

## ИНФЛАММАСОМЫ И ВОСПАЛЕНИЕ

© 2017 Ф. Ю. Гариб<sup>1,2,3</sup>, А. П. Ризопулу<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, кафедра иммунологии, Москва, Россия; <sup>2</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра иммунологии, Москва, Россия; <sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. С. М. Сеченова, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Москва, Россия; <sup>4</sup>Аппарат Государственной Думы Федерального собрания РФ, Москва, Россия

Поступила: 16.08.2017. Принята: 11.09.2017

Формирование мультимолекулярного комплекса – инфламмасомы является платформой для активации каспаз, процессирующих провоспалительные цитокины в биологически активные формы (IL-1 и IL-18), секреция которых инициирует и поддерживает воспалительный процесс. Активация инфламмасомы может запустить пироптоз в инфицированных клетках хозяев, чтобы устранить микробных возбудителей заболеваний.

**Ключевые слова:** инфламмасома, IL-1, IL-18, бактериальные и вирусные патогены, пироптоз

### ВВЕДЕНИЕ

Воспаление – это важнейший протективный механизм, недостаточность которого увеличивает продолжительность болезни и может привести к смертельному исходу. В свою очередь, хронические гиперовоспалительные состояния являются причиной многочисленных заболеваний, включая астму, аутоиммунные и другие патологии, плохо поддающиеся лечению. Известно, что в иммунном, в том числе воспалительном процессе, ведущую роль играют цитокины, вовлекающие различные клеточные популяции в эти реакции.

**Адрес:** 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, РНМАПО, Гариб Фируз Юсуфович.  
**Тел.:** + 7(499) 252-21-04 (раб.), + 7(909)650-3969 (моб.).  
**E-mail:** fgarib@yandex.ru

#### Авторы:

**Гариб Ф. Ю.**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного образования, профессор кафедры иммунологии; Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, биологический факультет, профессор кафедры иммунологии; Первый Московский государственный медицинский университет им. С. М. Сеченова, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Москва, Россия;

**Ризопулу А. П.**, д.б.н., Аппарат Государственной Думы Федерального Собрания РФ, Москва, Россия

Способность контролировать воспалительный ответ на уровне цитокинов является доминирующей (и наиболее очевидной) в стратегии выживания патогенных бактерий.

Клетки врожденной иммунной системы играют важную роль в защите хозяина против патогенных микроорганизмов [1, 2]. Патогены распознаются с достаточно высокой степенью специфичности посредством клеточных паттерн-распознающих рецепторов (PRRs), расположенных на плазматической, эндосомальной мембранах и в цитоплазме. Общее число таких рецепторов составляет более 40, они кодируются зародышевыми генами [3, 4]. PRRs распознают характерные для патогенов структуры – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP), которые являются общими для различных микробов, но отсутствуют у млекопитающих. Часто PAMP имеют существенное значение для выживаемости патогенов и потому их структуры консервативны. PRRs распознают и собственные молекулы организма, а также вещества неорганического происхождения, названные «сигналами опасности» – молекулярными паттернами, ассоциированными с повреждением (DAMP) [5].

PRRs экспрессируются на различных клетках хозяина, среди них иммунные клетки мие-

лоидного и лимфоидного происхождения, эпителиальные клетки тканей и слизистой оболочки. PRRs индуцируют транскрипционные и посттрансляционные программы, ведущие к продукции медиаторов воспаления [6].

К PRRs относятся Toll-подобные рецепторы (TLRs), присутствующие на клеточной поверхности и в эндосомах, распознающие широкий спектр лигандов, включая компоненты стенок бактерий и нуклеиновые кислоты микробов.

В дополнение к мембраносвязанным TLR, эволюция врожденной иммунной системы привела к возникновению PRRs, которые определяют инфекцию или клеточные повреждения в цитоплазме. Эти цитоплазматические рецепторы представлены двумя основными классами: NOD-подобными (англ. *Nod-like-receptor*, NLRs) и RIG-подобными рецепторами (англ. *RIG-I-like-receptors*, RLR), которые связаны с путями передачи сигналов, способствующими воспалению, продукции интерферонов I типа и индукции адаптивных реакций.

### ИНФЛАММОСОМЫ: СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ

Способность врожденной иммунной системы определять инфекцию в цитоплазме играет важную роль, так как этапы жизненного цикла некоторых микроорганизмов протекают в цитоплазме.

Повышенный интерес к NLRs возник в последнее десятилетие, поскольку полагают, что они играют важную роль в инфекции и иммунитете, участвуя в формировании инфламмосом [7].

Семейство NLRs состоит из 23 структурно родственных цитозольных белков, функции многих из них неизвестны [8]. Часть NLRs воспринимают цитоплазматические PAMP и DAMP и рекрутируют белки, формирующие сигнальные комплексы, способствующие воспалению. Термин NOD означает «белки, содержащие домен нуклеотидной олигомеризации». Типичные NLRs содержат как минимум три отдельных домена различной структуры и функции: богатый лейциновыми повторами домен (leucinerich repeats – LRR), распознающий присутствие лиганда; домен NACHT (NAIP), дающий возможность NLR связываться друг с другом и формировать олигомеры; эффекторные домены – CARD, Pyrin и BIR, рекрутирующие другие белки для инициации

сигналов. LRR создают каркас-распознающие структуры, но при этом остается достаточное число полипептидных петель между этими повторами, которые и обеспечивают возможность высокоаффинного взаимодействия со структурами различной природы [9].

Инфламмосома – специализированный комплекс, формирующийся в ответ на PAMP и DAMP, и ее главная функция – образование активных форм воспалительных цитокинов IL-1 и IL-18. Протеины NLR способны в ответ на воздействие лигандов формировать мультимолекулярные комплексы – инфламмосомы, образующиеся гомотипическими CARD-CARD взаимодействиями между NLR и адапторной молекулой ASC [10]. Под термином «инфламмосома» подразумевают цитоплазматические образования, которые формируются в макрофагах, дендритных и других клетках и служат платформой для рекрутирования и активации каспазы-1. Инфламмосома состоит из трех основных структурно-функциональных компонентов – иницирующего, прокаспазы-1-активирующего и эффекторного [11]. Инфламмосомы рекрутируют молекулы каспазы-1, накапливая их на своей поверхности до критической концентрации, при которой возникают олигомеризация и, и главное – аутокаталитическая активация молекул каспазы-1 [12, 13].

Каспазы – структурно родственное семейство цистеиновых протеаз, которые расщепляют свои субстраты по остаткам аспарагиновой кислоты, могут вызывать гибель клеток путем апоптоза и пироптоза или активировать цитокины как часть иммунного ответа. Они находятся под контролем с целью предотвращения избыточного накопления продуктов субстрата [14].

В настоящее время хорошо охарактеризованы инфламмосомы NLRP1, NLRP3, NLRC4 и AIM2 [15]. Цитозольную dsDNA распознают не белки NLR-семейства, а тип инфламмосом, которые используют белок AIM2. Согласно последним данным NLRP2, NLRP6, NLRP7, RIG-I, Pyrin, и IFI16 также участвуют в образовании уникальных инфламмосомных комплексов, однако необходимы дополнительные исследования для определения их точной роли в формировании и активации инфламмосом и развитии патологии [16, 17, 18].

Активация инфламмосом происходит в ответ на инфекцию с широким спектром патогенных микробов. Инфламмосома служит плат-

формой для активации каспазы-1, что приводит к последующей обработке и секреции провоспалительных цитокинов IL-1 и IL-18 и начало воспалительной гибели клеток путем пироптоза (pyroptosis) [15].

Молекула протеина NLRP1 состоит из 1473 аминокислотных остатков. Сборка NLRP1-инфламмосомы осуществляется с помощью NLRP1, каспазы-1, каспазы-5, адапторной молекулы ASC, и рибонуклеотидтрифосфатов. В NLRP1-инфламмосоме N-терминальный PYD-домен взаимодействует непосредственно с адапторной молекулой ASC, а CARD-домен NLRP1 связывается с каспазой-5. Адапторная молекула ASC с другой стороны комплекса связана с каспазой-1; центрально расположен NBD и C-терминальный домен с LRR-мотивами (leucinerich repeats, LRRs). В отличие от других NLRP у молекулы NLRP1 отмечается удлинение C-домена за счет мотивов FIIND и CARD [10]. Активацию инфламмосомы NLRP1 индуцируют мурамилдипептид (MDP) и летальный токсин сибирской язвы (у мышей NLRP1b) [19].

Активация NLRP1-инфламмосомы тесно связана с апоптозом. В неактивированных клетках антиапоптотические белки Bcl-2 и Bcl-X(L) связывают NLRP1, подавляя активацию каспазы-1 и секрецию IL-1 $\beta$ . Активация рецепторов приводит к освобождению NLRP1 от белков Bcl-2 и Bcl-X(L) с последующим формированием инфламмосомы [20].

NLRP3-инфламмосома образуется после контакта с различными грамположительными и грамотрицательными бактериями (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* и др.) [21], ДНК и РНК вирусов (*Influenza virus*, *Adenovirus*, *Respiratory syncytial virus* и др.) [22], грибов (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Microsporium canis* и др.) [23], а также паразитарных патогенов (*Plasmodium chabaudi*, *Leishmania amazonensis*, *Schistosoma mansoni*) [24].

После связывания лиганда множественные идентичные цитозольные белки NLRP3 (криопирин, CIAS1, CLRI.1 (Caterpillar protein 1.1), NALP3, PYPAF1) взаимодействуют, образуя олигомер, где каждый индивидуальный NLRP3-белок связывается с адапторным белком ASC. Большинство лигандов вызывают олигомеризацию NLRP3 только при участии АТФ или дезоксиАТФ [25]. Затем адапторы связываются с неактивным предшественником фермента

каспазы-1 посредством взаимодействия каспазорекрутирующих доменов. Каспаза-1 активируется лишь после рекрутирования в комплекс инфламмосомы. Основная функция каспазы-1 состоит в расщеплении неактивных цитоплазматических прекурсоров с образованием двух активных, гомологичных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18, которые затем покидают клетки и выполняют различные провоспалительные функции.

Активация NLRP3-инфламмосомы играет важную роль в защите от вируса гриппа и индукции противоопухолевого иммунитета [26, 27]. Показано также, что функции NLRP3-инфламмосомы ассоциированы с многочисленными патологическими состояниями, в том числе инфекционными, аутовоспалительными, аутоиммунными и аллергическими расстройствами [28, 29, 30].

Кроме того, обнаружено что активация NLRP3-инфламмосомы такими микроорганизмами как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia*, *Klebsiella pneumoniae* индуцирует не только каспазу-1, с последующим синтезом провоспалительного цитокина IL-1, но содействует и продукции TNF $\alpha$ , значительно усиливая иммунный ответ [31].

NLRC4-инфламмосома активируется рядом грамотрицательных бактерий, которые обладают III (T3SS) или IV (T4SS) типом секреции, в том числе *Salmonella enterica*, *Legionella pneumophila*, и *Shigella flexneri* [32]. Основой NLRC4-инфламмосомы является цитозольный белок NLRC 4, который состоит из 1024 аминокислотных остатков и включает CARD-домен, расположенный в N-терминальном конце, NACHT-NAD, локализованы в центральном регионе, и в C-терминальном конце расположены четыре мотива LRR [33]. Взаимодействие LRR домена с лигандом и/или лиганд-ассоциированная делеция LRR домена приводят молекулу NLRC4 в активное функциональное состояние. Для активации инфламмосомы NLRC4 требуется участие белка-ингибитора апоптоза нейронов (neuronal apoptosis inhibitor protein – NAIP) – члена семейства NLR-протеинов.

Основным триггером NLRC 4-инфламмосомы является бактериальный мономерный флагеллин, который доставляется в цитоплазму клетки механизмами T3SS патогенных бактерий [34]. Кроме того, распознающий флагеллин NAIP5 также может участвовать в формировании NLRC 4/IRAF-инфламмосомы.

Цитоплазматический рецептор AIM2 (англ. *Absent in melanoma 2*) состоит из 343 аминокислот и распознает dsDNA микробного происхождения или собственных клеток хозяина. AIM2-инфламмосомы отличаются от NLR-инфламмосом по основному распознающему белку. Активация и олигомеризация AIM2-инфламмосомы (так называемая ДНК-инфламмосома) происходит в ответ на инфицирование многими внутриклеточными бактериальными патогенами (*Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *L. monocytogenes* и др.) и вирусов (*Cytomegalovirus*, *Vacciniavirus* и др.) [35]. Это происходит через прямое взаимодействие ДНК с ДНК-связывающим HIN-200 доменом AIM2 и PYD, который вовлекает адапторный белок ASC, необходимый для формирования инфламмосомы. ASC содержит CARD домен, который, в свою очередь, рекрутирует прокаспазу-1, что вызывает аутокатализ каспазы-1 и протеолитическое расщепление провоспалительных цитокинов про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 и/или приводит к пироптозу. В противоположность этому, распознавание собственной ДНК с помощью AIM2 способствует развитию псориаза, дерматита, артрита и других аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Показаны также другие функции AIM2-рецептора, не связанные с образованием инфламмосомы: участие в регуляции пролиферации стволовых клеток кишечника и микробиоты кишечника [36].

Несколько NLRs также были предложены в качестве инфламмосом, тогда как механизм их активации требует дальнейших доказательств. Показано, что NLRP12-содержащая инфламмосома играет протективную роль в защите от *Yersinia* [21].

Кроме того, установлено, что белковый комплекс NLRP7 распознает микоплазменные липопептиды [17]. ALRs, содержащие N-концевой пириновый домен (N-terminal pyrin domain, PYD) и один или два C-концевых гематопоетических интерферониндуцированных ядерных домена, несущих 200 аминокислот (C-terminal hematopoietic IFN inducible nuclear protein with 200 aminoacids, HIN200), также формируют канонические инфламмосомы. Домен HIN200 способен образовывать олигонуклеотид/олигосахаридсвязывающий домен (oligonucleotide/oligosaccharidebinding fold, OBfold), который связывает ДНК. AIM2 преимущественно распознает дцДНК из ви-

русов *Vaccinia* и цитомегаловирусов, а также бактериальных патогенов *Francisella tularensis* и *Listeria monocytogenes* [13]. Другой неклассифицированный PRR PYRIN может детектировать модификации клеточных RhoGTPаз токсинами бактериальных патогенов *Clostridium difficile* и *Burkholderia cenocepacia* [21, 39].

Формированию инфламмосомы предшествует активация специализированных клеточных механизмов, прежде всего рецепторов семейства TLR. Для высвобождения провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 из клеток необходимы два сигнала: первый – активация TLR, приводящая к транскрипции и трансляции про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18, и NLR, и второй – взаимодействие NLR с лигандами, индуцирующее процессинг про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 через каспаза-1-зависимый механизм [26, 37].

Индукция гибели клеток путем пироптоза (дополнительно к секреции IL-1 $\beta$  и IL-18) оказалась важным механизмом, с помощью которого инфламмосома Nlr4 удаляет жгутиковые (флагеллиннесущие) бактерии такие как *Legionella pneumophila* и *Burkholderia thailandensis* [38]. Пироптоз позволяет подвергнуть внутриклеточные бактерии уничтожению с помощью антимикробных пептидов, иммуноглобулинов и комплемента, а также их фагоцитозу.

Таким образом, сигналы, генерируемые паттерн-распознающими рецепторами, включая TLR, активируют факторы транскрипции NF- $\kappa$ B и AP-1, способствующие экспрессии воспалительных генов. После активации, каспаза-1 модулирует воспалительные и другие защитные реакции путем трансформации провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в их биологически активные формы, что является дополнительным стимулом для их секреции [39, 40]. Эти родственные цитокины опосредуют выбор локальных и системных иммунных ответов на инфекцию, включая индукцию лихорадки, трансмиграцию лейкоцитов в участки травмы или инфекции, а также активации и поляризации Th1, Th2 и Th17 ответов [41, 42, 43].

Необходимо отметить, что биология инфламмосом является одной из самых интересных и быстро развивающихся областей молекулярной иммунологии. В последнее десятилетие была признана важная роль инфламмосом в защите хозяина от патогенных микроорганизмов, а также в патогенезе рака,

аутовоспалительных, метаболических и нейродегенеративных заболеваний (рассеянный склероз, болезни Альцгеймера и Паркинсона, атеросклероз, сахарный диабет, ожирение и др.) [44, 45, 46].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительный ответ – эффективный способ защиты организма от инфекции, индуцирующий адаптивный иммунный ответ. Формирование мультимолекулярного комплекса – инфламмосомы является платформой для активации каспаз, процессирующих важнейшие провоспалительные цитокины в биологически активные формы (IL-1 и IL-18), секреция которых инициирует и поддерживает воспалительный процесс. Активация инфламмосомы может запустить пироптоз в инфицированных клетках хозяев, с целью устранения микробных возбудителей заболеваний. Недавние исследования показали, что бактериальные и вирусные патогены в процессе коэволюции «хозяин-патоген» способны развивать различные стратегии деактивации инфламмосом для воспроизводства и распространения своего генома [47].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Janeway C. A., Jr *Frontiers of the immune system*. Nature, 1988, 333, 804.
2. Medzhitov R. in *Fundamental Immunol* (Paul, W.E., ed.), Lippincott Williams and Wilkins 2008, pp. 427-450.
3. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochem. J.* 2009, 420, 1-16.
4. Janeway's immunobiology, 9<sup>th</sup> edition (Murphy, K.; Weaver, C. eds.), New York, NY: Garland Science/Taylor & Francis Group, LLC, Edition/Format, 2017, pp 35-54.
5. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*, 2002, 296, 301-305.
6. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 2010, 140, 805-820.
7. Kanneganti T. D., Lamkanfi M., Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity* 2007, 27, 549-559.
8. Schroder K., Tschopp J. The inflammasomes. *Cell* 2010, 140(6), 821-832.
9. Недоспасов С. А. Врожденный иммунитет и его механизмы, Москва, Научный мир, 2012, 21-23. [Nedospasov S. Innate immunity and its mechanisms. Moscow, Scientific world, 2012, 21-23.]
10. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol. Cell*. 2002, 10, 2, 417-426.
11. Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes: guardians of the body. *Annu. Rev. Immunol.* 2009, 27, 229-265.
12. Alnemri E. S. Sensing cytoplasmic danger signals by the inflammasome. *J. Clin. Immunol.* 2010, 30, 4, 512-519.
13. Franchi L., Amer A., Body-Malapel M., Kanneganti T. D., Ozören N., Jagirdar R., Inohara N., Vandenabeele P., Bertin J., Coyle A., Grant E. P., Núñez G. Cytosolic flagellin requires Ipaf for activation of caspase-1 and interleukin 1b in salmonella-infected macrophages. *Nat. Immunol.* 2006, 7, 6, 576-582.
14. Callus B. A., Vaux D. L. Caspase inhibitors: viral, cellular and chemical. *Cell death and differentiation* 2007, 14, 73-78.
15. Ulland T. K., Ferguson P. J., Sutterwala F. S. Evasion of inflammasome activation by microbial pathogens. *The Journal of Clinical Investigation* 2015, 125, 2, 469-477. doi:10.1172/JCI75254.
16. 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, 145(5), 745-757. doi: 10.1016/j.cell.2011.04.022. Epub 2011 May 12.
17. Khare S., Dorfleutner A., Bryan N. B., Yun C., Radian A. D., de Almeida L., Rojanasakul Y., Stehlik C. An NLRP7-containing inflammasome mediates recognition of microbial lipopeptides in human macrophages. *Immunity* 2012, 36(3), 464-476. doi: 10.1016/j.immuni.2012.02.001. Epub 2012 Feb 21.
18. Poeck H., Bscheider M., Gross O., Finger K., Roth S., Rebsamen M., Hanneschläger N., Schlee M., Rothenfusser S., Barchet W., Kato H., Akira S., Inoue S., Endres S., Peschel C., Hartmann G., Hornung V., Ruland J. Recognition of RNA virus by RIG-I results in activation of CARD9 and inflammasome signaling for interleukin 1β production. *Nat Immunol.* 2010, 11(1), 63-69. doi: 10.1038/ni.1824.
19. Petrilli V., Papin S., Dostert C., Mayor A., Martinon F., Tschopp J. Activation of the NALP3 inflammasome is triggered by low intracellular potassium concentration. *Cell. Death Differ.* 2007, 14, 9, 1583-1589.
20. 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, 25, 5, 713-724.
21. Vladimer G. I., Marty-Roix R., Ghosh S., Weng D., Lien E. Inflammasomes and host defenses against bacterial infections. *Curr Opin Microbiol.* 2013, 16(1), 23-31.
22. Lupfer C., Kanneganti T. D. The expanding role of NLRs in antiviral immunity. *Immunol Rev.* 2013, 255(1), 13-24.
23. Joly S., Sutterwala F. S. Fungal pathogen recognition by the NLRP3 inflammasome. *Virulence* 2010, 1(4), 276-280.

24. Clay G. M., Sutterwala F. S., Wilson M. E. NLR proteins parasitic disease. *Immunol Res.* 2014, 59(1-3), 142-152.
25. Kanneganti T. D., Ozoren N., Body-Malapel M., Amer A., Park J. H., Franchi L., Whitfield J., Barchet W., Colonna M., Vandenabeele P., Bertin J., Coyle A., Grant E. P., Akira S., Nunez G. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/Nalp3. *Nature* 2006, 440(7081), 233-236.
26. Allen I. C., Scull M. A., Moore C. B., Holl E. K., McElvania-Tekippe E., Taxman D. J., Guthrie E. H., Pickles R. J., Ting J. P. The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA. *Immunity* 2009, 30, 556-565.
27. Ghiringhelli F., Apetoh L., Tesniere A., Aymeric L., Ma Y., Ortiz C., Vermaelen K., Panaretakis T., Mignot G., Ullrich E., Perfettini J. L., Schlemmer F., Tadmehir E., Uhl M., Génin P., Civas A., Ryffel B., Kanellopoulos J., Tschopp J., André F., Lidereau R., McLaughlin N. M., Haynes N. M., Smyth M. J., Kroemer G., Zitvogel L. Activation of the NLRP3 inflammasome in dendritic cells induces IL-1 $\beta$ -dependent adaptive immunity against tumors. *Nat Med* 2009, 15(10), 1170-1178. doi: 10.1038/nm.2028. Epub 2009 Sep 20.
28. Sutterwala F. S., Haasken S., Cassel S. L. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Ann NY Acad Sci.* 2014, 1319(1), 82-95.
29. Nakahira K., Haspel J. A., Rathinam V. A., Lee S. J., Dolinay T., Lam H. C., Englert J. A., Rabinovitch M., Cernadas M., Kim H. P., Fitzgerald K. A., Ryter S. W., Choi A. M. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2011, 12, 222-230.
30. Besnard A. G., Guillou N., Tschopp J., Erard F., Couillin I., Iwakura Y., Quesniaux V., Ryffel B., Togbe D. NLRP3 inflammasome is required in murine asthma in the absence of aluminum adjuvant. *Allergy* 2011, 66, 1047-1057.
31. Thomas P. G., Dash P., Aldridge Jr, J. R., Ellebedy A. H., C. Reynolds, Funk, A. J., Martin W. J., Lamkanfi M., Webby R. J., Boyd K. L., Doherty P. C., Kanneganti T. D. The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1. *Immunity* 2009, 30, 4, 566-575. doi: 10.1016/j.immuni.2009.02.006. Epub 2009 Apr 9.
32. Gong Y. N., Shao F. Sensing bacterial infections by NAIP receptors in NLRC4 inflammasome activation, *Protein Cell* 2012, 3(2), 98-105.
33. Miao E. A., Warren S. E. Innate Immune Detection of Bacterial Virulence Factors via the NLRC4 Inflammasome. *J. Clin. Immunol.* 2010, 30, 4, 502-506.
34. Lamkanfi M., Dixit V. M. Mechanisms and functions of inflammasomes, *Cell* 2014, 157(5), 1013-1022.
35. Schattgen S. A., Fitzgerald K. A. The PYHIN protein family as mediators of host defenses. *Immunol Rev.* 2011, 243(1), 109-118.
36. Man S. M., Karki R., Kanneganti T. D. AIM2 inflammasome in infection, cancer, and autoimmunity: Role in DNA sensing, inflammation, and innate immunity. *Eur. J. Immunol.* 2016, 46, 2, 269-280. DOI: 10.1002/eji.201545839.
37. Arend W. P., Palmer G., Gabay C. IL-1, IL-18, and IL-33 families of cytokines. *Immunol Rev.* 2008, 223, 20-38. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00624.
38. Miao E. A., Leaf I. A., Treuting P. M., Mao D. P., Dors M., Sarkar A., Warren S. E., Wewers M. D., Aderem A. Caspase-1-induced pyroptosis in an innate immune effector mechanism against intracellular bacteria. *Nat. Immunol.* 2010, 11, 1136-1142.
39. 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 $\beta$  converting enzyme. *Science* 1997, 275(5297), 206-209.
40. 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-gamma-inducing factor and regulates LPS-induced IFN-gamma production. *Nature*, 1997, 386(6625), 619-623.
41. Dinarello C. A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu. Rev. Immunol.* 2009, 27, 519-550.
42. Weaver C. T., Harrington L. E., Mangan P. R., Gavrili M., Murphy K. M. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006, 24, 677-688.
43. Harrington L. E., Hatton R. D., Mangan P. R., Turner H., Murphy T. L., Murphy K. M., Weaver C. T. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat. Immunol.* 2005, 6, 1123-1132.
44. Man S. M., Kanneganti T. D. Regulation of inflammasome activation. *Immunol Rev.* 2015, 265(1), 6-21. doi: 10.1111/imr.12296.
45. Abdullah Z., Knolle P. A. Scaling of immune responses against intracellular bacterial infection. *The EMBO J.* 2014, 33 (20), 2283-2294.
46. Guo H., Callaway J. B., Ting J. P. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015, 21(7), 677-687. doi: 10.1038/nm.3893. Epub 2015 Jun 29.
47. Гариб Ф. Ю., Ризопулу А. П., Кучмий А. А., Гариб В. Ф. Инактивация инфламмосом патогенами регулирует воспаление. *Биохимия* 2016, 81, 11, 1578-1592. [Garib F. Yu., Rizopulu A. P., Kuchmiy A. A., Garib V. F. Inactivation of inflammasomes by pathogens regulates inflammation. *Biochemistry (Moscow)*, 2016, 81, 11, 1578-1592.]

## INFLAMMASOMES AND INFLAMMATION

© 2017 F. Yu. Garib<sup>1,2,3</sup>, A.P. Rizopulu<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, The Department of Immunology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>M. V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Department of Immunology, Moscow, Russia; <sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Clinical Immunology and Allergology, Moscow, Russia; <sup>4</sup>The State Duma of Russian Federation, Moscow, Russia

**Received:** 16.08.2017. **Accepted:** 11.09.2017

The formation of multimolecular complex: inflammasome is a platform for caspases' activation, which process proinflammatory cytokines into biologically active forms (IL-1 and IL-18). Their secretion initiate and maintain the inflammation. Inflammasome activation is able to trigger the pyroptosis in the infected host cells in order to eliminate microbial pathogens.

*Key words:* inflammasome, IL-1, IL-18, bacterials and virus pathogens, pyroptosis

**Authors:**

**Garib F. Yu.**, PhD, MD (Medicine), professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, The Department of Immunology, Moscow, Russia; M.V. Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, The Department of Immunology, Professor, Moscow, Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Professor the Department of Clinical Immunology and Allergology, Moscow, Russia. 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, 1, Tel.: +7(499) 252-21-04 (off.), +7(909)650-3969 (mob.). **E-mail:** fgarib@yandex.ru

**Rizopulu A. P.**, PhD, MD (Biology), The State Duma of Russian Federation, Moscow, Russia