

УДК 571.27

doi: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111

ИНФЛАММАСОМЫ: РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

*Е.Е. Гаранина, Е.В. Мартынова, К.Я. Иванов, А.А. Ризванов,
С.Ф. Хайбуллина*

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

Аннотация

Интенсивное изучение молекулярных механизмов воспаления привело к открытию инфламмасом, являющихся уникальными структурами, которые регулируют функциональную активность эффекторных клеток в очаге воспаления. Инфламмасомы представляют собой цитозольные полипротеиновые комплексы, образующиеся в ответ на различные внешние и внутренние стимулы, включая вирусные и бактериальные инфекции. Ключевыми продуктами инфламмасом являются провоспалительные цитокины: интерлейкин-1-бета (IL-1 β) и интерлейкин-18 (IL-18). Оба цитокина образуются путем протеолитического расщепления активной каспазой-1. Активация каспазы-1 приводит к особой форме гибели клетки, называемой пироптозом. Настоящий обзор посвящен структуре и механизму активации инфламмасом, а также их роли в различных патологиях. Кроме того, обсуждаются возможности инфламмасом как терапевтических мишеней при различных заболеваниях.

Ключевые слова: инфламмасомы, каспаза-1, криопирин, NOD-рецепторы, воспаление, цитокины, пироптоз

Введение

В ходе эволюции у позвоночных животных развились две комплементарные системы для обнаружения и устранения патогенов – врожденная и адаптивная иммунная системы. При действии патогенов первоначально активируется врожденная иммунная система [1], которой достаточно для устранения инфекции. Однако перегрузка врожденной иммунной системы служит сигналом для запуска альтернативной адаптивной системы, сопровождающейся активацией Т- и В-лимфоцитов для борьбы с патогенами. Генерация рецепторов, экспрессируемых на поверхности В и Т-клеток, происходит в ходе реорганизации соматических генов и ввиду высокой мутабельности. Данный процесс позволяет генерировать практически бесконечный репертуар антигенных рецепторов, позволяя адаптивному иммунитету специфически распознавать микроорганизмы любого типа.

Врожденный иммунитет характеризуется способностью распознавать широкий спектр патогенов – вирусы, бактерии, грибы – через ограниченное количество зародышевых рецепторов, так называемых паттерн-распознающих рецепторов (pattern recognition receptors, PRRs) [2, 3].

Паттерн-распознающие рецепторы узнают консервативные микробные сигналы [4], так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs).

После активации врожденная иммунная система инициирует воспалительный ответ, выделяя цитокины и хемокины и индуцируя экспрессию адгезивных и ко-стимулирующих молекул, чтобы привлечь иммунные клетки к месту инфекции и вызвать адаптивный иммунный ответ.

Однако в гипотезе PAMP, предложенной Ч. Джейнуэем, есть несколько белых пятен [5]. Если патоген-ассоциированные молекулярные паттерны запускают иммунный каскад, то каким образом иммунная система распознает патогенные микроорганизмы, отличая их от непатогенных бактерий внутри организма хозяина? Группой П. Матцингер было сделано предположение, что активация неспецифического иммунитета основана не только на распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, но и на наличии молекулярных сигналов опасности (danger-associated molecular patterns, DAMPs), которые подаются поврежденными клетками [6, 7]. Распознавание молекулярных сигналов опасности иммунной системой не только дает представление об инфекционном процессе и соответствующем привлечении иммунных клеток, но также способствует запуску регенерации поврежденной ткани [3]. Предположительно, врожденный иммунный ответ направлен не только на скрининг клеточного микроокружения на предмет поражения различными патогенами, но также на обнаружение вызванных ими повреждений.

Глобальным прорывом в изучении механизмов иммунитета стало открытие Toll-подобных рецепторов (TLRs) и ассоциированных с ними сигнальных путей [8]. Данные рецепторы распознают микробные компоненты (грамположительные и грамотрицательные бактерии, микобактерии, РНК и ДНК-вирусы, грибы и простейшие) на ранней стадии формирования ответа со стороны реципиента и индуцируют экспрессию ряда воспалительных генов, продукты которых обеспечивают работу важнейших иммунных механизмов, необходимых для элиминации патогенов.

Было описано еще два семейства врожденных рецепторов, которые связываются с TLR-рецептором и выступают ключевыми сенсорами патогенов: NOD-подобные рецепторы (NLR) и RIG-1-подобные рецепторы (RLR) [9]. Известно, что NLR способны распознавать только бактериальные структуры, в то время как RLR распознают вирусные компоненты. Так же как и TLRs, некоторые NLR-рецепторы, в частности NOD1 и NOD2, активируют ядерный фактор NF- κ B, ключевой фактор транскрипции при воспалительных процессах.

В 2001 г. в ряде исследований была показана взаимосвязь между мутацией в гене *NLR* с воспалительными процессами. Было обнаружено, что мутации в генах *CARD15/NOD2* лежат в основе болезни Крона и синдрома Блау [10–12]. Так же как и противовирусные TLR-рецепторы (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9), RLR-рецепторы распознают вирусные нуклеиновые кислоты и активируют ряд белков интерферон-регуляторного семейства (IRF) [13]. Очевидно, что конкретные NLR- и RLR-рецепторы способны инициировать подмножество ответов, аналогично TLR, и, вероятно, действовать согласованно [14, 15]. Однако ряд NLR-рецепторов играет специфическую роль, которая зависит от активации TLR-сигналинга.

NALP1, NALP3 и Irap распознают бактериальные компоненты и активируют каспазу-1, ключевую воспалительную каспазу, которая процессирует незрелые формы наиболее значимых провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. TLR-рецепторы, и NOD1, и NOD2 могут активировать синтез предшественников IL-18 и IL-1 β посредством стимуляции NF- κ B [14–16]. TLR-рецепторы привлекают каспаза-1-содержащие комплексы, называемые инфламмасомами. Таким образом, взаимодействие между NLR- и TLR-рецепторами необходимо для продукции IL-1 β и IL-18. Помимо секреции IL-1 β и IL-18, вызванной активацией каспазы-1, активация инфламмасом характеризуется специфической формой клеточной гибели – пироптозом [17–19].

Термин *инфламмосома* был введен Ф. Мартиноном для описания высокомолекулярного комплекса, который активирует воспалительные каспазы и IL-1 β [20]. Немаловажно, что данный термин был выбран также для отражения схожих структурных и функциональных особенностей с апоптосомой, активируемой каспазами [21–23].

Структура инфламмасом

Большинство механизмов воспаления принадлежат к ряду конкретных сигналов, которые приводят к формированию различных инфламмасомных комплексов. Уровень экспрессии, молекулярные структуры и стимулы, инициирующие активацию различных воспалений у различных комплексов, сильно различаются.

Активация канонического воспалительного ответа осуществляется благодаря двум классам рецепторов: NOD-подобным рецепторам (NLR) и AIM2-подобным рецепторам (ALR). В человеческом геноме закодировано 22 NOD-подобных рецептора, но только NLRP1, NLRP3, NLRP6, NLRP7, NLRP12 и NAIP/NLRC4 образуют инфламмасомные комплексы [24–26].

NOD-подобные рецепторы (NLR) классифицируют в соответствии с организацией доменной структуры: все NLR (кроме NLRP10) содержат домен, богатый лейцином, который предположительно опосредует связывание лиганда; нуклеотид-связывающий домен (NBD) и сигнальный домен [27]. Этот сигнальный домен позволяет связывать каспазу-1 либо напрямую, либо через домен CARD, либо через домен PYRIN, который может связывать адаптер ASC, содержащий PYRIN-CARD.

Помимо этого к NLR-рецепторам относят дополнительные семейства генов, которые могут запускать воспалительный каскад, а именно: семейство AIM2-подобных рецепторов (ALR), которые имеют ДНК-связывающий домен HIN200 вместо лейцинового домена [28], и семейство RLR [29].

В последние несколько лет было показано, что только члены семейства NOD-подобных рецепторов, семейства белков PYHIN и сам пирин (PYRIN) способны формировать комплексы инфламмасом в ответ на PAMPs и DAMPs [30, 31]. Объединяющим признаком данных рецепторов является наличие пиринового домена (PYD) или каспаза-рекрутирующего домена (CARD). Данные белки относятся к суперсемейству белков с доменом смерти. На основании наличия данных доменов рецепторы могут быть классифицированы как пирин-содержащие (NLRP3: NLR-семейство, пиринный домен; AIM2; пирин) или CARD-содержащие (NLRC4, NLRP1). После активации рецептора и олигомеризации данные

домены привлекают адапторный белок ASC (апоптоз-ассоциированный спрек-подобный белок, содержащий CARD-домен) и прокаспазу-1 в комплекс в процессе гомотипических реакций между доменами. В комплексе инфламмасомы прокаспазы-1 активируется посредством образования димерной формы и аутопротеолиза, в результате чего образуется гетеро-тетрадимер, обладающий протеолитической активностью [32].

В 1997 г. Ён Гу и Т. Гайю были идентифицированы различные субстраты каспазы-1, среди них предшественники цитокинов IL-1 β и IL-18 [33, 34]. Активация инфламмасом сопровождается пироптозом. Пироптоз характеризуется гидролизом фрагмента гасдермина-D вследствие расщепления каспазой-1, что приводит к лизису клеток и последующему высвобождению компонентов цитоплазмы, в том числе зрелых форм IL-1 β и IL-18 [35, 36]. В свою очередь, IL-1 β активирует сигнальный каскад, который имеет сходство с каскадом TLR-рецепторов через общий адаптер MyD88, для активации транскрипции провоспалительных и противовирусных генов [37].

Механизмы активации инфламмасом

Первоначально способность NOD-подобных рецепторов формировать инфламмасомы была описана для NLRP1 [38, 39]. На основании современных литературных данных достоверно известно о пяти паттерн-распознающих рецепторах, способных к формированию инфламмасом в зависимости от соответствующих стимулов: NLRP1, NLRP3, NLRC4, AIM2 и пирин [40, 41]. Данные комплексы инфламмасом считаются каноническими, так как они конвертируют незрелую форму каспазы-1 в каталитически активный фермент. В дополнение к активации канонического сигнального пути также происходит активация каспазы-11 (у мышей) и каспазы-4 и каспазы-5 (у человека) [36, 42]. Данные каспазы, в свою очередь, активируют NLRP3-инфламмасомы и каспазу-1 [43]. При активации инфламмасом каспаза-1 опосредует перевод предшественников IL-1 β , IL-18 и гасдермина-D в каталитически активные формы [40]. Схематичная организация различных типов инфламмасом представлена на рис. 1 и 2.

NLRP1-инфламмасома. Белок NLRP1 был обнаружен одним из первых в классе белков, формирующих инфламмасомы [20, 38, 39]. Активация данного типа инфламмасомы характеризуется активацией провоспалительных протеаз, включая каспазу-1 [44–46]. В свою очередь, каспаза-1 расщепляет и инициирует синтез IL-1 β и IL-18, а также порообразующего белка гасдермина D, что приводит к пироптозу. В различных линиях мышей паралог NLRP1, NLRP1B активируется непосредственно путем расщепления N-концевого участка фермента фактором летальной протеазы *Bacillus anthracis* [24, 47]. Как и большинство NOD-подобных рецепторов, NLRP1B содержит множественные лейциновые повторы и нуклеотид-связывающий домен, однако данный тип инфламмасом имеет ряд специфических особенностей. Домен активации и рекрутинга каспазы (CARD) локализован на C-терминальном участке, а не на N-конце, в отличие от остальных рецепторов [48, 49]. Во-вторых, данный тип инфламмасом уникален ввиду наличия функционально-поискового домена (function-to-find domain, FIFD). Указанный домен претерпевает конститутивный аутопротеолиз, в результате которого два пептида NLRP1B оказываются нековалентно связанными между

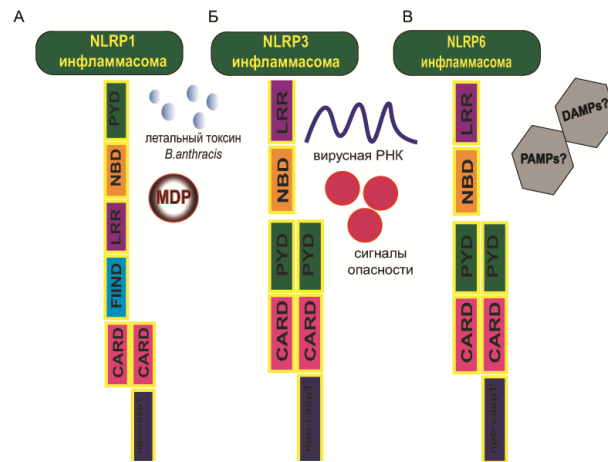


Рис. 1. Схематическое строение инфламмасом: А – NLRP1-инфламмоса активируется в ответ на летальный токсин *B. anthracis* и мурамилдипептид (MDP); Б – NLRP3-инфламмоса активируется при попадании вирусной РНК, а также различных сигналов опасности; В – механизм активации NLRP6-инфламмосы мало изучен

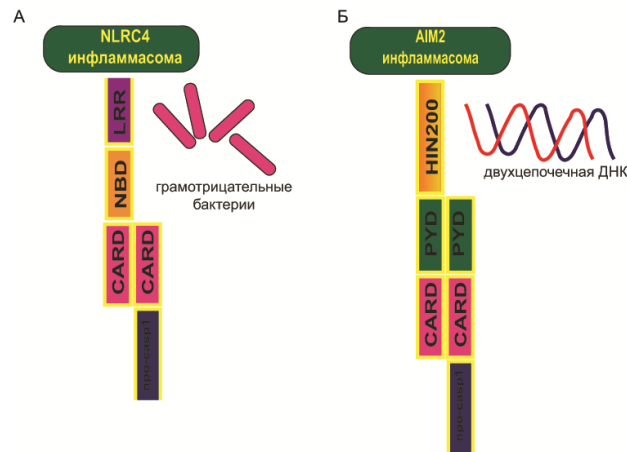


Рис. 2. Схематическое строение инфламмасом: А – NLRC4-инфламмоса активируется при обнаружении грамотрицательных бактерий; Б – AIM-2-инфламмоса активируется при обнаружении двухцепочечной ДНК

собой [48, 49]. Ранее было обнаружено, что ферментативный гидролиз NLRP1B сопровождается потерей 44 аминокислот на N-конце NLRP1B, запуская активацию инфламмосы [47, 50–52].

Для объяснения механизма активации данного типа инфламмасом учеными Калифорнийского университета была предложена модель функциональной деградации [53]. Основная концепция данной модели заключается в том, что NLRP1B потенциально может распознавать любую ферментативную активность, что приводит к деградации NLRP1B, помимо деградации патогенными протеазами *Bacillus anthracis*.

Этой группой ученых также были выявлены специфические E3-убиквитин лигазы *Shigella flexneri*, обуславливающие конформационные изменения в структуре фермента и последующую активацию инфламмасом [53].

У человека NLRP1 напрямую связывает мурамилдипептид (MDP), что приводит к конформационным изменениям в структуре NLRP1, тем самым позволяя связывать АТФ. Гидролиз АТФ индуцирует олигомеризацию NLRP1 и обеспечивает активацию каспазы-1 [54]. MDP-опосредованная активация каспазы-1 NLRP1 не требует участия белка ASC. Вместе с каспазой-1, каспаза-5 также участвует в связывании комплекса NLRP1 [20].

NLRP3-инфламмосома. Среди всех инфламмосом, активируемых NOD-подобными рецепторами, NLRP3-инфламмосома является наиболее изученной с точки зрения врожденного иммунитета [55]. В отличие от других сенсорных белков, NLRP3 может реагировать на различные факторы непатогенной природы, в частности на факторы окружающей среды или внутри самого организма. Таким образом, аберрантная активация NLRP3-инфламмосомы имеет непосредственное отношение в развитии таких комплексных патологий, как диабет 2-го типа, атеросклероз, подагра и нейродегенеративные заболевания [56–64].

NLRP3-инфламмосома содержит три отдельных домена: N-терминальный пириновый домен (PYD), опосредующий гомотипическое связывание; нуклеотид-связывающий и олигомеризующий домен (NACHT), который опосредует АТФ-зависимую олигомеризацию и C-концевой домен, богатый лейциновыми повторами (leucine-rich repeat, LRR), который распознает лиганд. В то время как у остальных NLR-рецепторов рекрутинговый домен каспазы (CARD) является частью первичной последовательности, то NLRP3 необходим адаптерный белок для связывания с прокаспазой-1. В качестве адаптера выступает апоптоз-ассоциированный speck-подобный белок, содержащий CARD и состоящий из пиринового домена PYD и CARD. Комплекс прокаспазы-1 имеет также CARD-домен и две субъединицы (p20 and p10), которые становятся частью конечной структуры фермента [30, 32, 65].

Считается, что активация NLRP3-инфламмосомы в макрофагах, дендритных клетках и клетках микроглии требует двух сигналов. Первый сигнал называется праймингом, который обычно индуцируется таким агентом, как липополисахарид (LPS). В современном представлении прайминг зависит от синтеза про-IL-1 β *de novo*, а также от интенсивности активации криопирин [54, 66]. Однако данные представления были недавно оспорены, когда было доказано что TLR-индуцированный прайминг NLRP3-инфламмосомы не требует синтеза новых белковых молекул или повышения уровня NLRP3 [67, 68]. Вторичный сигнал запускает сборку и активацию инфламмосомы. Он может быть вызван экзогенным синтезом АТФ-рецептора P2X7, а также нигерицином, кремнием и поробразующими бактериальными токсинами; все эти агенты приводят к утечке калия [69–72]. При снижении уровня калия в цитозоле инфламмосома после прайминга становится функциональной, а каспаза-1 приобретает каталитически активную форму, при этом зрелые формы IL-1 β и IL-18 высвобождаются из клетки [73]. Схема активации NLRP3-инфламмосомы представлена на рис. 3. Воспалительные каспазы (каспазы-1, 4, 5 и 11) активируются в ответ на инфекцию микроорганизмами или сигналами опасности. В активной форме каспазы гидролизуют гасдермин D у мышей и человека после аспарагина в 276-м и 275-м положении соответственно с образованием продукта гидролиза на N-концевом участке. Это служит пусковым механизмом пироптоза и секрецией воспалительного цитокина

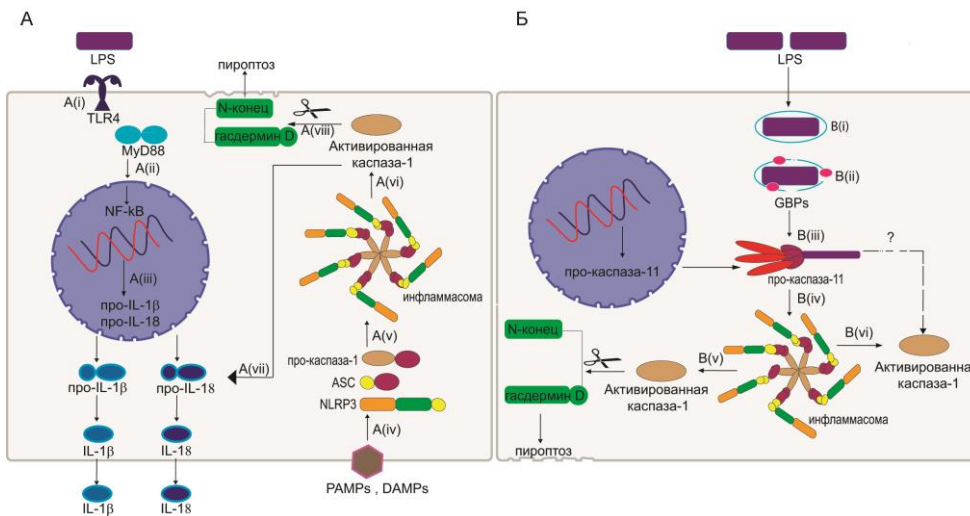


Рис. 3. Схема канонического (А) и неканонического (Б) сигнального пути инфламмасом. А – каноническая активация инфламмасом (канонический сигнальный путь). (i) Липополисахарид (LPS) распознается TLR4, (ii) активируя сигнальный путь NF-κB, (iii) вследствие чего увеличивается уровень транскрипции неактивных предшественников про-IL-1β, про-IL-18, и прокаспазы-11 (iv). Вторичный воспалительный сигнал (к примеру, PAMP или DAMP) запускает формирование инфламматомы (vi). Происходит гидролиз и активация прокаспазы-1, про-IL-1β, и про-IL-18, (vii) с дальнейшей секрецией IL-1β и IL-18 из клетки. Б – неканоническая активация инфламмасом. (i) При избыточном содержании свободного LPS или в составе вакуолей, LPS способен проникать во внутриклеточное пространство независимо от TLR4. (ii) Гуанилат-связывающие белки (GBPs, guanylate-binding proteins) обеспечивают лизис вакуолей, тем самым помогая LPS проникнуть в цитозоль клетки. (iii) Прокаспазы-11 обнаруживает цитозольный LPS (iv), инициируя сборку инфламматомы и пироптоз (v). (vi) Сборка NLRP3-инфламматомы также приводит к секреции IL-1β и IL-18, характерных для канонического сигнального пути

IL-1β [36, 74–76]. В ходе гидролиза каспазами происходит расщепление С-концевого фрагмента гасдермина, который предположительно претерпевает обратный фолдинг. С помощью метода криоэлектронной микроскопии Син Лиу с соавторами было показано, что N-концевой участок гасдермина олигомеризуется в мембране с образованием пор; благодаря липофильности он также связывается с фосфатидилинозитол-фосфатами, фосфатидилсеринем и кардиолипином, при этом гидролиз гасдермина не затрагивает соседние клетки в ходе пироптоза [74].

NLRP6-инфламмасома. NLRP6-инфламмасома мало изучена. Белок NLRP6 был открыт в 2002 г., он играет ключевую роль в формировании воспалительного ответа при аутоиммунных состояниях и канцерогенезе, а также выполняет защитную функцию при инфекции [26, 77–81]. NLRP6 высоко экспрессируется в кишечнике и печени [82, 83] и обладает широким спектром функций врожденной иммунной системы. В кишечнике NLRP6 ассоциирован с синтезом IL-18. У рецессивных гомозиготных мышей по гену *NLRP6* наблюдается нарушенная продукция IL-18, что свидетельствует об очевидной роли NLRP6 в формировании инфламмасом [26, 77, 84].

Дальнейшие исследования показали, что регуляция экспрессии NLRP6 в эпителиальных клетках происходит за счет действия метаболитов микроорганизмов [85]. В кубических клетках кишечника NLRP6 контролирует секрецию мукозы в ответ на активацию TLRs, тем самым снижая инвазивность бактериальными агентами [86]. Было также показано, что при попадании вирусной РНК в клетку NLRP6 участвует в регуляции экспрессии интерферон-зависимых генов посредством связывания с митохондриальным адаптерным белком MAVS [83].

Структурные изменения белка NLRP6 при активации инфламмасом были описаны Чен Шеном с соавторами [87]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что ASC-содержащие AIM2- и NLRP3-инфламмосомы имеют единый механизм сборки, который включает в себя два последовательных этапа нуклеарно-индуцированной полимеризации через взаимодействия между пириновыми (PYD-PYD) и каспаза-рекрутинговыми доменами (CARD-CARD) [88, 89]. В отличие от NLRP3-инфламмосомы, пириновый домен NLRP6 способен формировать ядро и запускать полимеризацию вокруг ASC. Как и другие филаменты, ассоциированные с доменом смерти, комплекс NLRP6-PYD образует три асимметричных звена в структуре филамента, где первый связующий компонент регулирует взаимодействия внутри филамента, а интерфейс второго и третьего типа обуславливает взаимодействие между нитями.

NLRC4-инфламмосома. Первоначально NLRC4 был описан Ж.Л. Пойе с соавторами как проапоптотический белок [90]. В поиске структурных гомологов белка APAF1, активирующего апоптотические каспазы в ответ на цитозольный цитохром C, а также содержащего CARD-домен и сайты связывания АТФ, ими был обнаружен фермент, способный активировать каспазу-1, – так называемый IPAF. После установления его доменной структуры данный белок стали относить к NLR-белкам, и ввиду CARD-домена на N-конце данный белок был переименован в NLRC4. Ранее было обнаружено, что полноразмерный белок IPAF не способен активировать каспазу-1 в трансфицированных клетках, в то время как дефектная форма белка, не содержащая ряд лейциновых повторов на карбоксильном участке, индуцировала активацию каспазы-1 [90].

Сборка комплекса NLRC4-инфламмосомы происходит при узнавании чужеродной двухцепочечной ДНК и специфичных бактериальных белков [91, 92]. Подобно белку NLRP1B, NLRC4 содержит CARD-домен, который действует напрямую на каспазу-1 и вызывает пироптоз независимо от ASC-белка [93–95].

М. Ламканфи с соавторами продемонстрировали факт активации NLRC4-инфламмосомы при стрептолизин-опосредованной доставке рекомбинантного флагеллина, полученного из *S. typhimurium*, в цитозоле макрофагов [96]. NLRC4-инфламмосом-зависимый пироптоз также наблюдается при стимуляции макрофагов протекторным антигеном *B. anthracis* в присутствии химерного белка, образованного флагеллином *Legionella pneumophila* и N-концевым доменом летального фактора *B. anthracis* [97].

С использованием криоэлектронной микроскопии ученым из Гарварда удалось восстановить структуру данной инфламмосомы [98]. В процессе сборки инфламмосомы адапторные белки ASC и NLRC4 притягивают каспазу-1 посредством взаимодействия с CARD-доменом, что приводит к димеризации каспазы-1 и ее активации. Активная форма фермента процессирует провоспалительные

цитокины и гасдермин D. Было показано, что CARD-домены обоих адаптерных белков имеют одинаковый механизм сборки, что соответствует структуре филламента домена каспазы-1. На основании этого авторами был выявлен уникальный механизм для последующей активации каспазы-1 через CARD–CARD-взаимодействия обоих адаптерных белков. Используя структурное моделирование, было позднее подтверждено, что полноразмерная NLRC4-инфламмосома собирается в двух разных плоскостях: в CARD-доме и соответствующем нуклеотид-связывающем домене [98].

Инфламмосомы в популяциях клеток крови

Инфламмосомы являются одним из основных механизмов, обеспечивающим врожденную активацию иммунитета в ответ на инфекцию микроорганизмами, а также на ряд воспалительных процессов благодаря биосинтезу IL-1 β .

Изначально предполагалось, что NLR-рецепторы экспрессируются только в моноцитах/макрофагах. Позднее была подтверждена их повсеместная экспрессия во всех клетках человеческого организма. Различные NLR-рецепторы демонстрируют различные уровни экспрессии на тканевом, клеточном и внутриклеточном уровне, определяя различные функции в ряде тканей [99].

Т.А.Т. Граном с соавторами была разработана *in vitro* модель для изучения механизмов активации инфламмосом в цельной крови для дальнейшего применения в клинике [100]. Этой группой исследователей было показано, что для активации инфламмосом необработанные клетки крови человека могут быть стимулированы путем добавления АТФ в течение короткого периода времени после первичного воздействия липополисахаридом (ЛПС, LPS) [34]. Стимуляция ЛПС приводила к высвобождению IL-1 β ; однако добавление АТФ необходимо для полноценной стимуляции воспаления, что приводит к интенсивной секреции IL-1 и IL-18. Было также выявлено, что моноциты являются основными продуцентами IL-1 в культурах цельной крови человека, и это было связано с активацией каспазы-1/4/5. С применением ингибиторов каспазы в данной модели была продемонстрирована потенциальная возможность исследования канонических и неканонических сигнальных путей.

Еще одним подтверждением значимости активации NLRP3-инфламмосомы в CD14⁺-клетках стало исследование ученых из Университета Гете (г. Франкфурт, Германия). На модели острой травмы ими было показано снижение функциональной активности моноцитов, полученных от пациентов. Белок NLRP3 необходим для восстановления способности моноцитов к продукции IL-1 β , что было подтверждено в экспериментах *in vitro* [101]. З. Эрлих с соавторами было также показано, что макрофаги, а не дендритные клетки из костного мозга, ответственны за активацию инфламмосом и продукцию IL-1 β [102].

Для секреции IL-1 β макрофагам необходимы два сигнала: во-первых, активация TLR, приводящая к транскрипции и трансляции про IL-1 β , а во-вторых, NLR, индуцирующие процессинг и высвобождение IL-1 β по каспаза-1-зависимому механизму [103].

Макрофаги узнают клетки, в которых происходит репликация вируса гепатита С, и, в свою очередь, активно продуцируют IL-18 по инфламмосома-зависимому пути, активируя NK-клетки [104]. Взаимодействие нейтрофилов с макро-

фагами способствует созреванию IL-1 β и повреждению печени при ишемии-реперфузии [105]. При этом также отмечается значимость взаимодействия между CD4⁺ Т-лимфоцитами и макрофагами, в частности Tim3-galectin9, в формировании иммунного ответа против бактериальных инфекций [106]. Продуцируемый в ходе активации инфламмасом IL-1 β является ключевым регулятором в синтезе GM-CSF, продуцируемого Т-клетками при прайминге. Адаптерный белок MyD88 способствует продукции GM-CSF как в $\alpha\beta$, так и в $\gamma\delta$ Т-клетках [107].

К.В. Чен с соавторами сообщили, что обработка нейтрофилов LPS или цитозольными грамотрицательными бактериями (*Salmonella* Δ sifA и *Citrobacter rodentium*) активирует неканонический сигналинг (каспаза-4/11) и стимулирует гасдермин D-зависимую гибель нейтрофилов, при которой нейтрофилы вытесняют антимикробные ловушки [108]. Доказано непосредственное участие криопиринна в дифференцировке и привлечении CD11b⁺-дендритных клеток в лимфоидную ткань, а также ткани легких, кишечника и желудочно-кишечного тракта при гомеостазе и хронических заболеваниях.

Зрелые NK-клетки экспрессируют рецептор IL-18. В связи с этим Х. Сенджу с соавторами предположили, что IL-18 может играть роль в функционировании иммунитета натуральных киллеров. При стимуляции NK-клеток крови IL-18, полученных от пациентов с раком легких, было показано формирование кластеров на 2-й день, при этом спустя 10 дней было выявлено усиление экспрессии CD80, CD86, HLA-DR и HLA-DQ на NK-клетках, что позволяет предположить, что IL-18 вызывает изменение фенотипа NK-клеток на антиген-презентирующие клетки [109]. NLRP3 является важнейшим супрессором канцерогенеза и метастазирования, контролируемого NK-клетками. NLRP3 помогает выявить миелоидные клетки CD11b(+)Gr-1(int), придающие анти-метастатическую функцию NK-клеткам [110].

Таким образом, индукция механизмов, активирующих NLRP3-инфламмасому, в различных типах клеток имеет свои особенности. Показано, что активация NLRP3-инфламмасы в моноцитах, макрофагах или дендритных клетках отличается по крайней мере двумя фундаментальными признаками – характером активности каспазы-1 и наличием высвобождения эндогенной АТФ.

Инфламмасы как потенциальные терапевтические мишени

Активация инфламмасом тесно связана с основными клеточными функциями. В дополнение к удалению поврежденных клеток инфламмасы также участвуют в клеточной регенерации, метаболизме и пролиферации. Различные молекулы, участвующие в поддержании клеточного гомеостаза, действуют как критические регуляторы функций инфламмасом и наоборот.

Первым открытым ингибитором IL-1 β , вызванного активацией NLRP3 инфламмасы, стал глибенкламид [111]. Глибенкламид способен ингибировать АТФ-, нигерин- и IAPP-индуцированную активацию NLRP3-инфламмасы [60].

Было показано, что ингибирование каспаз является терапевтически эффективным в отношении снижения чрезмерной запрограммированной гибели клеток [112, 113]. В настоящее время для NLRP1 и каспазы-6 не выявлено подходящих ингибиторов. Ингибитор каспазы-1, VX-765, является пролекарством, которое

быстро метаболизируется в организме до VRT-043198. Соединение VX-765 является доступным, нетоксичным ингибитором, способным проникать через гематоэнцефалический барьер [114].

Известно, что активация инфламмасом напрямую связана с агрегацией α -синуклеина при болезни Паркинсона [115]. Группой канадских ученых было показано, что дозозависимое применение VX-765 сдерживает пространственное и эпизодическое ухудшение памяти на J20 мышью модели болезни Альцгеймера [116]. Профилактическое лечение препаратом VX-765 снижает прогрессирование коллаген-индуцибельного артрита [117]. Применение ингибитора каспазы-1 оказалось весьма эффективно на модели рассеянного склероза у мышей. При применении ингибитора каспазы-1 было показано улучшение нейроповеденческих показателей, а также снижалось количество поврежденных аксонов [118]. Ингибитор каспазы-1 оказывает положительный эффект при таких патологиях, как инфаркт миокарда [119–121] и ишемический инсульт [122].

В 2015 г. было опубликовано два сообщения об открытии двух низкомолекулярных ингибиторов инфламмасом: MCC950 и β -гидроксибутирата [123, 124].

Соединение MCC950 содержит диарилсульфонилмочевину, MCC950 ингибирует каспаза-опосредованный процессинг IL-1 β [125]. При этом данное соединение эффективно только в отношении NLRP3-инфламмасы, но не для NLRP1, AIM2, и NLRC4. Эффективность блокады NLRP3-инфламмасы с использованием MCC950 подтверждена на модели астмы [126], заболеваний печени [127], диабете [128–130], болезни Альцгеймера [131] и атеросклероза [132].

Юн-Хи Юм с соавторами обнаружили, что метаболит кетона β -гидроксибутират (БГБ) снижает продукцию IL-1 β и IL-18 в моноцитах человека [124]. Как и MCC950, БГБ блокирует активацию инфламмасом, ингибируя NLRP3-индуцированную олигомеризацию белка ASC.

Несмотря на то что и MCC950, и БГБ ингибируют активацию NLRP3-инфламмасы, их механизмы действия сильно различаются. В отличие от MCC950, БГБ способен ингибировать поток ионов K⁺ от макрофагов. MCC950 ингибирует как каноническую, так и неканоническую активацию инфламмасом, что нехарактерно для БГБ [133].

Показано, что β -гидроксибутират ингибирует миграцию клеток глиомы при ингибировании NLRP3-инфламмасы [134]. Системное применение β -гидроксибутират эффективно при повреждениях сетчатки вследствие диабета [135], а также при гипертонии [136].

Еще одним соединением, продемонстрировавшим прекрасные результаты ингибирования инфламмасом на моделях перитонита и диабета у мышей, стал оридонин [137]. Оридонин образует ковалентную связь с цистеином криопиринина в 279 позиции, тем самым препятствуя взаимодействию NLRP3 и NEK7 и сборке инфламмасы [137].

Применение микроРНК (миРНК) является одним из альтернативных способов ингибирования инфламмасом. МикроРНК представляют собой эндогенные некодирующие РНК длиной 20–23 нуклеотидов, которые способны связываться с 3'-нетранслируемым участком белок-кодирующих мРНК для регуляции их трансляции [138, 139]. МикроРНК-223 связывается с консервативным участком

3'-нетранслируемого региона транскрипта криопирин, таким образом, блокируя биосинтез криопирин и сборку инфламмасом [139–142].

Заключение

Инфламмасомы представляют собой уникальные структуры, играющие немаловажную роль в формировании гуморального и клеточного ответа. В настоящее время достигнут значительный прогресс в изучении структуры инфламмасом, их механизмов активации, а также их роли при различных вирусных инфекциях, аутоиммунных, нейродегенеративных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Последнее десятилетие ознаменовалось открытием ряда ингибиторов инфламмасом, многие из которых апробированы *in vitro* и на различных моделях животных. Роль мРНК и индуцирующих аутофагию агентов в активации инфламмасом, молекулярных механизмов воспаления, безусловно, требует дальнейших исследований.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-2393.2019.4, также за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров. Исследование А.А. Ризванова поддержано в рамках госзадания 0671-2020-0058 Министерства науки и высшего образования РФ.

Литература

1. Basset C., Holton J., O'Mahony R., Roitt I. Innate immunity and pathogen-host interaction // *Vaccine*. – 2003. – V. 21, Suppl. 2. – P. S12–S23. – doi: 10.1016/s0264-410x(03)00195-6.
2. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Innate immunity: Impact on the adaptive immune response // *Curr. Opin. Immunol.* – 1997. – V. 9, No 1. – P. 4–9. – doi: 10.1016/s0952-7915(97)80152-5.
3. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system // *Science*. – 2002. – V. 296, No 5566. – P. 298–300. – doi: 10.1126/science.1068883.
4. Janeway C.A. Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self // *Immunol. Today*. – 1992. – V. 13, No 1. – P. 11–16. – doi: 10.1016/0167-5699(92)90198-G.
5. Janeway C.A. Jr. How the immune system works to protect the host from infection: A personal view // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2001. – V. 98, No 13. – P. 7461–7468. – doi: 10.1073/pnas.131202998.
6. Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self // *Science*. – 2002. – V. 296, No 5566. – P. 301–305. – doi: 10.1126/science.1071059.
7. Seong S.Y., Matzinger P. Hydrophobicity: An ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – V. 4, No 6. – P. 469–478. – doi: 10.1038/nri1372.
8. Kawa T., Akira S. TLR signaling // *Cell Death Differ.* – 2006. – V. 13, No 5. – P. 816–825. – doi: 10.1038/sj.cdd.4401850.
9. Evavold C.L., Kagan J.C. How inflammasomes inform adaptive Immunity // *J. Mol. Biol.* – 2018. – V. 430, No 2. – P. 217–237. – doi: 10.1016/j.jmb.2017.09.019.

10. *Miceli-Richard C., Lesage S., Rybojad M., Prieur A.M., Manouvrier-Hanu S., Hafner R., Chamailard M., Zouali H., Thomas G., Hugot J.P.* CARD15 mutations in Blau syndrome // *Nat. Genet.* – 2001. – V. 29, No 1. – P. 19–20. – doi: 10.1038/ng720.
11. *Murillo L., Crusius J.B., van Bodegraven A.A., Alizadeh B.Z., Pena A.S.* CARD15 gene and the classification of Crohn's disease // *Immunogenetics.* – 2002. – V. 54, No 1. – P. 59–61. – doi: 10.1007/s00251-002-0440-1.
12. *Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N., Nicolae D.L., Chen F.F., Ramos R., Britton H., Moran T., Karaliuskas R., Duerr R.H., Achkar J.P., Brant S.R., Bayless T.M., Kirschner B.S., Hanauer S.B., Nunez G., Cho J.H.* A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // *Nature.* – 2001. – V. 411, No 6837. – P. 603–606. – doi: 10.1038/35079114.
13. *Månsson Kvarnhammar A., Tengroth L., Adner M., Cardell L.O.* Innate immune receptors in human airway smooth muscle cells: activation by TLR1/2, TLR3, TLR4, TLR7 and NOD1 agonists // *PLoS ONE.* – 2013. – V. 8, No 7. – Art. e68701, P. 1–10. – doi: 10.1371/journal.pone.0068701.
14. *Martinon F., Tschopp J.* NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens // *Trends Immunol.* – 2005. – V. 26, No 8. – P. 447–454. – doi: 10.1016/j.it.2005.06.004.
15. *Seth R.B., Sun L., Chen Z.J.* Antiviral innate immunity pathways // *Cell Res.* – 2006. – V. 16, No 2. – P. 141–147. – doi: 10.1038/sj.cr.7310019.
16. *O'Neill L.A.J.* Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2003. – V. 3, No 4. – P. 396–403. – doi: 10.1016/s1471-4892(03)00080-8.
17. *Heymann M.C., Rabe S., Russ S., Kapplusch F., Schulze F., Stein R., Winkler S., Hedrich C.M., Rosen-Wolff A., Hofmann S.R.* Fluorescent tags influence the enzymatic activity and subcellular localization of procaspase-1 // *Clin. Immunol.* – 2015. – V. 160, No 2. – P. 172–179. – doi: 10.1016/j.clim.2015.05.011.
18. *Luksch H., Winkler S., Heymann M.C., Schulze F., Hofmann S.R., Roesler J., Rosen-Wolff A.* Current knowledge on procaspase-1 variants with reduced or abrogated enzymatic activity in autoinflammatory disease // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2015. – V. 17, No 7. – Art. 45. P. 1–7. – doi: 10.1007/s11926-015-0520-5.
19. *Winkler S., Rosen-Wolff A.* Caspase-1: An integral regulator of innate immunity // *Semin. Immunopathol.* – 2015. – V. 37, No 4. – P. 419–427. – doi: 10.1007/s00281-015-0494-4.
20. *Martinon F., Burns K., Tschopp J.* The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β // *Mol. Cell.* – 2002. – V. 10, No 2. – P. 417–426. – doi: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
21. *Zou H., Li Y., Liu X., Wang X.* An APAF-1 cytochrome *c* multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9 // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274, No 17. – P. 11549–11556. – doi: 10.1074/jbc.274.17.11549.
22. *Qi H., Jiang Y., Yin Z., Jiang K., Li L., Shuai J.* Optimal pathways for the assembly of the Apaf-1 cytochrome *c* complex into apoptosome // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2018. – V. 20, No 3. – P. 1964–1973. – doi: 10.1039/c7cp06726g.
23. *Wu Ch.-Ch., Lee S., Malladi S., Chen M.D., Mastrandrea N.J., Zhang Z., Bratton S.B.* The Apaf-1 apoptosome induces formation of caspase-9 homo- and heterodimers with distinct activities // *Nat. Commun.* – 2016. – V. 7. – Art. 13565, P. 1–14. – doi: 10.1038/ncomms13565.
24. *Faustin B., Lartigue L., Bruey J.M., Luciano F., Sergienko E., Bailly-Maitre B., Volkmann N., Hanein D., Rouiller I., Reed J.C.* Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation // *Mol. Cell.* – 2007. – V. 25, No 5. – P. 713–724. – doi: 10.1016/j.molcel.2007.01.032.

25. Shenoy A.R., Wellington D.A., Kumar P., Kassa H., Booth C.J., Cresswell P., MacMicking J.D. GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals // *Science*. – 2012. – V. 336, No 6080. – P. 481–485. – doi: 10.1126/science.1217141.
26. Elinav E., Strowig T., Kau A.L., Henao-Mejia J., Thaiss C.A., Booth C.J., Peaper D.R., Bertin J., Eisenbarth S.C., Gordon J.I., Flavell R.A. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis // *Cell*. – 2011. – V. 145, No 5. – P. 745–757. – doi: 10.1016/j.cell.2011.04.022.
27. Ting J.P., Lovering R.C., Alnemri E.S., Bertin J., Boss J.M., Davis B.K., Flavell R.A., Girardin S.E., Godzik A., Harton J.A., Hoffman H.M., Hugot J.P., Inohara N., Mackenzie A., Maltais L.J., Nunez G., Ogura Y., Otten L.A., Philpott D., Reed J.C., Reith W., Schreiber S., Steimle V., Ward P.A. The NLR gene family: A standard nomenclature // *Immunity*. – 2008. – V. 28, No 3. – P. 285–287. – doi: 10.1016/j.immuni.2008.02.005.
28. Schattgen S.A., Fitzgerald K.A. The PYHIN protein family as mediators of host defenses // *Immunol. Rev.* – 2011. – V. 243, No 1. – P. 109–118. – doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01053.x.
29. Ireton R.C., Gale M. Jr. RIG-I like receptors in antiviral immunity and therapeutic applications // *Viruses*. – 2011. – V. 3, No 6. – P. 906–919. – doi: 10.3390/v3060906.
30. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes // *Cell*. – 2010. – V. 140, No 6. – P. 821–832. – doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
31. Xu H., Yang J., Gao W., Li L., Li P., Zhang L., Gong Y.N., Peng X., Xi J.J., Chen S., Wang F., Shao F. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pylrin inflammasome // *Nature*. – 2014. – V. 513, No 7517. – P. 237–241. – doi: 10.1038/nature13449.
32. Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D., Kostura M.J., Miller D.K., Molineaux S.M., Weidner J.R., Aunins J., Elliston K.O., Ayala J.M., Casano F.J., Chin J., Ding G.J.-F., Egger L.A., Gaffney E.P., Limjuco G., Palyha O.C., Raju S.M., Rolando A.M., Salley J.P., Yamin T.-T., Lee T.D., Shively J.E., MacCross M., Mumford R.A., Schmidt J.A., Tocci M.J. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 β processing in monocytes // *Nature*. – 1992. – V. 356, No 6372. – P. 768–774. – doi: 10.1038/356768a0.
33. Gu Y., Kuida K., Tsutsui H., Ku G., Hsiao K., Fleming M.A., Hayashi N., Higashino K., Okamura H., Nakanishi K., Kurimoto M., Tanimoto T., Flavell R.A., Sato V., Harding M.W., Livingston D.J., Su M.S. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme // *Science*. – 1997. – V. 275, No 5297. – P. 206–209. – doi: 10.1126/science.275.5297.206.
34. Ghayur T., Banerjee S., Hugunin M., Butler D., Herzog L., Carter A., Quintal L., Sekut L., Talanian R., Paskind M., Wong W., Kamen R., Tracey D., Allen H. Caspase-1 processes IFN- γ -inducing factor and regulates LPS-induced IFN- γ production // *Nature*. – 1997. – V. 386, No 6625. – P. 619–623. – doi: 10.1038/386619a0.
35. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells // *Infect. Immun.* – 2005. – V. 73, No 4. – P. 1907–1916. – doi: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005.
36. Kayagaki N., Stowe I.B., Lee B.L., O'Rourke K., Anderson K., Warming S., Cuellar T., Haley B., Roose-Girma M., Phung Q.T., Liu P.S., Lill J.R., Li H., Wu J., Kummerfeld S., Zhang J., Lee W.P., Snipas S.J., Salvesen G.S., Morris L.X., Fitzgerald L., Zhang Y., Bertram E.M., Goodnow C.C., Dixit V.M. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling // *Nature*. – 2015. – V. 526, No 7575. – P. 666–671. – doi: 10.1038/nature15541.

37. Vezzani A., Maroso M., Balosso S., Sanchez M.A., Bartfai T. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures // *Brain, Behav., Immun.* – 2011. – V. 25, No 7. – P. 1281–1289. – doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.018.
38. Bertin J., Nir W.J., Fischer C.M., Tayber O.V., Errada P.R., Grant J.R., Keilty J.J., Gosselin M.L., Robison K.E., Wong G.H., Glucksmann M.A., DiStefano P.S. Human CARD4 protein is a novel CED-4/Apaf-1 cell death family member that activates NF-kappaB // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274, No 19. – P. 12955–12958. – doi: 10.1074/jbc.274.19.12955.
39. Inohara N., Koseki T., del Peso L., Hu Y., Yee C., Chen S., Carrio R., Merino J., Liu D., Ni J., Nunez G. Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor-kB // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274, No 21. – P. 14560–14567. – doi: 10.1074/jbc.274.21.14560.
40. Man S.M., Kanneganti T.D. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – V. 16, No 1. – P. 7–21. – doi: 10.1038/nri.2015.7.
41. Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation // *J. Cell Biol.* – 2016. – V. 213, No 6. – P. 617–629. – doi: 10.1083/jcb.201602089.
42. Vigano E., Diamond C.E., Spreafico R., Balachander A., Sobota R.M., Mortellaro A. Human caspase-4 and caspase-5 regulate the one-step non-canonical inflammasome activation in monocytes // *Nat. Commun.* – 2015. – V. 6. – Art. 8761, P. 1–13. – doi: 10.1038/ncomms9761.
43. Wang S., Miura M., Jung Y.K., Zhu H., Li E., Yuan J. Murine caspase-11, an ICE-interacting protease, is essential for the activation of ICE // *Cell.* – 1998. – V. 92, No 4. – P. 501–509. – doi: 10.1016/S0092-8674(00)80943-5.
44. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – V. 16, No 7. – P. 407–420. – doi: 10.1038/nri.2016.58.
45. Chavarria-Smith J., Vance R.E. The NLRP1 inflammasomes // *Immunol. Rev.* – 2015. – V. 265, No 1. – P. 22–34. – doi: 10.1111/imr.12283.
46. Rathinam V.A., Fitzgerald K.A. Inflammasome complexes: Emerging mechanisms and effector functions // *Cell.* – 2016. – V. 165, No 4. – P. 792–800. – doi: 10.1016/j.cell.2016.03.046.
47. Boyden E.D., Dietrich W.F. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin // *Nat. Genet.* – 2006. – V. 38, No 2. – P. 240–244. – doi: 10.1038/ng1724.
48. D'Ossualdo A., Weichenberger C.X., Wagner R.N., Godzik A., Wooley J., Reed J.C. CARD8 and NLRP1 undergo autoproteolytic processing through a ZU5-like domain // *PLoS ONE.* – 2011. – V. 6, No 11. – Art. e27396, P. 1–8. – doi: 10.1371/journal.pone.0027396.
49. Frew B.C., Joag V.R., Mogridge J. Proteolytic processing of Nlrp1b is required for inflammasome activity // *PLoS Pathog.* – 2012. – V. 8, No 4. – Art. e1002659, P. 1–11. – doi: 10.1371/journal.ppat.1002659.
50. Chavarria-Smith J., Vance R.E. Direct proteolytic cleavage of NLRP1B is necessary and sufficient for inflammasome activation by anthrax lethal factor // *PLoS Pathog.* – 2013. – V. 9, No 6. – Art. e1003452, P. 1–10. – doi: 10.1371/journal.ppat.1003452.
51. Hellmich K.A., Levinsohn J.L., Fattah R., Newman Z.L., Maier N., Sastalla I., Liu S., Leppla S.H., Moayeri M. Anthrax lethal factor cleaves mouse nlrp1b in both toxin-sensitive and toxin-resistant macrophages // *PLoS ONE.* – 2012. – V. 7, No 11. – Art. e49741, P. 1–5. – doi: 10.1371/journal.pone.0049741.
52. Levinsohn J.L., Newman Z.L., Hellmich K.A., Fattah R., Getz M.A., Liu S., Sastalla I., Leppla S.H., Moayeri M. Anthrax lethal factor cleavage of Nlrp1 is required for activation of the inflammasome // *PLoS Pathog.* – 2012. – V. 8, No 3. – Art. e1002638, P. 1–7. – doi: 10.1371/journal.ppat.1002638.

53. Sandstrom A., Mitchell P.S., Goers L., Mu E.W., Lesser C.F., Vance R.E. Functional degradation: A mechanism of NLRP1 inflammasome activation by diverse pathogen enzymes // *Science*. – 2019. – V. 364, No 6435. – Art. eaau1330, P. 1–11. – doi: 10.1126/science.aau1330.
54. Bauernfeind F.G., Horvath G., Stutz A., Alnemri E.S., MacDonald K., Speert D., Fernandes-Alnemri T., Wu J., Monks B.G., Fitzgerald K.A., Hornung V., Latz E. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression // *J. Immunol.* – 2009. – V. 183, No 2. – P. 787–791. – doi: 10.4049/jimmunol.0901363.
55. Shaw P.J., McDermott M.F., Kanneganti T.D. Inflammasomes and autoimmunity // *Trends Mol. Med.* – 2011. – V. 17, No 2. – P. 57–64. – doi: 10.1016/j.molmed.2010.11.001.
56. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome // *Nature*. – 2006. – V. 440, No 7081. – P. 237–241. – doi: 10.1038/nature04516.
57. Duewell P., Kono H., Rayner K.J., Sirois C.M., Vladimer G., Bauernfeind F.G., Abela G.S., Franchi L., Nunez G., Schnurr M., Espevik T., Lien E., Fitzgerald K.A., Rock K.L., Moore K.J., Wright S.D., Hornung V., Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals // *Nature*. – 2010. – V. 464, No 7293. – P. 1357–1361. – doi: 10.1038/nature08938.
58. Broderick L., De Nardo D., Franklin B.S., Hoffman H.M., Latz E. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes // *Annu. Rev. Pathol.* – 2015. – V. 10. – P. 395–424. – doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040431.
59. Jha S., Srivastava S.Y., Brickey W.J., Iocca H., Toews A., Morrison J.P., Chen V.S., Gris D., Matsushima G.K., Ting J.P. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18 // *J. Neurosci.* – 2010. – V. 30, No 47. – P. 15811–15820. – doi: 10.1523/JNEUROSCI.4088-10.2010.
60. Masters S.L., Dunne A., Subramanian S.L., Hull R.L., Tannahill G.M., Sharp F.A., Becker C., Franchi L., Yoshihara E., Chen Z., Mullooly N., Mielke L.A., Harris J., Coll R.C., Mills K.H., Mok K.H., Newsholme P., Nunez G., Yodoi J., Kahn S.E., Lavelle E.C., O'Neill L.A. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes // *Nat. Immunol.* – 2010. – V. 11, No 10. – P. 897–904. – doi: 10.1038/ni.1935.
61. Wen H., Gris D., Lei Y., Jha S., Zhang L., Huang M.T., Brickey W.J., Ting J.P. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling // *Nat. Immunol.* – 2011. – V. 12, No 5. – P. 408–415. – doi: 10.1038/ni.2022.
62. Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A., Delekate A., Schwartz S., Vieira-Saecker A., Griep A., Axt D., Remus A., Tzeng T.C., Gelpi E., Halle A., Korte M., Latz E., Golenbock D.T. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice // *Nature*. – 2013. – V. 493, No 7434. – P. 674–678. – doi: 10.1038/nature11729.
63. Lamkanfi M., Dixit V.M. Inflammasomes and their roles in health and disease // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2012. – V. 28. – P. 137–161. – doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745.
64. Halle A., Hornung V., Petzold G.C., Stewart C.R., Monks B.G., Reinheckel T., Fitzgerald K.A., Latz E., Moore K.J., Golenbock D.T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β // *Nat. Immunol.* – 2008. – V. 9, No 8. – P. 857–865. – doi: 10.1038/ni.1636.
65. Inouye B.M., Hughes F.M. Jr., Sexton S.J., Purves J.T. The emerging role of inflammasomes as central mediators in inflammatory bladder pathology // *Curr. Urol.* – 2018. – V. 11, No 2. – P. 57–72. – doi: 10.1159/000447196.

66. Broz P., Monack D.M. Molecular mechanisms of inflammasome activation during microbial infections // *Immunol. Rev.* – 2011. – V. 243, No 1. – P. 174–190. – doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01041.x.
67. Fernandes-Alnemri T., Kang S., Anderson C., Sagara J., Fitzgerald K.A., Alnemri E.S. Cutting edge: TLR signaling licenses IRAK1 for rapid activation of the NLRP3 inflammasome // *J. Immunol.* – 2013. – V. 191, No 8. – P. 3995–3999. – doi: 10.4049/jimmunol.1301681.
68. Juliana C., Fernandes-Alnemri T., Kang S., Farias A., Qin F., Alnemri E.S. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation // *J. Biol. Chem.* – 2012. – V. 287, No 43. – P. 36617–36622. – doi: 10.1074/jbc.M112.407130.
69. Muñoz-Planillo R., Kuffa P., Martínez-Colón G., Smith B.L., Rajendiran T.M., Nuñez G. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter // *Immunity.* – 2013. – V. 38, No 6. – P. 1142–1153. – doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.016.
70. Kahlenberg J.M., Lundberg K.C., Kertesz S.B., Qu Y., Dubyak G.R. Potentiation of caspase-1 activation by the P2X7 receptor is dependent on TLR signals and requires NF- κ B-driven protein synthesis // *J. Immunol.* – 2005. – V. 175, No 11. – P. 7611–7622. – doi: 10.4049/jimmunol.175.11.7611.
71. Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., Dal Susino M., Melchiorri L., Baricordi O.R., Di Virgilio F. Extracellular ATP triggers IL-1 beta release by activating the purinergic P2Z receptor of human macrophages // *J. Immunol.* – 1997. – V. 159, No 3. – P. 1451–1458.
72. Perregaux D., Gabel C.A. Interleukin-1 β maturation and release in response to ATP and nigericin. Evidence that potassium depletion mediated by these agents is a necessary and common feature of their activity // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269, No 21. – P. 15195–15203.
73. Ghonime M.G., Shamaa O.R., Das S., Eldomany R.A., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E.S., Gavrilin M.A., Wewers M.D. Inflammasome priming by lipopolysaccharide is dependent upon ERK signaling and proteasome function // *J. Immunol.* – 2014. – V. 192, No 8. – P. 3881–3888. – doi: 10.4049/jimmunol.1301974.
74. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H., Lieberman J. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores // *Nature.* – 2016. – V. 535, No 7610. – P. 153–158. – doi: 10.1038/nature18629.
75. Shi J., Zhao Y., Wang K., Shi X., Wang Y., Huang H., Zhuang Y., Cai T., Wang F., Shao F. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death // *Nature.* – 2015. – V. 526, No 7575. – P. 660–665. – doi: 10.1038/nature15514.
76. Man S.M., Hopkins L.J., Nugent E., Cox S., Gluck I.M., Tournalousis P., Wright J.A., Cicuta P., Monie T.P., Bryant C.E. Inflammasome activation causes dual recruitment of NLRC4 and NLRP3 to the same macromolecular complex // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2014. – V. 111, No 20. – P. 7403–7408. – doi: 10.1073/pnas.1402911111.
77. Chen G.Y., Liu M., Wang F., Bertin J., Nunez G. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis // *J. Immunol.* – 2011. – V. 186, No 12. – P. 7187–7194. doi: 10.4049/jimmunol.1100412.
78. Grenier J.M., Wang L., Manji G.A., Huang W.J., Al-Garawi A., Kelly R., Carlson A., Merriam S., Lora J.M., Briskin M., DiStefano P.S., Bertin J. Functional screening of five PYPAF family members identifies PYPAF5 as a novel regulator of NF- κ B and caspase-1 // *FEBS Lett.* – 2002. – V. 530, No 1–3. – P. 73–78. – doi: 10.1016/S0014-5793(02)03416-6.
79. Normand S., Delanoye-Crespin A., Bressenot A., Huot L., Grandjean T., Peyrin-Biroulet L., Lemoine Y., Hot D., Chamailard M. Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2011. – V. 108, No 23. – P. 9601–9606. – doi: 10.1073/pnas.1100981108.

80. Anand P.K., Malireddi R.K., Lukens J.R., Vogel P., Bertin J., Lamkanfi M., Kanneganti T.D. NLRP6 negatively regulates innate immunity and host defence against bacterial pathogens // *Nature*. – 2012. – V. 488, No 7411. – P. 389–393. – doi: 10.1038/nature11250.
81. Wlodarska M., Thaiss C.A., Nowarski R., Hena-Mejia J., Zhang J.P., Brown E.M., Frankel G., Levy M., Katz M.N., Philbrick W.M., Elinav E., Finlay B.B., Flavell R.A. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion // *Cell*. – 2014. – V. 156, No 5. – P. 1045–1059. – doi: 10.1016/j.cell.2014.01.026.
82. Levy M., Shapiro H., Thaiss C.A., Elinav E. NLRP6: A multifaceted innate immune sensor // *Trends Immunol.* – 2017. – V. 38, No 4. – P. 248–260. – doi: 10.1016/j.it.2017.01.001.
83. Wang P., Zhu S., Yang L., Cui S., Pan W., Jackson R., Zheng Y., Rongvaux A., Sun Q., Yang G., Gao S., Lin R., You F., Flavell R., Fikrig E. Nlrp6 regulates intestinal antiviral innate immunity // *Science*. – 2015. – V. 350, No 6262. – P. 826–830. – doi: 10.1126/science.aab3145.
84. Mamantopoulos M., Ronchi F., McCoy K.D., Wullaert A. Inflammasomes make the case for littermate-controlled experimental design in studying host-microbiota interactions // *Gut Microbes*. – 2018. – V. 9, No 4. – P. 374–381. – doi: 10.1080/19490976.2017.1421888.
85. Levy M., Thaiss C.A., Zeevi D., Dohnalova L., Zilberman-Schapira G., Mahdi J.A., David E., Savidor A., Korem T., Herzig Y., Pevsner-Fischer M., Shapiro H., Christ A., Harmelin A., Halpern Z., Latz E., Flavell R.A., Amit I., Segal E., Elinav E. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling // *Cell*. – 2015. – V. 163, No 6. – P. 1428–1443. – doi: 10.1016/j.cell.2015.10.048.
86. Birchenough G.M., Nystrom E.E., Johansson M.E., Hansson G.C. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion // *Science*. – 2016. – V. 352, No 6293. – P. 1535–1542. – doi: 10.1126/science.aaf7419.
87. Shen C., Lu A., Xie W.J., Ruan J., Negro R., Egelman E.H., Fu T.M., Wu H. Molecular mechanism for NLRP6 inflammasome assembly and activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2019. – V. 116, No 6. – P. 2052–2057. – doi: 10.1073/pnas.1817221116.
88. Lu A., Magupalli V.G., Ruan J., Yin Q., Atianand M.K., Vos M.R., Schroder G.F., Fitzgerald K.A., Wu H., Egelman E.H. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes // *Cell*. – 2014. – V. 156, No 6. – P. 1193–1206. – doi: 10.1016/j.cell.2014.02.008.
89. Lu A., Li Y., Schmidt F.I., Yin Q., Chen S., Fu T.M., Tong A.B., Ploegh H.L., Mao Y., Wu H. Molecular basis of caspase-1 polymerization and its inhibition by a new capping mechanism // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2016. – V. 23, No 5. – P. 416–425. – doi: 10.1038/nsmb.3199.
90. Poyet J.L., Srinivasula S.M., Tnani M., Razmara M., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E.S. Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1 // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276, No 30. – P. 28309–28313. – doi: 10.1074/jbc.C100250200.
91. Hornung V., Ablasser A., Charrel-Dennis M., Bauernfeind F., Horvath G., Caffrey D.R., Latz E., Fitzgerald K.A. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC // *Nature*. – 2009. – V. 458, No 7237. – P. 514–518. – doi: 10.1038/nature07725.
92. Zhao Y., Yang J., Shi J., Gong Y.N., Lu Q., Xu H., Liu L., Shao F. The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus // *Nature*. – 2011. – V. 477, No 7366. – P. 596–600. – doi: 10.1038/nature10510.
93. Broz P., Newton K., Lamkanfi M., Mariathasan S., Dixit V.M., Monack D.M. Redundant roles for inflammasome receptors NLRP3 and NLRC4 in host defense against *Salmonella* // *J. Exp. Med.* – 2010. – V. 207, No 8. – P. 1745–1755. – doi: 10.1084/jem.20100257.

94. Van Opdenbosch N., Gurung P., Walle L. V., Fossoul A., Kanneganti T.-D., Lamkanfi M. Activation of the NLRP1b inflammasome independently of ASC-mediated caspase-1 autoproteolysis and speck formation // *Nat. Commun.* – 2014. – V. 5. – Art. 3209. – doi: 10.1038/ncomms4209.
95. Lamkanfi M., Dixit V.M. Mechanisms and functions of inflammasomes // *Cell.* – 2014. – V. 157, No 5. – P. 1013–1022. – doi: 10.1016/j.cell.2014.04.007.
96. Lamkanfi M., Amer A., Kanneganti T.-D., Muñoz-Planillo R., Chen G., Vandenabeele P., Fortier A., Gros P., Núñez G. The Nod-like receptor family member Naip5/Birc1e restricts *Legionella pneumophila* growth independently of caspase-1 activation // *J. Immunol.* – 2007. – V. 178, No 12. – P. 8022–8027. – doi: 10.4049/jimmunol.178.12.8022.
97. von Moltke J., Trinidad N.J., Moayeri M., Kintzer A.F., Wang S.B., van Rooijen N., Brown C.R., Krantz B.A., Leppla S.H., Gronert K., Vance R.E. Rapid induction of inflammatory lipid mediators by the inflammasome in vivo // *Nature.* – 2012. – V. 490, No 7418. – P. 107–111. – doi: 10.1038/nature11351.
98. Li Y., Fu T.M., Lu A., Witt K., Ruan J., Shen C., Wu H. Cryo-EM structures of ASC and NLRC4 CARD filaments reveal a unified mechanism of nucleation and activation of caspase-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2018. – V. 115, No 43. – P. 10845–10852. – doi: 10.1073/pnas.1810524115.
99. Kummer J.A., Broekhuizen R., Everett H., Agostini L., Kuijk L., Martinon F., van Bruggen R., Tschopp J. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response // *J. Histochem. Cytochem.* – 2007. – V. 55, No 5. – P. 443–452. – doi: 10.1369/jhc.6A7101.2006.
100. Tran T.A.T., Grievink H.W., Lipinska K., Klufft C., Burggraaf J., Moerland M., Tasev D., Malone K.E. Whole blood assay as a model for *in vitro* evaluation of inflammasome activation and subsequent caspase-mediated interleukin-1 beta release // *PLoS ONE.* – 2019. – V. 14, No 4. – Art. e0214999, P. 1–16. – doi: 10.1371/journal.pone.0214999.
101. Kany S., Horstmann J.P., Sturm R., Mors K., Relja B. Reduced NLRP3 gene expression limits the IL-1 β cleavage via inflammasome in monocytes from severely injured trauma patients // *Mediators Inflammation.* – 2018. – V. 2018. – Art. 1752836, P. 1–8. – doi: 10.1155/2018/1752836.
102. Erlich Z., Shlomovitz I., Edry-Botzer L., Cohen H., Frank D., Wang H., Lew A.M., Lawlor K.E., Zhan Y., Vince J.E., Gerlic M. Macrophages, rather than DCs, are responsible for inflammasome activity in the GM-CSF BMDC model // *Nat. Immunol.* – 2019. – V. 20, No 4. – P. 397–406. – doi: 10.1038/s41590-019-0313-5.
103. Arend W.P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines // *Immunol. Rev.* – 2008. – V. 223. – P. 20–38. – doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.
104. Serti E., Werner J.M., Chattergoon M., Cox A.L., Lohmann V., Reherrmann B. Monocytes activate natural killer cells via inflammasome-induced interleukin 18 in response to hepatitis C virus replication // *Gastroenterology.* – 2014. – V. 147, No 1. – P. 209–220.e3. – doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.046.
105. Sadatomo A., Inoue Y., Ito H., Karasawa T., Kimura H., Watanabe S., Mizushima Y., Nakamura J., Kamata R., Kasahara T., Horie H., Sata N., Takahashi M. Interaction of neutrophils with macrophages promotes IL-1 β maturation and contributes to hepatic ischemia-reperfusion injury // *J. Immunol.* – 2017. – V. 199, No 9. – P. 3306–3315. – doi: 10.4049/jimmunol.1700717.
106. Yu X., Zhang H., Yu L., Liu M., Zuo Z., Han Q., Zhang J., Tian Z., Zhang C. Intestinal lamina propria CD4⁺ T cells promote bactericidal activity of macrophages via galectin-9 and Tim-3 Interaction during *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection // *Infect. Immun.* – 2018. – V. 86, No 8. – Art. e00769-17, P. 1–15. – doi: 10.1128/IAI.00769-17.

107. Lukens J.R., Barr M.J., Chaplin D.D., Chi H., Kanneganti T.D. Inflammasome-derived IL-1 β regulates the production of GM-CSF by CD4⁺ T cells and $\gamma\delta$ T cells // *J. Immunol.* – 2012. – V. 188, No 7. – P. 3107–3115. – doi: 10.4049/jimmunol.1103308.
108. Chen K.W., Monteleone M., Boucher D., Sollberger G., Ramnath D., Condon N.D., von Pein J.B., Broz P., Sweet M.J., Schroder K. Noncanonical inflammasome signaling elicits gasdermin D-dependent neutrophil extracellular traps // *Sci. Immunol.* – 2018. – V. 3, No 26. – Art. eaar6676, P. 1–11. – doi: 10.1126/sciimmunol.aar6676.
109. Senju H., Kumagai A., Nakamura Y., Yamaguchi H., Nakatomi K., Fukami S., Shirai-shi K., Harada Y., Nakamura M., Okamura H., Tanaka Y., Mukae H. Effect of IL-18 on the expansion and phenotype of human natural killer cells: Application to cancer immunotherapy // *Int. J. Biol. Sci.* – 2018. – V. 14, No 3. – P. 331–340. – doi: 10.7150/ijbs.22809.
110. Chow M.T., Sceneay J., Paget C., Wong C.S., Duret H., Tschopp J., Moller A., Smyth M.J. NLRP3 suppresses NK cell-mediated responses to carcinogen-induced tumors and metastases // *Cancer Res.* – 2012. – V. 72, No 22. – P. 5721–5732. – doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0509.
111. Lamkanfi M., Mueller J.L., Vitari A.C., Misaghi S., Fedorova A., Deshayes K., Lee W.P., Hoffman H.M., Dixit V.M. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome // *J. Cell Biol.* – 2009. – V. 187, No 1. – P. 61–70. – doi: 10.1083/jcb.200903124.
112. Linton S.D. Caspase inhibitors: A pharmaceutical industry perspective // *Curr. Top. Med Chem.* – 2005. – V. 5, No 16. – P. 1697–1717. – doi: 10.2174/156802605775009720.
113. Cornelis S., Kersse K., Festjens N., Lamkanfi M., Vandenabeele P. Inflammatory caspases: Targets for novel therapies // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – V. 13, No 4. – P. 367–385. – doi: 10.2174/138161207780163006.
114. Boxer M.B., Quinn A.M., Shen M., Jadhav A., Leister W., Simeonov A., Auld D.S., Thomas C.J. A highly potent and selective caspase 1 inhibitor that utilizes a key 3-cyanopropanoic acid moiety // *ChemMedChem.* – 2010. – V. 5, No 5. – P. 730–738. – doi: 10.1002/cmdc.200900531.
115. Wang W., Nguyen L.T., Burlak C., Chegini F., Guo F., Chataway T., Ju S., Fisher O.S., Miller D.W., Datta D., Wu F., Wu C.X., Landeru A., Wells J.A., Cookson M.R., Boxer M.B., Thomas C.J., Gai W.P., Ringe D., Petsko G.A., Hoang Q.Q. Caspase-1 causes truncation and aggregation of the Parkinson's disease-associated protein alpha-synuclein // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2016. – V. 113, No 34. – P. 9587–9592. – doi: 10.1073/pnas.1610099113.
116. Flores J., Noël A., Foveau B., Lynham J., Lecrux C., LeBlanc A.C. Caspase-1 inhibition alleviates cognitive impairment and neuropathology in an Alzheimer's disease mouse model // *Nat. Commun.* – 2018. – V. 9, No 1. – Art. 3916, P. 1–14. – doi: 10.1038/s41467-018-06449-x.
117. Zhang Y., Zheng Y. Effects and mechanisms of potent caspase-1 inhibitor VX765 treatment on collagen-induced arthritis in mice // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2016. – V. 34, No 1. – P. 111–118.
118. McKenzie B.A., Mamik M.K., Saito L.B., Boghazian R., Monaco M.C., Major E.O., Lu J.Q., Branton W.G., Power C. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2018. – V. 115, No 26. – P. E6065–E6074. – doi: 10.1073/pnas.1722041115.
119. Yang X.M., Downey J.M., Cohen M.V., Housley N.A., Alvarez D.F., Audia J.P. The highly selective caspase-1 inhibitor VX-765 provides additive protection against myocardial infarction in rat hearts when combined with a platelet inhibitor // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* – 2017. – V. 22, No 6. – P. 574–578. – doi: 10.1177/1074248417702890.
120. Do Carmo H., Arjun S., Petrucci O., Yellon D.M., Davidson S.M. The caspase 1 inhibitor VX-765 protects the isolated rat heart via the RISK pathway // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2018. – V. 32, No 2. – P. 165–168. – doi: 10.1007/s10557-018-6781-2.

121. Audia J.P., Yang X.-M., Crockett E.S., Housley N., Haq E.U., O'Donnell K., Cohen M.V., Downey J.M., Alvarez D.F. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function // *Basic Res. Cardiol.* – 2018. – V. 113, No 5. – Art. 32, P. 1–15. – doi: 10.1007/s00395-018-0692-z.
122. Li Q., Dai Z., Cao Y., Wang Y. Caspase-1 inhibition mediates neuroprotection in experimental stroke by polarizing M2 microglia/macrophage and suppressing NF- κ B activation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2019. – V. 513, No 2. – P. 479–485. – doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.202.
123. Coll R.C., Robertson A.A., Chae J.J., Higgins S.C., Muñoz-Planillo R., Inserra M.C., Vetter I., Dungan L.S., Monks B.G., Stutz A., Croker D.E., Butler M.S., Haneklaus M., Sutton C.E., Núñez G., Latz E., Kastner D.L., Mills K.H., Masters S.L., Schroder K., Cooper M.A., O'Neill L.A. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases // *Nat. Med.* – 2015. – V. 21, No 3. – P. 248–255. – doi: 10.1038/nm.3806.
124. Youm Y.-H., Nguyen K.Y., Grant R.W., Goldberg E.L., Bodogai M., Kim D., D'Agostino D., Planavsky N., Lupfer C., Kanneganti T.D., Kang S., Horvath T.L., Fahmy T.M., Crawford P.A., Biragyn A., Alnemri E., Dixit E. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease // *Nat. Med.* – 2015. – V. 21, No 3. – P. 263–269. – doi: 10.1038/nm.3804.
125. Perregaux D.G., McNiff P., Laliberte R., Hawryluk N., Peurano H., Stam E., Egger J., Griffiths R., Dombroski M.A., Gabel C.A. Identification and characterization of a novel class of interleukin-1 post-translational processing inhibitors // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – V. 299, No 1. – P. 187–197.
126. Chen S., Yao L., Huang P., He Q., Guan H., Luo Y., Zou Z., Wei S., Peng G., Yan J., Chen R., Zhang Q., Tao A. Blockade of the NLRP3/caspase-1 axis ameliorates airway neutrophilic inflammation in a toluene diisocyanate-induced murine asthma model // *Toxicol. Sci.* – 2019. – V. 170, No 2. – P. 462–475. – doi: 10.1093/toxsci/kfz099.
127. Qu J., Yuan Z., Wang G., Wang X., Li K. The selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 alleviates cholestatic liver injury and fibrosis in mice // *Int. Immunopharmacol.* – 2019. – V. 70. – P. 147–155. – doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.016.
128. Ward R., Li W., Abdul Y., Jackson L., Dong G., Jamil S., Filosa J., Fagan S.C., Ergul A. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia // *Pharmacol. Res.* – 2019. – V. 142 – P. 237–250. – doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.035.
129. Zhang Y., Lv X., Hu Z., Ye X., Zheng X., Ding Y., Xie P., Liu Q. Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction // *Cell Death Dis.* – 2017. – V. 8, No 7. – Art. e2941, P. 1–9. – doi: 10.1038/cddis.2017.308.
130. Zhai Y., Meng X., Ye T., Xie W., Sun G., Sun X. Inhibiting the NLRP3 inflammasome activation with MCC950 ameliorates diabetic encephalopathy in db/db mice // *Molecules.* – 2018. – V. 23, No 3. – Art. 522, P. 1–14. – doi: 10.3390/molecules23030522.
131. Dempsey C., Araiz A.R., Bryson K.J., Finucane O., Larkin C., Mills E.L., Robertson A.A.B., Cooper M.A., O'Neill L.A.J., Lynch M.A. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- β and cognitive function in APP/PS1 mice // *Brain. Behav. Immun.* – 2017. – V. 61. – P. 306–316. – doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.014.
132. van der Heijden T., Kritikou E., Venema W., van Duijn J., van Santbrink P.J., Slütter B., Foks A.C., Bot I., Kuiper J. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice—brief report // *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* – 2017. – V. 37, No 8. – P. 1457–1461. – doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309575.

133. Netea M.G., Joosten L.A. Inflammasome inhibition: Putting out the fire // *Cell Metab.* – 2015. – V. 21, No 4. – P. 513–514. – doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.012.
134. Shang S., Wang L., Zhang Y., Lu H., Lu X. The beta-hydroxybutyrate suppresses the migration of glioma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2018. – V. 38, No 8. – P. 1479–1489. – doi: 10.1007/s10571-018-0617-2.
135. Trotta M.C., Maisto R., Guida F., Boccella S., Luongo L., Balta C., D'Amico G., Herрман H., Hermenean A., Bucolo C., D'Amico M. The activation of retinal HCA2 receptors by systemic beta-hydroxybutyrate inhibits diabetic retinal damage through reduction of endoplasmic reticulum stress and the NLRP3 inflammasome // *PLoS ONE.* – 2019. – V. 14, No 1. – Art. e0211005, P. 1–16. – doi: 10.1371/journal.pone.0211005.
136. Chakraborty S., Galla S., Cheng X., Yeo J.Y., Mell B., Singh V., Yeoh B., Saha P., Mathew A.V., Vijay-Kumar M., Joe B. Salt-responsive metabolite, β -hydroxybutyrate, attenuates hypertension // *Cell Rep.* – 2018. – V. 25, No 3. – P. 677–689.e4. – doi: 10.1016/j.celrep.2018.09.058.
137. He H., Jiang H., Chen Y., Ye J., Wang A., Wang C., Liu Q., Liang G., Deng X., Jiang W., Zhou R. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity // *Nat. Commun.* – 2018. – V. 9, No 1. – Art. 2550, P. 1–12. – doi: 10.1038/s41467-018-04947-6.
138. Bartel D.P. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions // *Cell.* – 2009. – V. 136, No 2. – P. 215–233. – doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
139. Chen S., Sun B. Negative regulation of NLRP3 inflammasome signaling // *Protein Cell.* – 2013. – V. 4, No 4. – P. 251–258. – doi: 10.1007/s13238-013-2128-8.
140. Bauernfeind F., Rieger A., Schildberg F.A., Knolle P.A., Schmid-Burgk J.L., Hornung V. NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223 // *J. Immunol.* – 2012. – V. 189, No 8. – P. 4175–4181. – doi: 10.4049/jimmunol.1201516.
141. Haneklaus M., Gerlic M., Kurowska-Stolarska M., Rainey A.A., Pich D., McInnes I.B., Hammerschmidt W., O'Neill L.A., Masters S.L. Cutting edge: miR-223 and EBV miR-BART15 regulate the NLRP3 inflammasome and IL-1 β production // *J. Immunol.* – 2012. – V. 189, No 8. – P. 3795–3799. – doi: 10.4049/jimmunol.1200312.
142. Tezcan G., Martynova E.V., Gilazieva Z.E., McIntyre A., Rizvanov A.A., Khaiboullina S.F. MicroRNA post-transcriptional regulation of the NLRP3 inflammasome in immunopathologies // *Front. Pharmacol.* – 2019. – V. 10. – Art. 451, P. 1–22. – doi: 10.3389/fphar.2019.00451.

Поступила в редакцию
10.10.2019

Гаранина Екатерина Евгеньевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии» ИФМиБ

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: kathryn.cherenkova@gmail.com

Мартынова Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии» ИФМиБ

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: ignietferro.venivedivici@gmail.com

Иванов Константин Яковлевич, аспирант кафедры биохимии и биотехнологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: kos.ivanoff2010@yandex.ru

Ризванов Альберт Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник Института фундаментальной медицины и биологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: rizvanov@gmail.com

Хайбуллина Светлана Францевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник OpenLab «Генные и клеточные технологии» ИФМиБ

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: sv.khaiboullina@gmail.com

ISSN 2542-064X (Print)
ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2020, vol. 162, no. 1, pp. 80–111

doi: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111

Inflammasomes: Role in Disease Pathogenesis and Therapeutic Potential

E.E. Garanina^{*}, *E.V. Martynova*^{**}, *K.Y. Ivanov*^{***},
A.A. Rizvanov^{****}, *S.F. Khaiboullina*^{*****}

Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

E-mail: ^{*}kathryn.cherenkova@gmail.com, ^{**}ignietferro.venivedivici@gmail.com,
^{***}kos.ivanoff2010@yandex.ru, ^{****}rizvanov@gmail.com, ^{*****}sv.khaiboullina@gmail.com

Received October 10, 2019

Abstract

The structure of inflammasomes, history of their discovery, and their potential use as therapeutic targets were discussed. Inflammasomes represent cytosolic polyprotein complexes that are formed in response to various external and internal stimuli, including viral and bacterial infections. The main products of inflammasomes are pro-inflammatory cytokines: interleukin-1-beta (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18). Both cytokines are formed through proteolytic cleavage by active caspase-1. Caspase-1 activation leads to a special form of cell death called pyroptosis. Depending on external stimuli (bacterial, viral infections, cell damage, changes in ion concentration), various types of inflammasomes are activated. The possibilities of using caspase-1 inhibitors and other drugs in medicine were described.

Keywords: inflammasomes, caspase-1, cryopyrin, NOD receptors, inflammation, cytokines, pyroptosis

Acknowledgments. The study was supported by the grant of the President of the Russian Federation (project no. MK-2393.2019.4) and performed according to the Russian Government Program of Competitive Growth of Kazan Federal University. A.A. Rizvanov's research was funded by the state assignment no. 0671-2020-0058 of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Figure Captions

Fig. 1. Schematic structure of the inflammasome. A – NLRP1 inflammasome is activated in response to the lethal toxin B. anthracis and muramyl dipeptide (MDP). B – NLRP3 inflammasome is activated upon ingestion of viral RNA, as well as various danger signals, C – the mechanism of NLRP6 inflammasome activation is poorly understood.

Fig. 2. Schematic structure of the inflammasome: A – NLRC4 inflammasome is activated upon detection of gram-negative bacteria; B – AIM-2 inflammasome is activated upon detection of double-stranded DNA.

Fig. 3. Scheme of canonical (A) and non-canonical (B) signaling pathways of the inflammasomes: A – canonical activation of inflammasomes (canonical signaling pathways). (i) Lipopolysaccharide (LPS) is recognized by TLR4, (ii) activating the NF- κ B signaling pathway, (iii) resulting in an increase in the transcription level of inactive pro-IL-1 β , pro-IL-18, and pro-caspase-11 precursors (iv). A secondary inflammatory signal (eg, PAMP or DAMP) triggers the formation of an inflammasoma (vi). Hydrolysis and activation of pro-caspase-1, pro-IL-1 β , and pro-IL-18 occurs, (vii) with further secretion of IL-1 β and IL-18 from the cell; B – non-canonical activation by inflammasome. (i) With an excessive content of free LPS or in vacuoles, LPS is able to penetrate into the intracellular space independently of TLR4. (ii) Guanilate-binding proteins (GBPs) ensure vacuole lysis, thereby helping LPS to enter the cytosol of the cell. (iii) Pro-caspase-11 detects cytosolic LPS (iv), initiating inflammasome assembly and pyroptosis (v). (vi) Assembly of the NLRP3-inflammasome also results in the secretion of IL-1 β and IL-18, characteristic of the canonical signaling pathway.

References

1. Basset C., Holton J., O'Mahony R., Roitt I. Innate immunity and pathogen-host interaction. *Vaccine*, 2003, vol. 21, suppl. 2, pp. S12–S23. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00195-6.
2. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Innate immunity: Impact on the adaptive immune response. *Curr. Opin. Immunol.*, 1997, vol. 9, no. 1, pp. 4–9. doi: 10.1016/s0952-7915(97)80152-5.
3. Medzhitov R., Janeway C.A. Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*, 2002, vol. 296, no. 5566, pp. 298–300. doi: 10.1126/science.1068883.
4. Janeway C.A. Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol. Today*, 1992, vol. 13, no. 1, pp. 11–16. doi: 10.1016/0167-5699(92)90198-G.
5. Janeway C.A. Jr. How the immune system works to protect the host from infection: A personal view. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, vol. 98, no. 13, pp. 7461–7468. doi: 10.1073/pnas.131202998.
6. Matzinger P. The danger model: A renewed sense of self. *Science*, 2002, vol. 296, no. 5566, pp. 301–305. doi: 10.1126/science.1071059.
7. Seong S.Y., Matzinger P. Hydrophobicity: An ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 2004, vol. 4, no. 6, pp. 469–478. doi: 10.1038/nri1372.
8. Kawa T., Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ.*, 2006, vol. 13, no. 5, pp. 816–825. doi: 10.1038/sj.cdd.4401850.
9. Evavold C.L., Kagan J.C. How inflammasomes inform adaptive immunity. *J. Mol. Biol.*, 2018, vol. 430, no. 2, pp. 217–237. doi: 10.1016/j.jmb.2017.09.019.
10. Miceli-Richard C., Lesage S., Rybojad M., Prieur A.M., Manouvrier-Hanu S., Hafner R., Chamailard M., Zouali H., Thomas G., Hugot J.P. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat. Genet.*, 2001, vol. 29, no. 1, pp. 19–20. doi: 10.1038/ng720.
11. Murillo L., Crusius J.B., van Bodegraven A.A., Alizadeh B.Z., Pena A.S. CARD15 gene and the classification of Crohn's disease. *Immunogenetics*, 2002, vol. 54, no. 1, pp. 59–61. doi: 10.1007/s00251-002-0440-1.
12. Ogura Y., Bonen D.K., Inohara N., Nicolae D.L., Chen F.F., Ramos R., Britton H., Moran T., Karaliuskas R., Duerr R.H., Achkar J.P., Brant S.R., Bayless T.M., Kirschner B.S., Hanauer S.B., Nunez G., Cho J.H. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 2001, vol. 411, no. 6837, pp. 603–606. doi: 10.1038/35079114.
13. Månsson Kvarnhammar A., Tengroth L., Adner M., Cardell L.O. Innate immune receptors in human airway smooth muscle cells: activation by TLR1/2, TLR3, TLR4, TLR7 and NOD1 agonists. *PLoS ONE*, 2013, vol. 8, no. 7, art. e68701, pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0068701.
14. Martinon F., Tschopp J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol.*, 2005, vol. 26, no. 8, pp. 447–454. doi: 10.1016/j.it.2005.06.004.
15. Seth R.B., Sun L., Chen Z.J. Antiviral innate immunity pathways. *Cell Res.*, 2006, vol. 16, no. 2, pp. 141–147. doi: 10.1038/sj.cr.7310019.
16. O'Neill L.A.J. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2003, vol. 3, no. 4, pp. 396–403. doi: 10.1016/s1471-4892(03)00080-8.

17. Heymann M.C., Rabe S., Russ S., Kapplusch F., Schulze F., Stein R., Winkler S., Hedrich C.M., Rosen-Wolff A., Hofmann S.R. Fluorescent tags influence the enzymatic activity and subcellular localization of procaspase-1. *Clin. Immunol.*, 2015, vol. 160, no. 2, pp. 172–179. doi: 10.1016/j.clim.2015.05.011.
18. Luksch H., Winkler S., Heymann M.C., Schulze F., Hofmann S.R., Roesler J., Rosen-Wolff A. Current knowledge on procaspase-1 variants with reduced or abrogated enzymatic activity in autoinflammatory disease. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2015, vol. 17, no. 7, art. 45, pp. 1–7. doi: 10.1007/s11926-015-0520-5.
19. Winkler S., Rosen-Wolff A. Caspase-1: An integral regulator of innate immunity. *Semin. Immunopathol.*, 2015, vol. 37, no. 4, pp. 419–427. doi: 10.1007/s00281-015-0494-4.
20. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol. Cell*, 2002, vol. 10, no. 2, pp. 417–426. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3.
21. Zou H., Li Y., Liu X., Wang X. An APAF-1-cytochrome *c* multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, no. 17, pp. 11549–11556. doi: 10.1074/jbc.274.17.11549.
22. Qi H., Jiang Y., Yin Z., Jiang K., Li L., Shuai J. Optimal pathways for the assembly of the Apaf-1-cytochrome *c* complex into apoptosome. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2018, vol. 20, no. 3, pp. 1964–1973. doi: 10.1039/c7cp06726g.
23. Wu Ch.-Ch., Lee S., Malladi S., Chen M.D., Mastrandrea N.J., Zhang Z., Bratton S.B. The Apaf-1 apoptosome induces formation of caspase-9 homo- and heterodimers with distinct activities. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, art. 13565, pp. 1–14. doi: 10.1038/ncomms13565.
24. Faustin B., Lartigue L., Bruet J.M., Luciano F., Sergienko E., Bailly-Maitre B., Volkmann N., Hanein D., Rouiller I., Reed J.C. Reconstituted NALP1 inflammasome reveals two-step mechanism of caspase-1 activation. *Mol. Cell*, 2007, vol. 25, no. 5, pp. 713–724. doi: 10.1016/j.molcel.2007.01.032.
25. Shenoy A.R., Wellington D.A., Kumar P., Kassa H., Booth C.J., Cresswell P., MacMicking J.D. GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals. *Science*, 2012, vol. 336, no. 6080, pp. 481–485. doi: 10.1126/science.1217141.
26. Elinav E., Strowig T., Kau A.L., Henao-Mejia J., Thaiss C.A., Booth C.J., Peaper D.R., Bertin J., Eisenbarth S.C., Gordon J.I., Flavell R.A. NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 2011, vol. 145, no. 5, pp. 745–757. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.022.
27. Ting J.P., Lovering R.C., Alnemri E.S., Bertin J., Boss J.M., Davis B.K., Flavell R.A., Girardin S.E., Godzik A., Harton J.A., Hoffman H.M., Hugot J.P., Inohara N., Mackenzie A., Maltais L.J., Nunez G., Ogura Y., Otten L.A., Philpott D., Reed J.C., Reith W., Schreiber S., Steimle V., Ward P.A. The NLR gene family: A standard nomenclature. *Immunity*, 2008, vol. 28, no. 3, pp. 285–287. doi: 10.1016/j.immuni.2008.02.005.
28. Schattgen S.A., Fitzgerald K.A. The PYHIN protein family as mediators of host defenses. *Immunol. Rev.*, 2011, vol. 243, no. 1, pp. 109–118. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01053.x.
29. Ireton R.C., Gale M. Jr. RIG-I like receptors in antiviral immunity and therapeutic applications. *Viruses*, 2011, vol. 3, no. 6, pp. 906–919. doi: 10.3390/v3060906.
30. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*, 2010, vol. 140, no. 6, pp. 821–832. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
31. Xu H., Yang J., Gao W., Li L., Li P., Zhang L., Gong Y.N., Peng X., Xi J.J., Chen S., Wang F., Shao F. Innate immune sensing of bacterial modifications of Rho GTPases by the Pylrin inflammasome. *Nature*, 2014, vol. 513, no. 7517, pp. 237–241. doi: 10.1038/nature13449.
32. Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D., Kostura M.J., Miller D.K., Molineaux S.M., Weidner J.R., Aunins J., Elliston K.O., Ayala J.M., Casano F.J., Chin J., Ding G.J.-F., Egger L.A., Gaffney E.P., Limjuco G., Palyha O.C., Raju S.M., Rolando A.M., Salley J.P., Yamin T.-T., Lee T.D., Shively J.E., MacCross M., Mumford R.A., Schmidt J.A., Tocci M.J. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 β processing in monocytes. *Nature*, 1992, vol. 356, no. 6372, pp. 768–774. doi: 10.1038/356768a0.
33. Gu Y., Kuida K., Tsutsui H., Ku G., Hsiao K., Fleming M.A., Hayashi N., Higashino K., Okamura H., Nakanishi K., Kurimoto M., Tanimoto T., Flavell R.A., Sato V., Harding M.W., Livingston D.J.,

- Su M.S. Activation of interferon-gamma inducing factor mediated by interleukin-1 β converting enzyme. *Science*, 1997, vol. 275, no. 5297, pp. 206–209. doi: 10.1126/science.275.5297.206.
34. Ghayur T., Banerjee S., Hugunin M., Butler D., Herzog L., Carter A., Quintal L., Sekut L., Talanian R., Paskind M., Wong W., Kamen R., Tracey D., Allen H. Caspase-1 processes IFN- γ -inducing factor and regulates LPS-induced IFN- γ production. *Nature*, 1997, vol. 386, no. 6625, pp. 619–623. doi: 10.1038/386619a0.
 35. Fink S.L., Cookson B.T. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: Mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 4, pp. 1907–1916. doi: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005.
 36. Kayagaki N., Stowe I.B., Lee B.L., O'Rourke K., Anderson K., Warming S., Cuellar T., Haley B., Roose-Girma M., Phung Q.T., Liu P.S., Lill J.R., Li H., Wu J., Kummerfeld S., Zhang J., Lee W.P., Snipas S.J., Salvesen G.S., Morris L.X., Fitzgerald L., Zhang Y., Bertram E.M., Goodnow C.C., Dixit V.M. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*, 2015, vol. 526, no. 7575, pp. 666–671. doi: 10.1038/nature15541.
 37. Vezzani A., Maroso M., Balosso S., Sanchez M.A., Bartfai T. IL-1 receptor/Toll-like receptor signaling in infection, inflammation, stress and neurodegeneration couples hyperexcitability and seizures. *Brain, Behav., Immun.*, 2011, vol. 25, no. 7, pp. 1281–1289. doi: 10.1016/j.bbi.2011.03.018.
 38. Bertin J., Nir W.J., Fischer C.M., Tayber O.V., Errada P.R., Grant J.R., Keilty J.J., Gosselin M.L., Robison K.E., Wong G.H., Glucksmann M.A., DiStefano P.S. Human CARD4 protein is a novel CED-4/Apaf-1 cell death family member that activates NF-kappaB. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, no. 19, pp. 12955–12958. doi: 10.1074/jbc.274.19.12955.
 39. Inohara N., Koseki T., del Peso L., Hu Y., Yee C., Chen S., Carrio R., Merino J., Liu D., Ni J., Nunez G. Nod1, an Apaf-1-like activator of caspase-9 and nuclear factor- κ B. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, no. 21, pp. 14560–14567. doi: 10.1074/jbc.274.21.14560.
 40. Man S.M., Kanneganti T.D. Converging roles of caspases in inflammasome activation, cell death and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 7–21. doi: 10.1038/nri.2015.7.
 41. Sharma D., Kanneganti T.D. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J. Cell Biol.*, 2016, vol. 213, no. 6, pp. 617–629. doi: 10.1083/jcb.201602089.
 42. Vigano E., Diamond C.E., Spreafico R., Balachander A., Sobota R.M., Mortellaro A. Human caspase-4 and caspase-5 regulate the one-step non-canonical inflammasome activation in monocytes. *Nat. Commun.*, 2015, vol. 6, art. 8761, pp. 1–13. doi: 10.1038/ncomms9761.
 43. Wang S., Miura M., Jung Y.K., Zhu H., Li E., Yuan J. Murine caspase-11, an ICE-interacting protease, is essential for the activation of ICE. *Cell*, 1998, vol. 92, no. 4, pp. 501–509. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80943-5.
 44. Broz P., Dixit V.M. Inflammasomes: mechanism of assembly, regulation and signalling. *Nat. Rev. Immunol.*, 2016, vol. 16, no. 7, pp. 407–420. doi: 10.1038/nri.2016.58.
 45. Chavarria-Smith J., Vance R.E. The NLRP1 inflammasomes. *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 265, no. 1, pp. 22–34. doi: 10.1111/imr.12283.
 46. Rathinam V.A., Fitzgerald K.A. Inflammasome complexes: Emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, 2016, vol. 165, no. 4, pp. 792–800. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.046.
 47. Boyden E.D., Dietrich W.F. Nalp1b controls mouse macrophage susceptibility to anthrax lethal toxin. *Nat. Genet.*, 2006, vol. 38, no. 2, pp. 240–244. doi: 10.1038/ng1724.
 48. D'Osualdo A., Weichenberger C.X., Wagner R.N., Godzik A., Wooley J., Reed J.C. CARD8 and NLRP1 undergo autoproteolytic processing through a ZU5-like domain. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6, no. 11, art. e27396, pp. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0027396.
 49. Frew B.C., Joag V.R., Mogridge J. Proteolytic processing of Nlrp1b is required for inflammasome activity. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 4, art. e1002659, pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.ppat.1002659.
 50. Chavarria-Smith J., Vance R.E. Direct proteolytic cleavage of NLRP1B is necessary and sufficient for inflammasome activation by anthrax lethal factor. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 6, art. e1003452, pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.ppat.1003452.
 51. Hellmich K.A., Levinsohn J.L., Fattah R., Newman Z.L., Maier N., Sastalla I., Liu S., Leppla S.H., Moayeri M. Anthrax lethal factor cleaves mouse nlrp1b in both toxin-sensitive and toxin-resistant macrophages. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7, no. 11, art. e49741, pp. 1–5. doi: 10.1371/journal.pone.0049741.

52. Levinsohn J.L., Newman Z.L., Hellmich K.A., Fattah R., Getz M.A., Liu S., Sastalla I., Leppla S.H., Moayeri M. Anthrax lethal factor cleavage of Nlrp1 is required for activation of the inflammasome. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 3, art. e1002638, pp. 1–7. doi: 10.1371/journal.ppat.1002638.
53. Sandstrom A., Mitchell P.S., Goers L., Mu E.W., Lesser C.F., Vance R.E. Functional degradation: A mechanism of NLRP1 inflammasome activation by diverse pathogen enzymes. *Science*, 2019, vol. 364, no. 6435, art. eaau1330, pp. 1–11. doi: 10.1126/science.aau1330.
54. Bauernfeind F.G., Horvath G., Stutz A., Alnemri E.S., MacDonald K., Speert D., Fernandes-Alnemri T., Wu J., Monks B.G., Fitzgerald K.A., Hornung V., Latz E. Cutting edge: NF- κ B activating pattern recognition and cytokine receptors license NLRP3 inflammasome activation by regulating NLRP3 expression. *J. Immunol.*, 2009, vol. 183, no. 2, pp. 787–791. doi: 10.4049/jimmunol.0901363.
55. Shaw P.J., McDermott M.F., Kanneganti T.D. Inflammasomes and autoimmunity. *Trends Mol. Med.*, 2011, vol. 17, no. 2, pp. 57–64. doi: 10.1016/j.molmed.2010.11.001.
56. Martinon F., Petrilli V., Mayor A., Tardivel A., Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006, vol. 440, no. 7081, pp. 237–241. doi: 10.1038/nature04516.
57. Duewell P., Kono H., Rayner K.J., Sirois C.M., Vladimer G., Bauernfeind F.G., Abela G.S., Franchi L., Nunez G., Schnurr M., Espevik T., Lien E., Fitzgerald K.A., Rock K.L., Moore K.J., Wright S.D., Hornung V., Latz E. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 2010, vol. 464, no. 7293, pp. 1357–1361. doi: 10.1038/nature08938.
58. Broderick L., De Nardo D., Franklin B.S., Hoffman H.M., Latz E. The inflammasomes and autoinflammatory syndromes. *Annu. Rev. Pathol.*, 2015, vol. 10, pp. 395–424. doi: 10.1146/annurev-pathol-012414-040431.
59. Jha S., Srivastava S.Y., Brickey W.J., Iocca H., Toews A., Morrison J.P., Chen V.S., Gris D., Matsushima G.K., Ting J.P. The inflammasome sensor, NLRP3, regulates CNS inflammation and demyelination via caspase-1 and interleukin-18. *J. Neurosci.*, 2010, vol. 30, no. 47, pp. 15811–15820. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4088-10.2010.
60. Masters S.L., Dunne A., Subramanian S.L., Hull R.L., Tannahill G.M., Sharp F.A., Becker C., Franchi L., Yoshihara E., Chen Z., Mullooly N., Mielke L.A., Harris J., Coll R.C., Mills K.H., Mok K.H., Newsholme P., Nunez G., Yodoi J., Kahn S.E., Lavelle E.C., O'Neill L.A. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. *Nat. Immunol.*, 2010, vol. 11, no. 10, pp. 897–904. doi: 10.1038/ni.1935.
61. Wen H., Gris D., Lei Y., Jha S., Zhang L., Huang M.T., Brickey W.J., Ting J.P. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, no. 5, pp. 408–415. doi: 10.1038/ni.2022.
62. Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A., Delekate A., Schwartz S., Vieira-Saecker A., Griep A., Axt D., Remus A., Tzeng T.C., Gelpi E., Halle A., Korte M., Latz E., Golenbock D.T. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, 2013, vol. 493, no. 7434, pp. 674–678. doi: 10.1038/nature11729.
63. Lamkanfi M., Dixit V.M. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2012, vol. 28, pp. 137–161. doi: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745.
64. Halle A., Hornung V., Petzold G.C., Stewart C.R., Monks B.G., Reinheckel T., Fitzgerald K.A., Latz E., Moore K.J., Golenbock D.T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 8, pp. 857–865. doi: 10.1038/ni.1636.
65. Inouye B.M., Hughes F.M. Jr., Sexton S.J., Purves J.T. The emerging role of inflammasomes as central mediators in inflammatory bladder pathology. *Curr. Urol.*, 2018, vol. 11, no. 2, pp. 57–72. doi: 10.1159/000447196.
66. Broz P., Monack D.M. Molecular mechanisms of inflammasome activation during microbial infections. *Immunol. Rev.*, 2011, vol. 243, no. 1, pp. 174–190. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01041.x.
67. Fernandes-Alnemri T., Kang S., Anderson C., Sagara J., Fitzgerald K.A., Alnemri E.S. Cutting edge: TLR signaling licenses IRAK1 for rapid activation of the NLRP3 inflammasome. *J. Immunol.*, 2013, vol. 191, no. 8, pp. 3995–3999. doi: 10.4049/jimmunol.1301681.
68. Juliana C., Fernandes-Alnemri T., Kang S., Farias A., Qin F., Alnemri E.S. Non-transcriptional priming and deubiquitination regulate NLRP3 inflammasome activation. *J. Biol. Chem.*, 2012, vol. 287, no. 43, pp. 36617–36622. doi: 10.1074/jbc.M112.407130.

69. Muñoz-Planillo R., Kuffa P., Martínez-Colón G., Smith B.L., Rajendiran T.M., Nuñez G. K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*, 2013, vol. 38, no. 6, pp. 1142–1153. doi: 10.1016/j.immuni.2013.05.016.
70. Kahlenberg J.M., Lundberg K.C., Kertesz S.B., Qu Y., Dubyak G.R. Potentiation of caspase-1 activation by the P2X7 receptor is dependent on TLR signals and requires NF- κ B-driven protein synthesis. *J. Immunol.*, 2005, vol. 175, no. 11, pp. 7611–7622. doi: 10.4049/jimmunol.175.11.7611.
71. Ferrari D., Chiozzi P., Falzoni S., Dal Susino M., Melchiorri L., Baricordi O.R., Di Virgilio F. Extracellular ATP triggers IL-1 beta release by activating the purinergic P2Z receptor of human macrophages. *J. Immunol.*, 1997, vol. 159, no. 3, pp. 1451–1458.
72. Perregaux D., Gabel C.A. Interleukin-1 β maturation and release in response to ATP and nigericin. Evidence that potassium depletion mediated by these agents is a necessary and common feature of their activity. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, no. 21, pp. 15195–15203.
73. Ghonime M.G., Shamaa O.R., Das S., Eldomany R.A., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E.S., Gavrillin M.A., Wewers M.D. Inflammasome priming by lipopolysaccharide is dependent upon ERK signaling and proteasome function. *J. Immunol.*, 2014, vol. 192, no. 8, pp. 3881–3888. doi: 10.4049/jimmunol.1301974.
74. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H., Lieberman J. Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, 2016, vol. 535, no. 7610, pp. 153–158. doi: 10.1038/nature18629.
75. Shi J., Zhao Y., Wang K., Shi X., Wang Y., Huang H., Zhuang Y., Cai T., Wang F., Shao F. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 2015, vol. 526, no. 7575, pp. 660–665. doi: 10.1038/nature15514.
76. Man S.M., Hopkins L.J., Nugent E., Cox S., Gluck I.M., Tourlomousis P., Wright J.A., Cicuta P., Monie T.P., Bryant C.E. Inflammasome activation causes dual recruitment of NLRP3 and NLRP6 to the same macromolecular complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2014, vol. 111, no. 20, pp. 7403–7408. doi: 10.1073/pnas.1402911111.
77. Chen G.Y., Liu M., Wang F., Bertin J., Nunez G. A functional role for Nlrp6 in intestinal inflammation and tumorigenesis. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 12, pp. 7187–7194. doi: 10.4049/jimmunol.1100412.
78. Grenier J.M., Wang L., Manji G.A., Huang W.J., Al-Garawi A., Kelly R., Carlson A., Merriam S., Lora J.M., Briskin M., DiStefano P.S., Bertin J. Functional screening of five PYPAF family members identifies PYPAF5 as a novel regulator of NF- κ B and caspase-1. *FEBS Lett.*, 2002, vol. 530, nos. 1–3, pp. 73–78. doi: 10.1016/S0014-5793(02)03416-6.
79. Normand S., Delanoye-Crespin A., Bressenot A., Huot L., Grandjean T., Peyrin-Biroulet L., Lemoine Y., Hot D., Chamailard M. Nod-like receptor pyrin domain-containing protein 6 (NLRP6) controls epithelial self-renewal and colorectal carcinogenesis upon injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2011, vol. 108, no. 23, pp. 9601–9606. doi: 10.1073/pnas.1100981108.
80. Anand P.K., Malireddi R.K., Lukens J.R., Vogel P., Bertin J., Lamkanfi M., Kanneganti T.D. NLRP6 negatively regulates innate immunity and host defence against bacterial pathogens. *Nature*, 2012, vol. 488, no. 7411, pp. 389–393. doi: 10.1038/nature11250.
81. Wlodarska M., Thaiss C.A., Nowarski R., Henao-Mejia J., Zhang J.P., Brown E.M., Frankel G., Levy M., Katz M.N., Philbrick W.M., Elinav E., Finlay B.B., Flavell R.A. NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell*, 2014, vol. 156, no. 5, pp. 1045–1059. doi: 10.1016/j.cell.2014.01.026.
82. Levy M., Shapiro H., Thaiss C.A., Elinav E. NLRP6: A multifaceted innate immune sensor. *Trends Immunol.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 248–260. doi: 10.1016/j.it.2017.01.001.
83. Wang P., Zhu S., Yang L., Cui S., Pan W., Jackson R., Zheng Y., Rongvaux A., Sun Q., Yang G., Gao S., Lin R., You F., Flavell R., Fikrig E. Nlrp6 regulates intestinal antiviral innate immunity. *Science*, 2015, vol. 350, no. 6262, pp. 826–830. doi: 10.1126/science.aab3145.
84. Mamantopoulos M., Ronchi F., McCoy K.D., Wullaert A. Inflammasomes make the case for littermate-controlled experimental design in studying host-microbiota interactions. *Gut Microbes*, 2018, vol. 9, no. 4, pp. 374–381. doi: 10.1080/19490976.2017.1421888.
85. Levy M., Thaiss C.A., Zeevi D., Dohnalova L., Zilberman-Schapira G., Mahdi J.A., David E., Savidor A., Korem T., Herzog Y., Pevsner-Fischer M., Shapiro H., Christ A., Harmelin A., Halpern Z., Latz E., Flavell R.A., Amit I., Segal E., Elinav E. Microbiota-modulated metabolites shape the intestinal

- microenvironment by regulating NLRP6 inflammasome signaling. *Cell*, 2015, vol. 163, no. 6, pp. 1428–1443. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.048.
86. Birchenough G.M., Nystrom E.E., Johansson M.E., Hansson G.C. A sentinel goblet cell guards the colonic crypt by triggering Nlrp6-dependent Muc2 secretion. *Science*, 2016, vol. 352, no. 6293, pp. 1535–1542. doi: 10.1126/science.aaf7419.
87. Shen C., Lu A., Xie W.J., Ruan J., Negro R., Egelman E.H., Fu T.M., Wu H. Molecular mechanism for NLRP6 inflammasome assembly and activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2019, vol. 116, no. 6, pp. 2052–2057. doi: 10.1073/pnas.1817221116.
88. Lu A., Magupalli V.G., Ruan J., Yin Q., Atianand M.K., Vos M.R., Schroder G.F., Fitzgerald K.A., Wu H., Egelman E.H. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell*, 2014, vol. 156, no. 6, pp. 1193–1206. doi: 10.1016/j.cell.2014.02.008.
89. Lu A., Li Y., Schmidt F.I., Yin Q., Chen S., Fu T.M., Tong A.B., Ploegh H.L., Mao Y., Wu H. Molecular basis of caspase-1 polymerization and its inhibition by a new capping mechanism. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2016, vol. 23, no. 5, pp. 416–425. doi: 10.1038/nsmb.3199.
90. Poyet J.L., Srinivasula S.M., Tnani M., Razmara M., Fernandes-Alnemri T., Alnemri E.S. Identification of Ipaf, a human caspase-1-activating protein related to Apaf-1. *J. Biol. Chem.*, 2001, vol. 276, no. 30, pp. 28309–28313. doi: 10.1074/jbc.C100250200.
91. Hornung V., Ablasser A., Charrel-Dennis M., Bauernfeind F., Horvath G., Caffrey D.R., Latz E., Fitzgerald K.A. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature*, 2009, vol. 458, no. 7237, pp. 514–518. doi: 10.1038/nature07725.
92. Zhao Y., Yang J., Shi J., Gong Y.N., Lu Q., Xu H., Liu L., Shao F. The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus. *Nature*, 2011, vol. 477, no. 7366, pp. 596–600. doi: 10.1038/nature10510.
93. Broz P., Newton K., Lamkanfi M., Mariathasan S., Dixit V.M., Monack D.M. Redundant roles for inflammasome receptors NLRP3 and NLRC4 in host defense against *Salmonella*. *J. Exp. Med.*, 2010, vol. 207, no. 8, pp. 1745–1755. doi: 10.1084/jem.20100257.
94. Van Oudenbosch N., Gurung P., Walle L. V., Fossoul A., Kanneganti T.-D., Lamkanfi M. Activation of the NLRP1b inflammasome independently of ASC-mediated caspase-1 autoproteolysis and speck formation. *Nat. Commun.*, 2014, vol. 5, art. 3209. doi: 10.1038/ncomms4209.
95. Lamkanfi M., Dixit V.M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 2014, vol. 157, no. 5, pp. 1013–1022. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.007.
96. Lamkanfi M., Amer A., Kanneganti T.-D., Muñoz-Planillo R., Chen G., Vandenabeele P., Fortier A., Gros P., Núñez G. The Nod-like receptor family member Naip5/Birc1e restricts *Legionella pneumophila* growth independently of caspase-1 activation. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 12, pp. 8022–8027. doi: 10.4049/jimmunol.178.12.8022.
97. von Moltke J., Trinidad N.J., Moayeri M., Kintzer A.F., Wang S.B., van Rooijen N., Brown C.R., Krantz B.A., Leppla S.H., Gronert K., Vance R.E. Rapid induction of inflammatory lipid mediators by the inflammasome in vivo. *Nature*, 2012, vol. 490, no. 7418, pp. 107–111. doi: 10.1038/nature11351.
98. Li Y., Fu T.M., Lu A., Witt K., Ruan J., Shen C., Wu H. Cryo-EM structures of ASC and NLRC4 CARD filaments reveal a unified mechanism of nucleation and activation of caspase-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2018, vol. 115, no. 43, pp. 10845–10852. doi: 10.1073/pnas.1810524115.
99. Kummer J.A., Broekhuizen R., Everett H., Agostini L., Kuijk L., Martinon F., van Bruggen R., Tschoop J. Inflammasome components NALP 1 and 3 show distinct but separate expression profiles in human tissues suggesting a site-specific role in the inflammatory response. *J. Histochem. Cytochem.*, 2007, vol. 55, no. 5, pp. 443–452. doi: 10.1369/jhc.6A7101.2006.
100. Tran T.A.T., Grievink H.W., Lipinska K., Kluft C., Burggraaf J., Moerland M., Tasev D., Malone K.E. Whole blood assay as a model for *in vitro* evaluation of inflammasome activation and subsequent caspase-mediated interleukin-1 beta release. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 4, art. e0214999, pp. 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0214999.
101. Kany S., Horstmann J.P., Sturm R., Mors K., Relja B. Reduced NLRP3 gene expression limits the IL-1 β cleavage via inflammasome in monocytes from severely injured trauma patients. *Mediators Inflammation*, 2018, vol. 2018, art. 1752836, pp. 1–8. doi: 10.1155/2018/1752836.
102. Erlich Z., Shlomovitz I., Edry-Botzer L., Cohen H., Frank D., Wang H., Lew A.M., Lawlor K.E., Zhan Y., Vince J.E., Gerlic M. Macrophages, rather than DCs, are responsible for inflammasome

- activity in the GM-CSF BMDC model. *Nat. Immunol.*, 2019, vol. 20, no. 4, pp. 397–406. doi: 10.1038/s41590-019-0313-5.
103. Arend W.P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol. Rev.*, 2008, vol. 223, pp. 20–38. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.x.
104. Serti E., Werner J.M., Chattergoon M., Cox A.L., Lohmann V., Rehermann B. Monocytes activate natural killer cells via inflammasome-induced interleukin 18 in response to hepatitis C virus replication. *Gastroenterology*, 2014, vol. 147, no. 1, pp. 209–220.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.046.
105. Sadatomo A., Inoue Y., Ito H., Karasawa T., Kimura H., Watanabe S., Mizushima Y., Nakamura J., Kamata R., Kasahara T., Horie H., Sata N., Takahashi M. Interaction of neutrophils with macrophages promotes IL-1 β maturation and contributes to hepatic ischemia–reperfusion injury. *J. Immunol.*, 2017, vol. 199, no. 9, pp. 3306–3315. doi: 10.4049/jimmunol.1700717.
106. Yu X., Zhang H., Yu L., Liu M., Zuo Z., Han Q., Zhang J., Tian Z., Zhang C. Intestinal lamina propria CD4⁺ T cells promote bactericidal activity of macrophages via galectin-9 and Tim-3 interaction during *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection. *Infect. Immun.*, 2018, vol. 86, no. 8, art. e00769-17, pp. 1–15. doi: 10.1128/IAI.00769-17.
107. Lukens J.R., Barr M.J., Chaplin D.D., Chi H., Kanneganti T.D. Inflammasome-derived IL-1 β regulates the production of GM-CSF by CD4⁺ T cells and $\gamma\delta$ T cells. *J. Immunol.*, 2012, vol. 188, no. 7, pp. 3107–3115. doi: 10.4049/jimmunol.1103308.
108. Chen K.W., Monteleone M., Boucher D., Sollberger G., Ramnath D., Condon N.D., von Pein J.B., Broz P., Sweet M.J., Schroder K. Noncanonical inflammasome signaling elicits gasdermin D-dependent neutrophil extracellular traps. *Sci. Immunol.*, 2018, vol. 3, no. 26, art. eaar6676, pp. 1–11. doi: 10.1126/sciimmunol.aar6676.
109. Senju H., Kumagai A., Nakamura Y., Yamaguchi H., Nakatomi K., Fukami S., Shiraishi K., Harada Y., Nakamura M., Okamura H., Tanaka Y., Mukae H. Effect of IL-18 on the expansion and phenotype of human natural killer cells: Application to cancer immunotherapy. *Int. J. Biol. Sci.*, 2018, vol. 14, no. 3, pp. 331–340. doi: 10.7150/ijbs.22809.
110. Chow M.T., Sceneay J., Paget C., Wong C.S., Duret H., Tschopp J., Moller A., Smyth M.J. NLRP3 suppresses NK cell-mediated responses to carcinogen-induced tumors and metastases. *Cancer Res.*, 2012, vol. 72, no. 22, pp. 5721–5732. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0509.
111. Lamkanfi M., Mueller J.L., Vitari A.C., Misaghi S., Fedorova A., Deshayes K., Lee W.P., Hoffman H.M., Dixit V.M. Glyburide inhibits the Cryopyrin/Nalp3 inflammasome. *J. Cell Biol.*, 2009, vol. 187, no. 1, pp. 61–70. doi: 10.1083/jcb.200903124.
112. Linton S.D. Caspase inhibitors: A pharmaceutical industry perspective. *Curr. Top. Med Chem.*, 2005, vol. 5, no. 16, pp. 1697–1717. doi: 10.2174/156802605775009720.
113. Cornelis S., Kersse K., Festjens N., Lamkanfi M., Vandenabeele P. Inflammatory caspases: Targets for novel therapies. *Curr. Pharm. Des.*, 2007, vol. 13, no. 4, pp. 367–385. doi: 10.2174/138161207780163006.
114. Boxer M.B., Quinn A.M., Shen M., Jadhav A., Leister W., Simeonov A., Auld D.S., Thomas C.J. A highly potent and selective caspase 1 inhibitor that utilizes a key 3-cyanopropanoic acid moiety. *ChemMedChem*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. 730–738. doi: 10.1002/cmdc.200900531.
115. Wang W., Nguyen L.T., Burlak C., Chagini F., Guo F., Chataway T., Ju S., Fisher O.S., Miller D.W., Datta D., Wu F., Wu C.X., Landeru A., Wells J.A., Cookson M.R., Boxer M.B., Thomas C.J., Gai W.P., Ringe D., Petsko G.A., Hoang Q.Q. Caspase-1 causes truncation and aggregation of the Parkinson's disease-associated protein alpha-synuclein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2016, vol. 113, no. 34, pp. 9587–9592. doi: 10.1073/pnas.1610099113.
116. Flores J., Noël A., Foveau B., Lynham J., Lecrux C., LeBlanc A.C. Caspase-1 inhibition alleviates cognitive impairment and neuropathology in an Alzheimer's disease mouse model. *Nat. Commun.*, 2018, vol. 9, no. 1, art. 3916, pp. 1–14. doi: 10.1038/s41467-018-06449-x.
117. Zhang Y., Zheng Y. Effects and mechanisms of potent caspase-1 inhibitor VX765 treatment on collagen-induced arthritis in mice. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2016, vol. 34, no. 1, pp. 111–118.
118. McKenzie B.A., Mamik M.K., Saito L.B., Boghazian R., Monaco M.C., Major E.O., Lu J.Q., Branton W.G., Power C. Caspase-1 inhibition prevents glial inflammasome activation and pyroptosis in models of multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2018, vol. 115, no. 26, pp. E6065–E6074. doi: 10.1073/pnas.1722041115.

119. Yang X.M., Downey J.M., Cohen M.V., Housley N.A., Alvarez D.F., Audia J.P. The highly selective caspase-1 inhibitor VX-765 provides additive protection against myocardial infarction in rat hearts when combined with a platelet inhibitor. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, 2017, vol. 22, no. 6, pp. 574–578. doi: 10.1177/1074248417702890.
120. Do Carmo H., Arjun S., Petrucci O., Yellon D.M., Davidson S.M. The caspase 1 inhibitor VX-765 protects the isolated rat heart via the RISK pathway. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 2018, vol. 32, no. 2, pp. 165–168. doi: 10.1007/s10557-018-6781-2.
121. Audia J.P., Yang X.-M., Crockett E.S., Housley N., Haq E.U., O'Donnell K., Cohen M.V., Downey J.M., Alvarez D.F. Caspase-1 inhibition by VX-765 administered at reperfusion in P2Y₁₂ receptor antagonist-treated rats provides long-term reduction in myocardial infarct size and preservation of ventricular function. *Basic Res. Cardiol.*, 2018, vol. 113, no. 5, art. 32, pp. 1–15. doi: 10.1007/s00395-018-0692-z.
122. Li Q., Dai Z., Cao Y., Wang Y. Caspase-1 inhibition mediates neuroprotection in experimental stroke by polarizing M2 microglia/macrophage and suppressing NF- κ B activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2019, vol. 513, no. 2, pp. 479–485. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.202.
123. Coll R.C., Robertson A.A., Chae J.J., Higgins S.C., Muñoz-Planillo R., Inserra M.C., Vetter I., Dungan L.S., Monks B.G., Stutz A., Croker D.E., Butler M.S., Haneklaus M., Sutton C.E., Núñez G., Latz E., Kastner D.L., Mills K.H., Masters S.L., Schroder K., Cooper M.A., O'Neill L.A. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases. *Nat. Med.*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 248–255. doi: 10.1038/nm.3806.
124. Youm Y.-H., Nguyen K.Y., Grant R.W., Goldberg E.L., Bodogai M., Kim D., D'Agostino D., Planavsky N., Lupfer C., Kanneganti T.D., Kang S., Horvath T.L., Fahmy T.M., Crawford P.A., Biragyn A., Alnemri E., Dixit E. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat. Med.*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 263–269. doi: 10.1038/nm.3804.
125. Perregaux D.G., McNiff P., Laliberte R., Hawryluk N., Peurano H., Stam E., Eggler J., Griffiths R., Dombroski M.A., Gabel C.A. Identification and characterization of a novel class of interleukin-1 post-translational processing inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2001, vol. 299, no. 1, pp. 187–197.
126. Chen S., Yao L., Huang P., He Q., Guan H., Luo Y., Zou Z., Wei S., Peng G., Yan J., Chen R., Zhang Q., Tao A. Blockade of the NLRP3/caspase-1 axis ameliorates airway neutrophilic inflammation in a toluene diisocyanate-induced murine asthma model. *Toxicol. Sci.*, 2019, vol. 170, no. 2, pp. 462–475. doi: 10.1093/toxsci/kfz099.
127. Qu J., Yuan Z., Wang G., Wang X., Li K. The selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 alleviates cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *Int. Immunopharmacol.*, 2019, vol. 70, pp. 147–155. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.016.
128. Ward R., Li W., Abdul Y., Jackson L., Dong G., Jamil S., Filosa J., Fagan S.C., Ergul A. NLRP3 inflammasome inhibition with MCC950 improves diabetes-mediated cognitive impairment and vasoneuronal remodeling after ischemia. *Pharmacol. Res.*, 2019, vol. 142, pp. 237–250. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.035.
129. Zhang Y., Lv X., Hu Z., Ye X., Zheng X., Ding Y., Xie P., Liu Q. Protection of Mcc950 against high-glucose-induced human retinal endothelial cell dysfunction. *Cell Death Dis.*, 2017, vol. 8, no. 7, art. e2941, pp. 1–9. doi: 10.1038/cddis.2017.308.
130. Zhai Y., Meng X., Ye T., Xie W., Sun G., Sun X. Inhibiting the NLRP3 inflammasome activation with MCC950 ameliorates diabetic encephalopathy in db/db mice. *Molecules*, 2018, vol. 23, no. 3, art. 522, pp. 1–14. doi: 10.3390/molecules23030522.
131. Dempsey C., Araiz A.R., Bryson K.J., Finucane O., Larkin C., Mills E.L., Robertson A.A.B., Cooper M.A., O'Neill L.A.J., Lynch M.A. Inhibiting the NLRP3 inflammasome with MCC950 promotes non-phlogistic clearance of amyloid- β and cognitive function in APP/PS1 mice. *Brain Behav. Immun.*, 2017, vol. 61, pp. 306–316. doi: 10.1016/j.bbi.2016.12.014.
132. van der Heijden T., Kritikou E., Venema W., van Duijn J., van Santbrink P.J., Slütter B., Foks A.C., Bot I., Kuiper J. NLRP3 inflammasome inhibition by MCC950 reduces atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice—brief report. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.*, 2017, vol. 37, no. 8, pp. 1457–1461. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309575.
133. Netea M.G., Joosten L.A. Inflammasome inhibition: Putting out the fire. *Cell Metab.*, 2015, vol. 21, no. 4, pp. 513–514. doi: 10.1016/j.cmet.2015.03.012.

134. Shang S., Wang L., Zhang Y., Lu H., Lu X. The beta-hydroxybutyrate suppresses the migration of glioma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome. *Cell Mol. Neurobiol.*, 2018, vol. 38, no. 8, pp. 1479–1489. doi: 10.1007/s10571-018-0617-2.
135. Trotta M.C., Maisto R., Guida F., Boccella S., Luongo L., Balta C., D'Amico G., Herman H., Hermenean A., Bucolo C., D'Amico M. The activation of retinal HCA2 receptors by systemic beta-hydroxybutyrate inhibits diabetic retinal damage through reduction of endoplasmic reticulum stress and the NLRP3 inflammasome. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 1, art. e0211005, pp. 1–16. doi: 10.1371/journal.pone.0211005.
136. Chakraborty S., Galla S., Cheng X., Yeo J.Y., Mell B., Singh V., Yeoh B., Saha P., Mathew A.V., Vijay-Kumar M., Joe B. Salt-responsive metabolite, β -hydroxybutyrate, attenuates hypertension. *Cell Rep.*, 2018, vol. 25, no. 3, pp. 677–689.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2018.09.058.
137. He H., Jiang H., Chen Y., Ye J., Wang A., Wang C., Liu Q., Liang G., Deng X., Jiang W., Zhou R. Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity. *Nat. Commun.*, 2018, vol. 9, no. 1, art. 2550, pp. 1–12. doi: 10.1038/s41467-018-04947-6.
138. Bartel D.P. MicroRNAs: Target recognition and regulatory functions. *Cell*, 2009, vol. 136, no. 2, pp. 215–233. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.002.
139. Chen S., Sun B. Negative regulation of NLRP3 inflammasome signaling. *Protein Cell*, 2013, vol. 4, no. 4, pp. 251–258, doi: 10.1007/s13238-013-2128-8.
140. Bauernfeind F., Rieger A., Schildberg F.A., Knolle P.A., Schmid-Burgk J.L., Hornung V. NLRP3 inflammasome activity is negatively controlled by miR-223. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 8, pp. 4175–4181. doi: 10.4049/jimmunol.1201516.
141. Haneklaus M., Gerlic M., Kurowska-Stolarska M., Rainey A.A., Pich D., McInnes I.B., Hammerschmidt W., O'Neill L.A., Masters S.L. Cutting edge: miR-223 and EBV miR-BART15 regulate the NLRP3 inflammasome and IL-1 β production. *J. Immunol.*, 2012, vol. 189, no. 8, pp. 3795–3799. doi: 10.4049/jimmunol.1200312.
142. Tezcan G., Martynova E.V., Gilazieva Z.E., McIntyre A., Rizvanov A.A., Khaiboullina S.F. MicroRNA post-transcriptional regulation of the NLRP3 inflammasome in immunopathologies. *Front. Pharmacol.*, 2019, vol. 10, art. 451, pp. 1–22. doi: 10.3389/fphar.2019.00451.

Для цитирования: Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я., Ризванов А.А., Хайбуллина С.Ф. Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2020. – Т. 162, кн. 1. – С. 80–111. – doi: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111.

For citation: Garanina E.E., Martynova E.V., Ivanov K.Y., Rizvanov A.A., Khaiboullina S.F. Inflammasomes: Role in disease pathogenesis and therapeutic potential. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2020, vol. 162, no. 1, pp. 80–111. doi: 10.26907/2542-064X.2020.1.80-111. (In Russian)