

· 综述 ·

细胞焦亡的研究进展

胡颖超, 杨 硕*

南京医科大学免疫学系, 江苏 南京 211166

[摘要] 细胞焦亡是不同于细胞凋亡和细胞坏死特征的另外一种程序性细胞死亡方式,由 Gasdermin 蛋白介导发生。炎症小体激活后,活化的 Caspase-1/4/5/11 剪切激活 GSDMD,释放的 GSDMD N 端片段重新折叠,并寡聚在细胞膜上形成直径 10~15 nm 的孔洞,促进了炎性物质的释放,并最终引起细胞溶胀死亡。除此之外,其他蛋白酶也能通过非炎症小体激活机制剪切激活 Gasdermin 家族蛋白介导细胞焦亡的发生。细胞焦亡近年来被广泛报道参与多种炎症性疾病的发生发展。本文就细胞焦亡的特征、分子机制、和疾病的关系以及靶向 GSDMD 的治疗策略进行综述。

[关键词] 细胞焦亡; Gasdermin 蛋白; 炎症小体; 炎症性疾病; 治疗策略

[中图分类号] R392.12

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)08-1245-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20210822

Advance in research of pyroptosis

HU Yingchao, YANG Shuo*

Department of Immunology, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] Pyroptosis is another form of programmed cell death different from apoptosis and necrosis, which is executed by Gasdermin protein. Upon inflammasome activation, GSDMD is cleaved by activated Caspase-1/4/5/11 and the released N-terminal fragment of GSDMD refolds and oligomerizes to form a hole with a diameter of 10~15 nm in the cell membrane, which promotes inflammatory substances release and cell swelling and death. In addition, other proteases can also cleave and activate Gasdermin proteins in an inflammasome independent way to mediate the occurrence of pyroptosis. Pyroptosis has been widely reported to participate in the occurrence and development of various inflammatory diseases. This article summarizes the characteristics of pyroptosis, molecular mechanism, and associated disease, as well as therapeutic strategies.

[Key words] pyroptosis; Gasdermin protein; inflammasome; inflammatory disease; treatment strategy

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(08): 1245-1251]

1 前言

细胞死亡是一种包括动物、植物和真菌在内的多细胞生物必不可少的生物学过程,有助于机体清除受损或多余的细胞,在维持机体内环境稳态、帮助胚胎发育和提高宿主防御功能等方面具有重大

意义。细胞焦亡作为一种程序性细胞死亡方式,其特征在于由 Gasdermin 家族蛋白介导细胞孔洞形成,引起细胞肿胀破裂,释放白介素(IL)-1 β 、IL-18、HMGB1 等炎症介质,促进炎症反应。越来越多的报道证明细胞焦亡在多种炎症性疾病的发生发展中扮演重要角色,因此理解细胞焦亡的特征、分子机制及其与炎症疾病的关系对于寻找靶向治疗药物具有重要意义。

2 细胞焦亡的发现和定义

1997年, Hilbi 等^[1]发现志贺菌感染巨噬细胞引起的细胞死亡依赖 Caspase-1 蛋白酶活性。2000年,

[基金项目] 国家自然科学基金(82070567, 81771773, 91742116, 81570499);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(JX10113599)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shuoyang01@njmu.edu.cn

Brennan等^[2]发现沙门氏菌感染宿主细胞也能引发Caspase-1依赖的细胞死亡,这种细胞死亡方式与细胞凋亡的特征不同,过程不伴有Caspase-3的活化,但有胞膜的破坏。2001年,迈阿密大学医学院教授Boise等^[3]采用希腊语“Pyroptosis”命名这种Caspase-1依赖的细胞死亡方式,“Pyro”意为“火”,表明细胞焦亡能够引发炎症反应,“ptosis”是落下的意思,表明细胞程序性死亡的本质。之后很长一段时间内,细胞焦亡被认为是只依赖Caspase-1活性的细胞死亡方式,直到2011年,有研究发现小鼠Caspase-11能够以不依赖Caspase-1的方式感知病原菌感染,进而引起细胞焦亡^[4]。2014年,邵峰等^[5]报道胞质内Caspase-4/5/11能够作为感受器直接结合革兰阴性菌表面LPS,介导非经典途径的细胞焦亡。2015年,有研究发现Caspase-1/11的底物GSDMD是介导细胞焦亡的关键执行分子^[6-8]。2017年,Wang等^[9]发现Caspase-3能够识别切割Gasdermin家族的另一成员GSDME分子,形成的N端片段也能够介导细胞焦亡发生。2018年,Egil Lien团队在*Science*发文报道了耶尔森菌感染能够引起宿主细胞Caspase-8活性依赖的细胞焦亡^[10]。2018年,Kambara等^[11]发现中性粒细胞丝氨酸蛋白酶ELANE能够以不依赖Caspase-1/11的方式切割GSDMD,引发中性粒细胞焦亡。因此,这些研究成果表明细胞焦亡发生并不由Caspase酶决定,而是由其识别水解的底物Gasdermin家族蛋白决定。至此,细胞焦亡的定义由之前的“Caspase-1/11切割Gasdermin家族蛋白引起焦亡”逐渐完善成“一种依赖于Gasdermin家族蛋白成孔毒性的细胞死亡,经常但不总因Caspase的活化而完成”^[12]。

3 细胞凋亡、细胞坏死和细胞焦亡

细胞凋亡、细胞坏死和细胞焦亡3大程序性死亡方式具有特定的形态变化和激活机制,并且相互之间的信号转导也具有一定的联系。

3.1 细胞凋亡

细胞凋亡在生理病理情况下都能发生,过程不伴有炎症介质释放,因而不能引发炎症反应。凋亡细胞不断皱缩,细胞核在核膜处断裂,形成核碎片,然后整个细胞通过发芽、起泡等方式形成凋亡小体。Caspase蛋白酶是引发细胞凋亡的关键蛋白,参与凋亡的蛋白酶包括Caspase-2/3/6/7/8/9/10等,在细胞凋亡发生时,凋亡Caspase通过内源性凋亡途径和外源性凋亡途径介导凋亡信号。

3.2 细胞坏死

细胞坏死是细胞肿胀破裂的死亡形式之一,坏死细胞的细胞核和线粒体等细胞器变形肿胀,膜通透性增高,最后质膜破裂,胞内容物释放到胞外。细胞内容物中含有各种促炎分子,因此细胞坏死能够引发炎症反应。细胞坏死受到级联信号分子的调控,在坏死发生时,受体相互作用蛋白激酶1/3(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1/3)磷酸化激活混合系激酶区域样蛋白(mixed lineage kinase domain like protein, MLKL),后者插入质膜,形成孔洞,导致细胞内容物释放。

3.3 细胞焦亡

细胞焦亡在形态学上兼具凋亡和坏死的部分特点。细胞焦亡发生后细胞核的特征变化与凋亡类似,如核皱缩,染色质DNA断裂降解。在焦亡早期,细胞膜上出现众多孔洞,引起细胞渗透性肿胀,焦亡后期,肿胀的细胞最终崩解,释放出大量细胞炎性内容物,快速激发机体炎症反应。细胞焦亡是由Gasdermin家族蛋白激活后释放的N端片段通过寡聚并易位插入胞膜形成孔洞介导发生。

3.4 三者相互关系

焦亡和凋亡信号通路存在交叉影响。凋亡执行蛋白Caspase-3能够在87位天冬氨酸切割GSDMD,形成的短N端片段没有孔洞形成能力,阻止了细胞焦亡的发生,而在GSDMD缺失情况下,焦亡的信号刺激能够使细胞发生Caspase-1介导的细胞凋亡^[13-14]。化疗药物能够激活某些肿瘤细胞的Caspase-3,继而活化GSDME,引发细胞焦亡^[9]。活化的Caspase-8能够抑制RIPK3介导的细胞坏死途径从而促进细胞凋亡的发生,而Caspase-8的酶活性受到抑制时,RIPK1、RIPK3和MLKL发生级联反应执行了不依赖Caspase的细胞坏死^[15]。另外,活化的Caspase-8能够剪切激活GSDMD,诱发细胞焦亡^[10]。因而,Caspase-8在细胞凋亡、细胞坏死和细胞焦亡3种死亡方式中起到了分子开关作用。

4 Gasdermin家族蛋白

Gasdermin家族蛋白是细胞焦亡的关键执行者。根据序列同源性目前已鉴定的人源Gasdermin家族成员包括GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME(DFNA5)和PJVK(DFNB59)。鼠源Gasdermin家族成员缺乏GSDMB,另外GSDMA具有3种同系物(GSDMA1~3),GSDMC具有4种同系物(GSDMC1~4)。

4.1 GSDMA

人源 GSDMA 的表达范围较为广泛,在皮肤、食道、胃、乳腺和脐带的上皮细胞中均有表达,而鼠源 GSDMA 3 个亚类的表达分布也略有区别,其中 GSDMA1 主要表达在毛囊和胃;GSDMA2 主要表达在胃;GSDMA3 主要表达在皮肤。

已发现鼠源 GSDMA3 共有 9 个自发突变与小鼠严重的皮肤炎症和皮肤干细胞耗竭相关^[6]。另有报道,GSDMA3 突变小鼠的乳腺发育也存在缺陷^[16]。在人类中,GSDMA 的单核苷酸多态性(SNP)与哮喘有关,但 GSDMA 促成哮喘的机制仍不清楚^[17]。

4.2 GSDMB

GSDMB 在食道、皮肤、胃、肝脏和结肠上皮中都有表达。研究表明,GSDMB 与克罗恩病、溃疡性结肠炎和哮喘的发病存在相关性^[18]。GSDMB 在多种人类肿瘤组织中中高表达,包括乳腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、子宫癌、食道癌、胃癌和宫颈癌以及衍生的肿瘤细胞系等,提示 GSDMB 在肿瘤发生、进展和转移中发挥重要作用^[19]。

4.3 GSDMC

人源 GSDMC 主要表达在食道、胃、肠、气管、脾脏、膀胱和皮肤等组织器官,鼠源 GSDMC 主要在皮肤、食道、肠道、胃、膀胱等部位分布。

研究显示皮肤角质形成细胞中 GSDMC 的表达在紫外线照射引起的皮肤损伤过程发挥重要作用^[20]。另外,GSDMC 上调表达也是预测肺腺癌预后不良的重要指标^[21]。然而,最近 Hou 等^[22]报道抗生素类化疗药物能够促进 GSDMC 的剪切激活进而诱导肿瘤细胞焦亡发生。

4.4 GSDMD

GSDMD 在人和哺乳动物的不同组织和细胞中广谱表达,其中人源 GSDMD 在免疫细胞表达丰度最高,鼠源 GSDMD 主要分布在免疫细胞和肠道上皮细胞。GSDMD 介导的细胞焦亡有助于机体清除病原,促进损伤修复,维持稳态,但另一方面,不受控制的细胞焦亡能够造成组织病理损伤,与多种疾病,如脓毒血症、炎症性肠病、动脉粥样硬化以及自身炎症性疾病等的发生密切相关。

GSDMD 与脓毒血症:病原微生物感染能够激活炎症 Caspase-1/4/5/11,启动 GSDMD 依赖的经典和非经典途径细胞焦亡,促使炎症介质的释放,进而扩大炎症反应。研究表明 GSDMD 基因敲除小鼠能够明显抵抗病原菌感染引起的炎症因子风暴,延长生存时间^[7]。

GSDMD 与炎症性肠病:有研究显示,肠道上皮细胞发生 GSDMD 激活介导的细胞焦亡,阻碍了病原菌对肠道的侵袭,并通过释放 IL-18 促进上皮细胞修复、肠道黏膜免疫和抗菌肽的形成,进而起到保护肠道的作用^[23]。也有报道,结肠巨噬细胞中的 GSDMD 可抑制 cGAS-STING 信号通路激活介导的炎症反应,从而缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎症状^[24]。

GSDMD 与动脉粥样硬化:血脂异常和炎性环境中的炎症介质能够触发内皮细胞 Caspase-1 依赖的炎症小体激活,引发细胞焦亡,进而扩大炎症反应造成血管损伤。另外,内皮细胞炎性死亡引起血管收缩反应受损,并通过诱导血管黏附分子的产生进一步促进血管炎症^[25]。

GSDMD 与自身炎症性疾病:GSDMD 介导的细胞焦亡在驱动家族性地中海热(familial Mediterranean fever, FMF)的发病中起着至关重要的作用。研究者发现 GSDMD 基因的缺失完全抵抗了 FMF 模型小鼠的发病^[26]。最近有报道,GSDMD 驱动的细胞焦亡参与新生儿发病多系统炎症性疾病(neonatal-onset multisystem inflammatory disease, NOMID)的发病,GSDMD 的缺失能够改善 NOMID 小鼠的炎症表型^[27]。

GSDMD 与神经退行性疾病:细胞焦亡及其介导的炎症反应,通过不同方式广泛参与神经系统疾病发生发展,抑制 Caspase-1 介导的细胞焦亡具有神经元保护和认知保护功能^[28]。研究表明细胞焦亡可通过促进 IL-1 β 的分泌来增强炎症反应,进而破坏神经元,引起帕金森病(PD)的发生^[29]。细胞焦亡与阿尔茨海默症(AD)发生也密切相关,具有 AD 症状的 APP^{swe}/PS1^{dE9}转基因小鼠大脑中 NLRP1 表达上调,体外培养的皮质神经元在淀粉样 β 蛋白刺激下引发 NLRP1 介导的 Caspase-1 依赖性细胞焦亡^[30]。另外,研究发现,焦亡蛋白 GSDMD 在外周髓系细胞中控制免疫激活过程,从而促进多发性硬化症的发生^[31]。

4.5 GSDME

GSDME 在人的胎盘、大脑、心脏、肾脏、耳蜗、肠中均有表达,在鼠源中主要分布在脾脏、肾脏、大肠、小肠、睾丸、胃等器官。

GSDME 与人类听力损失相关,此外 GSDME 与肿瘤的关系也非常密切,研究显示 GSDME 敲低后肿瘤细胞生长、侵袭增加^[32]。在黑色素瘤细胞中,GSDME 缺失增加了细胞对依托泊苷的抗性,提示 GSDME 促进黑色素瘤细胞对化疗药物的敏感性^[33]。然而,最近报道显示来自杀伤细胞的颗粒酶 B 能够切

割激活 GSDME 诱导肿瘤细胞焦亡进而抑制肿瘤发生^[34]。

4.6 DFNB59

人源和鼠源 DFNB59 主要分布在耳蜗、听觉神经细胞体,此外,人源 DFNB59 在睾丸也有表达。

在人类中,DFNB59 的突变与非综合征性感听觉神经性听力损失有关。DFNB59 缺失小鼠的耳蜗感觉毛细胞和听觉神经元极易受到噪音的伤害。研究发现,DFNB59 能够调控过氧化物酶体的抗氧化活性进而保护听觉系统免受噪声引起的损害^[35]。

5 细胞焦亡激活机制

5.1 炎症小体激活的焦亡

在病原微生物入侵或内部损伤因子作用下,机体固有免疫系统启动炎症小体的组装激活。作为炎症小体激活的下游事件,GSDMD 分子介导的细胞焦亡进一步扩大炎症反应,增强宿主防御能力,但另一方面,过强的炎症反应能够造成机体多器官损伤。

5.1.1 经典炎症小体

根据炎症小体核心蛋白的不同,目前鉴别的经典炎症小体主要包括 NLRP3、NLRC4、AIM2、NLRP1、Pyrin 炎症小体等。

NLRP3 炎症小体: NLRP3 炎症小体激活物包括细菌表面蛋白、真菌毒力蛋白、病毒核酸等病原相关分子模式(PAMP)或尿酸钠(MSU)、二氧化硅、 β 淀粉样蛋白等损伤相关分子模式(DAMP)。NLRP3 炎症小体激活机制包括 K^+ 外流、活性氧(ROS)产生和溶酶体破裂等,最近研究表明 NLRP3 在反面高尔基体网(trans Golgi network, TGN)和微管组织中心(microtubule organizing centers, MTOC)的募集定位对于 NLRP3 炎症小体的激活是必需的^[36]。

NLRC4 炎症小体: 现有研究表明,伤寒沙门菌、弗氏志贺菌、嗜肺军团菌等感染可激活宿主细胞 NLRC4 炎症小体。NLRC4 激活的方式是细菌通过功能性细菌 III 型分泌系统(type III secretion system, T3SS)将鞭毛蛋白或毒力蛋白 PrgJ 导入宿主细胞,NAIP 蛋白在接受细菌配体作用后活化,促进 NLRC4 寡聚和炎症小体的组装活化。

AIM2 炎症小体: 研究显示,结核分枝杆菌、弗朗西斯菌等胞内寄生菌,以及乙肝病毒、肠道病毒 71 (EV71)等病毒感染能够激活 AIM2 炎症小体,继而引发 GSDMD 调控的细胞焦亡,促进炎症介质释放,扩大炎症反应^[37]。

NLRP1 炎症小体: 炭疽致死毒素、胞壁酰二肽

和某些寄生虫能够激活 NLRP1 炎症小体。最近新的研究表明,炭疽致死毒素和人鼻病毒的 3C 蛋白酶能够诱导 NLRP1 通过 N 端介导的蛋白酶体降解完成炎症小体组装和下游活化^[38-39]。

Pyrin 炎症小体: 当细胞受到细菌毒素如艰难梭菌毒素 TcdB 的刺激后,Pyrin 蛋白发生去磷酸化,进而募集 ASC、Caspase-1、诱导 Pyrin 炎症小体激活^[40]。

5.1.2 非经典炎症小体

大肠杆菌、柠檬酸杆菌等革兰阴性菌的 LPS 能够直接结合并激活宿主免疫细胞胞浆受体 Caspase-4/5/11,促进 GSDMD 剪切激活从而引发非经典途径的细胞焦亡。

5.2 非炎症小体激活的焦亡

研究发现化疗药物引起肿瘤细胞 Caspase-3 的激活,活化的 Caspase-3 能够在 Asp270 位点剪切 GSDME^[9]。还有研究发现耶尔森菌感染抑制 TAK1 活性,从而引起 Caspase-8 对 GSDMD 的剪切激活^[10,41]。2020 年洪明奇团队发现活化的 Caspase-8 在 D365 处剪切 GSDMC 诱导肿瘤细胞焦亡的发生^[22]。除了凋亡 Caspase 介导细胞焦亡以外,中性粒细胞中的丝氨酸蛋白酶 ELANE 能够以不依赖 Caspase-1/11 的方式在半胱氨酸 268 位切割激活 GSDMD,引发中性粒细胞焦亡^[11]。细胞毒性淋巴细胞中的颗粒酶 Granzyme A 能够水解肿瘤细胞中的 GSDMB 引发细胞焦亡^[42]。另外,NK 细胞和 CTL 中的颗粒酶 Granzyme B 能够直接切割 GSDME,诱导肿瘤细胞焦亡^[34]。总之,非炎症小体激活机制在细胞焦亡过程扮演的角色被越来越多的研究发现和揭示。

6 Gasdermin 孔洞形成机制

根据解析的 GSDMA3 和 GSDMD 结构,GSDMA3 和 GSDMD N 端结构具有可变性,C 端主要由结构稳定的 α 螺旋构成。C 端与 N 端通过两个疏水界面紧密结合,因而限制了 N 端的功能活性^[43]。在 GSDMs 自抑制状态解除后,GSDM^{NT}发生构象变化,形成四链双亲性 β 片层结构,该结构从 N 端片段核心球状折叠中延伸产生 3 个寡聚界面,随后 GSDM^{NT}片段寡聚,并结合胞膜形成插入膜中的 β 桶结构,继而引起胞膜肿胀破裂,诱发细胞炎性死亡^[44]。最近有报道,Caspase-1/11 自发水解激活产生的 p10 亚基对于 GSDMD 的识别剪切是必要的^[45]。

7 细胞焦亡的分子调控

细胞焦亡的关键执行分子 GSDMD 的表达和激

活受到多种因素调控。有报道转录因子 IRF2 通过直接结合 GSDMD 启动子区域内的调节元件控制 GSDMD 的转录表达^[46]。Kang 等^[47]发现谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 降低脂质氧化进而限制 GSDMD N 端的胞膜定位从而负调控 GSDMD 介导的细胞焦亡。Fitzgerald 课题组发现三羧酸循环中间代谢产物富马酸能够在 Cys191 位点(小鼠 Cys192 位点)琥珀酰化 GSDMD, 进而阻止 GSDMD N 端片段的寡聚激活^[48]。另外,细胞能够通过转运必需内吞体复合体 III (Endosomal sorting complex required for transport-III, ESCRT-III) 依赖的胞吐作用清除细胞焦亡形成的破裂胞膜,实现胞膜孔洞的修复^[49]。鉴于 GSDMD 在炎症疾病中的重要作用,深入了解其分子调控机制,对我们更好地掌握炎症疾病发生规律,进而开发干预炎症疾病的新方法具有重要意义。

8 抑制细胞焦亡的小分子化合物

NLRP3 炎症小体激活伴随细胞焦亡的发生,通过炎症介质的释放扩大炎症反应,在炎症疾病的发生发展中扮演重要角色,因而靶向炎症小体激活和细胞焦亡,是炎症疾病的有效治疗策略。

MCC950 能够特异性靶向抑制 NLRP3 炎症小体激活,在小鼠实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)模型、Cryopyrin 相关周期性综合征(Cryopyrin-associated periodic syndromes, CAPS)模型、PD 模型上能够较大幅度减轻小鼠发病程度^[50]。NLRP3 抑制剂 CY-09 对 NLRP3 驱动的小鼠疾病模型(如 T2D 和 CAPS)具有显著的治疗作用^[51]。Caspase-1 的抑制剂 VX-765 能够抑制血管平滑肌焦亡从而限制动脉粥样硬化的病程,另外, VX-765 在小鼠 EAE 模型上具有很好疗效^[52]。GSDMD 介导的细胞焦亡途径与人类炎症疾病的发展密切相关,筛选设计特异性靶向 GSDMD 的小分子抑制剂能够阻止炎症疾病的发生。有报道,磺酰胺类药物 NSA 能够直接结合修饰 GSDMD C191 位点,抑制其成孔活性,从而抑制细胞焦亡,在 LPS 诱导的小鼠脓毒血症中具有很好的疗效^[53]。最近发现用于治疗酒精成瘾的药物双硫仑在人和小鼠细胞中能够有效抑制 GSDMD 孔的形成,可接受剂量给药的双硫仑能够抑制 LPS 诱导的小鼠脓毒症死亡^[54]。有报道,三羧酸循环中间体富马酸酯能够将 GSDMD 中的半胱氨酸琥珀酰化,阻止其与半胱氨酸蛋白酶的相互作用以及随后的加工活化,从而

抑制细胞焦亡的发生^[48]。

9 总结

细胞焦亡作为近年来新发现的细胞炎性死亡方式,越来越多地被认识到在炎症性疾病中发挥重要作用。本文阐述了细胞焦亡的特征和目前已知的核心分子调控机制,并概述了其在各炎症疾病中的作用和影响,以及以其为靶标的治疗策略。关于细胞焦亡的研究目前仍然有很多悬而未决的问题,例如,在疾病状态下细胞死亡很可能是以多种方式并存的,而炎症小体与 Caspase 等蛋白的激活也并不一定全部引起焦亡,如何准确地区分与鉴别不同的细胞死亡类型?这需要开发新的鉴别方法。此外,作为关键的焦亡执行分子,对 GSDMD 蛋白本身的分子调节机制研究并不多,除了上游炎症小体和 Caspase 蛋白外,是否存在其他的效应靶点仍有待发现。

[参考文献]

- [1] HILBI H, CHEN Y, THIRUMALAI K, et al. The interleukin 1beta-converting enzyme, caspase 1, is activated during Shigella flexneri-induced apoptosis in human monocyte-derived macrophages [J]. *Infect Immun*, 1997, 65(12):5165-5170
- [2] BRENNAN M A, COOKSON B T. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis [J]. *Mol Microbiol*, 2000, 38(1):31-40
- [3] BOISE L H, COLLINS C M. Salmonella-induced cell death: apoptosis, necrosis or programmed cell death? [J]. *Trends Microbiol*, 2001, 9(2):64-67
- [4] KAYAGAKI N, WARMING S, LAMKANFI M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371):117-121
- [5] SHI J, ZHAO Y, WANG Y, et al. Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS [J]. *Nature*, 2014, 514(7521):187-192
- [6] SHI J, ZHAO Y, WANG K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death [J]. *Nature*, 2015, 526(7575):660-665
- [7] KAYAGAKI N, STOWE I B, LEE B L, et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling [J]. *Nature*, 2015, 526(7575):666-671
- [8] HE W T, WAN H, HU L, et al. Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion [J]. *Cell Res*, 2015, 25(12):1285-1298
- [9] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasder-

- min[J]. *Nature*, 2017, 547(7661):99-103
- [10] ORNING P, WENG D, STARHEIM K, et al. Pathogen blockade of TAK1 triggers caspase-8-dependent cleavage of gasdermin D and cell death [J]. *Science*, 2018, 362(6418):1064-1069
- [11] KAMBARA H, LIU F, ZHANG X, et al. Gasdermin D exerts anti-inflammatory effects by promoting neutrophil death[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(11):2924-2936
- [12] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3):486-541
- [13] TAABAZUING C Y, OKONDO M C, BACHOVCHIN D A. Pyroptosis and apoptosis pathways engage in bidirectional crosstalk in monocytes and macrophages [J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(4):507-514
- [14] TSUCHIYA K, NAKAJIMA S, HOSOJIMA S, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):2091
- [15] YUAN J, NAJAFOV A, PY B F. Roles of caspases in necrotic cell death[J]. *Cell*, 2016, 167(7):1693-704
- [16] GUO H, XU S, LIU Y, et al. Gsdma3 is required for mammary gland development in mice [J]. *Histochem Cell Biol*, 2017, 147(5):575-583
- [17] NA W, RUI-RUI Y, MING-KAI C, et al. Establishment of a fluorescent PCR melting curve method for detecting asthma susceptibility using gene SNP typing [J]. *J Asthma*, 2020, 57(8):850-857
- [18] CHAO K L, KULAKOVA L, HERZBERG O. Gene polymorphism linked to increased asthma and IBD risk alters gasdermin-B structure, a sulfatide and phosphoinositide binding protein [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(7):E1128-E1137
- [19] LI L, LI Y, BAI Y. Role of GSDMB in pyroptosis and cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:3033-3043
- [20] KUSUMANINGRUM N, LEE D H, YOON H S, et al. Gasdermin C is induced by ultraviolet light and contributes to MMP-1 expression via activation of ERK and JNK pathways [J]. *J Dermatol Sci*, 2018, 90(2):180-189
- [21] WEI J, XU Z, CHEN X, et al. Overexpression of GSDMC is a prognostic factor for predicting a poor outcome in lung adenocarcinoma [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(1):360-370
- [22] HOU J, ZHAO R, XIA W, et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10):1264-1275
- [23] LEI-LESTON A C, MURPHY A G, MALOY K J. Epithelial cell inflammasomes in intestinal immunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1168
- [24] MA C, YANG D, WANG B, et al. Gasdermin D in macrophages restrains colitis by controlling cGAS-mediated inflammation [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(21):eaaz6717
- [25] JIA C, ZHANG J, CHEN H, et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10):778
- [26] KANNEGANTI A, MALIREDDI R K S, SAAVEDRA P H V, et al. GSDMD is critical for autoinflammatory pathology in a mouse model of familial mediterranean fever [J]. *J Exp Med*, 2018, 215(6):1519-1529
- [27] XIAO J, WANG C, YAO J C, et al. Gasdermin D mediates the pathogenesis of neonatal-onset multisystem inflammatory disease in mice [J]. *PLoS Biol*, 2018, 16(11):e3000047
- [28] 尹磊, 傅群, 石金云, 等. Caspase-1介导的焦亡在脓毒症小鼠神经元损伤中的作用研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(11):1567-1570
- [29] WANG S, YUAN Y H, CHEN N H, et al. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67:458-464
- [30] TAN M S, TAN L, JIANG T, et al. Amyloid-beta induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5:e1382
- [31] LI S, WU Y, YANG D, et al. Gasdermin D in peripheral myeloid cells drives neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Exp Med*, 2019, 216(11):2562-2581
- [32] CROES L, FRANSEN E, HYLEBOS M, et al. Determination of the potential tumor-suppressive effects of gsdme in a chemically induced and in a genetically modified intestinal cancer mouse model [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8):1214
- [33] LAGE H, HELMBACH H, GROTTKE C, et al. DFNA5 (ICERE-1) contributes to acquired etoposide resistance in melanoma cells [J]. *FEBS Lett*, 2001, 494(1-2):54-59
- [34] ZHANG Z, ZHANG Y, XIA S, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity [J]. *Nature*, 2020, 579(7799):415-420
- [35] DELMAGHANI S, DEFOURNY J, AGHAIE A, et al. Hypervulnerability to sound exposure through impaired adaptive proliferation of peroxisomes [J]. *Cell*, 2015, 163(4):894-906
- [36] MAGUPALLI V G, NEGRO R, TIAN Y, et al. HDAC6 mediates an aggresome-like mechanism for NLRP3 and pyrin inflammasome activation [J]. *Science*, 2020, 369

- (6510):eaas8995
- [37] RATHINAM V A,JIANG Z,WAGGONER S N, et al. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses [J]. *Nat Immunol*, 2010,11(5):395-402
- [38] MITCHELL P S,SANDSTROM A,VANCE R E. The NLRP1 inflammasome: new mechanistic insights and unresolved mysteries [J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 60: 37-45
- [39] ROBINSON K S,TEO D E T,TAN K S, et al. Enteroviral 3C protease activates the human NLRP1 inflammasome in airway epithelia [J]. *Science*, 2020, 370 (6521) : eaay2002
- [40] XU H,YANG J,GAO W, et al. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pypin inflammasome[J]. *Nature*,2014,513(7517):237-241
- [41] SARHAN J,LIU B C,MUENDLEIN H I, et al. Caspase-8 induces cleavage of gasdermin D to elicit pyroptosis during *Yersinia* infection [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018,115(46):E10888-E10897
- [42] ZHOU Z,HE H,WANG K, et al. Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells[J]. *Science*,2020,368(6494):eaaz7548
- [43] DING J,WANG K,LIU W, et al. Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family [J]. *Nature*,2016,535(7610):111-116
- [44] LIU Z,WANG C,YANG J, et al. Crystal structures of the full-length murine and human gasdermin D reveal mechanisms of autoinhibition, lipid binding, and oligomerization [J]. *Immunity*,2019,51(1):43-49
- [45] WANG K,SUN Q,ZHONG X, et al. Structural mechanism for GSDMD targeting by autoprocessed caspases in pyroptosis[J]. *Cell*,2020,180(5):941-955
- [46] KAYAGAKI N,LEE B L,STOWE I B, et al. IRF2 transcriptionally induces GSDMD expression for pyroptosis [J]. *Sci Signal*,2019,12(582):eaax4917
- [47] KANG R,ZENG L,ZHU S, et al. Lipid peroxidation drives gasdermin D-mediated pyroptosis in lethal polymicrobial sepsis [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24 (1) : 97-108
- [48] HUMPHRIES F,SHMUEL-GALIA L,KETELUT-CARNEIRO N, et al. Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis [J]. *Science*, 2020, 369 (6511) : 1633-1637
- [49] RUHL S,SHKARINA K,DEMARCO B, et al. ESCRT-dependent membrane repair negatively regulates pyroptosis downstream of GSDMD activation [J]. *Science*, 2018, 362 (6417):956-960
- [50] COLL R C,ROBERTSON A A,CHAE J J, et al. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (3):248-255
- [51] LAMKANFI M,DIXIT V M. A new lead to NLRP3 inhibition [J]. *J Exp Med*,2017,214(11):3147-3149
- [52] ZAHID A,LI B,KOMBE A J K, et al. Pharmacological inhibitors of the NLRP3 Inflammasome [J]. *Front Immunol*, 2019,10:2538
- [53] XIA S,HOLLINGSWORTH L R T,WU H. Mechanism and regulation of gasdermin-mediated cell death [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2020, 12(3) : a036400
- [54] HU J J,LIU X,XIA S, et al. FDA-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation [J]. *Nat Immunol*,2020,21(7):736-745

[收稿日期] 2021-04-27