型自身炎症性综合征(FCAS)、穆-韦二氏综合征(MWS)等疾病进行临床干预,并取得良好的疗效。因此,对 caspase-1 上游及下游相关信号转导通路的深入认识,有助于研发靶向 caspase-1 信号网络的新型药物,从而达到预防和治疗相关疾病的目的。

## 参考文献(References)

- 1 Yuan J, Shaham S, Ledoux S, Ellis HM, Horvitz HR. The *C. elegans* cell death gene *ced-3* encodes a protein similar to mammalian interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme. *Cell* 1993; 75: 641-52.
- 2 Li J, Yuan J. Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene* 2008; 27: 6194-206.

- 3 Cerretti DP, Kozlosky CJ, Mosley B, Nelson N, Van NK, Greenstreet TA, *et al.* Molecular cloning of the interleukin-1 beta converting enzyme. *Science* 1992; 256: 97-100.
- 4 Alnemri ES, Fernandes AT, Litwack G. Cloning and expression of four novel isoforms of human interleukin-1 beta converting enzyme with different apoptotic activities. *J Biol Chem* 1995; 270: 4312-7.
- 5 Feng Q, Li P, Leung P, Auersperg N. Caspase-1 $\zeta$ , a new splice variant of the caspase-1 gene. *Genomics* 2004; 84: 587-91.
- 6 Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004; 117: 561-74.
- 7 Lamkanfi M, Kanneganti TD, Franchi L, Nunez G. Caspase-1 inflammasomes in infection and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 220-5.
- 8 Faustin B, Lartigue L, Bruey JM, Luciano F, Sergienko E, Bailly MB, *et al.* Reconstituted NALP1 inflamma-some reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol Cell* 2007; 25: 713-24.
- 9 Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 210-5.
- 10 Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010; 140: 821-32.
- 11 Poyet JL, Srinivasula SM, Tnani M, Razmara M, Fernandes AT, Alnemri ES. Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1. *J Biol Chem* 2001; 276: 28309-13.
- 12 Mariathasan S, Newton K, Vucic D, Monack DM, French DM, Lee WP, *et al.* Differential activation of the inflammasome by caspase-1 adaptors ASC and Ipaf. *Nature* 2004; 430: 213-8.
- 13 Wright EK, Goodart SA, Growney JD, Hadinoto V, Endrizzi MG, Long EM, *et al.* Naip5 affects host susceptibility to the intracellular pathogen *Legionella pneumophila*. *Curr Biol* 2003; 13: 27-36.
- 14 Hornung V, Ablasser A, Charrel DM, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR, *et al.* AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature* 2009; 458: 514-8.
- 15 Fernandes AT, Yu JW, Datta P, Wu J, Alnemri ES. AIM2 activates the inflammasome and cell death in response to cytoplasmic DNA. *Nature* 2009; 458: 509-13.
- 16 Roberts TL, Idris A, Dunn JA, Kelly GM, Burnton CM, Hodgson S, *et al.* HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA. *Science* 2009; 323: 1057-60.
- 17 Bürkstümmer T, Baumann C, Blüml S, Dixit E, Durnber G, Jahn H, *et al.* An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. *Nat Immunol* 2009; 10: 266-72.
- 18 Fernandes AT, 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: 385-93.
- 19 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: 395-402.
- 20 Banerjee M, Datta M, Majumder P, Mukhopadhyay D, Bhattacharyya NP. Transcription regulation of caspase-1 by R393 of HIPPI and its molecular partner HIP-1. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 878-92.
- 21 Basak C, Pathak SK, Bhattacharyya A, Mandal D, Pathak S, Kundu M. NF- $\kappa$ B- and C/EBP $\beta$ -driven interleukin-1 $\beta$  gene expression and PAK1-mediated caspase-1 activation play essential roles in interleukin-1 $\beta$  release from *helicobacter pylori* lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J Biol Chem* 2005; 280: 4279-88.
- 22 Dimmeler S, Haendeler J, Nehls M, Zeiher AM. Suppression of apoptosis by nitric oxide via inhibition of interleukin-1 $\beta$ -converting enzyme (ICE)-like and cysteine protease protein (CPP)-32-like proteases. *J Exp Med* 1997; 185: 601-7.
- 23 Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 31-40.
- 24 Li J, Yin H, Yuan J. Flightless-I regulates proinflammatory caspases by selectively modulating intracellular localization and caspase activity. *J Cell Biol* 2008; 181: 321-33.
- 25 Bruey JM, Bruey SN, 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: 45-56.
- 26 Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, *et al.* Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. *Nature* 2008; 456: 264-8.
- 27 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: 269-74.
- 28 Johnston JB, Barrett JW, Nazarian SH, Goodwin M, Ricuttio 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: 587-98.
- 29 Li P, Allen H, Banerjee S, Herzog L, Johnston C, McDowell J, *et al.* Mice deficient in IL-1 $\beta$ -converting enzyme are defective in production of mature IL-1 $\beta$  and resistant to endotoxin shock. *Cell* 1995; 80: 401-11.
- 30 Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 89-102.
- 31 Ghiringheli F, Apetoh L, Tesniere A, Aymeric L, Ma Y, Ortiz C, *et al.* Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 $\beta$  dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med* 2009; 15: 1170-8.

- 32 Zaki MH, Boyd KL, Vogel P, Kastan M, Lamkanfi M, Kanneganti T, *et al.* The NLRP3 inflammasome protects against loss of epithelial integrity and mortality during experimental colitis. *Immunity* 2010; 32: 1-13.
- 33 Keller M, Ruegg A, Werner S, Beer HD. Active caspase-1 is a regulator of unconventional protein secretion. *Cell* 2008; 132: 818-31.
- 34 Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 103-10.
- 35 Kuida K, Lippke JA, Ku G, Harding MW, Livingston DJ, Su MS, *et al.* Altered cytokine export and apoptosis in mice deficient in interleukin-1 beta converting enzyme. *Science* 1995; 31: 2000-3.
- 36 Rowe SJ, Allen L, Ridger VC, Hellewell PG, Whyte MK. Caspase-1-deficient mice have delayed neutrophil apoptosis and a prolonged inflammatory response to lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *J Immunol* 2002; 169: 6401-7.
- 37 Syed FM, Hahn HS, GuoY, Odley A, Vallejo JG, Lynch RA, *et al.* Proapoptotic effects of caspase-1/interleukin-1 converting enzyme dominate in myocardial ischemia. *Circ Res* 2005; 96: 1103-9.
- 38 Guo H, Petrin D, Zhang Y, Bergeron C, Goodyer CG, LeBlanc AC. Caspase-1 activation of caspase-6 in human apoptotic neurons. *Cell Death Differ* 2006; 13: 285-92.
- 39 Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 99-109.
- 40 Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol* 2006; 8: 1812-25.
- 41 Hersh D, Monack DM, Smith MR, Ghori N, Falkow S, Zychlinsky A. The Salmonella invasin SipB induces macrophage apoptosis by binding to caspase-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 2396-401.
- 42 Edgeworth JD, Spencer J, Phalipon A, Griffin GE, Sansonetti P. Cytotoxicity and interleukin-1 $\beta$  processing following *Shigella flexneri* infection of human monocyte-derived dendritic cells. *Eur J Immunol* 2002; 32: 1464-71.
- 43 Wickliffe KE, Leppla SH, Moayeri M. Killing of macrophages by anthrax lethal toxin: involvement of the N-end rule pathway. *Cell Microbiol* 2008; 10: 1352-62.
- 44 Bergsbaken T, Cookson BT. Macrophage activation redirects *Yersinia*-infected host cell death from apoptosis to caspase-1-dependent pyroptosis. *PLoS Pathog* 2007; 3: 1570-82.
- 45 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: 1082-91.
- 46 Gurcel L, Abrami L, Girardin S, Tschopp J, Goot GV. Caspase-1 activation of lipid metabolic pathways in response to bacterial pore-forming toxins promotes cell survival. *Cell* 2006; 126: 1135-45.
- 47 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: 1093-104.
- 48 Master SS, Rampini SK, Davis AS, Keller C, Ehlers S, Springer B, *et al.* Mycobacterium tuberculosis prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe* 2008; 3: 224-32.
- 49 Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 inflammasome: A sensor for metabolic danger? *Science* 2010; 327: 296-300.
- 50 Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, *et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-beta. *Nat Immunol* 2008; 9: 857-65.
- 51 Ona VO, Li M, Vonsattel JP, Andrews LJ, Khan SQ, Chung WM, *et al.* Inhibition of caspase-1 slows disease progression in a mouse model Huntington's disease. *Nature* 1999; 399: 263-7.
- 52 Li M, Ona VO, Guegan C, Chen M, Jackson LV, Andrews LJ, *et al.* Functional role of caspase-1 and caspase-3 in an ALS transgenic mouse model. *Science* 2000; 288: 335-9.
- 53 Jarry A, Vallette G, Cassagnau E, Moreau A, Bou HC, Lemarre P, *et al.* Interleukin 1 and interleukin 1 beta converting enzyme (caspase 1) expression in the human colonic epithelial barrier. Caspase 1 downregulation in colon cancer. *Gut* 1999; 45: 246-51.
- 54 Feng Q, Li P, Salamanca C, Huntsman D, Leung PC, Auersperg N. Caspase-1 $\alpha$  is down-regulated in human ovarian cancer cells and the overexpression of caspase-1 $\alpha$  induces apoptosis. *Cancer Res* 2005; 65: 8591-6.
- 55 Blankenberg S, Godefroy T, Poirier O, Rupprecht HJ, Barboux S, Bickel C, *et al.* Haplotypes of the caspase-1 gene, plasma caspase-1 levels, and cardiovascular risk. *Circ Res* 2006; 99: 102-8.
- 56 Lamkanfi M, Kanneganti TD, Damme PV, Berghe TV, Vanoverberghe I, Vandekerckhove J, *et al.* Targeted peptid-centric proteomics reveals caspase-7 as a substrate of the caspase-1 inflammasomes. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7: 2350-63.
- 57 Agard NJ, Maltby D, Wells JA. Inflammatory stimuli regulate caspase substrate profiles. *Mol Cell Proteomics* 2010; 9: 880-93.

## The Role of Caspase-1 Played in the Process of Inflammation and Programmed Cell Death

Hao-Chen Wu, Yong-Jun Chen, Yi-Chen Xu, Ping-Ping Shen\*

(State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

**Abstract** The caspases constitute a family of cysteinyl aspartate proteases. Caspase-1 is the first one found in mammalian cells, which is closely related to apoptosis. However, caspase-1 plays a central role in inflammation through processing pro-IL-1 $\beta$  and pro-IL-18 when activated by inflammasome in the presence of microbes or endogenous danger signals. Moreover, it can mediate proinflammatory programmed cell death, named “pyroptosis”, then fights with exogenous and endogenous stimulus, contributing to protect the host. Dysfunction of caspase-1 is closely related with many diseases.

**Key words** caspase-1; apoptosis; inflammasome; pyroptosis

---

Received: April 14, 2010      Accepted: August 2, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30870588), Key Project of Chinese Ministry of Education (No.107049) and the Program for New Century Excellent Talents in University (No.NCET-06-0445)

\*Corresponding author. Tel: 86-25-83686635, E-mail: ppshen@nju.edu.cn