

凋亡小体与炎症小体: Caspase 蛋白酶的激活平台

柴继杰* 施一公*

(清华大学生命科学学院, 清华北大联合中心, 北京 100084)

摘要 多细胞生物的细胞凋亡(apoptosis)和炎症反应(inflammation)分别在稳态维持和对抗外源微生物入侵的过程中具有重要作用。凋亡小体和炎症小体则是调节这两种生物学过程的关键复合物。凋亡小体和炎症小体的功能都是作为 caspase 的激活平台, 但是前者激活 caspase-9, 而后者则是激活炎症性 caspase-1。本文综述近年来关于这两类复合体激活机制的研究进展。

关键词 细胞凋亡, 炎症反应, caspase

学科分类号 Q51

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00285

多细胞生物的细胞凋亡(apoptosis)和炎症反应(inflammation)分别在稳态维持和对抗外源微生物入侵的过程中具有重要作用^[1-2]。这两种不同生物学过程的最终执行者都是 caspase 家族蛋白酶^[3-4]。Caspase-2/8/9/10 作为起始 caspase, caspase-3/6/7 作为效应 caspase 参与细胞凋亡^[5]; 而 caspase-1/4/5/11/12 则参与机体炎症反应^[6]。

Caspase 家族蛋白酶以非活性的酶原形式合成, 在特定条件下才能激活。效应 caspase-3/6/7 激活依赖于起始 caspase, 而起始 caspase 以及参与炎症反应的 caspase 激活则依赖于各自上游的寡聚化蛋白复合物: 凋亡小体(apoptosome)激活 caspase-9^[7], 死亡诱导信号复合物(DISC)激活 caspase-8^[8], 炎症小体(inflammasome)激活 caspase-1^[9]。

1 凋亡小体结构生物学研究进展

目前研究揭示了细胞凋亡的两条途径: 膜受体介导的外源性途径和线粒体信号介导的内源性途径(图 1)^[10]。外源性途径由一系列存在于细胞外的死亡信号分子激活(例如 TRAIL 和 TNF- α 等), 促使死亡诱导信号复合物(DISC)的形成, 进而激活原本以酶原形式存在的 caspase-8, 引起细胞凋亡。内源性途径则由一些细胞内刺激(例如低氧和营养匮乏等)引起线粒体内细胞色素 c 的释放, 存在于细

胞质中的细胞色素 c 以及 dATP 能引起 Apaf-1 蛋白发生寡聚化, 并促使 caspase-9 与之结合形成凋亡小体。

内源性途径保守存在于多细胞生物中, 例如果蝇中的 DARK 蛋白以及线虫中的 CED-4 蛋白均能行使类似于 Apaf-1 的功能, 然而其具体的作用机制略有差异。Apaf-1、DARK、CED-4 以及形成炎症小体的 NOD 样受体(NLR)蛋白均属于一类被称为含有多结构域的信号传导 ATP 水解酶(signal transduction ATPases with numerous domains, STAND)的蛋白家族, 其中保守的 NOD 结构域介导寡聚化作用^[11]。

Apaf-1 蛋白的结构域组成为三部分: N 端的 CARD 结构域, 中间的 NOD 结构域(又细分为 NBD、HD1、WHD2 和 HD2 四个结构域)以及 C 端的 2 个 WD40 结构域。在静息状态下, Apaf-1 以结合 ADP 的自抑制状态存在, 当感受到细胞色素 c 后解除其自抑制作用, 促进 ADP 与 ATP/dATP 交换, 进而寡聚化形成凋亡小体。Apaf-1 蛋白的晶体结构揭示了其自抑制作用的分子机制。去掉 C 端

* 通讯联系人。

施一公, E-mail: shi-lab@tsinghua.edu.cn

柴继杰, E-mail: chajijie@tsinghua.edu.cn

收稿日期: 2014-10-08, 接受日期: 2014-10-10

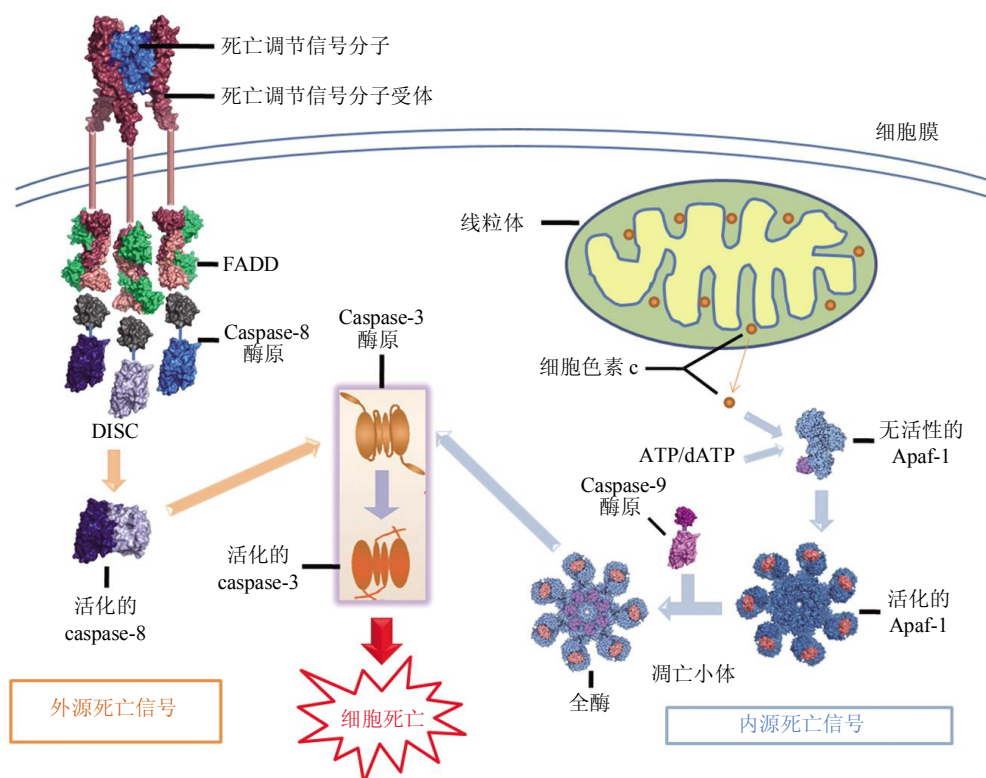


Fig. 1 Apoptosome-mediated signaling pathways^[10]

图 1 细胞凋亡信号通路示意图^[10]

细胞凋亡具有两条途径: 膜受体介导的外源性途径和线粒体信号介导的内源性途径。图中左侧橙色箭头示意为外源性途径, 右侧蓝色箭头示意为内源性途径。外源性途径的关键为死亡诱导信号复合物(DISC)的形成, 内源性途径的关键为凋亡小体(apoptosome)的形成, 二者均通过激活凋亡起始 caspase(caspase-8 和 9 等)最终激活凋亡效应 caspase(caspase-3 等)引起细胞死亡。

WD40 结构域的 Apaf-1 蛋白的晶体结构呈现了其结合 ADP 分子时关闭的构象, ADP 分子、CARD、NBD、HD1、WHD 以及 HD2 结构域间的相互作用共同维持了这种闭合的构象, 其中 CARD 结构域处于“半包裹”的状态, 使得其无法招募 caspase-9^[12]。全长 Apaf-1 蛋白的晶体结构揭示了 C 端的 WD40 结构域对于自抑制状态的维持也起到非常重要的作用^[13]。

Apaf-1 凋亡小体复合物的结构由冷冻电镜 (Cryo-EM) 确定, 结构显示 Apaf-1 七聚体围成一个风车状的结构^[14-15]。细胞色素 c 结合于 C 端 WD40 结构域处。结构分析显示, 细胞色素 c 的结合打破 WD40 结构域同自抑制状态下 NOD 结构域间的相互作用, 促使结合的 ADP 被替换成 ATP/dATP, 进而发生寡聚化形成凋亡小体。

果蝇中 DARK 的激活不需要细胞色素 c 的参

与, 在 dATP 存在的条件下 DARK 就能发生寡聚化形成八聚态的凋亡小体。利用冷冻电镜对 DARK 八聚体进行结构生物学分析, 分辨率已经达到 6.9 Å^[16]。因为电镜技术的革新, DARK 细胞凋亡小体的电镜结构有望达到近原子分辨率。

线虫中的 CED-4 蛋白 C 端没有 WD40 结构域, 其抑制状态的维持是通过结合 CED-9 蛋白实现的。晶体结构显示一个 CED-9 蛋白结合 CED-4 二聚体。在激活条件下, EGL-1 蛋白结合 CED-9, 通过异构作用使其与 CED-4 发生解离, CED-4 二聚体进一步四聚化形成八聚体, 从而可以激活下游的 caspase CED-3。目前利用 X 射线晶体衍射已经获得了 CED-9 与 EGL-1 复合物、CED-9 与 CED-4 复合物、CED-4 八聚体以及 CED-4 与 CED-3 片段复合物的三维结构, 从而完整揭示出线虫中细胞程序性死亡线性通路的分子机理^[17-20]。

2 炎症小体研究进展

NLR 蛋白如 NLRP1、NLRP3、NLRC4 以及非 NLR 家族成员如 AIM2 以及 Pyrin 均能形成炎症小体并具有较明确的生理功能。虽然有证据表明 NLRP2、6、7、12 以及 AIM2 样受体家族中的 IFI16 也可形成炎症小体,但其具体的生理功能还有待进一步研究^[21-22]。

人类只有 1 种 NLRP1 基因,而小鼠则有 Nlrp1a、Nlrp1b 和 Nlrp1c 3 种基因。研究发现,当小鼠 Nlrp1a 基因发生 Q593P 突变时,会造成 Nlrp1a 蛋白的组成型激活,从而导致过量的 IL-1b 的分泌以及造血祖细胞的死亡,该小鼠会在 3~5 个月时死于系统性中性粒细胞炎性疾病^[23]。Nlrp1b 炎症小体在机体抵抗炭疽杆菌(*Bacillus anthracis*)中起到重要的作用,它主要识别炭疽杆菌的致死毒素(LeTx)。Nlrp1b 基因敲除小鼠的巨噬细胞会丧失对 LeTx 的免疫反应,包括 caspase-1 的激活、IL-1b 的分泌以及细胞死亡^[24]。LeTx 由保护抗原(PA)和致死因子(LF)两种亚基组成,最初认为 Nlrp1b 能直接识别进入细胞质的 LF,随后的研究表明 LF 的金属蛋白酶活性对于 Nlrp1b 的识别是必需的,并且 LF 能切除 Nlrp1b 蛋白靠近 N 端的肽段^[25-26]。Nlrp1b 的 N 段肽段被切除如何影响炎症小体的激活还有待于进一步的研究。

NLRP3 是目前研究得最多的一种炎症小体,它不仅能被细菌、病毒以及真菌等病原体激活,还能被体内自身产生的“危险信号”激活^[27]。例如,宿主细胞受到损伤而发生坏死时所释放的 ATP 和尿酸盐,一些代谢产物包括淀粉样蛋白以及氧化型低密度脂蛋白均能通过激活 NLRP3 炎症小体引起机体炎症反应。此外,铝佐剂、硅石和石棉等晶体类分子也能引起 NLRP3 的激活。NLRP3 作为一种模式识别受体能够识别多种外来病原体和内在危险信号,其真正的激活机制尚不明确,但普遍认为 NLRP3 能感受这些危险信号所引起的机体某种因子的改变。目前有几种假说:a. 细胞内钾离子外流^[28]; b. 线粒体定位^[29]; c. 线粒体产生的一系列活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)^[30]; d. 线粒体 DNA 以及线粒体心磷脂的释放^[31]; e. 溶酶体中组织蛋白酶(cathepsin)的释放^[32]。但没有一种通用的机制来解释 NLRP3 的激活,因为以上的几种假说并不是在所有 NLRP3 的激活情况都会出现,并且这几种假说有时会同时发生。

目前已经明确 NLRP3 炎症小体的激活需要两个信号。第一个信号需要激活 NF- κ B 转录因子,从而提高 IL-1b 以及 NLRP3 蛋白的表达水平^[33]。NLRP3 蛋白组装成炎症小体则需要上述提到的危险信号作为第二个信号^[27]。虽然 NLRP3 蛋白表达量的提高有利于炎症小体的激活,但有研究表明,短暂地刺激 Toll 样受体(信号 1),在不引起 NLRP3 表达水平提高的情况下,也足以使得 NLRP3 炎症小体被 ATP 激活^[34]。在第二信号过程中, K63 去泛素酶 BRCC3 能移除 NLRP3 蛋白 LRR 结构域上的泛素链,该去泛素化作用对 NLRP3 炎症小体的激活是需要的,但其具体的分子机制尚不明确^[35]。

NLRC4 炎症小体对于宿主细胞抵御多种兼性细胞内病原菌非常重要,例如鼠伤寒沙门氏菌、弗氏志贺菌、绿浓杆菌、伯克氏菌以及嗜肺军团菌等。NLRC4 炎症小体主要识别病原菌的两类分子:鞭毛蛋白和分泌系统的组成蛋白。最近研究表明 NLRC4 并不直接识别病原菌的鞭毛蛋白和分泌系统的组成蛋白,而是通过 NOD 样受体家族中的 Naip 亚家族蛋白参与^[36-37]。如小鼠中的 Naip1 识别病原菌 III 型分泌系统的针状蛋白,Naip2 识别分泌系统的基座蛋白,Naip5 和 6 则识别病原菌的鞭毛蛋白。但是人细胞中只表达一种 NAIP 蛋白,它所识别的是分泌系统的针状蛋白^[38]。配体诱导 Naip 与 NLRC4 互作并促使后者寡聚化,形成炎症小体^[39]。之前普遍认为,同 Apaf-1 蛋白类似,Naip 蛋白应该是通过其 C 端的 LRR 结构域识别不同的配体,但最新的一项研究表明,Naip 蛋白识别配体的特异性并不取决于其 LRR 结构域,而是其 NOD 结构域^[40]。

AIM2 通过其具有 DNA 结合能力的 HIN200 结构域识别进入细胞质的病原体 DNA,AIM2 炎症小体对机体抵御引起兔热病的土拉弗朗西斯菌、巨细胞病毒以及牛痘病毒等病原体非常重要^[41]。此外,AIM2 炎症小体还能同 NLRP3、NLRC4 炎症小体协同作用,引起对李斯特单核细胞增生菌的免疫反应^[42]。AIM2 的 HIN200 结构域同双链 DNA 复合的晶体结构显示,DNA 能介导 AIM2 发生寡聚化,形成炎症小体^[43]。

Pyrin 蛋白又称 TRIM20,属于 TRIM 蛋白家族。编码该蛋白的基因发生遗传突变会导致家族性地中海热自炎症疾病。最近一项研究表明,Pyrin 蛋白可以作为模式识别受体感受多种病原菌和毒素对机体 Rho 家族小 G 蛋白的修饰和失活,进而引

起巨噬细胞炎症小体的组装和 caspase-1 的激活, 启动抗细菌炎症反应^[44]. 修饰并失活 Rho 家族小 G 蛋白是诸多病原菌为控制宿主细胞骨架和抑制吞噬经常采用的机制, 这些细菌毒素都修饰 Rho 蛋白上的 Switch I 区域, 但采用的化学基团并不完全一样, 说明 Pyrin 蛋白并不直接识别修饰基团本身, 而是感受修饰导致的失活, 而直接引起 Pyrin 蛋白激活的因子还有待于进一步研究.

以上几种炎症小体均通过激活 caspase-1 引起炎症反应, 它们有些能直接招募 caspase-1, 而有些则需要通过结构域组成为 PYD-CARD 的接头蛋白 ASC 间接招募 caspase-1^[45]. 最新研究表明, NLRP3 和 AIM2 等含有 PYD 结构域的蛋白组装成炎症小体后, 能通过其 PYD 结构域招募细胞内 ASC 蛋白使其相互靠近(又称成核反应), 成核的 ASC 蛋白会自发进行纤维化聚集. 纤维化的 ASC 蛋白通过其 CARD 结构域招募 caspase-1 并促其寡聚化, 从而引起 caspase-1 的激活^[46].

除了以上这些被称为经典炎症小体外, 还有一类被称为非经典炎症小体(图 2). 非经典炎症小体激活 caspase-11, 主要识别革兰氏阴性菌细胞壁的主要成分脂多糖(lipopolysaccharide, LPS), 俗称内毒素^[47-48]. 内毒素是病原菌最为重要的模式分子, 可诱导强烈的免疫反应, 是导致败血症和内毒素性休克最主要的诱因. Caspase-11 对大肠杆菌、柠檬酸杆菌以及霍乱弧菌等众多革兰氏阴性病原菌引发的机体免疫反应至关重要. Caspase-11 的激活以不依赖于 caspase-1 的方式导致细胞死亡, 但 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌则依赖于 caspase-1^[47].

人们一直怀疑有一种未知的 PRR 蛋白能识别进入宿主细胞内的内毒素分子形成炎症小体, 从而招募和激活 caspase-11. 但最新的一项研究表明, caspase-11 蛋白就是胞内内毒素的受体, 能直接结合内毒素发生寡聚化而被激活, 导致细胞发生炎症性坏死^[49].

炎症小体不仅在所形成的细胞内发挥作用, 最

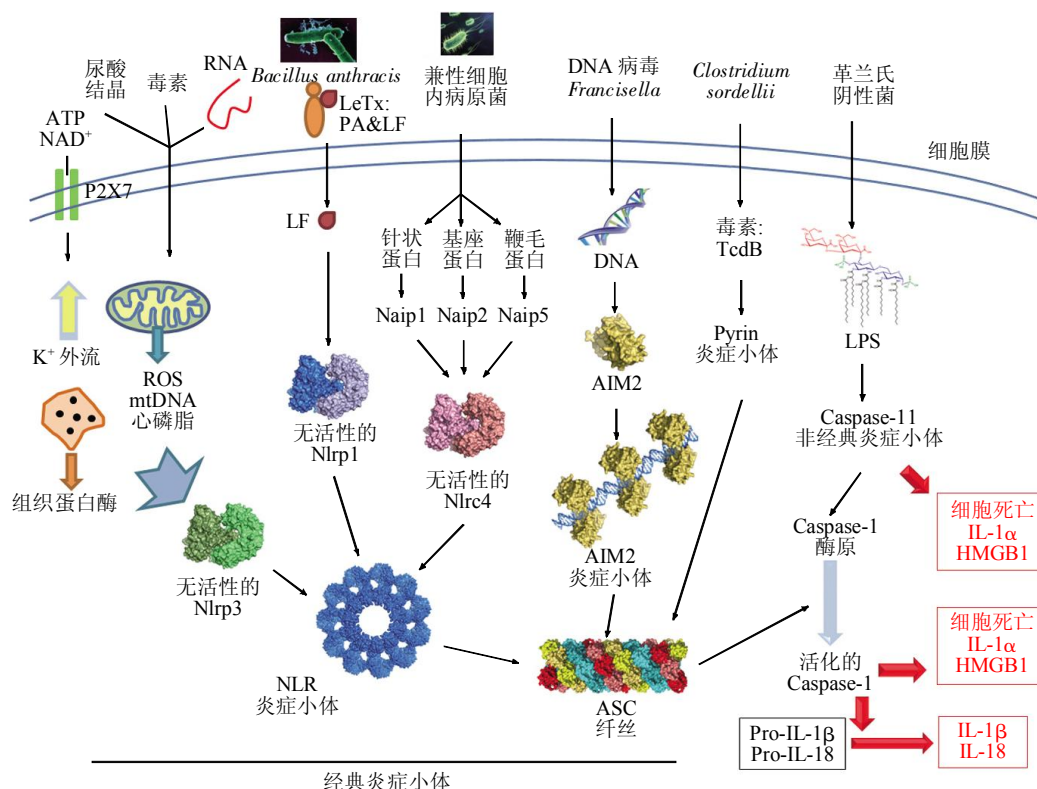


Fig. 2 Inflammasome-mediated signaling pathways

图 2 炎症小体相关信号通路示意图

不同的炎症小体(inflammasome)通过感受不同的进入细胞质内的成分激活, 它们包括病原体相关的分子模式(如细菌的细胞壁成分、细菌和病毒的核酸以及细菌的分泌系统等)、危险信号相关的分子模式(如细胞外的 ATP 和尿素晶体等)以及病原菌分泌的毒素等. 经典炎症小体包括 NLR inflammasome、AIM2 inflammasome 和 Pyrin inflammasome 等, 它们能直接或者通过接头蛋白 ASC 间接激活 caspase-1, 进而引起细胞死亡(pyroptosis)以及 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌. 非经典炎症小体通过 caspase-11 识别细菌的脂多糖(LPS, 又称内毒素), 能以不依赖于 Caspase-1 的方式引起细胞死亡, 但 IL-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌则依赖于 caspase-1.

近一项研究表明 NLRP3 炎症小体能释放到细胞外进一步激活 caspase-1, 还能通过内吞作用进入周围的巨噬细胞内发挥作用^[50]. 因此, NLRP3 炎症小体能作为一种内源性危险信号增强机体的免疫反应.

近几年, 对炎症小体作用机制和功能的研究获得了很多的突破, 但同时还有很多问题尚待解决. 例如, 除了已知的能形成炎症小体的 NLR 蛋白, 其他的 NLR 是否可以形成炎症小体? NLRP2、6、7、12 以及 IFI16 等蛋白的具体生理功能是什么? 炎症小体的具体激活机制是什么? NLRC4 如何与 Naip 形成异源复合物? 翻译后修饰在炎症小体的激活过程中所起到的具体作用是什么? Caspase-1 和 caspase-11 如何引起细胞死亡? 通过对这些以及更多新问题的理解, 人们必将对炎症小体作用机制有更加深入的认识, 为干预相关疾病奠定理论基础.

参 考 文 献

- [1] Danial N N, Korsmeyer S J. Cell death: critical control points. *Cell*, 2004, **116**(2): 205–219
- [2] Lamkanfi M, Dixit V M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, **157**(5): 1013–1022
- [3] Thornberry N A, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science*, 1998, **281**(5381): 1312–1316
- [4] Chai J, Shi Y. Apoptosome and inflammasome: conserved machineries for caspase activation. *National Science Review*, 2014, **1**: 101–118
- [5] Shi Y. Mechanisms of caspase inhibition and activation during apoptosis. *Mol Cell*, 2002, **9**(3): 459–470
- [6] Martinon F, Tschopp J. Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ*, 2007, **14**(1): 10–22
- [7] Zou H, Li Y, Liu X, *et al.* An APAF-1-cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9. *J Biol Chem*, 1999, **274**(17): 11549–11556
- [8] Kischkel F C, Hellbardt S, Behrmann I, *et al.* Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J*, 1995, **14**(22): 5579–5588
- [9] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 2002, **10**(2): 417–426
- [10] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*, 2007, **35**(4): 495–516
- [11] Danot O, Marquet E, Vidal-Ingigliardi D, *et al.* Wheel of life, wheel of death: a mechanistic insight into signaling by STAND proteins. *Structure*, 2009, **17**(2): 172–182
- [12] Riedl S J, Li W, Chao Y, *et al.* Structure of the apoptotic protease activating factor 1 bound to ADP. *Nature*, 2005, **434**(7035): 926–933
- [13] Reubold T F, Wohlgemuth S, Eschenburg S. Crystal structure of full-length Apaf-1: how the death signal is relayed in the mitochondrial pathway of apoptosis. *Structure*, 2011, **19**(8): 1074–1083
- [14] Acehan D, Jiang X, Morgan D G, *et al.* Three-dimensional structure of the apoptosome: Implications for assembly, procaspase-9 binding and activation. *Mol Cell*, 2002, **9**(2): 423–432
- [15] Yu X, Acehan D, Menetret J F, *et al.* A structure of the human Apoptosome at 12.8 Å resolution provides insights into this cell death platform. *Structure*, 2005, **13**(11): 1725–1735
- [16] Yuan S, Yu X, Topf M, *et al.* Structure of the Drosophila apoptosome at 6.9 Å resolution. *Structure*, 2011, **19**(1): 128–140
- [17] Yan N, Gu L, Kokel D, *et al.* Structural, biochemical, and functional analyses of CED-9 recognition by the proapoptotic proteins EGL-1 and CED-4. *Mol Cell*, 2004, **15**(6): 999–1006
- [18] Yan N, Chai J, Lee E S, *et al.* Structure of the CED-4-CED-9 complex provides insights into programmed cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2005, **437**(7060): 831–837
- [19] Qi S, Pang Y, Hu Q, *et al.* Crystal structure of the *Caenorhabditis elegans* apoptosome reveals an octameric assembly of CED-4. *Cell*, 2010, **141**(3): 446–457
- [20] Huang W, Jiang T, Choi W, *et al.* Mechanistic insights into CED-4-mediated activation of CED-3. *Genes Dev*, 2013, **27**(18): 2039–2048
- [21] Lamkanfi M, Dixit V M. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, **28**: 137–161
- [22] Lamkanfi M, Dixit V M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, **157**(5): 1013–1022
- [23] Masters S L, Gerlic M, Metcalf D, *et al.* NLRP1 inflammasome activation induces pyroptosis of hematopoietic progenitor cells. *Immunity*, 2012, **37**(6): 1009–1023
- [24] Kovarova M, Hesker P R, Jania L, *et al.* NLRP1-dependent pyroptosis leads to acute lung injury and morbidity in mice. *J Immunol*, 2012, **189**(4): 2006–2016
- [25] Fink S L, Bergsbaken T, Cookson B T. Anthrax lethal toxin and *Salmonella* elicit the common cell death pathway of caspase-1-dependent pyroptosis via distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, **105**(11): 4312–4317
- [26] Chavarría-Smith J, Vance R E. Direct proteolytic cleavage of NLRP1B is necessary and sufficient for inflammasome activation by anthrax lethal factor. *PLoS Pathog*, 2013, **9**(6): e1003452
- [27] Sutterwala F S, Haasken S, Cassel S L. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, **1319**: 82–95
- [28] 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
- [29] Misawa T, Takahama M, Kozaki T, *et al.* Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*, 2013, **14**(5): 454–460
- [30] Zhou R, Yazdi A S, Menu P, *et al.* A role for mitochondria in

- NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2011, **469**(7329): 221–225
- [31] Iyer S S, He Q, Janczy J R, *et al.* Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immunity*, 2013, **39**(2): 311–323
- [32] 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
- [33] Bauernfeind F G, Horvath G, Stutz A, *et al.* Cutting edge: NF-kappaB activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J Immunol*, 2009, **183**(2): 787–791
- [34] Juliana C, Fernandes-Alnemri T, Kang S, *et al.* Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem*, 2012, **287**(43): 36617–36622
- [35] 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
- [36] Kofoed E M, Vance R E. Innate immune recognition of bacterial ligands by NAIPs determines inflammasome specificity. *Nature*, 2011, **477**(7366): 592–595
- [37] Zhao Y, Yang J, Shi J, *et al.* The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus. *Nature*, 2011, **477**(7366): 596–600
- [38] Yang J, Zhao Y, Shi J, *et al.* Human NAIP and mouse NAIP1 recognize bacterial type III secretion needle protein for inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(35): 14408–14413
- [39] Halff E F, Diebolder C A, Versteeg M, *et al.* Formation and structure of a NAIP5-NLRC4 inflammasome induced by direct interactions with conserved N- and C-terminal regions of flagellin. *J Biol Chem*, 2012, **287**(46): 38460–38472
- [40] Tenthoery J L, Kofoed E M, Daugherty M D, *et al.* Molecular basis for specific recognition of bacterial ligands by NAIP/NLRC4 inflammasomes. *Mol Cell*, 2014, **54**(1): 17–29
- [41] Rathinam V A, Jiang Z, Waggoner S N, *et al.* The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol*, 2010, **11**(5): 395–402
- [42] Sauer J D, Witte C E, Zemansky J, *et al.* *Listeria monocytogenes* triggers AIM2-mediated pyroptosis upon infrequent bacteriolysis in the macrophage cytosol. *Cell Host Microbe*, 2010, **7**(5): 412–419
- [43] Jin T, Perry A, Jiang J, *et al.* Structures of the HIN domain:DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor. *Immunity*, 2012, **36**(4): 561–571
- [44] Xu H, Yang J, Gao W, *et al.* Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pyrin inflammasome. *Nature*, 2014, **513**(7517): 237–241
- [45] Srinivasula S M, Poyet J L, Razmara M, *et al.* The PYRIN-CARD protein ASC is an activating adaptor for caspase-1. *J Biol Chem*, 2002, **277**(24): 21119–21122
- [46] Lu A, Magupalli V G, Ruan J, *et al.* Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell*, 2014, **156**(6): 1193–1206
- [47] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, *et al.* Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11. *Nature*, 2011, **479**(7371): 117–121
- [48] Kayagaki N, Wong M T, Stowe I B, *et al.* Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4. *Science*, 2013, **341**(6151): 1246–1249
- [49] Shi J, Zhao Y, Wang Y, *et al.* Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*, 2014, doi: 10.1038/nature13683
- [50] Baroja-Mazo A, Martín-Sánchez F, Gomez A I, *et al.* The NLRP3 inflammasome is released as a particulate danger signal that amplifies the inflammatory response. *Nat Immunol*, 2014, **15**(8): 738–748

Apoptosome and Inflammasome: a Caspase-activating Platform

CHAI Ji-Jie*, SHI Yi-Gong*

(School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract In multicellular organisms, the ligand-induced multiprotein complexes apoptosomes and inflammasomes are major players mediating apoptosis and inflammation, respectively. Both types of complexes function as a caspase-activating platform, but apoptosomes are specific for the apoptotic caspases such as caspase-9, whereas inflammasomes for inflammatory caspases like caspase-1. Here we summarize recent progresses on the molecular mechanisms underlying assembly and activation of the two types of protein complexes.

Key words apoptosome, inflammasome, caspase

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2014.00285

*Corresponding author.

SHI Yi-Gong. E-mail: shi-lab@tsinghua.edu.cn

CHAI Ji-Jie. E-mail: chajijie@tsinghua.edu.cn

Received: October 8, 2014 Accepted: October 10, 2014