

细胞器交互网络调控NLRP3炎症小体活化的 机制研究进展

李昕宇¹ 麦凤怡^{2,3} 梁靖蓉² 李兴隆² 郭婕^{4*} 李陈广^{2*}

(¹华中科技大学同济医学院附属协和医院甲状腺乳腺外科, 武汉 430022; ²深圳市南山区人民医院, 深圳 518052;
³南方科技大学医学院, 深圳 518055; ⁴深圳市第二人民医院, 深圳 518025)

摘要 NLRP3炎症小体的精准活化是机体固有免疫应答调控及炎症相关疾病发生发展的核心环节, 而线粒体、内质网、高尔基体及溶酶体等细胞器通过形成复杂的交互网络, 在该过程中发挥关键调控作用。该文系统综述了各类细胞器参与NLRP3炎症小体活化调控的分子机制, 如线粒体通过膜电位变化、活性氧释放、钙超载、心磷脂转位及线粒体自噬等多重途径调控炎症小体活性; 内质网借助应激反应、钙稳态紊乱及线粒体相关内质网膜介导的信号传递为NLRP3炎症小体组装提供支撑; 高尔基体通过DAG-PKD信号轴、离散型反面网络募集、脂质修饰等机制调控NLRP3炎症小体的转运与组装; 溶酶体则通过膜损伤介导的内容物释放启动炎症小体活化信号。这些细胞器通过膜接触位点的动态交互与信号分子的精细传递, 形成有序的调控网络, 共同调控NLRP3炎症小体的空间组装与活化进程。该综述为深入阐明炎症相关疾病的发病机制提供了全新视角, 也为开发靶向细胞器交互网络的疾病治疗策略奠定了理论基础。

关键词 NLRP3炎症小体; 线粒体; 内质网; 高尔基体; 溶酶体; 活化

Advances in the Mechanisms Underlying the Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation by Organelle Interaction Networks

LI Xinyu¹, MAI Fengyi^{2,3}, LIANG Jingrong², LI Xinglong², GUO Jie^{4*}, LI Chenguang^{2*}

(¹Department of Breast and Thyroid Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²Shenzhen Nanshan People's Hospital, Shenzhen 518052, China; ³School of Medicine, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China; ⁴Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518025, China)

Abstract Precise activation of the NLRP3 inflammasome serves as a pivotal hub in the regulation of host innate immune responses and the pathogenesis and progression of inflammation-related diseases. A complex cross-talk network formed by organelles including mitochondria, ER (endoplasmic reticulum), Golgi apparatus, and lysosomes exerts crucial regulatory roles in this process. This review systematically summarizes the molecular mechanisms by which various organelles participate in the regulation of NLRP3 inflammasome activation: mitochondria modulate inflammasome activity through multiple pathways such as mitochondrial membrane potential fluctuations,

收稿日期: 2025-09-14 接受日期: 2025-12-25

国家自然科学基金(批准号: 82305387、82404670)和深圳市科技研发资金基础研究面上项目(批准号: JCYJ20230807115813028、JCYJ20240813140505007)资助的课题

*通信作者。Tel: 0755-26553111, E-mail: kakumiya17@gmail.com; lichenguang11@email.szu.edu.cn

Received: September 14, 2025 Accepted: December 25, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82305387, 82404670) and the Shenzhen Science and Technology Program (Basic Research Program) (Grant No.JCYJ20230807115813028, JCYJ20240813140505007)

*Corresponding authors. Tel: +86-755-26553111, E-mail: kakumiya17@gmail.com; lichenguang11@email.szu.edu.cn

release of mtROS (mitochondrial reactive oxygen species), calcium overload, cardiolipin translocation, and mitophagy; the ER provides structural and signaling support for inflammasome assembly via ER stress, calcium homeostasis dysregulation, and signal transduction mediated by MAMs (mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes); the Golgi apparatus regulates the trafficking and assembly of NLRP3 inflammasome through mechanisms including the DAG-PKD signaling axis, dTGN (dispersed *trans*-Golgi network)-mediated recruitment, and lipid modifications; lysosomes initiate inflammasome activation signals through cargo release induced by lysosomal membrane damage. Through dynamic interactions at membrane contact sites and precise transduction of signaling molecules, these organelles form an ordered regulatory network that collectively governs the spatial assembly and activation process of the NLRP3 inflammasome. This review provides a novel perspective for further elucidating the pathogenic mechanisms of inflammation-related diseases and lays a theoretical foundation for the development of therapeutic strategies targeting organelle interaction network.

Keywords NLRP3 inflammasome; mitochondria; endoplasmic reticulum; Golgi apparatus; lysosome; activation

炎症小体 (inflammasome) 是细胞质内一类多蛋白复合物, 在固有免疫和炎症反应中发挥核心作用。其可感知病原体入侵或细胞损伤信号并启动级联反应以清除威胁, 但其过度激活则会导致炎症性疾病^[1]。激活的炎症小体可介导 pro-caspase-1 自我切割并活化, 活化的 caspase-1 切割 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18, 生成成熟细胞因子; 同时切割 GSDMD (gasdermin D), 使其在细胞膜上形成孔洞, 启动程序性炎症性细胞死亡——细胞焦亡 (pyroptosis)^[1]。NLRP3 (NLR family pyrin containing domain 3) 炎症小体是目前研究最明确的炎症小体, 主要由感受蛋白 NLRP3、接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) 及效应蛋白 pro-caspase-1 组成, 其活化过程受严格精细调控。细胞器在维持细胞生理功能中不可或缺, 近年研究发现其在 NLRP3 炎症小体活化中亦发挥关键调控作用。不同细胞器通过膜接触位点 (membrane contact sites) 及信号分子广泛交流, 形成复杂精密的调控网络, 共同影响 NLRP3 炎症小体的活化进程。

1 NLRP3炎症小体活化

目前学界公认 NLRP3 炎症小体的“两步活化”模型, 其可分为致敏与活化阶段。在致敏阶段中, 脂多糖激活 NF- κ B 信号通路, 诱导 pro-IL-1 β 及 NLRP3 表达; 进入活化阶段后, NLRP3 炎症小体可被细菌、真菌、病毒等病原相关分子模式, 内源性代谢产物 (如尿酸钠结晶) 及颗粒性物质 [如氢氧化铝 (aluminum hy-

droxide, Alum)] 等多种激活剂激活。随后细胞内发生离子流动, 线粒体 ROS 及线粒体 DNA 释放, 反向高尔基体及溶酶体降解等事件^[2-4], 最终促进 NLRP3 组装与充分活化。近年研究表明, 线粒体、内质网、高尔基体及溶酶体可通过膜接触位点, 在空间上整合活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、钙离子 (Ca²⁺) 与磷脂信号, 进而成为 NLRP3 炎症小体组装与信号放大的关键平台^[5]。系统性解析细胞器间的相互调控网络, 可进一步阐释 NLRP3 炎症小体活化的空间动态规律, 为相关疾病的精准干预提供新的理论依据。

2 线粒体对NLRP3炎症小体活化的调控

线粒体作为细胞能量代谢中心和信号调控枢纽, 其动态变化与功能状态直接影响 NLRP3 炎症小体的活化^[6]。NLRP3 的激活剂可诱导线粒体释放线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 及心磷脂 (cardiolipins) 等分子, 进而促进 NLRP3 炎症小体的活化。

2.1 线粒体膜电位变化

线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$) 是指线粒体双层膜间的电位差, 膜电位不仅能驱动 ATP 合成, 还对维持细胞代谢稳态具有重要作用。常规 NLRP3 激动剂可诱导 $\Delta\Psi_m$ 下降, 伴随 mtROS 产生及 Ca²⁺ 信号激活^[7], 且 $\Delta\Psi_m$ 下降是线粒体受损的标志, 其可降低 NLRP3 的活化阈值。但 $\Delta\Psi_m$ 下降并非 NLRP3 活化的必需条件。如剧烈运动后虽然 $\Delta\Psi_m$ 升高且伴 mtROS 生成, 但是 NLRP3 炎

症小体仍可活化^[8]。有研究显示,咪唑莫特等小分子通过抑制线粒体复合物I,可引起线粒体功能障碍及mtROS产生,即便在无明显K⁺外流的情况下,仍能激活NLRP3^[9]。

2.2 MOMP

线粒体外膜通透化(mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP),导致 $\Delta\Psi_m$ 下降及细胞色素c释放^[10]。目前尚无证据表明NLRP3激动剂能直接诱导MOMP,反而研究显示炎症小体活化可反向调控MOMP。YU等^[11]发现NLRP3炎症小体活化促使细胞色素c释放,证实其对MOMP具有诱导作用。在NLRP3活化早期,胞质中细胞色素c含量升高;而随着后期细胞焦亡发生,胞内细胞色素c含量下降,这可能是由于GSDMD介导的细胞膜孔洞形成,加剧MOMP并导致 $\Delta\Psi_m$ 下降,进而促进线粒体内容物释放^[12]。同时,炎症小体激活过程中产生的mtROS也可损伤线粒体膜,进一步诱导MOMP^[11]。ROGERS等^[13]研究发现caspase-3切割GSDME(gasdermin E)产生的氨基末端片段,可在线粒体膜上形成孔洞,导致mtDNA释放并放大NLRP3炎症反应。这提示炎症小体活化与MOMP存在双向调控关系。

2.3 线粒体通透性转变

破坏线粒体内的渗透压平衡可诱发 $\Delta\Psi_m$ 下降与基质肿胀,这也是线粒体通透性转变(mitochondrial permeability transition, MPT)发生的核心诱因。该过程受亲环素D和Bnip3(BCL2/adenovirus E1B 19 kDa protein-interacting protein 3)蛋白等因子调控^[14]。研究发现MPT开放能诱导 $\Delta\Psi_m$ 下降及mtROS水平升高,进而激活NLRP3炎症小体,提示MPT与NLRP3炎症小体活化存在密切关联^[14]。然而,在脂多糖联合ATP诱导的小鼠骨髓来源巨噬细胞模型中,MPT抑制剂环孢素A对NLRP3炎症小体活化及IL-1 β 分泌未产生显著影响^[14]。

2.4 线粒体相关分子促进NLRP3炎症小体活化

当线粒体稳态被破坏后,线粒体内相关分子被释放到胞质,然后被NLRP3识别进而启动NLRP3炎症小体的活化。

2.4.1 mtROS ZHOU等^[7]研究发现,NLRP3激活剂可诱导大量mtROS生成,采用ROS清除剂N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)或抑制剂氨基吡啶二羧酸盐(aminopyridine dicarboxylate, APDC)抑制

mtROS产生,能显著抑制NLRP3的活化。线粒体电子传递链受阻可导致 $\Delta\Psi_m$ 丢失、mtROS生成增加^[7]。随后mtROS不仅能够降低NLRP3活化的阈值还能驱动NLRP3和ASC向线粒体外膜转运^[7]。线粒体可作为NLRP3的活化平台之一,确保半衰期较短的mtROS在局部高效完成信号传递^[15]。这说明mtROS可作为NLRP3的直接活化因素。然而,mtROS并非NLRP3炎症小体活化的必要条件。例如,利奈唑胺诱导的NLRP3炎症小体激活即不依赖ROS生成^[16]。此外,外源性表达酵母NADH脱氢酶以替代线粒体复合物I/III功能时,即使不产生mtROS,NLRP3炎症小体仍可被激活^[17]。目前mtROS是炎症小体活化的先决条件还是其活化结果,尚不明确。未来需结合单个细胞水平的实时成像技术,连续监测mtROS的生成与清除动态曲线,以进一步阐明其作用机制。

2.4.2 Ca²⁺流动 炎症小体活化时介导细胞外Ca²⁺内流,同时伴随内质网钙池释放Ca²⁺;胞内增加的Ca²⁺通过线粒体钙单向转运体进入线粒体,引发线粒体Ca²⁺超载。过量Ca²⁺会引发 $\Delta\Psi_m$ 下降、mtROS生成进而引起线粒体功能损伤,从而激活NLRP3炎症小体^[18]。降低胞质或线粒体Ca²⁺水平可显著抑制NLRP3炎症小体活化;相反,促进Ca²⁺内流可提升IL-1 β 的水平,从而抑制内质网肌醇1,4,5-三磷酸(inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3)受体活化、阻断Ca²⁺外流,促进NLRP3炎症小体活化^[18]。但静息状态下胞质中基础水平的Ca²⁺并未诱发NLRP3炎症小体活化,这提示胞质及线粒体中存在调控NLRP3炎症小体活化的Ca²⁺浓度阈值,仅当Ca²⁺水平超过该阈值时,才会启动后续的NLRP3炎症小体活化通路。线粒体在Ca²⁺介导的NLRP3炎症小体活化中的必要性仍不明确,需以无线粒体细胞或线粒体功能障碍细胞为模型深入探究。

2.4.3 心磷脂 心磷脂是线粒体内膜的特征性磷脂。IYER等^[16]研究发现,当线粒体受损时,心磷脂可从内膜转移至外膜,进而直接结合NLRP3的LRR结构域,并作为激活信号促进NLRP3炎症小体活化。由此可见,心磷脂对线粒体转位及活化至关重要,其缺失会导致炎症小体活化减弱。心磷脂转位不仅可直接激活NLRP3,也可通过促进mtROS生成,间接放大NLRP3的活化信号。因此,心磷脂从线粒体内膜向外膜的转移是NLRP3炎症小体活化的重要途径。

2.4.4 mtDNA mtDNA定位于线粒体内膜基质侧,

当线粒体功能障碍时, mtDNA可释放至细胞质并作为损伤相关分子模式发挥作用。NAKAHIRA等^[19]通过溴脱氧腺苷标记实验证实, NLRP3激活剂诱导mtDNA释放的过程依赖mtROS的介导, 且NLRP3蛋白与mtDNA共定位, 可直接触发炎症小体组装。通过溴化乙锭耗竭mtDNA后NLRP3炎症小体无法被激活^[19], 而NLRP3活化可促进线粒体膜孔道开放, 促进mtDNA外泄, mtDNA可能参与NLRP3炎症小体活化的正反馈调节。ZHONG等^[20]发现NLRP3激活剂通过线粒体钙单向转运体(mitochondrial calcium uniporter, MCU)促进线粒体过量摄入Ca²⁺, 进而触发线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)及电压依赖性阴离子通道开放, 使氧化型mtDNA快速转运至胞质。这些游离mtDNA不仅可直接结合并激活NLRP3, 还能被cGAS-STING通路识别, 诱导I型干扰素产生等反应以放大炎症级联。综上, mtDNA释放到细胞质中, 对NLRP3炎症小体的活化起着关键调控作用。

2.5 线粒体锚定蛋白介导NLRP3募集

线粒体外膜上存在部分锚定蛋白, 这类蛋白可与NLRP3发生相互作用, 将其招募至线粒体表面, 进而促进NLRP3炎症小体的聚集组装并调控其活性。

2.5.1 MAVS 线粒体抗病毒信号蛋白(mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)定位于线粒体外膜^[21]。近年研究发现, MAVS能通过与NLRP3的PYD结构域结合发挥连接作用, 将NLRP3募集至线粒体并诱导其活化^[22]。然而, 在MAVS^{-/-}小鼠骨髓来源的巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMDMs)中仍存在部分caspase-1活化及IL-1 β 分泌, 提示存在其他MAVS非依赖性活化途径。BUSKIEWICZ等^[23]发现, ROS可诱导MAVS在线粒体外膜寡聚化并提高 $\Delta\Psi_m$, 由此推测MAVS可能作为ROS感受器参与NLRP3信号放大。

2.5.2 Mfn2 线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)定位于线粒体外膜, 参与线粒体间的外膜融合过程^[6], 同时亦存在于内质网, 可作为两种细胞器间的连接桥梁。病毒(如脑心肌炎病毒、流感病毒、麻疹病毒)感染可导致 $\Delta\Psi_m$ 下降, 进而促进Mfn2与NLRP3相互作用, 募集NLRP3至线粒体并使其活化^[24]。而分布于内质网的Mfn2可与线粒体上的Mfn1/Mfn2形成跨膜复合物, 从而稳定线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAMs),

该结构为NLRP3聚集及线粒体Ca²⁺摄取提供了空间支架^[8]。深入探究Mfn2在线粒体外膜及MAMs中的作用, 有助于阐明NLRP3的空间调控机制。

2.5.3 MAPL 线粒体锚定蛋白连接酶(mitochondrial-anchored protein ligase, MAPL)为定位于线粒体外膜的关键泛素化修饰酶, 在调控线粒体稳态及细胞信号转导中具有重要作用。研究证实, MAPL可通过将小泛素样修饰蛋白-2/3(small ubiquitin-like modifier-2/3, SUMO-2/3)连接至NLRP3的赖氨酸689位点, 形成聚合的SUMO2/3链, 从而抑制NLRP3活化。SUMO2/3修饰是NLRP3维持其无活性状态的重要机制, 在激活剂作用下, NLRP3发生去SUMO化而活化^[25]。敲低MAPL或对NLRP3的靶位点K689进行R突变(K689R)以阻断SUMO化修饰, 均可导致NLRP3炎症小体过度活化; 而SUMO特异性蛋白酶6(SUMO-specific protease 6, SENP6)和SUMO特异性蛋白酶7(SUMO-specific protease 7, SENP7)可移除NLRP3上的抑制性SUMO链, 进而增强NLRP3炎症小体的组装活性。值得注意的是, SUMO-1介导的单SUMO修饰可能具有稳定NLRP3并增强其功能的作用。因此, MAPL介导的SUMO化修饰是NLRP3炎症小体在静息状态下维持非活化状态的新机制。当细胞受刺激时, 去SUMO化过程启动, NLRP3随之活化^[26]。这一发现为靶向NLRP3的负向调控研究提供了新思路, 提示SUMO酶、SENP酶等相关分子均有望成为干预炎症反应过激的潜在药物靶点。

2.6 线粒体自噬抑制NLRP3炎症小体活化

NAKAHIRA等^[19]发现细胞自噬可识别并清除体内受损线粒体, 该过程被称为线粒体自噬(mitophagy)。线粒体自噬通过降解清除受损线粒体抑制NLRP3炎症小体的活化。采用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤处理, 或敲低自噬相关蛋白LC3B(microtubule-associated proteins 1A/1B light chain 3B)、Beclin1的表达, 均可导致受损线粒体因无法被及时清除而发生蓄积, 导致功能障碍的线粒体数量增多, 从而促进NLRP3炎症小体活化。体内实验发现缺失LC3B或Beclin1的小鼠对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的内毒素血症更为敏感, 其NLRP3炎症小体活化增强且症状更严重^[27]。而增强线粒体自噬可有效抑制NLRP3炎症小体的过度活化, 并减轻组织损伤。例如, 白藜芦醇激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬, 清除气道细胞受损线粒体^[28]。FUNDC1-LC3介导的

Parkin非依赖性线粒体自噬可在代谢应激条件下快速清除受损线粒体,抑制NLRP3炎症小体过度活化。反之,PINK1或Parkin的缺失会导致受损线粒体积累,伴随NLRP3炎症小体显著活化及促炎细胞因子大量释放,加重组织损伤。而NLRP3炎症小体的持续活化,其效应可超出线粒体自噬的清除能力,进而引发炎症反应与线粒体损伤的恶性循环^[29]。

3 内质网调控NLRP3炎症小体活化

内质网作为主要负责蛋白质合成、折叠及修饰,调控脂质合成并维持细胞内钙离子稳态的细胞器,与NLRP3炎症小体的活化关系密切。

3.1 内质网应激与未折叠反应

当内质网中蓄积过多未折叠或错误折叠蛋白时,会诱发内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)并激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)以诱导ROS生成,进而活化NLRP3炎症小体^[5]。UPR主要通过肌醇需求蛋白1 α (inositol-requiring enzyme 1 alpha, IRE1 α)、激活转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)和蛋白激酶RNA样内质网激酶(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)三种信号蛋白发挥作用。其中IRE1 α 通过核糖体内切酶活性剪切*XBPI* mRNA, PERK和ATF6则借助BiP伴侣蛋白感知应激信号。当在长时间或过度的UPR过程中,内质网无法恢复稳态时,UPR还会通过多种机制诱导ROS生成。首先,内质网氧化还原素1- α (endoplasmic reticulum oxidoreductin 1-alpha, ERO1- α)在促进二硫键形成的过程中会释放大量的H₂O₂; NADPH氧化酶4(NADPH oxidase 4, NOX4)则位于MAMs,产生超氧化物。其次,UPR可诱导IP3R介导Ca²⁺大量释放并进入线粒体,损伤电子传递链功能,进一步释放线粒体mtROS^[18];同时,MAMs重塑可促进内质网-线粒体间Ca²⁺与ROS的跨区传递,这一传递过程会介导ROS的持续生成和累积。累积的ROS不仅作为第二信使诱导硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)、NIMA相关激酶7(NIMA-related kinase 7, NEK7)与NLRP3结合,还将NLRP3从细胞质招募至MAMs,与ASC和pro-caspase-1组装成炎症小体^[30]。在经内质网激活剂处理的THP-1巨噬细胞中,ROS可进一步激活炎症小体^[31]。这表明内质网应激启动线粒体损伤是NLRP3活化的上游机制。

3.2 Ca²⁺动员与MAMs

内质网应激常伴随钙稳态失衡,大量Ca²⁺从ER释放入胞质,部分被线粒体摄取,而MAMs在这一过程中发挥关键作用。在LPS等刺激下,NLRP3与ASC可从内质网转位至MAMs,为炎症小体组装提供场所。MAMs可通过IP3R等通道介导内质网Ca²⁺向线粒体高效运转,引发线粒体钙超载及损伤,进而启动NLRP3激活信号^[32]。敲除维持MAMs结构与功能的钙释放激活钙调节蛋白1(calcium release-activated calcium modulator 1, ORAI1)或葡萄糖调节蛋白75(glucose-regulated protein 75, GRP75)蛋白,可显著抑制该钙转运过程及NLRP3活化^[33]。此外,MAMs亦是脂质及信号分子交换的重要平台。线粒体外膜蛋白Mfn2与内质网膜上的Mfn2/Mfn1桥接形成MAMs结构,其是NLRP3易位的关键锚定位点,调控MAMs稳定性的分子可影响NLRP3炎症小体活性。内质网跨膜蛋白ORM1样蛋白3(ORM1-like protein 3, ORMDL3)高表达时,患者血清IL-1 β 水平显著升高,其过表达可增强MAMs功能,进而提高NLRP3炎症小体活性^[34]。MISSIROLI等^[35]发现早幼粒白血病蛋白(promyelocytic leukemia protein, PML)能够定位于MAMs,PML在MAMs处可与NLRP3和P2X嘌呤受体7(P2X purinoceptor 7, P2X7)受体形成三聚复合物,抑制炎症小体的活化。由此可见,ER-线粒体接触位点不仅是离子和代谢物交换区域,更是炎症小体组装的关键平台。

4 高尔基体调控NLRP3炎症小体活化

高尔基体作为细胞内调控蛋白修饰转运及分泌过程的关键中枢,可产生特定的脂质信号分子,驱动NLRP3从其停留的细胞器位置转运至组装位点,也是NLRP3炎症小体组装的重要平台之一。

4.1 DAG-PKD信号轴

ZHANG等^[36]发现NLRP3炎症小体激活剂可诱导高尔基体上的二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)水平显著上升;DAG可将蛋白激酶D(protein kinase D, PKD)募集至高尔基体,而PKD可磷酸化NLRP3的Ser293位点,该磷酸化修饰有利于NLRP3从MAMs释放至细胞质,进而完成组装与活化。当PKD活性受抑制时,NLRP3会滞留于MAMs,无法完成后续的组装与活化过程。可见,高尔基体产生的DAG通过激活PKD,充当了NLRP3从内质网-线粒体接触点脱离并向下游组

装位点迁移的“开关”, 而PKD介导的NLRP3蛋白的磷酸化正是触发NLRP3游离的关键步骤。

4.2 dTGN-PtdIns4P募集

CHEN等^[37]发现NLRP3炎症小体的激动剂可诱导高尔基体反面网络结构(*trans*-Golgi network, TGN)发生裂解, 形成分散型TGN(dispersed TGN, dTGN)。NLRP3的Pyrin与NACHT结构域间存在高度保守的正电区域, 含4个氨基酸的“KKKK模体”。NLRP3通过该模体与dTGN膜上的PtdIns4P(phosphatidylinositol-4-phosphate)发生静电相互作用, 从而被招募至dTGN表面聚集。富集于dTGN后, 局部高浓度下NLRP3发生寡聚并结合ASC, 完成炎症小体组装。若突变“KKKK模体”, NLRP3与PtdIns4P的结合能力则会显著减弱, 使其无法转运至dTGN, 最终导致NLRP3的活化过程受阻, 提示该模体对NLRP3向dTGN的转运及活化均不可或缺。高尔基体膜上DAG增多与TGN解聚可能为并行过程, 前者通过激活PKD促进NLRP3从MAMs游离, 后者则为NLRP3提供新的锚定位点, 二者协同作用使NLRP3顺利从MAMs转运至高尔基体衍生小膜泡上完成寡聚^[38], 进一步说明dTGN-PtdIns4P对NLRP3活化的重要性。

4.3 SCAP/SREBP2通路

固醇调节元件结合蛋白2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)是调控胆固醇代谢的关键转录因子, 与SREBP裂解激活蛋白(SREBP cleavage-activating protein, SCAP)共同定位于内质网膜。当细胞内胆固醇水平发生变化时, SCAP-SREBP2复合物由内质网转位至高尔基体; SREBP2前体蛋白在高尔基体膜上经S1P和S2P两次水解切割后, 其活化片段转入细胞核并结合靶基因启动子, 进而激活胆固醇合成及摄取相关蛋白的基因转录, 最终维持细胞内胆固醇稳态^[39]。WANG等^[39]发现NLRP3活化伴随SREBP2活化, 抑制SREBP2活性则NLRP3活化受阻。超高分辨率的结构光照明显微镜(structured illumination microscopy, SIM)观察和细胞组分分离实验表明, 活化的NLRP3可与SCAP共存于高尔基体中。这提示内质网上的NLRP3可通过SREBP2-SCAP转位至高尔基体完成后续活化, 也表明高尔基体是NLRP3活化的重要平台。

4.4 IKK β 依赖的dTGN转运通路

JIANG团队^[40]研究发现, 猪繁殖与呼吸综合征

病毒2型(porcine reproductive and respiratory syndrome virus type 2, PRRSV-2)的非结构蛋白2(non-structural protein 2, nsp2)可通过激活核因子 κ B抑制因子激酶 β 亚基(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta, IKK β)信号, 调控高尔基体与NLRP3的相互作用。而活化的IKK β 可进一步磷酸化高尔基体膜上的网格蛋白衔接蛋白复合物, 加速TGN解聚为dTGN。与经典dTGN-PtdIns4P募集机制不同, IKK β 依赖性通路通过增强NLRP3与dTGN膜上Syntaxin 6的相互作用, 介导膜融合促进NLRP3的锚定与聚集。抑制IKK β 活性或沉默Syntaxin 6表达, 可显著抑制NLRP3向dTGN转运及炎症小体组装, 是病毒感染背景下高尔基体调控NLRP3活化的重要补充机制^[40]。

4.5 棕榈酰化修饰介导的相分离调控

JIANG等^[41]和LIN等^[42]研究发现棕榈酰转移酶锌指DHHC型包含蛋白7(zinc finger, DHHC-type containing 7, ZDHHC7)定位于高尔基体及内质网, 可特异性棕榈酰化修饰人NLRP3的C130/C261残基、小鼠NLRP3的C126残基, 降低其水溶性并促进高尔基体膜表面液-液相分离^[42]。NLRP3的FISNA结构域存在内在无序区域, 该区域中的保守疏水残基与棕榈酰化协同作用, 驱动NLRP3形成凝聚体, 进而为ASC的结合与组装奠定分子基础。ZDHHC7的敲除或NLRP3棕榈酰化位点的突变, 可消除NLRP3的相分离过程、抑制NLRP3炎症小体的活化; 而去棕榈酰转移酶含 α/β 水解酶结构域蛋白13(abhydrolase domain containing 13, ABHD13)则对该过程发挥反向调控作用, 二者共同构成调控NLRP3的双重脂质修饰通路。此外, ZDHHC12可通过棕榈酰化修饰NLRP3, 促进其与HSPA8(heat shock 70 kDa protein A8)结合, 并借助KFERQ样基序介导NLRP3从内质网向高尔基体dTGN转运; 自身炎症性疾病患者巨噬细胞中ZDHHC12高表达, 与NLRP3的富集及过度激活密切相关^[41-42]。该机制揭示了高尔基体在NLRP3胞内转运中的分选功能, 为理解炎症性疾病的发病机制提供了新视角。

5 溶酶体调控NLRP3炎症小体活化

溶酶体作为细胞内的“消化车间”, 在细胞稳态维持、物质代谢及免疫防御等过程中发挥核心作用。溶酶体内部富含多种酸性水解酶, 且在pH4.5~pH5.0

的酸性环境中酶活性最高。溶酶体膜具有特殊的脂质与蛋白质组成,既能有效隔离内部水解酶与细胞质,避免对细胞自身结构及成分造成损伤,又具备高度的稳定性和动态调控能力,可在细胞应对不同生理及病理刺激时发生融合、分裂等形态学变化。

NLRP3炎症小体的活化与溶酶体功能密切相关。当细胞受到单钠尿酸盐结晶(monosodium urate, MSU)、Alum、二氧化硅(silicon dioxide, silica)、 β -淀粉样蛋白(amyloid- β)及胆固醇晶体等颗粒性物质侵袭时,细胞会通过吞噬作用将其包裹形成吞噬体,吞噬体快速与溶酶体融合为吞噬溶酶体^[2]。这些颗粒通过机械摩擦直接破坏溶酶体膜完整性,或通过表面化学基团干扰膜上脂质与蛋白质功能,导致溶酶体膜通透性增加,释放组织蛋白酶、酸性水解酶及离子等内容物至胞质。其中,组织蛋白酶以酶原形式在胞质中被激活,通过切割底物参与下游信号转导;而Leu-Leu-OMe直接破坏溶酶体膜可触发NLRP3活化,进一步证实溶酶体损伤是其活化的关键诱因^[43]。在MSU诱导的NLRP3活化模型中,溶酶体酸性环境(由V-ATPase维持)的破坏发挥核心作用:膜损伤导致质子平衡紊乱,大量 Na^+ 被释放至胞质,引发渗透压升高及水分子内流,最终因 K^+ 浓度稀释下降激活NLRP3。实验监测显示,胞质 K^+ 浓度降低与NLRP3组装及活化程度呈显著正相关^[44]。此外,溶酶体释放的组织蛋白酶可通过切割关键信号分子调控相关通路,其释放物还可通过影响线粒体功能、诱导ROS产生等间接途径,协同促进NLRP3炎症小体活化。

6 细胞器间相互作用调控NLRP3活化

NLRP3炎症小体的精准活化依赖线粒体、内质网、高尔基体及溶酶体之间构成的动态交互网络。该炎症小体以膜接触位点为结构枢纽,通过 Ca^{2+} 、ROS、mtDNA等信号交叉传递,构建起“定位-转运-组装活化”的级联通路,实现对NLRP3炎症小体空间动态与功能激活的精准调控。

6.1 线粒体-内质网: MAMs介导的调控环

线粒体与内质网通过MAMs形成调控NLRP3活化的核心信号平台。MAMs稳定性由线粒体外膜蛋白Mfn2与内质网膜Mfn1/Mfn2形成跨膜复合物维持,兼具离子转运,脂质及信号分子交换功能。在内质网应激时,IRE1 α 、PERK通路可诱导ROS生成,同时还能激活IP3R并介导 Ca^{2+} 释放;MAMs则可

将释放的 Ca^{2+} 转运至线粒体,最终引发线粒体 Ca^{2+} 超载。钙超载既降低 $\Delta\Psi_m$,促进MOMP及细胞色素c释放,又诱导mtROS生成与mtDNA外泄。释放的mtROS可反向增强内质网UPR通路的活性,促进TXNIP、NEK7与NLRP3相互结合,同时将三者募集至MAMs;而mtDNA则直接结合NLRP3启动组装,还通过cGAS-STING通路放大炎症信号。

6.2 内质网-高尔基体:“锚定-转运-修饰”的连续调控通路

内质网与高尔基体通过信号分子转运与蛋白修饰协同调控NLRP3的亚细胞定位。静息时NLRP3部分定位于内质网及MAMs,NLRP3激活剂刺激可诱导高尔基体生成DAG,进而招募并激活PKD,PKD磷酸化NLRP3的Ser293位点,使其脱离MAMs游离至胞质;同时,内质网膜SCAP-SREBP2复合物转运至高尔基体,经S1P/S2P水解激活后介导NLRP3向高尔基体募集,NLRP3进而与dTGN膜上的PtdIns4P通过静电作用结合,为NLRP3寡聚提供锚定位点。此外,内质网应激经MAMs影响高尔基体脂质修饰功能,高尔基体ZDHHC7/ZDHHC12棕榈酰化修饰NLRP3,内质网来源HSPA8识别NLRP3的KFERQ样基序,能够协助其向dTGN精准转运,从而在亚细胞维度发挥关键调控作用。

6.3 线粒体-溶酶体的双向调控作用

高尔基体和溶酶体通过“损伤信号传递”与“自噬清除”形成双向调控关系。颗粒性激活剂(如MSU、Alum)致溶酶体膜损伤,释放组织蛋白酶B/D、酸性水解酶,这些释放的酶类可切割线粒体膜蛋白,促进MOMP发生及mtROS、mtDNA释放,降低NLRP3活化阈值;同时,溶酶体损伤引发的胞质 Na^+ 内流与渗透压升高会导致 K^+ 浓度下降,与mtROS协同激活NLRP3。反之,溶酶体介导的线粒体自噬通过减少mtROS与mtDNA释放,负向抑制NLRP3过度活化。而NLRP3炎症小体持续激活引发的细胞焦亡破坏溶酶体膜稳定性,抑制线粒体自噬,形成炎症放大的恶性循环。

6.4 高尔基体-溶酶体的交叉协同作用

高尔基体和溶酶体通过脂质代谢与膜损伤信号的交叉传递调控NLRP3的活化。在代谢综合征(如非酒精性脂肪肝)中,肝细胞脂质过度堆积致高尔基体结构重塑,DAG-PKD轴过度激活,促进NLRP3脱离MAMs;同时,脂质蓄积破坏溶酶体膜完整性,释

放的组织蛋白酶B激活高尔基体上的IKK β 信号, 加速dTGN解聚, 增强NLRP3与dTGN膜上Syntaxin 6的相互作用, 促进炎症小体组装, 且该过程可与溶酶体介导的病毒吞噬及膜损伤过程协同, 实现炎症信号的放大效应。此外, 高尔基体介导的NLRP3棕榈酰化影响溶酶体对其分选降解, 溶酶体脂质信号反向调控高尔基体脂质合成, 该机制在肥胖相关胰岛素抵抗、2型糖尿病中尤为关键。

7 细胞器交互网络异常与NLRP3相关疾病的关联

NLRP3炎症小体过度活化是诸多炎症相关疾病的核心病理机制, 而线粒体、内质网、高尔基体及溶酶体构成的交互网络功能紊乱, 是驱动NLRP3异常激活的关键上游事件, 该网络可通过引发膜接触位点介导的信号传递稳态失衡, 参与自身免疫病、代谢综合征、神经退行性疾病的发生发展。

7.1 自身免疫病

在类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)中, 滑膜成纤维细胞线粒体功能障碍导致 $\Delta\Psi_m$ 下降及mtROS大量生成, 同时内质网应激持续激活IRE1 α -UPR通路加剧ROS累积^[31]。更为关键的是, 滑膜细胞MAMs结构异常增多, 线粒体和内质网间Ca²⁺转运效率提升, 引发线粒体Ca²⁺超载及mtDNA释放; 而溶酶体因吞噬过量免疫复合物及凋亡碎片, 膜通透性增加, 使组织蛋白酶B/D被释放入胞质, 与mtROS、mtDNA协同激活NLRP3炎症小体^[44]。此外, RA患者滑膜组织中MAPL介导的NLRP3 SUMO化修饰减弱, 去SUMO化酶SEN6表达水平升高, 进一步增强NLRP3组装活性, 形成炎症放大循环。而系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者外周血单核细胞存在线粒体自噬缺陷, 受损线粒体无法被及时清除导致mtDNA大量释放入胞质^[19]。mtDNA既可直接活化NLRP3炎症小体, 又能通过cGAS-STING通路诱导I型干扰素产生, 二者协同放大免疫紊乱的病理效应^[20]。同时, SLE患者淋巴细胞中内质网应激增强, UPR通路持续激活促使TXNIP与NLRP3结合; 而溶酶体膜稳定性下降, 导致组织蛋白酶释放进而加剧炎症反应。SLE患者外周血中ZDHHC12的表达水平显著升高, 该蛋白可促进NLRP3的棕榈酰化修饰及其在高尔基体中的定位, 进而提高NLRP3

炎症小体的活化水平^[45]。激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬可显著降低SLE模型小鼠自身的抗体水平及减轻器官炎症损伤, 为SLE的治疗提供了新方向。

7.2 代谢综合征

在肥胖相关胰岛素抵抗中, 脂肪组织慢性炎症是连接肥胖与胰岛素抵抗的关键。细胞内脂肪酸过度堆积可诱发内质网应激, 进而激活PERK-UPR信号通路并促进ROS生成; 同时, MAMs结构异常促进线粒体和内质网间Ca²⁺转运, 引发线粒体Ca²⁺超载及mtROS大量生成^[32]。该系列分子事件会使溶酶体膜通透性增加, 组织蛋白酶释放, 共同激活NLRP3炎症小体。NLRP3介导的IL-1 β 释放可抑制胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化, 抑制胰岛素信号转导^[46]。激活线粒体自噬或抑制内质网应激, 可抑制NLRP3活化并逆转胰岛素敏感性。非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者肝细胞脂质过度积累导致高尔基体结构重塑, DAG-PKD信号轴过度激活, 促进NLRP3从MAMs游离并在dTGN中组装; 同时, 肝细胞溶酶体对脂滴的降解能力下降, 脂质蓄积并破坏溶酶体膜完整性, 使得组织蛋白酶B被释放, 进一步激活NLRP3^[36]。临床研究显示, NAFLD患者肝组织中NLRP3、IL-1 β 表达水平与肝脂肪变性及炎症程度呈正相关, 靶向高尔基体PKD的抑制剂在动物模型中可抑制NLRP3活化, 减轻肝损伤与纤维化。在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)中, 胰岛 β 细胞内质网应激持续激活, ATF6-UPR通路与IRE1 α 通路协同促进ROS生成; 同时, Mfn2表达下调导致MAMs结构不稳定, 引发线粒体Ca²⁺超载及 $\Delta\Psi_m$ 下降, 促进mtDNA释放^[24]。溶酶体因持续吞噬异常折叠蛋白与胞内蓄积脂质, 导致膜通透性增加, 组织蛋白酶释放进入胞质, 并与mtDNA、ROS协同作用, 进而激活NLRP3炎症小体。NLRP3活化介导的 β 细胞焦亡及IL-1 β 释放, 既可减少 β 细胞数量, 又可抑制胰岛素分泌, 加剧血糖紊乱^[18]。T2DM患者胰岛组织中NLRP3的活化水平显著升高, 而靶向NLRP3的小分子抑制剂MCC950可在动物模型中保护胰岛 β 细胞功能, 改善血糖控制。

7.3 神经退行性疾病

在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中, β 淀粉样蛋白被小胶质细胞吞噬形成吞噬体, 吞噬

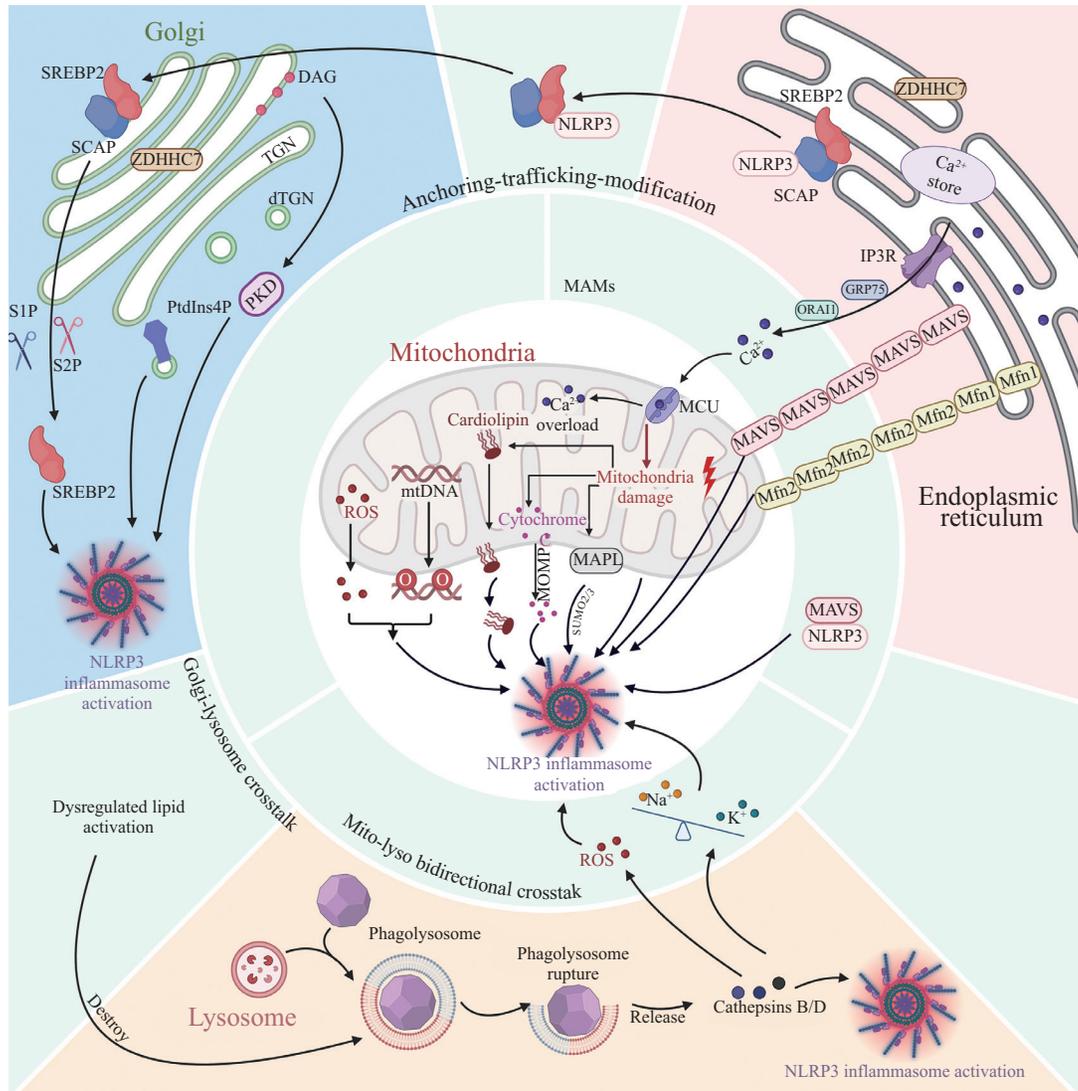


图1 细胞器交互网络调控NLRP3炎症小体的活化(根据参考文献[2,5,15,18,37-38]修改)

Fig.1 The organelle interaction network regulates the activation of the NLRP3 inflammasome (modified from the references [2,5,15,18,37-38])

体与溶酶体融合后导致组织蛋白酶B释放；同时直接损伤线粒体功能，导致 $\Delta\Psi_m$ 下降、mtROS生成及mtDNA释放^[47]。此外，AD患者神经元中MAMs结构异常， Ca^{2+} 转运增加引发线粒体 Ca^{2+} 超载，进一步加剧线粒体损伤并促进ROS生成；这些信号共同激活小胶质细胞及神经元中的NLRP3炎症小体，促进炎症因子释放，加剧神经炎症并促进神经元凋亡^[47]。而在帕金森病(Parkinson's disease, PD)中， α -突触核蛋白(alpha-synuclein, α -Syn)聚集抑制小胶质细胞及神经元中受损线粒体清除，导致mtDNA释放入胞质；同时诱导内质网应激，激活PERK-UPR通路，促进ROS生成，加剧线粒体损伤。 α -Syn被小胶质细胞吞噬后，可破坏溶酶体膜

的完整性；溶酶体进而释放组织蛋白酶D，组织蛋白酶D、mtROS与mtDNA三者协同作用，共同活化NLRP3炎症小体^[48]。PD患者中脑黑质区NLRP3、IL-1 β 表达水平显著升高，激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬或抑制IP3R介导的 Ca^{2+} 释放，均可在PD模型中保护多巴胺能神经元^[48]。

8 结语

NLRP3炎症小体的活化是机体免疫防御和内环境稳态调控的重要机制，其活化过程依赖于线粒体、内质网、高尔基体及溶酶体的协同作用(图1)。线粒体通过 $\Delta\Psi_m$ 波动、mtROS释放、 Ca^{2+} 超载及心磷脂转位等多重机制直接参与NLRP3炎症小体的

激活过程, 由MAVS、Mfn2等锚定蛋白介导的空间募集作用, 与NLRP3相关线粒体自噬的负向调控协同, 共同维持炎症小体活化过程的动态平衡; 内质网通过应激反应、Ca²⁺动员及MAMs结构, 为NLRP3组装提供关键空间支架, 其与线粒体之间的钙信号传递构成了一条重要的调控轴; 高尔基体通过DAG-PKD信号轴、dTGN-PtdIns4P募集及SCAP/SREBP2通路, 精准调控NLRP3的转运与活化过程, 拓展其组装的亚细胞维度; 溶酶体通过颗粒性物质诱导的膜损伤, 释放组织蛋白酶及离子信号, 构成活化启动的重要触发点。上述细胞器通过膜接触位点的动态交互与信号分子的精细传递, 形成复杂有序的调控网络。尽管NLRP3活化的细胞器调控机制研究已取得显著进展, 但仍存在关键科学问题亟待解决: 不同细胞器信号在时空维度的协同或拮抗机制尚未明晰; 目前对细胞类型与刺激条件相关的特异性调控差异仍缺乏深入解析; 细胞器动态变化(如线粒体分裂与融合、高尔基体重塑、溶酶体膜修复)对NLRP3亚细胞定位的实时影响, 目前仍缺乏高分辨率时空动态数据的直接支撑。未来研究可借助单细胞实时成像与超分辨显微技术, 系统阐明上述调控机制。一是解析细胞器间信号传递的关键分子靶点, 阐明其在NLRP3活化中的协同调控规律; 二是揭示疾病状态下细胞器功能异常对NLRP3过度活化的驱动机制, 为靶向干预提供理论依据; 三是开发靶向细胞器交叉调控通路的特异性抑制剂, 探索其在NLRP3相关疾病中的治疗潜力。深入解析NLRP3活化过程中的细胞器空间调控网络, 有望为NLRP3过度活化相关疾病的精准防治提供新的研究视角与治疗策略。

参考文献 (References)

- [1] SCHRODER K, TSCHOPP J. The inflammasomes [J]. *Cell*, 2010, 140, 6: 821-32.
- [2] KELLEY N, JELTEMA D, DUAN Y, et al. The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3328.
- [3] SWANSON K V, DENG M, TING J P. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(8): 477-89.
- [4] 马瑞仙, 李向茸, 冯若飞. NLRs的免疫调控作用研究进展[J]. *中国细胞生物学学报(MA R X, LI X R, FENG R F. Research Advances in the immunoregulation of NLRs [J]. Chinese Journal of Cell Biology)*, 2020, 42, 11: 2019-28.
- [5] ZHOU Y, TONG Z, JIANG S, et al. The roles of endoplasmic reticulum in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1219.
- [6] CHEN W, ZHAO H, LI Y. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 333.
- [7] ZHOU R, YAZDI A S, MENU P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2011, 469, 7329: 221-5.
- [8] LI H, MIAO W, MA J, et al. Acute exercise-induced mitochondrial stress triggers an inflammatory response in the myocardium via NLRP3 inflammasome activation with mitophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1987149.
- [9] GROSS C J, MISHRA R, SCHNEIDER K S, et al. K⁺ efflux-independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 761-73.
- [10] GARRIDO C, GALLUZZI L, BRUNET M, et al. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria [J]. *Cell Death Differ*, 2006, 13(9): 1423-33.
- [11] YU J, NAGASU H, MURAKAMI T, et al. Inflammasome activation leads to Caspase-1-dependent mitochondrial damage and block of mitophagy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(43): 15514-9.
- [12] DE TORRE-MINGUELA C, GOMEZ A I, COUILLIN I, et al. Gasdermins mediate cellular release of mitochondrial DNA during pyroptosis and apoptosis [J]. *FASEB J*, 2021, 35(8): e21757.
- [13] ROGERS C, ERKES D A, NARDONE A, et al. Gasdermin pores permeabilize mitochondria to augment caspase-3 activation during apoptosis and inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1689.
- [14] ENDLICHER R, DRAHOTA Z, STEFKOVA K, et al. The mitochondrial permeability transition pore-current knowledge of its structure, function, and regulation, and optimized methods for evaluating its functional state [J]. *Cells*, 2023, 12(9): 1273.
- [15] MISAWA T, TAKAHAMA M, KOZAKI T, et al. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 454-60.
- [16] IYER S S, HE Q, JANCZY J R, et al. Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation [J]. *Immunity*, 2013, 39(2): 311-23.
- [17] BAUERNEFEIND F, BARTOK E, RIEGER A, et al. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome [J]. *J Immunol*, 2011, 187(2): 613-7.
- [18] MURAKAMI T, OCKINGER J, YU J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(28): 11282-7.
- [19] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-30.
- [20] ZHONG Z, LIANG S, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2018, 560(7717): 198-203.
- [21] WU M, PEI Z, LONG G, et al. Mitochondrial antiviral signaling protein: a potential therapeutic target in renal disease [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1266461.
- [22] SUBRAMANIAN N, NATARAJAN K, CLATWORTHY M R, et al. The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation [J]. *Cell*, 2013, 153(2): 348-

- 61.
- [23] BUSKIEWICZ I A, MONTGOMERY T, YASEWICZ E C, et al. Reactive oxygen species induce virus-independent MAVS oligomerization in systemic lupus erythematosus [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(456): ra115.
- [24] ICHINOHE T, YAMAZAKI T, KOSHIBA T, et al. Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(44): 17963-8.
- [25] BARRY R, JOHN S W, LICCARDI G, et al. SUMO-mediated regulation of NLRP3 modulates inflammasome activity [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3001.
- [26] QIN Y, LI Q, LIANG W, et al. TRIM28 SUMOylates and stabilizes NLRP3 to facilitate inflammasome activation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4794.
- [27] SAITOH T, FUJITA N, JANG M H, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production [J]. *Nature*, 2008, 456(7219): 264-8.
- [28] WU D, ZHANG H, LI F, et al. Resveratrol alleviates acute lung injury in mice by promoting Pink1/Parkin-related mitophagy and inhibiting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2024, 1868(7): 130612.
- [29] BIASIZZO M, KOPITAR-JERALA N. Interplay between NLRP3 inflammasome and autophagy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 591803.
- [30] ZHOU R, TARDIVEL A, THORENS B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-40.
- [31] KIM S, JOE Y, JEONG S O, et al. Endoplasmic reticulum stress is sufficient for the induction of IL-1beta production via activation of the NF-kappaB and inflammasome pathways [J]. *Innate Immun*, 2014, 20(8): 799-815.
- [32] MARCHI S, PATERGNANI S, MOSSIROLI S, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum calcium homeostasis and cell death [J]. *Cell Calcium*, 2018, 69: 62-72.
- [33] ZHANG J R, SHEN S Y, ZHAI M Y, et al. Augmented microglial endoplasmic reticulum-mitochondria contacts mediate depression-like behavior in mice induced by chronic social defeat stress [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5199.
- [34] SHARMA J, KHAN S, SINGH N C, et al. ORMDL3 regulates NLRP3 inflammasome activation by maintaining ER-mitochondria contacts in human macrophages and dictates ulcerative colitis patient outcome [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(4): 107120.
- [35] MISSIROLI S, PERRONE M, GAFA R, et al. PML at mitochondria-associated membranes governs a trimeric complex with NLRP3 and P2X7R that modulates the tumor immune microenvironment [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30(2): 429-41.
- [36] ZHANG Z, MESZAROS G, HE W T, et al. Protein kinase D at the Golgi controls NLRP3 inflammasome activation [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(9): 2671-93.
- [37] CHEN J, CHEN Z J. PtdIns4P on dispersed *trans*-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation [J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 71-6.
- [38] AKBAL A, DERNST A, LOVOTTI M, et al. How location and cellular signaling combine to activate the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(11): 1201-14.
- [39] GUO C, CHI Z, JIANG D, et al. Cholesterol homeostatic regulator SCAP-SREBP2 integrates NLRP3 inflammasome activation and cholesterol biosynthetic signaling in macrophages [J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 842-56, e847.
- [40] ZHANG L, GAO Y, ZHOU H, et al. PRRSV-2 nsp2 ignites NLRP3 inflammasome through IKKbeta-dependent dispersed *trans*-Golgi network translocation [J]. *PLoS Pathog*, 2025, 21(1): e1012915.
- [41] ZOU G, TANG Y, YANG J, et al. Signal-induced NLRP3 phase separation initiates inflammasome activation [J]. *Cell Res*, 2025, 35(6): 437-52.
- [42] YU T, HOU D, ZHAO J, et al. NLRP3 Cys126 palmitoylation by ZDHHC7 promotes inflammasome activation [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(4): 114070.
- [43] HORNUNG V, BAUERNFEIND F, HALLE A, et al. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(8): 847-56.
- [44] MARTINON F, PETRILLI V, MAYOR A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome [J]. *Nature*, 2006, 440(7081): 237-41.
- [45] WANG L, CUI J. Palmitoylation promotes chaperone-mediated autophagic degradation of NLRP3 to modulate inflammation [J]. *Autophagy*, 2023, 19(10): 2821-3.
- [46] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-7.
- [47] MCMANUS R M, LATZ E. NLRP3 inflammasome signalling in Alzheimer's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 252: 109941.
- [48] YAN Y Q, ZHENG R, LIU Y, et al. Parkin regulates microglial NLRP3 and represses neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(6): e13834.