



## 病毒感染对 NLRP3 炎症小体活化、 组装和效应的影响\*

王志会 张 建\*\*

(山东大学药学院免疫药理学研究所, 济南 250012)

**摘要** 炎症小体是存在于胞浆的大分子多蛋白复合物, 在感染或应激状态下被激活, 并触发 IL-1 $\beta$  和 IL-18 等促炎细胞因子的释放, 诱导细胞焦亡, 从而参与先天免疫防御。NLRP3 识别病毒复制过程中产生的各种病原体相关分子模式 (PAMP) 和危险相关分子模式 (DAMP), 启动 NLRP3 炎症小体依赖的抗病毒免疫反应。但是, 有些病毒也进化出复杂的策略而靶向炎症小体, 以逃避天然免疫监视。本综述讨论了病毒感染过程对 NLRP3 炎症小体的活化、组装和效应的影响。

**关键词** 病毒, NLRP3 炎症小体, 免疫逃逸

**中图分类号** R967

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0218

2019年12月起, 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 感染事件在全球大范围爆发, 对全球经济造成巨大损失, 公共健康与卫生安全受到严重威胁<sup>[1-2]</sup>。本次疫情将病毒重新拉回大众视野, 无论是全球大流行的流感病毒 (influenza virus)、人类免疫缺陷病毒还是在非洲肆虐的埃博拉病毒, 都对人类社会产生了巨大危害。临床数据表明, 有些病毒感染会引起细胞因子风暴, 如 IL-6、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$  等多种细胞因子迅速大量产生, 这种现象是引起病毒性感染患者发生器官衰竭和呼吸窘迫综合征的重要原因。其中, IL-1 $\beta$  和 IL-18 通过增强吞噬细胞的抗菌特性, 启动 Th1 和 Th17 的适应性免疫反应, 促进宿主对感染的防御。与其他促炎细胞因子相比, IL-1 $\beta$  和 IL-18 是由非活性前体 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 经过酶切割产生的具有生物活性的细胞因子, 负责该加工处理的最重要的酶之一是胞内半胱氨酸蛋白酶 caspase-1, 该加工过程受到炎症小体的调控<sup>[3]</sup>。

炎症小体是由模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR)、接头蛋白 ASC (apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) 和效应蛋白 pro-caspase-1 组成的大分子多蛋白复合物, 识别危险信号后, 这些大分子复合物

进行组装, 触发 caspase-1 的自我激活, 进而对 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18 进行切割。同时, 炎症型的 caspase-1 可以切割 gasdermin D (GSDMD), 导致细胞焦亡<sup>[4-5]</sup>。炎症小体的活化有两个步骤: 首先, 宿主细胞对微生物的模式识别诱导了 pro-IL-1 $\beta$  和 NLRP3 的转录; 其次, 危险信号激活炎症小体, 导致 caspase-1 的活化, 并将细胞因子前体切割为成熟的具有生物活性的 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 以及触发细胞焦亡<sup>[6-8]</sup>。炎症小体可分为依赖于 caspase-1 活化的经典炎症小体和依赖于 caspase-11/4/5 活化的非经典炎症小体。目前已发现的能形成炎症小体的 PRRs 包括 NLRs (NOD-like receptors) 和 ALRs (AIM2-like receptors) 家族蛋白等, 其中对 NLRP3 炎症小体的研究最为广泛, 在炎症反应和抗病毒反应中都发挥着重要作用。NLRP3 炎症小体激活和调控的机制复杂且存在争议。本文就 NLRP3 炎症小体在病毒感染过程中的激活和调控以及病毒针对 NLRP3 炎症小体的免疫逃逸机制等方面的研究进

\* 国家科技重大专项 (2018ZX10301401) 和国家自然科学基金 (81972694, 81972686) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 0531-88383781, E-mail: zhangj65@sdu.edu.cn

收稿日期: 2021-07-30, 接受日期: 2021-11-16

展作一综述。

## 1 病毒感染对NLRP3炎症小体活化的影响

静息细胞中基础表达水平的NLRP3不足以形成炎症小体, 需要细胞外炎症刺激来启动激活。例如, Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)、NLRs或细胞因子受体激活转录因子NF- $\kappa$ B, 上调NLRP3的表达水平并控制翻译后的修饰, 来积累炎症小体的蛋白质组分。NLRP3可被一系列不同的刺激物激活, 这些物质包括晶体和微粒物质(如石棉、二氧化硅和明矾等)、细胞外ATP、成孔毒素、RNA-DNA混合物以及一些病毒、细菌、真菌和原生动植物病原体。

### 1.1 第一信号

单独使用NLRP3激动剂不足以激活炎症小体, 还需要一个启动信号, 即第一信号。第一信号通常由微生物成分或内源性细胞因子提供, 通过TLRs、IL1R或TNFR等受体激活转录因子NF- $\kappa$ B。NF- $\kappa$ B是一个关键的炎症应答转录因子, 通过上调NLRP3和pro-IL-1 $\beta$ 的表达提供组装炎症小体的蛋白质<sup>[9]</sup>。

不同的病毒感染对NLRP3炎症小体的活化产生不同的作用。研究发现, 乙肝病毒e抗原(HBeAg)抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)引起NLRP3炎症小体的活化和IL-1 $\beta$ 的产生, 通过晶体结构分析推测, HBeAg通过与接头分子TRAM(TRIF-related adaptor molecule)和MAL(MyD88 adaptor-like)结合, 从而干扰NF- $\kappa$ B信号通路, 抑制NF- $\kappa$ B磷酸化<sup>[10]</sup>。黏液瘤病毒(myxoma virus, MYXV)的M013蛋白包含一个独特的33残基C端尾结构, 可以直接与NF- $\kappa$ B结合, 抑制炎症小体的活化<sup>[11]</sup>。严重急性呼吸道综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) ORF3a蛋白, 通过促进肿瘤坏死因子受体相关因子3(TNF receptor-associated factor, TRAF3)依赖的p105和ASC泛素化, 促进NF- $\kappa$ B和NLRP3炎症小体的活化<sup>[12]</sup>。在巨噬细胞中, 手足口病病毒(foot-and mouth disease virus, FMDV) RNA诱导NF- $\kappa$ B的活化, 促进NLRP3和pro-IL-1 $\beta$ 的转录, 激活NLRP3炎症小体和IL-1 $\beta$ 的分泌<sup>[13]</sup>。

### 1.2 第二信号

NLRP3启动后可以被很多类型的化学和微生物刺激所激活, 包括ATP、颗粒物、细菌和病毒

成分等。基于这些现象形成了一种假说, 即NLRP3并不直接识别这些刺激剂, 而是通过检测细胞内的信号变化而发生活化。关于NLRP3炎症小体激活的机制还存在激烈的争论, 目前发现了几种常见的细胞内NLRP3上游信号, 包括离子外流、线粒体损伤和ROS的产生、溶酶体破裂等。

#### 1.2.1 离子外流

细胞的大部分能量用于维持细胞浆和细胞外环境之间的离子梯度。离子浓度的动态变化调控着细胞内许多酶和信号通路, 在细胞信号传导中起关键作用, 而且完整的离子梯度是防止健康细胞死亡的重要机制。NLRP3激活剂可以诱导细胞产生离子浓度变化, 包括K<sup>+</sup>外流、Ca<sup>2+</sup>动员等, 这些都与激活NLRP3炎症小体有关。越来越多的研究表明, 某些RNA病毒编码的跨膜病毒孔蛋白(viroporins)通过形成膜通道改变膜对离子的渗透性, 诱导细胞损伤或应激反应, RNA病毒所导致的这些变化将激活NLRP3。

##### a. K<sup>+</sup>外流

K<sup>+</sup>外流被认为是NLRP3炎症小体的激活信号, 几乎所有的NLRP3刺激都会诱导K<sup>+</sup>外流, 包括ATP、尼日利亚菌素和颗粒物等, 胞质K<sup>+</sup>浓度降低足以激活NLRP3炎症小体<sup>[14]</sup>。P2X7R是一个非选择性的阳离子通道, 具有类似于K<sup>+</sup>通道的孔形成基序, 因此被认为是一个K<sup>+</sup>外排通道, 介导NLRP3炎症小体的激活<sup>[15]</sup>。胞外ATP刺激P2X7R, 触发K<sup>+</sup>外流, 引起泛连接蛋白1(pannexin-1)膜孔逐渐募集, P2X7孔的打开也会使ATP流出, 从而放大活化信号。TWIK2是一个K<sup>+</sup>外流通道, 有研究认为它作为“刽子手”与P2X7R共同作用调节NLRP3炎症小体的激活<sup>[16]</sup>。

流感病毒M2蛋白是一个H<sup>+</sup>选择性离子通道, 当高尔基体腔呈酸性时, 其定位于高尔基体膜上并引起H<sup>+</sup>外放, 进而诱导NLRP3炎症小体活化。另外, M2蛋白的H37G突变体诱导炎症小体活化的能力增加, 这可能是因为突变体能在细胞膜上通过Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>交换引起K<sup>+</sup>外流<sup>[17]</sup>。水泡性口炎病毒(vesicular stomatitis virus, VSV)或脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)的复制会触发K<sup>+</sup>外流, 诱导NLRP3炎症小体的激活, 然后释放IL-1 $\beta$ , 导致细胞焦亡和坏死<sup>[18]</sup>。SARS-CoV ORF3a蛋白直接或通过增强K<sup>+</sup>外排激活caspase-1, 从而启动NLRP3炎症小体组装<sup>[19]</sup>。在马雅罗病毒(Mayaro virus, MAYV)感染中, 使用高浓度K<sup>+</sup>处

理细胞会明显抑制 IL-1 $\beta$  释放<sup>[20]</sup>。FMDV 2B 蛋白在细胞膜上形成孔道, 诱导 K<sup>+</sup> 外排, 作为第二信号激活 NLRP3 炎症小体。动物实验证实, 2B 蛋白增强机体针对 FMDV 的特异性免疫反应, 抑制病毒的复制, 可作为自体佐剂增强口蹄疫病毒样疫苗或其他不需加强接种的亚单位蛋白疫苗的免疫应答<sup>[13]</sup>。

#### b. Ca<sup>2+</sup> 动员

尽管 Ca<sup>2+</sup> 动员在许多信号通路中广泛存在, 但是其在 NLRP3 炎症小体激活中的作用仍然存在争议。在 NLRP3 炎症小体激活过程中, 干扰 Ca<sup>2+</sup> 信号会抑制炎症小体复合物组装、caspase-1 剪切和 IL-1 $\beta$  分泌。细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的增加如何促进 NLRP3 炎症小体的激活尚不清楚<sup>[21]</sup>。一项研究表明, Ca<sup>2+</sup> 的增加可以促进巨噬细胞中 NLRP3 和 ASC 之间的相互作用, 直接调节 NLRP3 炎症小体活化。丙肝病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染仍然是导致肝脏炎症和疾病的一大诱因, 其核心蛋白通过与磷脂酶 c 相关的 Ca<sup>2+</sup> 动员诱导炎症小体的活化, 被认为是激活 NLRP3 炎症小体的关键因子<sup>[22]</sup>。据报道, 小核糖核酸病毒 (picornavirus) 病毒孔蛋白 2B 蛋白可以降低内质网和高尔基体中的 Ca<sup>2+</sup> 水平, 导致 Ca<sup>2+</sup> 进入细胞质并增加局部 Ca<sup>2+</sup> 浓度, 细胞质离子浓度失调导致 NLRP3 炎症小体的活化<sup>[23]</sup>。同样, EMCV 和人类鼻病毒 (human rhinovirus, HRV) 病毒孔蛋白 2B 蛋白特异性降低内质网/高尔基体的 Ca<sup>2+</sup> 浓度, 并诱导 NLRP3 分布到核周区域, 从而激活 NLRP3 炎症小体, 刺激 IL-1 $\beta$  的分泌<sup>[24-25]</sup>。

#### 1.2.2 活性氧 (ROS) 和线粒体损伤

NLRP3 的激动剂都会启动 ROS 的产生, 参与 NLRP3 炎症小体活化, 因而 ROS 被认为是 NLRP3 炎症小体激活的共同信号。细胞内的 ROS 主要来源于线粒体, 各种应激条件包括代谢率升高、缺氧或膜损伤, 都可以明显诱导线粒体 ROS (mtROS) 的产生。在 LPS 和 ATP 的作用下, 线粒体功能失调并产生 mtROS, 激活 NLRP3 炎症小体, 而线粒体 DNA (mtDNA) 以 NLRP3 和 mtROS 依赖的方式释放到细胞质中<sup>[26]</sup>。多个研究表明, 线粒体功能失调、mtROS 产生和 mtDNA 释放在 NLRP3 炎症小体活化中发挥重要作用<sup>[27]</sup>。

除了产生 mtROS 和 mtDNA, 线粒体还与 NLRP3 炎症小体发生共定位。线粒体相关分子, 包括线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial

antiviral-signaling protein, MAVS)、丝裂霉素 2 和心磷脂, 在 NLRP3 刺激剂作用下与 NLRP3 发生相互作用, 其中 MAVS 与 NLRP3 间的相互作用是可溶性刺激因子 (如 ATP、nigericin) 诱导 NLRP3 炎症小体激活所必需的<sup>[28]</sup>。使用 mtROS 的特异性清除剂 Mito-TEMPO 处理骨髓来源的巨噬细胞 (bone marrow-derived macrophages, BMDMs) 后, 可以显著抑制 SARS-CoV ORF3a 和 E 蛋白所引起的 IL-1 $\beta$  释放<sup>[29]</sup>。在 MAYV 感染中, 使用罗布麻宁抑制 NADPH 氧化酶活性, 可以有效阻止 ROS 产生, 并抑制 MAYV 感染引起的 IL-1 $\beta$  产生, 该作用具有剂量依赖性<sup>[20]</sup>。RNA 病毒的感染启动了丝氨酸-苏氨酸激酶 RIP1 (RIPK1) 或 RIP3 (RIPK3) 复合物的组装, 促进了 GTP 酶 DRP1 的激活及其向线粒体转位, 从而驱动线粒体损伤和 NLRP3 炎症小体的激活, 抑制 RIP1-RIP3 可以削弱 RNA 病毒诱导的 NLRP3 炎症小体激活<sup>[30]</sup>。流感病毒的 PB1-F2 蛋白通过 Tom40 通道转位到线粒体内膜中, 其积累导致线粒体内膜电位 ( $\Delta\phi_m$ ) 降低, 加速线粒体破碎, 激活 NLRP3 炎症小体<sup>[31]</sup>。

#### 1.2.3 溶酶体破裂

颗粒物包括二氧化硅、明矾、 $\beta$  淀粉样蛋白或尿酸钠结晶 (MSU) 被细胞吞噬后会破坏溶酶体, 导致溶酶体失稳或通透性增加, 释放组织蛋白酶 B (cathepsin B) 进入胞浆, 触发 NLRP3 炎症小体的激活。cathepsin B 是一种特殊的溶酶体半胱氨酸蛋白酶, 与 NLRP3 介导的细胞死亡、危险信号诱导产生的 IL-1 $\beta$  有关。在 NLRP3 炎症小体激活剂刺激下, cathepsin B 敲除的巨噬细胞中 caspase-1 的活化和 IL-1 $\beta$  的分泌被明显抑制。然而, 溶酶体破坏与 NLRP3 炎症小体激活之间的相关机制仍不清楚。有研究表明, 溶酶体失稳能够使 pannexin 1 孔道打开, ATP 释放到胞外刺激 P2RX7 受体, 触发 K<sup>+</sup> 外流而激活 NLRP3 炎症小体。多种 NLRP3 激活剂可导致 cathepsin B 与内质网上的 NLRP3 相互作用, 并导致后续的 caspase-1 激活<sup>[32]</sup>。据报道, 溶酶体 cathepsin B 释放不影响 pro-IL-1 $\beta$  的产生, 却是 IL-1 $\beta$  释放所必需的, 表明 cathepsin B 参与了 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[33]</sup>。在流感病毒感染中, 洛霉素 A 可以通过抑制空泡 H<sup>+</sup> ATPase 系统来阻断溶酶体酸化, 完全抑制了流感病毒诱导的 IL-1 $\beta$  释放, 这表明溶酶体在病毒介导的 NLRP3 炎症小体活化中发挥重要作用<sup>[34]</sup>。

## 2 病毒感染对NLRP3炎症小体组装的影响

NLRP3 炎症小体激活后, NLRP3、ASC 和 pro-caspase-1 进行组装, 形成炎症小体复合物, 进而发挥天然免疫功能。研究表明, 某些病毒可以通过影响炎症小体组装过程, 调控炎症小体的活化, 影响病毒的复制与清除。

### 2.1 NLRP3

NLRP3 属于 NLR 蛋白家族, 由 3 部分组成: NACHT 结构域 (central nucleotide-binding and oligomerization domain)、C 端 LRRs 结构域 (leucine-rich repeats) 以及 N 端 PYD 结构域 (pyrin domain)。NACHT 是所有 NLR 家族成员唯一共有的结构域, 具有 ATP 酶活性, 能够发生自身寡聚化; LRRs 被认为在配体识别和自动调节中起作用, 通过识别相关信号诱导 NACHT 结构域发生寡聚化, 暴露 N 端 PYD 结构域; PYD 通过 PYD-PYD 与接头蛋白 ASC 相互作用<sup>[35]</sup>。在静息状态下, 胞浆中 NLRP3 维持自我抑制状态, 识别配体后驱动 NLRP3 寡聚化。在 NLRP3 刺激剂作用下, NIMA 相关激酶 7 (NIMA related kinase 7, NEK7) 与 NLRP3 相互作用, 形成 NEK7-NLRP3 大分子复合物, 对 NLRP3 炎症小体激活和组装发挥必要调节作用<sup>[36]</sup>。

有研究证明, 某些病毒蛋白可以通过影响 NLRP3 从而对炎症小体的组装产生影响。麻疹病毒 (measles virus, MV) 的非结构蛋白 V 蛋白可以拮抗天然免疫, 在稳定表达 V 蛋白的 THP-1 中, NLRP3 位于胞质颗粒结构中, 在炎症小体激活后, NLRP3 重新分布到核周区与 V 蛋白共定位, 且 V 蛋白通过其 C 端结构域与 NLRP3 相互作用, 从而抑制炎症小体介导的 IL-1 $\beta$  分泌<sup>[37]</sup>。肠道病毒 71 (enterovirus, EV71) 的 3D 蛋白和寨卡病毒 (Zika virus, ZIKV) 的非结构蛋白 NS5 都是 RNA 依赖的 RNA 聚合酶, 通过形成一个 3D/NS5-NLRP3-ASC 的环状结构与 NLRP3 直接作用, 增强炎症小体的组装和活化, 促进 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[38-39]</sup>。在仙台病毒 (Sendai virus, SeV) 感染中, V 蛋白可能通过与 NLRP3 相互作用抑制 ASC 的招募, 阻止了 NLRP3 依赖的 ASC 寡聚, 导致 NLRP3 炎症小体不能充分激活, 从而阻断 IL-1 $\beta$  的分泌<sup>[40]</sup>。流感病毒的 PB1-F2 蛋白与 NLRP3 的 PYD 和 LRR 结构域结合, 使 NLRP3 保持自我抑制状态, 阻止 NEK7 和 NLRP3 的结合, 抑制炎症小体的组装, 从而减少

感染细胞的焦亡, 促进病毒的逃逸<sup>[41]</sup>。

### 2.2 ASC

凋亡相关斑点样蛋白 ASC 由 PYD 和 CARD 两个结构域组成, 也被称为 PYCARD。NLRP3 炎症小体激活后, ASC 通过 PYD 与上游的 NLRP3 作用, 然后通过 CARD 招募下游的 pro-caspase-1, 进行炎症小体的组装。在组装过程中 ASC 寡聚形成一个直径约 1~2  $\mu\text{m}$  的超分子聚集体, 称为 ASC 斑点, 是诱导炎症小体完全激活所必需的。低温电子显微镜和固态核磁共振分析研究表明, ASC 通过 PYD 结构域低聚化为长螺旋丝状物, CARD 暴露在这些丝状蛋白的表面, 并作为 caspase-1 的招募位点。ASC 的 CARD 结构域还能使 caspase-1 的 CARD 形成丝状核, 这可能是 caspase-1 近端激活所必需的。ASC 斑点在炎症小体信号传导中发挥重要作用, 并支持 ASC 通过 PYD 快速聚集, 产生大量潜在的 caspase-1 激活位点, 是炎症小体信号传导的放大机制<sup>[42]</sup>。在人类腺病毒 5 (adenovirus-5, Ad5) 感染中, 病毒相关 RNAI (VA RNAI) 通过阻断蛋白激酶 R (protein kinase R, PKR) 和 ASC 之间的相互作用来抑制 ASC 磷酸化和寡聚化, 抑制炎症小体的激活, 限制焦亡小体的形成, 从而保护细胞免于焦亡<sup>[43]</sup>。在稳态下, ASC 位于高尔基体且与免疫相关 GTP 酶家族 M 蛋白 (immunity-related GTPase family M protein, IRGM) 相互作用; 在 HCV 感染时, ASC 被招募到 NLRP3 并与 IRGM 分离, 导致高尔基体片段化, 以增强 HCV 复制所需的脂质供应, 有利于病毒复制<sup>[44]</sup>。有研究表明, SARS-CoV 感染或 ORF3a 表达的细胞中, ORF3a 与 TRAF3 和 ASC 相互作用, 在细胞质中以离散的点状结构共定位, ASC 的 TRAF3 依赖性 K63 泛素化更明显, 促进 ASC 斑点的形成, 激活 NLRP3 炎症小体<sup>[12]</sup>。

### 2.3 Caspase-1

Caspase-1 属于半胱氨酸蛋白酶家族, NLRP3 炎症小体活化后, ASC 通过 CARD 招募单体 pro-caspase-1 聚集, 引起 pro-caspase-1 自我切割。首先, 在 pro-caspase-1 的 N 端前肽和大亚基之间的特定位点水解, 去除 N 端前肽; 然后, 在大、小亚基之间切割, 释放 p20 和 p10 两个亚基, 由大亚基和小亚基组成异源二聚体, 再由两个二聚体形成有活性的 p10/p20 四聚体, 构成活化的 caspase-1。活化的 caspase-1 切割 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18, 产生有活性的促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 IL-18, 对机体免疫系

统有重要影响。

炎症小体的活化受到多种机制负调控。有研究表明, NLRP3 炎症小体激活信号可以促进富含亮氨酸重复 Fli-I 相互作用蛋白 2 (leucine-rich repeat Fli-I-interacting protein 2, LRRFIP2) 与 NLRP3 结合, 并通过螺旋基序 (coil motif) 与 caspase-1 的假底物 Flightless-1 相互作用, 促进 Flightless-1 与 caspase-1 相互作用, 抑制 caspase-1 的活化, 被认为是负调控 NLRP3 炎症小体活性的机制<sup>[45]</sup>。颗粒晶体诱导的吞噬作用引发 Ca<sup>2+</sup> 信号, 这是激活钙蛋白酶 (calpain) 的先决条件。激活的钙蛋白酶把 caspase-1 从 Flightless-1 和细胞骨架上释放出来, 扩大了 caspase-1 池, 增加了细胞质中 NLRP3 炎症小体的寡聚化。在细胞外高 K<sup>+</sup> 或格列本脲 (glyburide) 处理下, 持续的膜去极化或超极化会损害钙蛋白酶释放 caspase-1 的能力, 抑制 NLRP3 炎症小体的活化<sup>[46]</sup>。微生物感染通常导致 I 型干扰素的产生和炎症小体的激活, 这些关键途径之间的平衡对免疫稳态至关重要。研究表明, DNA 病毒感染激活炎症小体后, caspase-1 与环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cyclic GMP-AMP synthase, cGAS) 相互作用, 导致 cGAS 裂解而失活, 并抑制 cGAS-STING (stimulator of interferon gene, 扰素基因刺激因子) 介导的 I 型干扰素产生。同时, I 型干扰素通过转录因子 STAT3 (signal transducers and activators of transcription) 诱导 IL-10 信号, 抑制 pro-IL-1 $\beta$  产生, 从而抑制炎症小体的激活<sup>[47]</sup>。ZIKV 感染可触发 NLRP3 炎症小体激活, 病毒非结构蛋白 NS1 招募宿主去泛素酶 USP8, 在 caspase-1 Lys134 位点去除 K11 连接的多聚泛素链, 从而抑制蛋白酶体对 caspase-1 的降解, 进一步增强 NLRP3 炎症小体激活, 有利于病毒的复制<sup>[48]</sup>。

### 3 病毒感染对 NLRP3 炎症小体内源调控途径的影响

在应对病毒感染时, NLRP3 炎症小体的激活有助于激活免疫反应和炎症反应, 快速清除病毒, 对于机体抵抗病毒感染十分重要。然而, 炎症小体通路的过度激活也会导致组织损伤和自身免疫性疾病。研究发现, 病毒感染过程中, 宿主会通过引起炎症小体内源性调控途径包括自噬和翻译后修饰等, 调控炎症小体的活化, 防止因促炎因子过度分泌导致长期组织炎症和损伤。

#### 3.1 自噬

自噬是通过溶酶体降解细胞内功能失调组分的过程, 可以实现细胞自身代谢的需要和细胞器的更新。自噬和炎症小体在功能上相互关联, 它们都控制着细胞的稳态过程, 如新陈代谢、能量产生、细胞器的维护, 并严格控制炎症和病原体的清除。自噬可通过多种机制严格调控炎症小体的激活, 对于组织稳态和健康至关重要。自噬可以通过去除旧的、损坏的细胞器或病原体, 减少 PAMPs 或 DAMPs 的释放, 间接限制炎症小体的激活。例如, 自噬捕获和降解受损的线粒体, 限制了 mtDNA 和活性氧的积累。研究表明, NF- $\kappa$ B 在启动 NLRP3 活化的同时, 也可以通过诱导自噬受体 p62/SQSTM1 的积累清除受损的线粒体, 调控 NLRP3 炎症小体的激活和细胞因子的释放<sup>[49]</sup>。此外, 自噬小体可直接隔离和降解炎症小体的激活物、成分或产物。例如, 自噬通过降解 pro-IL-1 $\beta$  来控制 IL-1 $\beta$  的产生<sup>[50]</sup>。自噬也可以去除未活化的 MyD88 单体并降解接头蛋白 TRIF (TIR domain-containing adaptor-inducing IFN- $\beta$ ), 以限制由 TLR 和 IL-1R 介导的促炎信号通路, 抑制 IL-1 $\beta$  和 IL-18 的产生<sup>[51]</sup>。流感病毒感染中, RIPK2 介导线粒体自噬, 清除受损的线粒体, 降低线粒体超氧化物的产生, 抑制炎症小体激活, 阻止 caspase-1 的过度活化, 从而抑制 IL-18 驱动的有害炎症反应<sup>[52]</sup>。利什曼虫 RNA 病毒 (Leishmania RNA virus, LRV) 激活 TLR3 和 TRIF 诱导 I 型 IFN 产生, 并通过诱导自噬导致 ATG5 介导的 NLRP3 和 ASC 的降解, 从而抑制炎症小体的组装, 限制了巨噬细胞 NLRP3 炎症小体的激活<sup>[53]</sup>。

#### 3.2 翻译后修饰

在 NLRP3 炎症小体激活中存在多种 NLRP3 和 ASC 的翻译后修饰 (post-translational modifications, PTM) 调节, 包括磷酸化、泛素化、烷基化、S-亚硝基化和 ADP 核糖基化等, 在炎症小体通路中发挥重要调节作用<sup>[54]</sup>。所有的蛋白质功能都是由翻译后修饰“代码”组合调控的, 该“代码”改变蛋白质的表面特征, 赋予它们不同的功能。在巨噬细胞中, ASC 磷酸化对于激活 NLRP3 炎症小体是必要的, Syk 和 Jnk 激酶可以通过磷酸化 ASC CARD 结构域 Tyr146 和 Tyr187, 促进 ASC 斑点在核周的形成<sup>[55]</sup>。IKK $\alpha$  作为 NLRP3 炎症小体的负调控因子, 通过与 ASC 的相互作用, 减少 ASC 从细胞核到细胞质的易位。IKK $\alpha$  磷酸化

CARD结构域的Ser193和PYD结构域的Ser16,在细胞核中与ASC相互作用,阻止其转位到细胞质中进行炎性小体激活。PKA磷酸化人NLRP3的Ser295,通过抑制NLRP3的ATP酶活性负调控NLRP3炎症小体的激活<sup>[56]</sup>。

蛋白质泛素化和去泛素化是动态过程,在生物学过程的许多方面调节蛋白质的降解、运输和信号传递。目前已报道有两种不同的泛素化所介导的NLRP3炎症小体的负调控,即K63和K48泛素化共同介导的NLRP3失活、K48泛素化介导的NLRP3蛋白酶体降解。去泛素酶BRCC3通过与NLRP3的LRR结构域相互作用使NLRP3去泛素化,在NLRP3炎症小体激活中发挥重要作用<sup>[57]</sup>。TRIM31是E3泛素连接酶,也可调控NLRP3 K48泛素化,导致其蛋白酶体降解,从而减少炎症小体激活<sup>[58]</sup>。在RNA病毒感染中,MAVS能够结合并稳定ASC,诱导胞浆ASC斑点的形成,并通过向ASC招募E3连接酶TRAF3对ASC的Lys174泛素化,参与斑点的形成以及炎症小体的活化<sup>[59]</sup>。在pH1N1/09流感病毒感染中,非结构蛋白1(NS1)通过抑制ASC斑点形成、抑制ASC的K110和K140位点泛素化,抑制NLRP3炎症小体的活化以及IL-1 $\beta$ 的分泌<sup>[60]</sup>。

#### 4 病毒感染对NLRP3炎症小体效应功能的影响

NLRP3炎症小体激活后,产生有活性的促炎因子IL-1 $\beta$ 和IL-18,同时可导致一种高度炎症形式的细胞死亡,即焦亡,发挥天然免疫的屏障作用。

##### 4.1 细胞因子成熟和释放

在病毒感染过程中,NLRP3炎症小体通常被激活,释放的IL-1 $\beta$ 和IL-18具有促进宿主防御的功能,是促进炎症和协调先天与适应性免疫反应的重要细胞因子。其中,IL-1 $\beta$ 可以招募和激活其他免疫细胞至感染部位或组织损伤部位,如中性粒细胞。炎症小体活化后,caspase-1切割非活性前体pro-IL-1 $\beta$ 和pro-IL-18,产生成熟的IL-1 $\beta$ 和IL-18。IL-1 $\beta$ 是一种非典型细胞因子,缺乏分泌信号肽,因此它不遵循典型的内质网途径释放到细胞外环境。研究发现,IL-1 $\beta$ 可以转运进一个中间囊泡结构中,通过跨膜p24样运输蛋白10(transmembrane p24 trafficking protein 10, TMED10)介导的蛋白质非经典分泌途径(TMED10-channeled unconventional protein

secretion, THUPS)分泌到细胞外<sup>[61]</sup>。此外,GSDMD对于巨噬细胞中细胞膜孔形成和IL-1 $\beta$ 的释放是必需的<sup>[62]</sup>。多种病毒可以通过不同的机制激活NLRP3炎症小体,促进IL-1 $\beta$ 的释放,诱导机体天然免疫,产生炎症反应。但是,某些病毒蛋白可以通过调控炎症因子的水平,促进病毒侵袭,从而增加疾病严重程度。研究发现,登革病毒(dengue virus, DV)感染患者血小板中IL-1 $\beta$ 水平升高,活化的NLRP3炎症小体介导血小板来源含IL-1 $\beta$ 的微粒(microparticles, MP)脱落,促进IL-1 $\beta$ 分泌,这可能有助于登革热病期间血管通透性和血液浓度增加的发展<sup>[63]</sup>。

##### 4.2 焦亡

焦亡是一种程序性死亡方式,它的特征包括细胞膜上形成孔洞、细胞肿胀和膜破裂,导致大量胞质内容物泄漏,还伴有DNA裂解和核浓缩,但是其核的完整性不受损害,这与凋亡的DNA特征不同。Gasdermin家族成员GSDMD是最先被确定执行膜溶解的效应物。活化的caspases-1对GSDMD进行切割,生成独立的N端和C端片段。一旦GSDMD的N端脱离了自抑制C端结构域,即聚集到细胞膜并形成膜孔,驱动细胞的渗漏和溶解,介导IL-1 $\beta$ 的胞外分泌。

病毒感染期间的程序性细胞死亡是一种宿主抗病毒的防御机制,可以抑制这些细胞内病原体的存活和复制。由于它的促炎性质,焦亡将进一步激发炎症级联反应和免疫监视系统的激活,以促进病毒清除。尽管针对炎症小体和炎症小体依赖的细胞因子抗病毒功能已有详细的研究,但是关于焦亡在宿主抗病毒防御中的重要性研究比较有限。以SARS-CoV-2感染为例,炎症小体释放的IL-1 $\beta$ 激活单核细胞,分泌IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-8,这些细胞因子可以通过向肺部募集中性粒细胞引起炎症。中性粒细胞中的GSDMD激活导致中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NET)的形成,其可以募集血小板并促进高凝状态。同时,IL-1 $\beta$ 和IL-6可以下调内皮细胞的黏附连接,从而增加通透性,这可能有助于肺血管系统的凝血。由焦亡的单核细胞释放的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)也可以直接激活凝血级联反应,促进新型冠状病毒肺炎(COVID-19)感染引起的凝血,这可能与COVID-19严重患者的高死亡率相关<sup>[64]</sup>。人类博卡病毒1(human bocavirus 1, HBoV-1)感染引起IL-1 $\alpha$ 和IL-18的表达水平增加,并通过诱导抗凋亡基因

的表达促进 caspase-1 依赖的细胞焦亡；而死亡的细胞可通过释放炎症信号导致更多的上皮细胞因焦亡而死亡，进而加剧了损伤性的炎症反应，导致人呼吸道上皮细胞的持续感染<sup>[65]</sup>。DV 通过激活一种对登革出血热至关重要的 C 型凝集素 CLEC5A/MDL-1，诱导炎性巨噬细胞 GM-Mφ 产生高水平的 IL-1β 和 IL-18，并导致焦亡，从而促进疾病发展<sup>[66]</sup>。人类免疫缺陷病毒 1 (human immunodeficiency virus-1, HIV-1) 包膜蛋白 gp120 是 HIV 相关神经认知障碍发病机制的主要原因，通过诱导小胶质细胞 NLRP3 炎症小体激活、细胞焦亡和 IL-1β 释放，从而引发神经炎症并最终导致神经元死亡和行为障碍<sup>[67]</sup>。

### 5 总结与展望

NLRP3 炎症小体是近十年来研究最为深入的炎症小体，但是目前尚无明确和统一的 NLRP3 炎症小体激活机制。NLRP3 炎症小体作为机体天然

免疫的组成部分，由模式识别受体 NLRP3、接头蛋白 ASC 和效应蛋白 pro-caspase-1 组成多聚蛋白复合物，可被感染、组织损伤或代谢失衡期间产生的一系列物质所触发，在免疫反应和疾病中发挥重要作用。一旦蛋白质复合物形成，炎症小体激活 caspase-1，而 caspase-1 进一步促进炎性细胞因子 IL-1β 和 IL-18 成熟。此外，炎症小体的激活会导致一种快速的、促炎的细胞死亡形式，即焦亡。

病毒感染宿主细胞是一个非常复杂的过程，而炎症小体在对抗感染中发挥着重要作用。宿主细胞通过识别病毒组分活化炎症小体，诱导炎症反应和获得性免疫，这是宿主的先天防御手段。活化的炎症小体能够募集免疫细胞和诱导促炎细胞因子来发挥抗病毒作用，但是，过度活化的炎症小体也会导致细胞因子风暴和组织损伤，加剧病毒感染的严重程度。病毒通过自身蛋白质对炎症小体的活化、组装和效应进行调控，以逃避宿主细胞的监视和清除 (图 1)。SARS-CoV-2 感染可导致一系列疾病，其

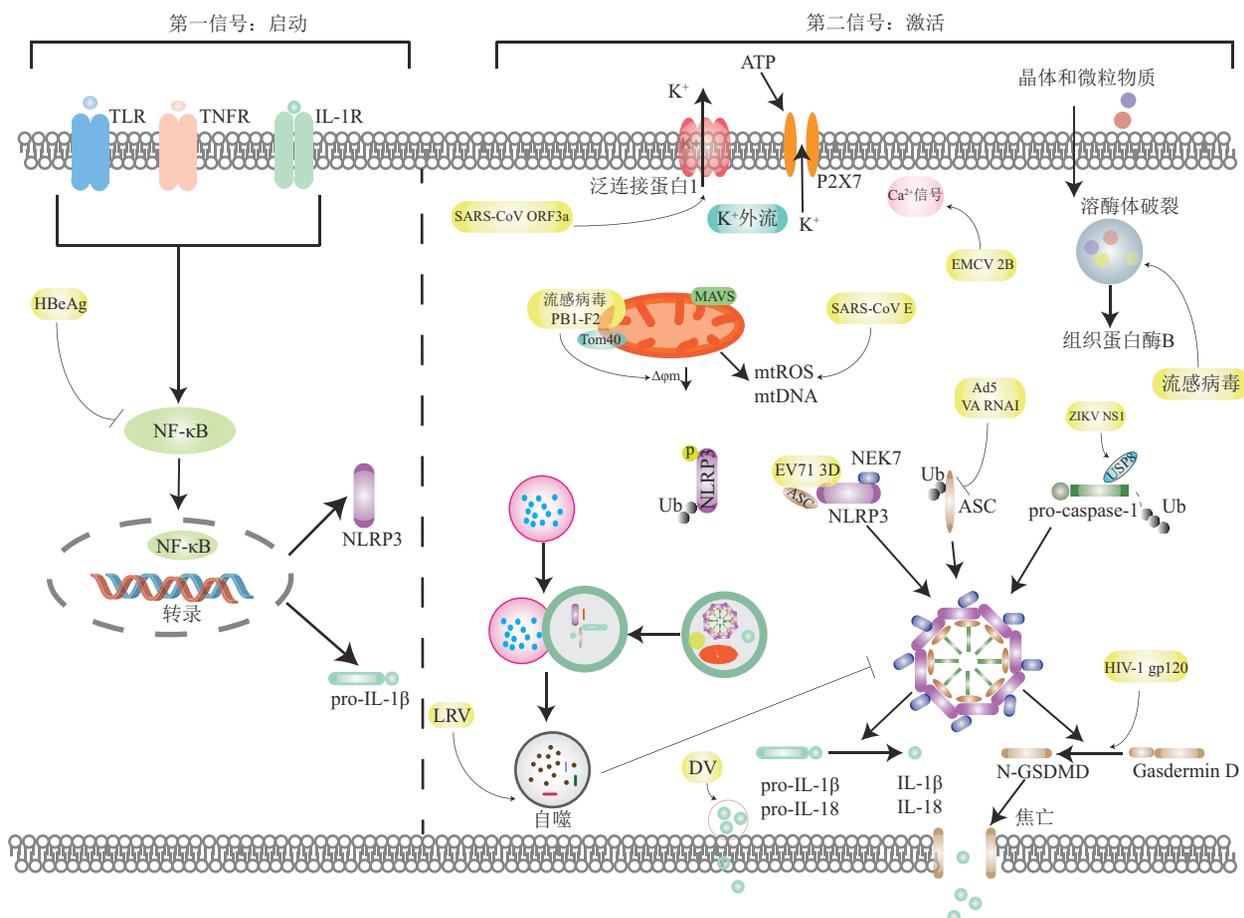


Fig. 1 The influence of virus infection on the activation, assembly and effect of NLRP3 inflammasome  
图1 病毒感染对NLRP3炎症小体活化、组装和效应的影响

中最严重的是通过刺激NLRP3炎症小体而产生的强烈的炎症反应<sup>[68]</sup>。鉴于药物发现的迫切需要, 了解NLRP3炎症小体在感染中发挥的作用, 有助于进一步阐明发病机制、建立有效的治疗策略。在SARS-CoV-2大流行的背景下, 更多的阐述病毒调控炎症小体的机制, 可以促进对病毒逃逸免疫监视的了解, 为疾病治疗和药物开发提供新思路。

### 参 考 文 献

- [1] Zhou P, Shi Z L. SARS-CoV-2 spillover events. *Science*, 2021, **371**(6525): 120-122
- [2] Asselah T, Durantel D, Pasmant E, *et al.* COVID-19: discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*, 2021, **74**(1): 168-184
- [3] Chen I Y, Ichinohe T. Response of host inflammasomes to viral infection. *Trends Microbiol*, 2015, **23**(1): 55-63
- [4] Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*, 2010, **140**(6): 821-832
- [5] Shi J, Zhao Y, Wang K, *et al.* Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015, **526**(7575): 660-665
- [6] Sharma D, Kanneganti T D. The cell biology of inflammasomes: mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol*, 2016, **213**(6): 617-629
- [7] He Y, Hara H, Núñez G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Trends Biochem Sci*, 2016, **41**(12): 1012-1021
- [8] Próchnicki T, Latz E. Inflammasomes on the crossroads of innate immune recognition and metabolic control. *Cell Metab*, 2017, **26**(1): 71-93
- [9] Kelley N, Jeltema D, Duan Y, *et al.* The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation. *Int J Mol Sci*, 2019, **20**(13): 3328
- [10] Yu X, Lan P, Hou X, *et al.* HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1beta production *via* suppressing the NF-kappaB pathway and ROS production. *J Hepatol*, 2017, **66**(4): 693-702
- [11] Garg R R, Jackson C B, Rahman M M, *et al.* Myxoma virus M013 protein antagonizes NF-kappaB and inflammasome pathways *via* distinct structural motifs. *J Biol Chem*, 2019, **294**(21): 8480-8489
- [12] Siu K L, Yuen K S, Castaño-Rodríguez C, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC. *FASEB J*, 2019, **33**(8): 8865-8877
- [13] Zhi X, Zhang Y, Sun S, *et al.* NLRP3 inflammasome activation by foot-and-mouth disease virus infection mainly induced by viral RNA and non-structural protein 2B. *RNA Biol*, 2020, **17**(3): 335-349
- [14] Muñoz-Planillo R, Kuffa P, Martínez-Colón G, *et al.* K(+) efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*, 2013, **38**(6): 1142-1153
- [15] Di Virgilio F, Dal Ben D, Sarti A C, *et al.* The P2X7 receptor in infection and inflammation. *Immunity*, 2017, **47**(1): 15-31
- [16] Di A, Xiong S, Ye Z, *et al.* The TWIK2 potassium efflux channel in macrophages mediates NLRP3 inflammasome-induced inflammation. *Immunity*, 2018, **49**(1): 56-65.e4
- [17] Ichinohe T, Pang I K, Iwasaki A. Influenza virus activates inflammasomes *via* its intracellular M2 ion channel. *Nat Immunol*, 2010, **11**(5): 404-410
- [18] da Costa L S, Outlioua A, Anginot A, *et al.* RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through cytopathogenic effect-induced potassium efflux. *Cell Death Dis*, 2019, **10**(5): 346
- [19] Yue Y, Nabar N R, Shi C S, *et al.* SARS-coronavirus open reading frame-3a drives multimodal necrotic cell death. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(9): 904
- [20] de Castro-Jorge L A, de Carvalho R V H, Klein T M, *et al.* The NLRP3 inflammasome is involved with the pathogenesis of Mayaro virus. *PLoS Pathog*, 2019, **15**(9): e1007934
- [21] Clapham D E. Calcium signaling. *Cell*, 2007, **131**(6): 1047-1058
- [22] Negash A A, Olson R M, Griffin S, *et al.* Modulation of calcium signaling pathway by hepatitis C virus core protein stimulates NLRP3 inflammasome activation. *PLoS Pathog*, 2019, **15**(2): e1007593
- [23] Buenz E J, Howe C L. Picornaviruses and cell death. *Trends Microbiol*, 2006, **14**(1): 28-36
- [24] Ito M, Yanagi Y, Ichinohe T. Encephalomyocarditis virus viroporin 2B activates NLRP3 inflammasome. *PLoS Pathog*, 2012, **8**(8): e1002857
- [25] Triantafyllou K, Kar S, van Kuppeveld F J, *et al.* Rhinovirus-induced calcium flux triggers NLRP3 and NLRC5 activation in bronchial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, **49**(6): 923-934
- [26] 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. *Nat Immunol*, 2011, **12**(3): 222-230
- [27] Zhong Z, Liang S, Sanchez-Lopez E, *et al.* New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2018, **560**(7717): 198-203
- [28] Subramanian N, Natarajan K, Clatworthy M R, *et al.* The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation. *Cell*, 2013, **153**(2): 348-361
- [29] Chen I Y, Moriyama M, Chang M F, *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol*, 2019, **10**: 50
- [30] Wang X, Jiang W, Yan Y, *et al.* RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through a RIP1-RIP3-DRP1 signaling pathway. *Nat Immunol*, 2014, **15**(12): 1126-1133
- [31] Yoshizumi T, Ichinohe T, Sasaki O, *et al.* Influenza A virus protein PB1-F2 translocates into mitochondria *via* Tom40 channels and impairs innate immunity. *Nat Commun*, 2014, **5**: 4713
- [32] Chevriaux A, Pilot T, Derangère V, *et al.* Cathepsin B is required for NLRP3 inflammasome activation in macrophages, through NLRP3 interaction. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 167
- [33] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, *et al.* Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*, 2008, **9**(8): 847-856

- [34] Allen I C, Scull M A, Moore C B, *et al.* The NLRP3 inflammasome mediates *in vivo* innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity*, 2009, **30**(4): 556-565
- [35] Latz E, Xiao T S, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol*, 2013, **13**(6): 397-411
- [36] He Y, Zeng M Y, Yang D, *et al.* NEK7 is an essential mediator of NLRP3 activation downstream of potassium efflux. *Nature*, 2016, **530**(7590): 354-357
- [37] Komune N, Ichinohe T, Ito M, *et al.* Measles virus V protein inhibits NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1beta secretion. *J Virol*, 2011, **85**(24): 13019-13026
- [38] Wang W, Xiao F, Wan P, *et al.* EV71 3D protein binds with NLRP3 and enhances the assembly of inflammasome complex. *PLoS Pathog*, 2017, **13**(1): e1006123
- [39] Wang W, Li G, De Wu, *et al.* Zika virus infection induces host inflammatory responses by facilitating NLRP3 inflammasome assembly and interleukin-1beta secretion. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 106
- [40] Komatsu T, Tanaka Y, Kitagawa Y, *et al.* Sendai virus V protein inhibits the secretion of interleukin-1beta by preventing NLRP3 inflammasome assembly. *J Virol*, 2018, **92**(19):e00842-18
- [41] Boal-Carvalho I, Mazel-Sanchez B, Silva F, *et al.* Influenza A viruses limit NLRP3-NEK7-complex formation and pyroptosis in human macrophages. *EMBO Rep*, 2020, **21**(12): e50421
- [42] Dick M S, Sborgi L, Rühl S, *et al.* ASC filament formation serves as a signal amplification mechanism for inflammasomes. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11929
- [43] Darweesh M, Kamel W, Gavrillin M A, *et al.* Adenovirus VA RNAI blocks ASC oligomerization and inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Front Immunol*, 2019, **10**: 2791
- [44] Daussy C F, Monard S C, Guy C, *et al.* The Inflammasome components NLRP3 and ASC act in concert with IRGM to rearrange the golgi apparatus during hepatitis C virus infection. *J Virol*, 2021, **95**(3):e00826-20
- [45] Jin J, Yu Q, Han C, *et al.* LRRFIP2 negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages by promoting Flightless-I-mediated caspase-1 inhibition. *Nat Commun*, 2013, **4**: 2075
- [46] Zhang Y, Rong H, Zhang F X, *et al.* A membrane potential and calpain-dependent reversal of caspase-1 inhibition regulates canonical NLRP3 inflammasome. *Cell Rep*, 2018, **24**(9): 2356-2369.e5
- [47] Wang Y, Ning X, Gao P, *et al.* Inflammasome activation triggers caspase-1-mediated cleavage of cGAS to regulate responses to DNA virus infection. *Immunity*, 2017, **46**(3): 393-404
- [48] Zheng Y, Liu Q, Wu Y, *et al.* Zika virus elicits inflammation to evade antiviral response by cleaving cGAS via NS1-caspase-1 axis. *EMBO J*, 2018, **37**(18):e99347
- [49] Zhong Z, Umemura A, Sanchez-Lopez E, *et al.* NF-kappaB restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria. *Cell*, 2016, **164**(5):896-910
- [50] Harris J, Hartman M, Roche C, *et al.* Autophagy controls IL-1beta secretion by targeting pro-IL-1beta for degradation. *J Biol Chem*, 2011, **286**(11):9587-9597
- [51] Into T, Horie T, Inomata M, *et al.* Basal autophagy prevents autoactivation or enhancement of inflammatory signals by targeting monomeric MyD88. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 1009
- [52] Zhang L, Qin Y, Chen M. Viral strategies for triggering and manipulating mitophagy. *Autophagy*, 2018, **14**(10): 1665-1673
- [53] de Carvalho R V H, Lima-Junior D S, da Silva M V G, *et al.* Leishmania RNA virus exacerbates Leishmaniasis by subverting innate immunity via TLR3-mediated NLRP3 inflammasome inhibition. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 5273
- [54] Yang J, Liu Z, Xiao T S. Post-translational regulation of inflammasomes. *Cell Mol Immunol*, 2017, **14**(1): 65-79
- [55] Stutz A, Kolbe C C, Stahl R, *et al.* NLRP3 inflammasome assembly is regulated by phosphorylation of the pyrin domain. *J Exp Med*, 2017, **214**(6):1725-1736
- [56] Mortimer L, Moreau F, MacDonald J A, *et al.* NLRP3 inflammasome inhibition is disrupted in a group of auto-inflammatory disease CAPS mutations. *Nat Immunol*, 2016, **17**(10): 1176-1186
- [57] Py B F, Kim M S, Vakifahmetoglu-Norberg H, *et al.* Deubiquitination of NLRP3 by BRCC3 critically regulates inflammasome activity. *Mol Cell*, 2013, **49**(2): 331-338
- [58] Song H, Liu B, Huai W, *et al.* The E3 ubiquitin ligase TRIM31 attenuates NLRP3 inflammasome activation by promoting proteasomal degradation of NLRP3. *Nat Commun*, 2016, **7**: 13727
- [59] Guan K, Wei C, Zheng Z, *et al.* MAVS promotes inflammasome activation by targeting ASC for K63-Linked ubiquitination via the E3 ligase TRAF3. *J Immunol*, 2015, **194**(10): 4880-4890
- [60] Park H S, Liu G, Thulasi Raman S N, *et al.* NS1 protein of 2009 pandemic influenza A virus inhibits porcine NLRP3 inflammasome-mediated interleukin-1 beta production by suppressing ASC ubiquitination. *J Virol*, 2018, **92**(8):e00022-18
- [61] Zhang M, Liu L, Lin X, *et al.* A translocation pathway for vesicle-mediated unconventional protein secretion. *Cell*, 2020, **181**(3): 637-652.e15
- [62] Evavold C L, Ruan J, Tan Y, *et al.* The pore-forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living macrophages. *Immunity*, 2018, **48**(1): 35-44.e6
- [63] Hottz E D, Lopes J F, Freitas C, *et al.* Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood*, 2013, **122**(20): 3405-3414
- [64] Vora S M, Lieberman J, Wu H. Inflammasome activation at the crux of severe COVID-19. *Nat Rev Immunol*, 2021, **21**(11): 694-703
- [65] Deng X, Zou W, Xiong M, *et al.* Human parvovirus infection of human airway epithelia induces pyroptotic cell death by inhibiting apoptosis. *J Virol*, 2017, **91**(24):e01533-17
- [66] Wu M F, Chen S T, Yang A H, *et al.* CLEC5A is critical for dengue virus-induced inflammasome activation in human macrophages. *Blood*, 2013, **121**(1): 95-106
- [67] He X, Yang W, Zeng Z, *et al.* NLRP3-dependent pyroptosis is required for HIV-1 gp120-induced neuropathology. *Cell Mol Immunol*, 2020, **17**(3): 283-299
- [68] Freeman T L, Swartz T H. Targeting the NLRP3 inflammasome in severe COVID-19. *Front Immunol*, 2020, **11**: 1518

## The Influence of Virus Infection on The Activation, Assembly and Effect of NLRP3 Inflammasome\*

WANG Zhi-Hui, ZHANG Jian\*\*

(*Institute of Immunopharmaceutical Sciences, School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China*)

**Abstract** Inflammasomes are macromolecular multiprotein complexes that exist in the cytoplasm and participate in innate immune defense. They are activated under infection or stress, triggering the release of pro-inflammatory cytokines such as IL-1 $\beta$  and IL-18 and inducing pyroptosis. NLRP3 recognizes various pathogen-associated molecular patterns (PAMP) and danger-associated molecular patterns (DAMP) produced during virus replication, which initiates the NLRP3 inflammasome-dependent antiviral immune response. However, some viruses have evolved complex strategies to evade innate immune surveillance by targeting inflammasomes. IL-1 $\beta$  has profound influence on host immune response to viral infections. Besides, the activation of inflammasome is imperative in the maturation of IL-1 $\beta$ . Therefore, inflammasome is a potential target for both the host and viruses to regulate immune responses. Here, we discuss the crosstalk between the NLRP3 inflammasome and viruses, providing an overview of viral infection-induced NLRP3 inflammasome activation, and the immune escape strategies of viruses through modulating the NLRP3 inflammasome activity.

**Key words** virus, NLRP3 inflammasome, evade

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0218

---

\* This work was supported by grants from National Science and Technology Major (2018ZX10301401) and The National Natural Science Foundation of China (81972694, 81972686).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-531-88383781, E-mail: zhangj65@sdu.edu.cn

Received: July 30, 2021 Accepted: November 16, 2021