

ОБЗОРЫ

©Коллектив авторов

РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИЯ NLRP3-ОПОСРЕДОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ПИРОПТОЗА

Н.Ю. Русецкая, Н.Ю. Логинова, Е.П. Покровская, Ю.С. Чесовских, Л.Е. Титова*

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского,
410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112; *эл. почта: meduniv@sgmu.ru

Представлены современные данные о механизмах активации и редокс-регуляции инфламмасомы NLRP3 и гасдерминов, а также о роли селена в этих процессах. Активация инфламмасомы и пироптоз представляют собой эволюционно консервативный механизм защиты организма от патогенов, описанный для различных типов клеток и тканей (макрофагов и моноцитов, клеток микроглии и астроцитов, подоцитов и паренхиматозных клеток почек, тканей периодонта, остеокластов и остеобластов, а также клеток органов пищеварительной и урогенитальной систем и др.). В зависимости от особенностей редокс-регуляции участников NLRP3-воспаления и пироптоза можно условно разделить на 2 группы. Представители первой группы блокируют митохондриальную цепь переноса электронов, способствуют образованию активных форм кислорода и развитию окислительного стресса. К этой группе относятся гранзимы, митохондриальный антивирусный сигнальный белок MAVS и другие. Вторую группу образуют белок, взаимодействующий с тиоредоксином (TXNIP), ядерный фактор-2 эритроидного происхождения (NRF2), Kelch-подобный белок 1, ассоциированный с ECH, (Keap1), нинджурин (Ninj1), скрамблаза (TMEM16), регуляторная протеинкиназа инфламмасомы NLRP3 (NEK7), каспаза-1, гасдермины GSDM B, D и другие, имеющие редокс-чувствительные домены и/или остатки цистеина, которые подвергаются редокс-регуляции, глутатионилированию/деглутатионилированию или иным видам регуляции. Подавление окислительного стресса и редокс-регуляция участников NLRP3-воспаления и пироптоза зависит от активности антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы (GPX) и тиоредоксинредуктазы (TRXR), содержащих в активном центре остаток селеноцистеина Sec. Экспрессия GPX и TRXR регулируется NRF2 и зависит от концентрации селена в крови. Вместе с тем, дефицит селена вызывает неэффективную трансляцию кодона Sec UGA, терминацию трансляции, а, следовательно, синтез неактивного селенопротеина, что может вызвать различные типы запрограммированной гибели клеток: апоптоз нервных клеток и сперматозоидов, некроптоз предшественников эритроцитов, пироптоз инфицированных клеток миелоидного ряда, ферроптоз Т- и В-лимфоцитов, клеток почек и поджелудочной железы. Кроме того, субоптимальная концентрация селена в крови (0,86 мкМ или 68 мкг/л и меньше) значительно изменяет экспрессию более двухсот пятидесяти генов по сравнению с оптимальной концентрацией селена (1,43 мкМ или 113 мкг/л). На основании вышеизложенного мы предлагаем рассматривать концентрацию селена в крови как важный показатель редокс-гомеостаза в клетке, а его субоптимальную концентрацию в крови (или селенодефицитные состояния) использовать для оценки риска развития воспалительных процессов.

Ключевые слова: инфламмасома NLRP3; пироптоз; редокс-регуляция; тиоредоксин; глутатионпероксидаза; селен

DOI: 10.18097/PBMC20236906333

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление является инициатором многих патологий, например, заболеваний центральной нервной системы (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона), метаболических заболеваний (неалкогольная жировая болезнь печени, подагра, диабет 2 типа и инсулинорезистентность), сердечно-сосудистых заболеваний, ревматоидного артрита [1–7]. Кроме того, чрезмерная воспалительная реакция, получившая название цитокиновый шторм, сопровождается инфекцию, вызванную коронавирусом SARS-CoV-2 [8].

Ключевым событием в развитии воспаления является сборка инфламмасомы. Согласно современным данным, инфламмасомы экспрессируются не только в моноцитах, макрофагах и лимфоцитах, но и во многих других клетках [9–11]. Инфламмасомы в моноцитах и макрофагах функционируют как часть врожденной иммунной системы и отвечают за воспалительные реакции, тогда как инфламмасомы лимфоцитов (Т- и В-клеток) участвуют в регуляции адаптивного иммунного ответа. В связи с этим инфламмасомы

можно рассматривать как “переключатель” между врожденным и адаптивным иммунным ответом, необходимым для точного контроля иммунной защиты организма [11]. Врожденная иммунная система представляет собой первую линию иммунной защиты, необходимую для распознавания и устранения патогенов. Вместе с тем в адаптивной иммунной системе участвуют почти все ткани, органы и кроветворные клетки, включая макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, дендритные клетки (ДК) и естественные киллеры (NK), а также некроветворные клетки, включая клетки кожи и эпителиальные клетки слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и дыхательных путей [10, 11].

В ходе длительного процесса эволюции врожденная иммунная система создала многочисленные рецепторы, способные узнавать и связывать определенные молекулярные структуры, называемые патоген-ассоциированными молекулярными структурами (PAMP) и ассоциированными с повреждениями молекулярными структурами (DAMP). К PAMP относятся компоненты бактериальных клеток,

Принятые сокращения: AIM2 – absent in melanoma 2, белок, отсутствующий при меланоме; AP-1 – activator protein-1, активаторный белок-1; ARE – antioxidant responsive element, антиоксидант-респонзивный элемент; ASC – apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, апоптоз-ассоциированный пятнистый белок, содержащий домен рекрутирования каспазы; ASK1 – apoptosis-regulating signal kinase 1, сигнальная киназа 1, регулируемая апоптозом; CARD – C-концевой домен рекрутирования каспазы; c-FLIP – cellular FLICE (FADD-like IL-1 β -converting enzyme)-inhibitory protein, клеточный (FADD-подобный IL-1 β -превращающий фермент)-ингибиторный белок; СИТА – Class II, major histocompatibility complex, transactivator, трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II; CTL – CD8 T, cytotoxic lymphocytes, цитотоксические Т-лимфоциты CD8; Cul3 – Cullin-3-содержащий убиквитинлигазный комплекс E3; DAMP – damage-associated molecular pattern, связанная с повреждением молекулярная структура; DD – death domain, домен смерти; ESCRT – эндосомальные сортировочные комплексы, необходимые для транспорта; FADD – fas-associated death domain protein, fas-ассоциированный белок с доменом смерти; GCL – glutamate-cysteine ligase, глутамат-цистеинлигаза; GPX – glutathione peroxidase, глутатионпероксидаза; GSDM – gasdermin, гасдермин; GSDMD – gasdermin D, гасдермин D; HMGB-1 – high-mobility group protein B1, белок группы высокой подвижности B1; HMOX1 – heme oxygenase 1, гемоксигеназа 1; HSP – heat shock protein, белок теплового шока; IFN-I – the type-I interferons, интерферон I типа; IKK – inhibitor of κ B kinase, ингибитор каппа В-киназы; IL – интерлейкин; IP3 – inositol 1,4,5-trisphosphate, инозитол-1,4,5-трифосфат; IP3R – IP3 receptor, рецептор IP3; IRF1 – interferon regulatory factor 1, интерферон регуляторный фактор 1; JNK1 – c-Jun N-terminal kinases, c-Jun N-концевые киназы; Keap1 – Kelch-подобный белок-1, ассоциированный с ECH; LAMP – lifestyle-associated molecular patterns, молекулярные структуры, связанные с образом жизни; LDH – лактатдегидрогеназа; MAM – mitochondria-associated membrane, митохондрий-ассоциированная мембрана; MAPK – mitogen activated protein kinase, митоген-активированная протеинкиназа; MAVS – mitochondrial antiviral signaling protein, митохондриальный антивирусный сигнальный белок; MCU – mitochondrial calcium uniporter, митохондриальный унипортер кальция; MYD88 – myeloid differentiation factor, миелоидный фактор дифференциации; NAIP – NLR family apoptosis inhibitory protein, ингибиторный белок апоптоза семейства NLR; NEK7 – never in mitosis A-related kinase; NF- κ B – nuclear factor- κ B, ядерный фактор- κ B; NINJ1 – ninjurin 1, нинджурин; NK – natural killer, натуральная клетка-киллер; NLRP – nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing, нуклеотид-связывающий домен олигомеризации, содержащий богатые лейцином повторы и пириновый домен; NOD2 – nucleotide-binding oligomerization domain containing 2, нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации; NOX – NADP-oxidase, NADP-оксидаза; NQO1 – NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NAD(P)H-хинон-оксидоредуктаза 1; NRF2 – nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2, ядерный фактор 2 эритроидного происхождения; PAMP – pathogen-associated molecular pattern, патоген-ассоциированная молекулярная структура; PGAM5 – phosphoglycerate mutase 5, фосфоглицератмутаза семейства 5; PIP2 – phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат; PKC – protein kinase C, протеинкиназа C; PLC γ 1 – phosphoinositide-specific phospholipase C, фосфоинозитид-специфическая фосфолипаза C; RIG-I – retinoic acid-inducible gene 1, ген 1, индуцируемый ретиноевой кислотой; sMAF белок – small musculoaponeurotic fibrosarcoma, малый белок мышечно-апоневротической фибросаркомы; SOD – superoxide dismutase, супероксиддисмутаза; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3, преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3; TLR – toll like receptor, toll-подобный рецептор; TNFR – tumor necrosis factor receptor, рецептор фактора некроза опухоли; TNF- α – tumor necrosis factor- α , фактор некроза опухоли альфа; TRIF – TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TIR-домен-содержащий адаптер, включающий интерферон- β ; TRX – thioredoxin, тиоредоксин; TRXR – thioredoxin reductase, тиоредоксинредуктаза; TXNIP – thioredoxin interacting protein, белок, взаимодействующий с тиоредоксином; АФК – активные формы кислорода; вРНК – вирусная РНК; ДК – дендритные клетки; дцДНК – двухцепочечная ДНК; дцРНК – двухцепочечная РНК; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПС – липополисахариды; мтАФК – митохондриальные активные формы кислорода; мтДНК – митохондриальная ДНК; мтРНК – митохондриальная РНК; МХ ЦПЭ – митохондриальная цепь переноса электронов; ПМ – плазматическая мембрана; ЭПР – эндоплазматический ретикулум.

такие как липотейхоевая кислота, липопротеины, пептидогликаны, липополисахарид (ЛПС), флагеллин, нуклеиновые кислоты [11, 12]. Кроме того, к PAMP относятся компоненты вирусов, в частности, S (spike)-белок коронавируса [13].

Группа DAMP представлена аденозинтрифосфатом (АТФ), митохондриальной ДНК (мтДНК), белками теплового шока, интерлейкинами IL-1 β и IL-18, гемом, виментином и цитокиновым медиатором HMGB-1 (белок группы высокой подвижности B1), или амфотерином. В работе [14] выделены новые группы молекулярных триггеров воспаления: молекулярные паттерны, связанные с образом жизни (LAMP), а также индуцируемые и конститутивные DAMP (табл. 1) [14–16].

Распознавание PAMP и DAMP сенсорами воспаления, включая NLRP1, NLRP3, NLRC4, NAIP, AIM2 и пирин, инициирует череду событий, кульминацией которых является воспалительный

каскад и пироптоз [17]. В частности, AIM2 связывается исключительно с двухцепочечной ДНК (дцДНК) [18]; NAIP напрямую связывают флагеллин и компоненты систем секреции типа III (T3SS) грамотрицательных бактерий, таких как *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, что приводит к активации воспалительной реакции NLRC4 [19]; каспаза-4 и каспаза-5 человека активируются непосредственно ЛПС, поступившим в клетку без участия толл-подобных рецепторов (TLR) [20, 21]. Недавно стало известно, что NLRP1 человека активируется двухцепочечной РНК (дцРНК) [22].

Вместе с тем, активация NLRP3 происходит не за счёт связывания с активирующим лигандом, а под действием внутриклеточных сигналов, среди которых можно выделить транслокацию кардиолипина с внутренней на внешнюю митохондриальную мембрану, производство активных форм кислорода (АФК), окисление мтДНК, приток

Таблица 1. Характеристика PAMP, DAMP, LAMP [14–16]*

Молекула	Характеристика	Примеры
PAMP	Консервативные микробные молекулы, воспринимаемые рецепторами распознавания образов	ЛПС β-глюкан
DAMP	Любая молекула, которая выделяется в процессе, после или вследствие нарушения клеточного гомеостаза, такого как повреждение или травма	HMGB-1 или амфотерин АТР Гем
Ранние DAMP или алармины	Эндогенные молекулы, высвобождаемые повреждёнными клетками при гибели клеток	Виментин (белок цитоскелета, отвечающий за поддержание целостности клетки)
	Вызывают хемотаксические и иммуноактивирующие реакции, взаимодействуя с PRR	Дефенсины, кателицидин, нейротоксин эозинофильного происхождения
LAMP	Не-PAMP, не-DAMP молекулы, вызывающие воспалительную реакцию с перспективой развития хронического воспаления	Холестерин, окисленные ЛПНП, ураты натрия
Индукцируемые DAMP (iDAMP)	Молекулы, вызывающие воспаление, которые активно продуцируются или модифицируются во время гибели клеток и отражающие клеточную реакцию на стресс и сигнальные пути гибели клеток	IL-1β, IL-18, белки теплового шока
Конститутивные DAMP (cDAMP)	Молекулы, индуцирующие воспаление, которые уже присутствуют внутриклеточно перед смертью клеток/стрессом и высвобождаются умирающими клетками	HMGB-1 или амфотерин
		мтДНК
		АТР
		Гем

Примечание.* Таблица на русском языке создана на основе англоязычной публикации [14] с открытым доступом, распространяемой на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY).

кальция, снижение клеточного cAMP, разрушение лизосом и последующую утечку катепсина В, отток калия из клетки, увеличение объёма клетки, образование пор в плазматической мембране (ПМ) и её разрыв [23]. Эти события сопровождают гибель клетки, называемую пироптозом. Кроме того, активаторами NLRP3 также являются РНК и S-белок коронавируса, которые после проникновения в клетку-хозяина способствуют развитию воспаления и гибели клетки [8].

Установлено, что активация инфламмасы NLRP3 происходит в два этапа: 1) прайминг, 2) сигнальные пути активации (канонический, неканонический и альтернативный). Каноническая и неканоническая активация инфламмасы приводят к пироптозу.

1. МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ NLRP3

К настоящему времени описаны прайминг и три пути активации инфламмасы NLRP3: канонический, неканонический и альтернативный. Стадия прайминга способствует экспрессии компонентов инфламмасы, а стадия активации запускается несколькими типами молекул, которые специфически активируют NLRP3. После сборки инфламмасы образуются зрелые формы интерлейкинов IL-1β и IL-18 и гасдермины. Последние подвергаются олигомеризации и формируют поры, пронизывающие плазматическую мембрану и внутриклеточные мембранные органеллы.

Через гасдерминовые поры из клетки выходят зрелые формы IL-1β и IL-18, которые являются DAMP и выступают в роли триггеров воспаления. К моменту разрыва плазматической мембраны в процессе пироптотической гибели значительно повреждены или разрушены все внутриклеточные органеллы (ядро, митохондрии, лизосомы, эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи) [9, 24].

Подобная активация инфламмасы описана не только в макрофагах и моноцитах [25], но и в других типах клеток, в частности, в микроглии [26] и астроцитах [27], подоцитах [28] и паренхиматозных клетках почек [29], в тканях периодонта [30] и клетках костной ткани: остеокластах и остеобластах [31], а также в клетках органов пищеварительной системы [32] и многих других [9].

1.1. Прайминг инфламмасы NLRP3 (сигнал 1)

В прайминге участвуют PAMP, DAMP или алармины (дцДНК), мтДНК, АТР, АФК, гем или ураты, высвобождаемые соседними некротическими клетками или повреждёнными тканями. Это приводит к транскрипционной и трансляционной индукции различных эффекторов врождённого иммунитета, в том числе NLRP3 и проформы интерлейкинов IL-1β, pro-IL-1β (рис. 1). Следует отметить, что праймирование NLRP3 с помощью DAMP лежит в основе стерильных хронических воспалительных процессов [33–37].

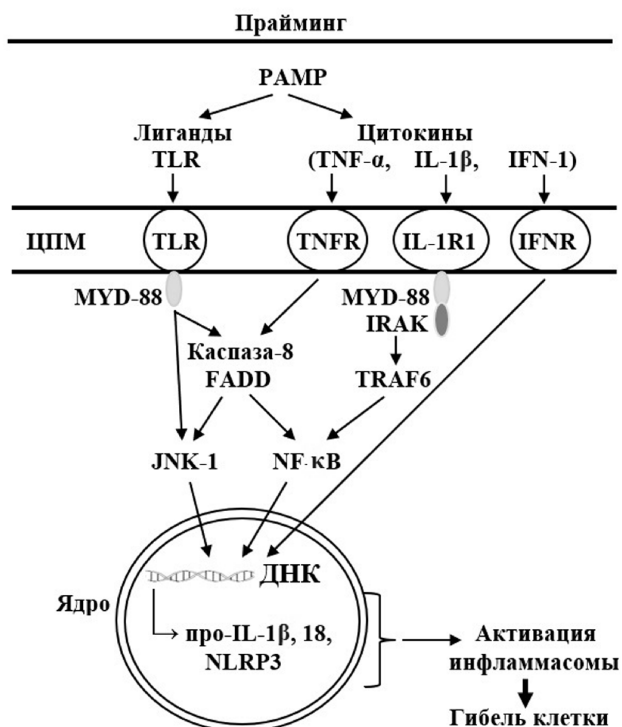


Рисунок 1. PAMP запускают прайминг путём взаимодействия с соответствующими рецепторами (TLR, TNFR, IFNR) с последующей активацией сигнальных путей NF-κB/JNK-1, а также экспрессией компонентов инфламмасы NLRP3 и про-интерлейкинов (про-IL-1β, про-IL-18).

1.2. Характеристика компонентов инфламмасы NLRP3

Инфламмама NLRP3 состоит из сенсора NLRP3, адаптера ASC и эффекторной каспазы-1 [38]. Сенсор NLRP3 — это NLR (нуклеотид-связывающий домен олигомеризации, содержащий богатые лейцином повторы), который содержит N-концевой пириновый домен (PYD), центральный NAIP (ингибиторный домен семейства NLR), CITA (трансактиватор главного комплекса гистосовместимости, класс II), NACHT или домен нуклеотидсвязывающей олигомеризации (NOD), который осуществляет гидролиз АТФ, и С-концевой домен с богатым лейциновым повтором (LRR) (рис. 2). Во время сборки инфламмама NLRP3 взаимодействует с N-концом адапторного белка ASC посредством взаимодействий PYD – PYD. С-конец ASC имеет домен рекрутирования каспаз (CARD), который может связываться с прокаспазой-1 посредством взаимодействий CARD – CARD, способствуя димеризации и активации каспаз (рис. 3). Благодаря своим свойствам ASC образует крупные фибриллярные агрегаты, известные как “пятнышки” [39, 40]. Трёхмерная структура инфламмасы представлена в Protein Data Base (ID 8EJ4).

1.3. Каноническая активация инфламмасы NLRP3 (сигнал 2)

После этапа прайминга инфламмама NLRP3 может быть активирована широким спектром стимулов, включая АТФ, ионофоры K⁺, гем, твёрдые

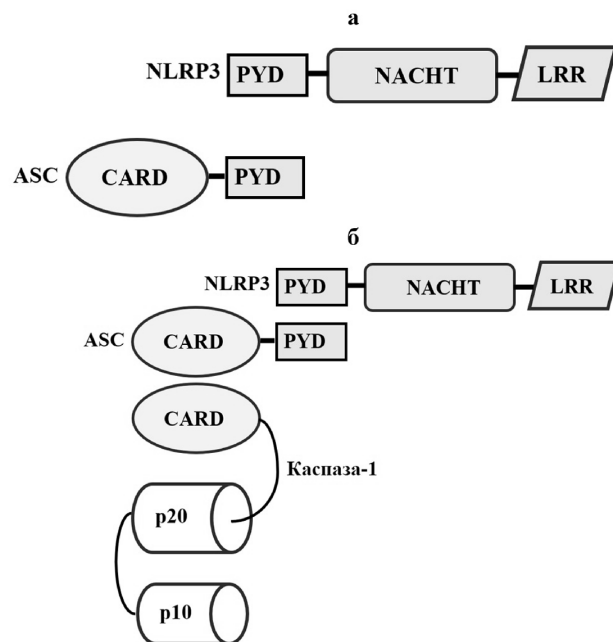


Рисунок 2. Структура инфламмасы NLRP3: а) домены NLRP3; б) сенсорно-адапторно-эффекторный механизм сборки инфламмасы NLRP3. Адаптировано из [40].

частицы, ассоциированную с патогенами РНК, а также бактериальные и грибковые токсины и компоненты [21]. Следует отметить, что непосредственно NLRP3 не взаимодействует ни с одним из этих агонистов. Предполагается, что они вызывают ряд событий в клетке, которые опосредуют сборку активной инфламмасы (рис. 4). К таким процессам относятся:

- изменение концентрации ионов калия, натрия и кальция в цитозоле клетки (отток ионов калия и хлорид-анионов, мобилизация и/или приток ионов кальция) [35, 41–48];
- разрушение лизосом в ответ на активаторы крупных частиц, что приводит к высвобождению катепсинов, которые активируют NLRP3 [49];
- транслокация NLRP3 в митохондрии посредством ремоделирования сети микротрубочек, обеспечивающая взаимодействие NLRP3 с митохондриальными ASC и сборкой инфламмасы [49–51];
- повреждение и дисфункция митохондрий, в том числе под действием вирусной РНК (вРНК) SARS-CoV-2 [52, 53]. Взаимодействие вРНК с MAVS нарушает работу митохондриальной цепи переноса электронов (МХ ЦПЭ), приводя к высвобождению мтДНК и мтАФК, способствует перемещению кардиолипина на внешнюю мембрану митохондрий с последующей сборкой NLRP3-инфламмасы [52–55].

Каноническая активация инфламмасы сопровождается активацией каспазы-1, которая способствует образованию активного N-концевого фрагмента гасдермина (GSDM) D, необходимого для формирования гасдерминовых пор в ПМ и высвобождению зрелого IL-1β через гасдерминовые поры [40].

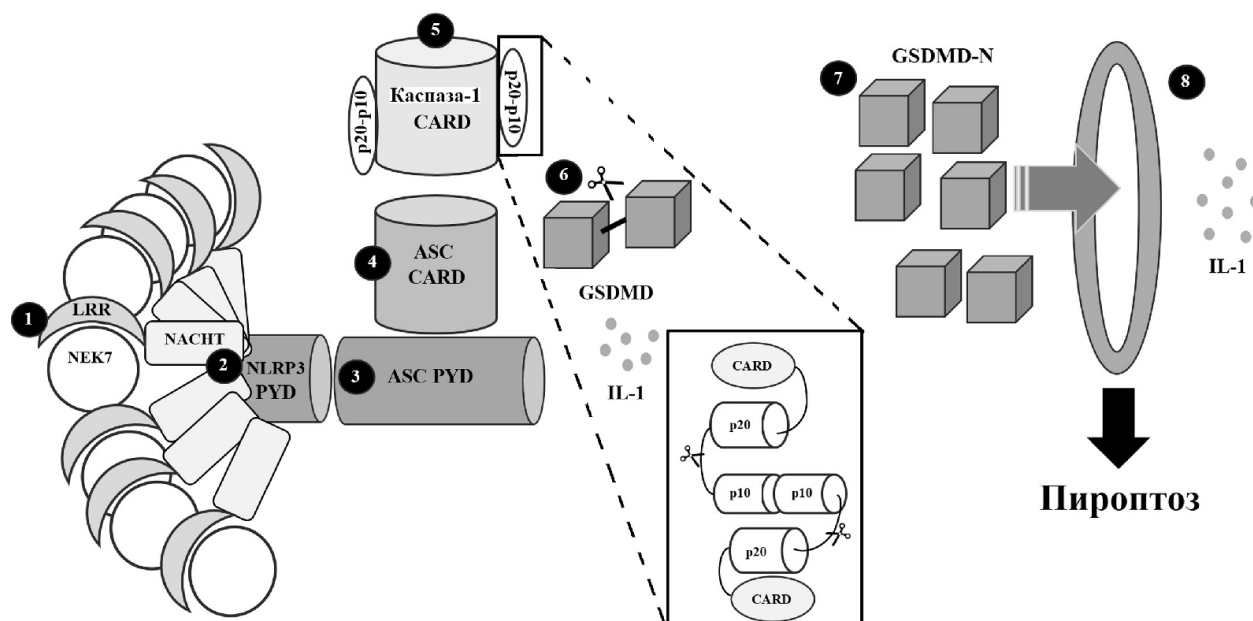


Рисунок 3. Молекулярная модель сборки инфламматомы NLRP3: изменение конформации NLRP3 приводит к связыванию NLRP3 с NEK7 (1), что индуцирует образование инфламматомы NLRP3 (2) и способствует образованию NLRP3 PYD в виде филамента. Филамент NLRP3 PYD рекрутирует ASC (3) с образованием филамента ASC PYD. CARD ASC также группируется и образует нить (4). Филамент ASC CARD рекрутирует каспазу-1 с образованием филамента каспазы-1 CARD (5). Домен каспазы-1 (p20/p10) димеризуется и аутопроцессируется, что приводит к его активации. Затем активная каспаза-1 расщепляет процитокины семейства IL-1 с образованием зрелых цитокинов (6). Каспаза-1 также расщепляет GSDMD с образованием активного N-концевого фрагмента GSDMD для образования мембранных пор (7), что способствует высвобождению цитокинов и пироптозу (8). Адаптировано из [40].

1.4. Неканоническая активация инфламматомы

Неканоническую активацию инфламматомы вызывают ЛПС из клеточной стенки грамотрицательных бактерий независимо от передачи сигналов TLR4 [57]. Эта неканоническая инфламматома осуществляет дополнительный уровень защиты от патогенов, которые в процессе эволюции приобрели способность обходить TLR4 на поверхности клетки [58]. Неканоническая инфламматома включает в себя каспазы-4,5 у человека и каспазу-11 у мышей, но не каспазу-1. Каспазы-4,5,11 воспринимают внутриклеточные ЛПС, напрямую связываясь с ними. Для неканонической активации инфламматом в клетках человека, которые экспрессируют высокие уровни каспазы-4, не требуется прайминг [59]. Каспазы-4,5,11 вызывают пироптоз посредством процессинга гасдерминов, с их дальнейшей олигомеризацией и образованием гасдерминовых пор в ПМ, а также процессинга паннексина-1, который является белком, образующим в ПМ каналы, через которые происходит высвобождение АТФ из клетки. Этот внеклеточный АТФ активирует рецептор P2X7 (P2X7R) — катион-селективный канал, управляемый АТФ, который открывает поры, запускающие отток K^+ из клетки, результатом чего является сборка инфламматомы NLRP3 и высвобождение IL-1 β [60] (рис. 4).

Следовательно, неканоническая активация инфламматомы также как и каноническая активация сопровождаются олигомеризацией гасдерминов, формирующих поры в ПМ, что является одним из ключевых событий, приводящих к пироптозу.

1.5. Альтернативный путь активации инфламматомы

Альтернативный путь активации функционирует независимо от канонических или неканонических путей активации инфламматомы NLRP3 [61]. Передача сигналов в альтернативном пути осуществляется посредством сигнального пути TLR4-TRIF-RIPK1-FADD-CASP8. Альтернативный путь активации инфламматом не сопровождается оттоком K^+ и разрывом ПМ, а, следовательно, в отличие от канонической и неканонической активации инфламматомы не приводит к пироптозу [34].

2. ГАСДЕРМИНЫ

У человека выделяют шесть основных семейств GSDM: GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD, GSDME и GSDMF/DFNB59. GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD экспрессируются в основном в коже и эпителии желудочно-кишечного тракта, а GSDME и GSDMF/DFNB59 — в сердце, головном мозге, почках и внутреннем ухе. Подробная характеристика гасдерминов представлена в таблице 2 [62].

2.1. Характеристика гасдерминов

Из представителей шести семейств гасдерминов лучше всего изучен GSDMD. GSDMD — это цитоплазматический белок, состоящий из 242 аминокислотных остатков, с молекулярной массой 53 кДа. GSDMD имеет два консервативных домена: N-концевой эффекторный домен и C-концевой ингибирующий домен. В неактивном состоянии

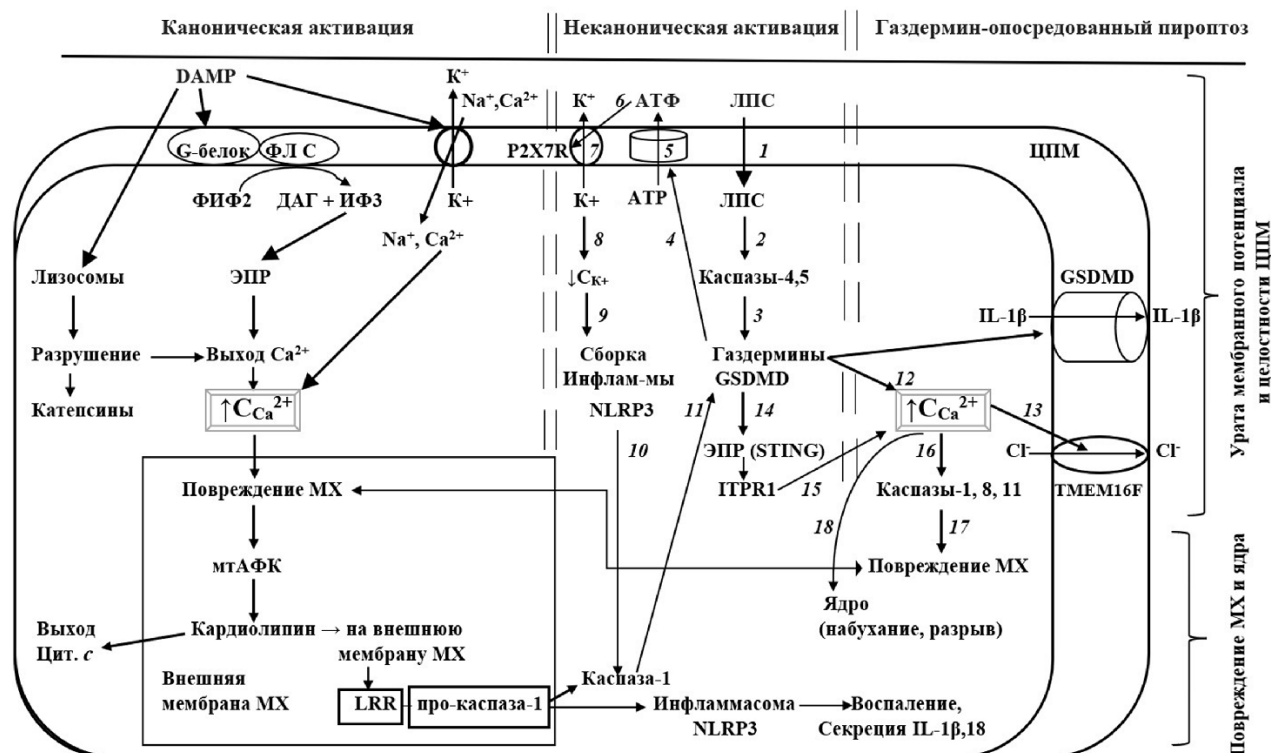


Рисунок 4. Активация инфламматической NLRP3 осуществляется с помощью DAMP, которые действуют по одному из трёх сценариев, приводя к повышению концентрации ионов кальция в цитозоле клетки: 1) G-белок-ассоциированная фосфолипаза С (ФЛС) способствует образованию инозитолтрифосфата (ИФ3), который стимулирует выход ионов кальция из эндоплазматического ретикулума (ЭПР); 2) фагоцитированные DAMP способствуют разрушению лизосом и выходу из них ионов кальция и катепсинов; 3) изменение трансмембранного переноса ионов: отток ионов калия из клетки, приток ионов натрия и кальция в клетку. Независимо от того, каким образом поступили ионы кальция в цитозоль, они проникают в митохондрии, нарушают работу цепи переноса электронов, стимулируют выработку мтАФК, перемещение кардиолипина из внутренней во внешнюю мембрану митохондрий (МХ), что приводит к выходу цитохрома с (Цит. с) в цитозоль. Кардиолипин на внешней поверхности митохондрий служит платформой для сборки инфламматической NLRP3. мтАФК и окисленная мтДНК способствуют сборке инфламматической NLRP3 и образованию свободной активной каспазы-1, которая усиливает повреждение митохондрий. Неканоническая активация инфламматической NLRP3 происходит в случае проникновения ЛПС в обход толл-подобных рецепторов (1). В цитозоле клетки ЛПС (2) активируют каспазы-4 и -5 (у человека) и -11 (у мышей), способствуя активации гасдерминов (3), благодаря которым в плазматической мембране формируется канал (4), через который из клетки выходит АТФ (5) с последующей активацией рецептора P2X7R (6), через который, в свою очередь, осуществляется отток калия из клетки и приток ионов кальция в клетку (7). Изменение концентрации этих ионов в цитозоле (8) служит сигналом для сборки и активации инфламматической NLRP3 (9), образования активной каспазы-1 (10), зрелых форм интерлейкинов и их выход из клетки, что, в конечном итоге, приводит к воспалению и гибели клетки путём пироптоза. Гасдермин-опосредованный пироптоз. Каспаза-1-зависимое расщепление гасдермина GSDMD (11), формирование пор GSDMD сопровождается увеличением концентрации ионов кальция в цитозоле клетки (12) и последующей активацией Ca^{2+} -зависимого трансмембранного белка 16F (TMEM16F) (13), способствующего оттоку ионов Cl^- (13). Приток ионов Ca^{2+} во время воспалительного процесса также активирует STING (TMEM173) на мембране ЭР. Затем активированный STING связывается с кальциевым каналом ITPR1 и активирует его, вызывая дальнейшее высвобождение Ca^{2+} из запасов ЭПР (ER) (14, 15). Повышенный уровень Ca^{2+} способствует активации воспалительных каспаз-1/11 или -8 (в зависимости от патогена) (16), что приводит к дальнейшему повреждению МХ (17). Наконец, повышенный уровень Ca^{2+} способствует набуханию и разрыву ядра (18) и запускает расщепление липидов ПМ фосфоинозитид-специфической фосфолипазой C PLC γ 1, способствуя прогрессированию пироптоза и воспаления.

N-концевой и C-концевой домены соединены длинной петлёй. Отщепление C-концевого ингибиторного домена осуществляют каспазы-1,4,5,8 и ряд других ферментов (табл. 2) [62].

Активная каспаза-1 отщепляет C-концевой домен GSDMD, гидролизуя пептидную связь, образованную остатком аспартата D276 [63]. После отщепления C-концевого домена N-концевой домен GSDMD взаимодействует с фосфатидилинозитолфосфатами

и фосфатидилсерином [64]. Это вызывает конформационные изменения, олигомеризацию и образование пор GSDMD диаметром от 215 Å до 20 нм в ПМ [63–67].

Поровый канал GSDMD преимущественно заряжен отрицательно [68]. Экспериментально доказано, что положительно заряженные и нейтральные ионы и молекулы быстрее транспортируются через гасдерминовые поры, чем заряженные отрицательно.

Таблица 2. Члены семейства GSDM: структура и функции (адаптировано из [62])

Обозначение гасдерминов	Домены	Активирующий фермент	Липид-связывающий сайт	Тип липида	Ткане/клеточно-специфическая экспрессия у человека	Биологическая функция
GSDMA	GSDM-NT и GSDM-CT	Нет данных	GSDM-NT	Фосфоинозитиды, кардиолипин, фосфатидная кислота, фосфатидилсерин	Кожа, язык, пищевод, желудок, молочные железы, мочевого пузырь, пуповина и Т-лимфоциты	Митохондриальный гомеостаз
GSDMB	GSDM-NT и GSDM-CT	Гранзим А и каспаза-1	GSDM-NT	Фосфоинозитиды, фосфатидная кислота, фосфатидил-глицеринсульфатид	Эпителий дыхательных путей, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, эндокринная ткань, костный мозг, лёгкие, печень, почки, яички и лимфоциты.	Пироптоз, противо-опухолевый иммунитет
GSDMC	GSDM-NT и GSDM-CT	Каспаза-8	GSDM-NT	Нет данных	Кора головного мозга, эндокринные ткани, кожа, трахея, селезёнка, пищевод, желудок, кишечник, влагалище и мочевого пузырь	Нет данных
GSDMD	GSDM-NT и GSDM-CT	Каспазы 1/4/5/8, катепсин G, эластаза нейтрофилов, 3С протеаза энтеровируса 71 (EV71)	GSDM-NT	Фосфоинозитиды, кардиолипин, фосфатидная кислота	Почти все органы и ткани человека, включая различные субпопуляции лейкоцитов	Воспаление, пироптоз, высвобождение цитокинов, HEToz*, уничтожение бактерий
GSDME	GSDM-NT и GSDM-CT	Каспазы 3/7/8, гранзим В	GSDM-NT	Фосфоинозитиды, кардиолипин, фосфатидилсерин	Мозг, эндокринная ткань, мышечная ткань, желудочно-кишечный тракт, эндометрий и плацента	Пироптоз, противо-опухолевый иммунитет
GSDMF/PVJK	GSDM-NT и цинковый палец	Нет данных	GSDM-NT	Нет данных	Внутреннее ухо, нейроны слуховой системы, тестикулы	Нет данных

Примечание. HEToz* – запрограммированная гибель нейтрофилов.

Пора GSDMD обеспечивает отток ионов калия из клеток, что является общим фактором, определяющим запуск воспаления NLRP3 в ответ на различные стимулы и клеточные стрессоры [69]. Пора GSDMD также опосредует высвобождение зрелого IL-1 посредством электростатической фильтрации [70]. Незрелые про-IL-1 и про-IL-18 имеют “кислый” отрицательно заряженный домен, который препятствует выходу про-IL-1 и про-IL-18 через пору GSDMD. Каспаза-1 способствует протеолитическому отщеплению “кислого” домена про-цитокинов IL-1 β и IL-18, благодаря чему зрелые провоспалительные IL-1 β и IL-18 могут высвобождаться из клетки через пору GSDMD [68].

Активацию GSDMB осуществляют каспаза-1 и гранзим А. Кроме того, гранзимы могут протеолитически активировать каспазу-1. Гранзимы поступают в клетку через перфорины (порообразующие белки цитотоксических Т-киллеров и естественных киллеров, NK) при формировании иммунологического синапса [71]. Oltra и соавт. [72] идентифицировали набор заряженных аминокислот, кодируемых экзоном 6 GSDMB (Arg225, Lys227, Lys229 и Glu233), которые располагаются рядом с группой аминокислот с комплементарными зарядами (Glu42, Arg152, Glu153). Некоторые из этих остатков консервативны и присутствуют в других гасдерминах. Гранзим А расщепляет GSDMB по остаткам

Lys244 и Lys229 с образованием порообразующего фрагмента GSDMB [71]. Авторы [72] предполагают, что остатки заряженных аминокислот необходимы для олигомеризации и связывания с липидами как в ПМ, так и в мембранах органелл, включая митохондрии, лизосомы, ЭПР. Это предположение подтверждается повышенным производством свободных радикалов в МХ ЦПЭ, перекисным окислением фосфолипидов, формированием пор гасдерминов, притоком и/или мобилизацией ионов кальция из повреждённых лизосом и ЭПР [73–75] (рис. 4). Кроме того, гранзимы А и В помимо активации GSDMB и каспазы-1 гидролизуют домены комплекса I МХ ЦПЭ, следствием чего является утечка электронов на кислород с образованием супероксид-анион-радикала и других АФК [76, 77]. Подробнее об этом говорится в разделе 3.8.

Кроме того, формирование пор GSDM влечёт за собой ряд событий: отток ионов калия из клетки, приток ионов кальция и воды в цитозоль, набухание клеток и разрыв ПМ. Все эти события приводят к пироптозу [78–82].

2.2. Гасдермины и ионные потоки

Собранные поры GSDMD могут иметь диаметр до 20 нм [63–67, 82, 83]. Эти поры обеспечивают секрецию более мелких внутриклеточных белков, таких как IL-1 (17 кДа), но не позволяют выйти более крупным белкам, таким как лактатдегидрогеназа (LDH) (140 кДа) или медиатор воспаления HMGB1 (150 кДа) [83–85]. Эти более крупные белки высвобождаются после лизиса клеток [86]. Поры GSDMD также действуют как неселективные ионные каналы. Вскоре после сборки пор внеклеточные ионы Ca^{2+} проникают в клетку через эти поры. Этот приток ионов запускает несколько процессов в клетке. Во-первых, он активирует белки ESCRT (эндосомальные сортировочные комплексы, необходимые для транспорта) I и III, которые собираются на ПМ для удаления пор GSDM путём инкапсуляции в везикулы. В случае успеха восстанавливается целостность мембраны, предотвращается лизис клеток и секреция IL-1 β [87]. Кроме того, приток ионов Ca^{2+} через поры GSDMD активирует Ca^{2+} -зависимый трансмембранный белок 16F (TMEM16F) — мембранную фосфолипидную скрамблазу, которая способствует переходу фосфатидилсерина (PS) из внутреннего во внешний монослой ПМ [88]. Активация TMEM16F также вызывает изменение клеточных ионных токов, по крайней мере, частично из-за оттока ионов Cl^- , что дополнительно способствует потере ионного гомеостаза и гибели клеток. Приток ионов Ca^{2+} во время воспалительного процесса также активирует STING (TMEM173) на мембране ЭПР [89]. Затем активированный STING связывается с кальциевым каналом ITPR1 и активирует его, вызывая дальнейшее высвобождение Ca^{2+} из запасов ЭПР. Повышенный уровень Ca^{2+} способствует активации воспалительных каспаз-1/11 или -8 (в зависимости от патогена). Наконец, повышенный уровень Ca^{2+} запускает

расщепление липидов ПМ фосфоинозитид-специфической фосфолипазой C PLC γ 1, способствуя прогрессированию пироптоза и воспаления [89].

2.3. Пироптоз

Потеря жизнеспособности клетки вызвана притоком ионов, потерей мембранного потенциала и разрывом ПМ. Повышение концентрации ионов кальция в цитозоле способствует повреждению митохондрий, набуханию клетки, потере стабильности лизосом, потере целостности ядра и, наконец, разрыву ПМ [90–93].

2.4. Разрыв плазматической мембраны

Разрыв ПМ при образовании пор GSDM считался пассивным процессом до недавней работы [94], в которой показано, что консервативная внеклеточная α -спираль нинджурина (NINJ1, белок клеточной адгезии) является медиатором лизиса клеток в процессе пироптоза [95, 96]. Экспрессия NINJ1, в свою очередь, стимулируется окислительным стрессом, который развивается при повреждении митохондрий и продукции мтАФК [97].

Следовательно, после канонической и/или неканонической активации инфламмосома NLRP3 запускает экстремальную форму запрограммированной гибели клетки — пироптоз, направленную на ограничение репликации внутриклеточных патогенов и иммуносупрессию при сепсисе [38, 55]. Ведущую роль в пироптозе играют GSDM, NINJ1, гранзимы, каспазы и регуляторная протеинкиназа NEK7, функционирование которых связано с митохондриальной дисфункцией и развитием окислительного стресса. Различные виды регуляции инфламмосомы NLRP3 и GSDM описаны в следующем разделе.

3. РЕГУЛЯЦИЯ ИНФЛАММОСОМЫ NLRP3 И ГАСДЕРМИНОВ

Активация инфламмосомы NLRP3 способствует защите клетки-хозяина от микробных и вирусных инфекций. Однако под действием патогенов и/или цитокинов развивается окислительный стресс, опосредованный митохондриальной дисфункцией, приводящий к активации инфламмосомы NLRP3 и развитию ряда воспалительных заболеваний. Следовательно, критически важно, чтобы активация инфламмосомы NLRP3 точно регулировалась для обеспечения адекватной иммунной защиты без повреждения тканей человека. К настоящему моменту известно несколько способов регуляции NLRP3: фосфорилирование / дефосфорилирование, убиквитинирование / деубиквитинирование, сумоилирование, алкилирование, S-нитрозилирование, S-глутатионилирование, а также взаимодействие с редокс-паттернами NLRP3 [34]. Последние два вида регуляции представляют особый интерес, поскольку эти процессы являются редокс-чувствительными и регулируются АФК с одной стороны и антиоксидантной системой с другой (рис. 5).

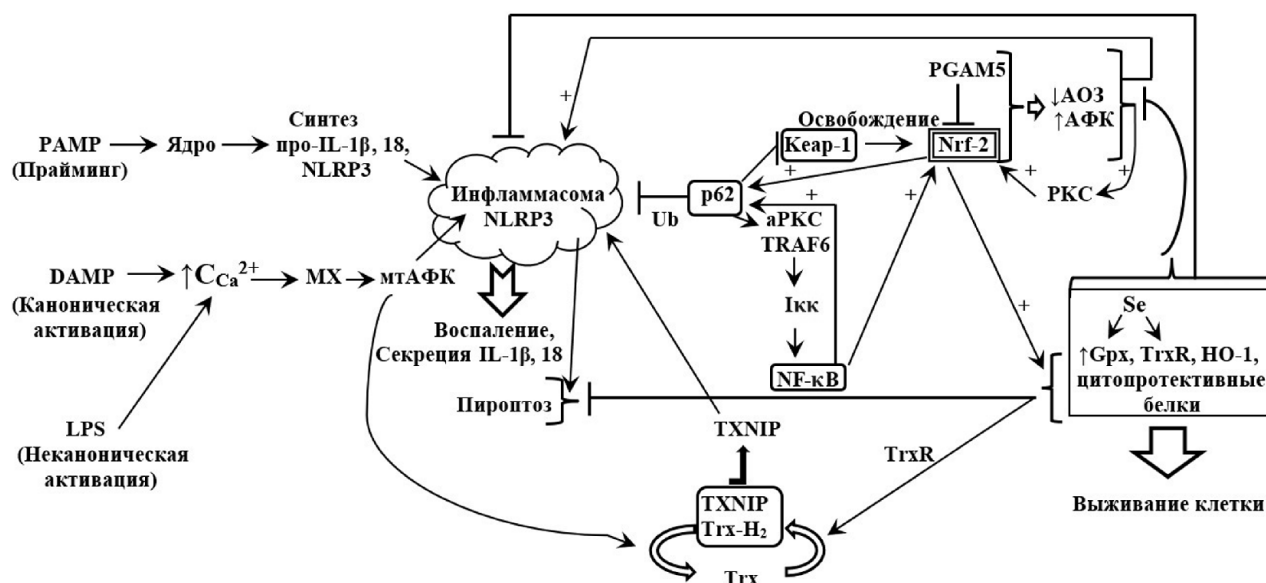


Рисунок 5. Регуляция инфламماسомы NLRP3. В процессе активации инфламماسомы вырабатываются мтАФК, которые вызывают окислительный стресс в клетке, окисляют Trx1-H2 (восстановленный) и вызывают диссоциацию окисленного Trx1 из комплекса с TXNIP. Свободный TXNIP взаимодействует с NLRP3, активируя инфламмасому NLRP3 и стимулируя развитие воспаления, секреции IL-1β и IL-18, а также гибель клетки путём пироптоза. Для восстановления редокс-гомеостаза и предотвращения гибели клетки путём пироптоза параллельно с активацией инфламماسомы NLRP3 происходит синтез фактора транскрипции ядерного фактора NRF2, активация которого приводит к экспрессии цитопротекторных белков и ферментов (GPX(Se), TRXR(Se), HO-1 и др.), отвечающих за антиоксидантную защиту (АОЗ) и выживание клеток. Цитопротекторные белки и ферменты обезвреживают АФК и подавляют инфламмасому NLRP3 и пироптоз. Наиболее важными регуляторами активности NRF2 являются Keap1, p62 и NF-κB. АФК, образованные при окислительном стрессе, окисляют специфические цистеиновые остатки Keap1, способствуя освобождению NRF2 из комплекса с Keap1. p62 связывается с тем же участком Keap1, что и NRF2, освобождает Nrf-2 от его ингибитора, что приводит к экспрессии генов-мишеней NRF2. NRF2 также стимулирует экспрессию p62. NF-κB стимулирует экспрессию Nrf-2 и p62. Последний связывается с атипичной протеинкиназой C (aPKC) и TRAF6, в результате чего происходит активация IKK и NF-κB, благодаря чему усиливается регуляция NRF2 и p62. Кроме того, p62 также разрушает убиквитинированные (Ub) компоненты инфламماسомы. PGAM5 взаимодействует как с Keap1, так и с NRF2, вызывая негативную регуляцию NRF2. АФК активируют протеинкиназу C (PKC), которая фосфорилирует и тем самым активирует NRF2 для поддержания редокс-гомеостаза и выживания клетки. Селензависимая TRXR восстанавливает Trx в Trx1-H2, который связывается с TXNIP и прекращает его активирующее действие на инфламмасому NLRP3. →+ – активирование; ⊖ – негативная регуляция (подавление, ингибирование).

3.1. Активация NLRP3 S-глутатионилированием

S-глутатионилирование — это посттрансляционная редокс-модификация, которая представляет собой обратимое образование смешанных дисульфидов между трипептидом глутатионом и остатком цистеина с низким рКа [98]. Эту реакцию катализирует глутатионтрансфераза Омега 1 (GSTO1-1), которая принадлежит к суперсемейству цитозольной глутатионтрансферазы (GST) [99] и способна деглутатионилировать регуляторную протеинкиназу NEK7 в положении Cys253, способствуя её взаимодействию с NLRP3 и активации инфламماسомы. Присоединение глутатиона по остаткам Cys79 и Cys253 NEK7, напротив, ограничивает активацию инфламماسомы NLRP3 [100]. Подобным образом регулируется активность каспазы-1. Глутатионилирование каспазы-1 по остаткам Cys397 и Cys362 снижает активность каспазы-1, тогда как увеличение образования АФК, снижение окислительно-восстановительного потенциала клеток, окисление глутатиона, деглутатионилирование каспазы-1 приводит к активации каспазы-1.

Следует отметить, что применение антиоксидантов, например куркумина, приводит к увеличению S-глутатионилирования каспазы-1, подавлению её активности, снижению продукции и секреции зрелого IL-1β [101], что, в конечном итоге, способствует выживанию при летальном эндотоксическом шоке [102, 103]. Примечательно, что экспрессию глутатион-S-трансфераз регулирует транскрипционный фактор NRF2 (регуляция NRF2 обсуждается в разделах 3.4–3.7.) [104].

3.2. Регулирование взаимодействующих паттернов NLRP3

В регуляции инфламماسомы участвуют белки, взаимодействующие с NLRP3, среди которых молекулярный шаперонный белок теплового шока 90 (Hsp90) и его ко-шаперон SGT1, тиоредоксин-взаимодействующий белок (TXNIP), гуанилат-связывающий белок 5 (GBP5), РНК-зависимая протеинкиназа (PKR), фактор ингибирования миграции (MIF), киназа 4, регулирующая сродство к микротрубочкам (MARK4)

и серин/треониновая протеинкиназа NEK7 [34]. В частности, Hsp90 необходим для защиты NLRP3 от деградации как протеасомой, так и аутофагией. Hsp90 рекрутирует SGT1 в NLRP3 с образованием комплекса, который, вероятно, поддерживает NLRP3 в неактивном, но сигнально-компетентном состоянии [105]. Примечательно, что экспрессия Hsp90 регулируется транскрипционным фактором NRF2 (регуляция NRF2 обсуждается в разделах 3.4–3.7.) [104].

TXNIP как окислительный сенсор взаимодействует с тиоредоксином (Trx1) в восстановительных условиях (регенерацию восстановленного тиоредоксина осуществляет селензависимая TRXR, экспрессию которой также регулирует NRF2). АФК, индуцированные стимулами NLRP3, окисляют Trx1 и вызывают диссоциацию TXNIP от Trx1, что приводит к взаимодействию TXNIP с NLRP3 и последующей активации инфламماسом NLRP3. Кроме того, TXNIP незаменим для активации воспаления NLRP3, которая индуцируется АТФ, уратом натрия и островковым амилоидным полипептидом [106].

GBP5 имеет решающее значение для активации инфламماسомы NLRP3 в ответ на АТФ, нигерицин и патогенные бактерии. GBP5 связывается с пириновым доменом NLRP3, а тетрамерный GBP5 способствует NLRP3-опосредованной олигомеризации ASC [107]. Кроме того, MIF и MARK4 также взаимодействующие с NLRP3 способствуют её активации [34, 106] (рис. 5).

Тем не менее, наибольший интерес представляет редокс-регуляция инфламماسомы окислительным сенсором TXNIP.

3.3. Редокс-регуляция инфламماسомы окислительным сенсором TXNIP

Инфламмасому NLRP3 контролируют АФК с одной стороны и селенсодержащий фермент TRXR с другой. В восстановленном состоянии Trx1 взаимодействует с TXNIP и ингибирует его. В этом комплексе TXNIP не может взаимодействовать с NLRP3 и активировать его. Под действием АФК Trx1 окисляется и диссоциирует от TXNIP. Последний связывается с NLRP3, стимулируя сборку инфламماسомы [108].

Для восстановления редокс-гомеостаза и предотвращения гибели клетки путём пироптоза параллельно с активацией инфламماسомы NLRP3 происходит синтез фактора транскрипционного фактора NRF2, активация которого приводит к экспрессии цитопротекторных белков и ферментов (GPX, TRXR, HO-1 и др.), отвечающих за выживание клеток [104, 109].

Следует отметить, что в повреждённых митохондриях вырабатывается побочный метаболит цикла трикарбоновых кислот итаконат (метиленсукцинат), который может активировать противовоспалительное клеточное программирование NRF2 посредством алкилирования остатков цистеина в белке KEAP1. Активация инфламماسом может быть ингибирована посредством активации NRF2 и нижележащего (в данном сигнальном пути) белка HO-1, ответственного за внутриклеточную антиоксидантную защиту [38].

3.4. Транскрипционный фактор NRF2

NRF2 является ключевым регулятором экспрессии цитопротекторных генов [110]. Транскрипция гена *Nfe2l2*, кодирующего NRF2, индуцируется петлёй положительной обратной связи, опосредованной NRF2, с помощью NF-κB. NRF2 состоит из семи доменов Neh, которые регулируют его активность путём связывания с другими белками или с ДНК. Neh1 необходим для транскрипционной активности NRF2, поскольку он содержит область связывания ДНК bZIP и обеспечивает взаимодействие с малыми белками MAF (маленькая мышечно-апоневротическая фибросаркома). При связывании sMAF NRF2 нацеливается на антиоксидант-респонзивные элементы (ARE) в промоторной области нескольких сотен генов, включая многие из тех, которые кодируют цитопротекторные белки [111]. Среди продуктов этих генов можно выделить белки системы глутатиона (например, глутамат-цистеинлигаза, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы-2 и -3, глутатиондисульфидредуктаза) и тиоредоксина (например, TRXR 1 и 3), которые составляют основу антиоксидантной системы клетки. Кроме того, NRF2 регулирует гены, продукты которых необходимы для детоксикации АФК и ксенобиотиков (например, NQO1 (NAD(P)H-дегидрогеназа [хинон] 1)), регенерации NADPH (например, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа и фосфоглюконатдегидрогеназа пентозофосфатного цикла, а также малик-фермент), метаболизма гема и железа (например, HO-1 лёгкая и тяжёлая цепи ферритина и другие) [54]. Ранее было установлено, что NRF2 напрямую предотвращает транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины IL-6, proIL-1α и proIL-1β [104, 109].

NRF2 опосредованно участвует и в регуляции активации инфламماسомы NLRP3, поскольку один из цитопротективных ферментов, синтезируемых под влиянием NRF2, — TRXR — необходим для восстановления тиоредоксина в составе TXNIP, о котором говорилось выше.

Кроме того, тиоредоксинредуктаза участвует в регуляции следующих белков и ферментов: сиртуин-1, каспаза-3, ASK1 (апоптотная сигнальная киназа 1), MAPK (киназы митоген-активированного белка), факторов транскрипции NF-κB, STAT3 (преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3), а также Myd88 (миелоидный фактор дифференциации 88), дезинтегрин и металлопротеиназы 17 (ADAM17). Следует отметить, что одним из стимулов для активации ADAM17 служит шиповой белок коронавируса [108].

3.5. Каноническая активация NRF2

Kelch-подобный белок 1, ассоциированный с ECH (Keap1), является наиболее важным регулятором активности NRF2 [112]. В цитоплазме две молекулы этого адаптера связываются с N-концевым доменом Neh2 в NRF2 и опосредуют его полиубиквитинирование путём взаимодействия с комплексом убиквитинлигазы E3 Cul3/Rbx1

(Cullin 3/RING-box 1). Это приводит к постоянной деградации NRF2 в протеасомах. Небольшие количества NRF2 избегают Keap1-зависимой деградации, вызывая конститутивную и слабую экспрессию генов-мишеней NRF2 при поступлении в ядро. Keap1-зависимая убиквитинлигаза является редокс-чувствительной. Окислительный стресс или электрофилы окисляют специфические цистеиновые остатки Keap1, вызывая конформационные изменения адаптерного белка и ингибирование активности убиквитинлигазы E3. При этом Cul3 остаётся связанным с Keap1 [112]. Активация NRF2 при окислении цистеиновых остатков Keap1 называется канонической активацией NRF2. Интересно, что окисление Keap1 многими различными активаторами NRF2, по-видимому, является высокоспецифическим процессом. Эти активаторы могут быть сгруппированы в разные классы, в зависимости от специфичности к цистеиновым остаткам Keap1. Например, активатор NRF2 сульфорафан, который является компонентом ростков брокколи, или диметилфумарат, одобренный в странах Евросоюза и США противовоспалительный препарат для лечения пациентов, страдающих псориазом или рассеянным склерозом, окисляют в основном остаток Cys151 в Keap1 [109] (рис. 3).

3.6. Неканоническая активация NRF2

Неканоническую активацию NRF2 вызывает связывание Keap1 с p62 (также называемым секвестосомой 1 (SQSTM1)) [113]. p62 является многодоменным и многофункциональным белком, который защищает клетки от стресса за счёт аутофагического клиренса и активации NRF2 [113]. Домен Kir в p62 связывается с тем же участком Keap1, что и NRF2, и, таким образом, освобождает NRF2 от его ингибитора, приводя к экспрессии генов-мишеней NRF2. В клетках с дефицитом аутофагии фосфорилированный p62 агрегирует с Keap1 в цитоплазме, вызывая постоянную активацию NRF2 [114]. Это приводит к положительной обратной связи, поскольку NRF2 индуцирует экспрессию p62, который регулирует NF-κB, который, в свою очередь, увеличивает экспрессию NRF2.

При различных типах рака NRF2 активируется вследствие эпигенетического молчания гена *Keap1* путём метилирования промотора [115, 116]. Повышенная экспрессия гена-мишени NRF2 поддерживает стрессоустойчивость раковых клеток и вызывает изменения в их метаболических путях [117].

В регуляции NRF2 также участвует представитель 5 семейства фосфоглицератмутаза (PGAM5), который представляет собой митохондриальную серин/треониновую фосфатазу. PGAM5 взаимодействует с Keap1, способствуя его Keap1-зависимому убиквитинированию и последующей протеасомной деградации [118]. Кроме того, PGAM5 также взаимодействует с NRF2 и негативно регулирует его транскрипционную активность [119]. Известно, что PGAM5 является центральным звеном в некроптозной гибели клеток [109, 119].

Активация NRF2 при нарушении комплекса NRF2-Keap1 также может быть опосредована протеинкиназой C (PKC), которая фосфорилирует NRF2 по остатку серина Ser40, вызывая его диссоциацию от Keap1, транслокацию в ядро и индукцию экспрессии гена-мишени. Это происходит в ответ на окислительный стресс, который активирует PKC и, скорее всего, поддерживает каноническую активацию NRF2 [120]. Другим примером является p21 — главная мишень p53 и ингибитор клеточного цикла, который взаимодействует с NRF2 и тем самым освобождает его от Keap1 [109].

3.7. Неканоническая активация NRF2 и ингибирование воспаления

Предполагается, что многофункциональный и многодоменный белок p62 является критическим регулятором путей воспаления NRF2, NF-κB и NLRP3 [121]. p62 поддерживает активность NRF2 и NF-κB, но ингибирует инфламмасому NLRP3. Первоначально p62 был идентифицирован как важный медиатор NF-κB. Своим N-концевым доменом PB1, который необходим для самоолигомеризации, p62 взаимодействует с атипичной PKC. Кроме того, p62 связывает TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухолей) через свой домен связывания TRAF6 и также может активировать RIP1 (взаимодействующая с рецептором серин/треонин-протеинкиназа 1) [121] и киназу IkB (IKK), которая индуцирует транслокацию NF-κB при фосфорилировании и ингибировании его ингибитора IkBα. Активация воспаления в макрофагах запускает образование аутофагосом. Активация инфламмасом и продукция IL-1β ингибируются Lys63-зависимым полиубиквитинированием инфламмасом. Кроме того, p62 необходим для элиминации повреждённых митохондрий посредством аутофагии. Считается, что агонисты воспаления индуцируют сборку инфламмасы NLRP3 при повреждении митохондрий, развитии окислительного стресса и высвобождении сигналов активации воспаления. p62-зависимое разрушение митохондрий сопровождается снижением активации NLRP3. Предполагается, что окисление цистеиновых остатков p62 усиливает аутофагию [122]. Интересно, что NF-κB играет центральную роль в контроле этих перекрёстных помех. Его активация необходима не только для праймирования инфламмасы NLRP3 (индукция экспрессии NLRP3 и proIL-1β), но также и для индукции экспрессии p62, что ограничивает активацию инфламмасы. Поскольку p62 поддерживает активацию не только NF-κB, но и NRF2, возникает петля положительной обратной связи за счёт индукции экспрессии p62 с помощью NRF2 [109]. Анализ литературных данных позволил нам составить схему регуляции инфламмасы NLRP3, представленную на рисунке 5.

Следовательно, окислительный стресс является ключевым фактором в активации инфламмасы NLRP3, что способствует активации каспазы-1, формированию гасдерминовых пор и вызываемому ими пироптозу.

3.8. Посттрансляционная регуляция гасдерминов

Функционирование GSDM связано с их N-концевым доменом GSDMD-NT и регулируется как присоединением определённых метаболитов (фумарата, итаконата и пальмитиновой кислоты), так и окислением определённых остатков цистеина [123]. В частности, присоединение фумарата, известное как сукцинирование (то есть ацилирование сукцинатом), происходит по остаткам Cys191 (человек)/Cys192 (мышь) в GSDMD и по Cys45 (мышь) в GSDME в результате переключения метаболического профиля макрофагов и дендритных клеток с окислительного фосфорилирования на аэробный гликолиз. В GSDMD остаток Cys191 расположен рядом с остатком Leu192, который является точкой контакта С-концевого домена GSDMD, ответственного за аутоингибирование. Поскольку мутация Leu192 блокирует связывание GSDMD-NT с мембранными липидами, сукцинирование Cys191, вероятно, оказывает аналогичный эффект на GSDMD. Этот прогноз был подтверждён препаратами, модифицирующими цистеин, которые блокировали пироптоз и гибель животных в модели летальной эндотоксемии [124]. Ещё одним метаболическим регулятором GSDM является итаконат, который напрямую связывается с GSDMD по остатку Cys77, блокируя каспаза-1-зависимое расщепление GSDMD и защищая клетку от пироптоза при длительном воздействии ЛПС. Вместе с тем, пальмитоилирование по остаткам Cys407 и Cys408, напротив, способствует диссоциации GSDME-NT от GSDME-CT с последующим образованием гасдерминовых пор [124].

3.9. Редокс-регуляция гасдерминов

Стимулы воспаления являются известными индукторами мтАФК. Известно, что продукция мтАФК запускает пироптоз инфицированных макрофагов, действуя как защита от внутриклеточных инфекций. Ранее сообщалось, что мтАФК осуществляют регуляцию GSDMD посредством прямого окисления GSDMD человека по остаткам Cys38, Cys56, Cys268 и Cys467 [123]. Эти данные схематично представлены на рисунке 6.

Вместе с тем, образование мтАФК является следствием повреждения митохондрий, разрушения комплекса I МХ ЦПЭ каспазой-3 и гранзимом В. мтАФК окисляют кардиолипин и способствуют его перемещению на внешнюю поверхность митохондрий, следствием чего является выход цитохрома с из митохондрий в цитозоль и усиление окислительного стресса [125–127]. Всё перечисленное приводит к сборке инфламмосомы, активации каспазы-1, GSDM, образованию зрелых провоспалительных цитокинов и пироптозу [125, 128].

Следовательно, воспаление развивается совместно с окислительным стрессом. Для предотвращения окислительного стресса, воспаления и гибели клетки необходима антиоксидантная система, которая представлена ферментами супероксиддисмутазой (SOD), каталазой, глутатионпероксидазой и тиоредоксиновой системами [129].

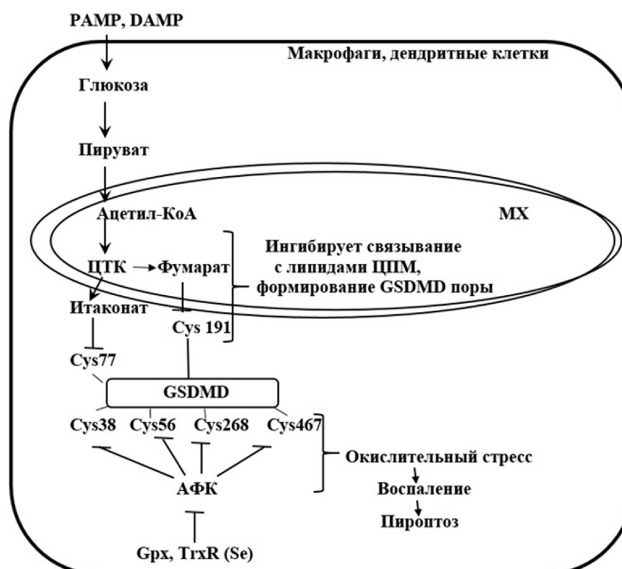


Рисунок 6. Регуляция GSDMD. Пояснения приведены в тексте.

4. РОЛЬ АНТИОКСИДАНТОВ В РЕДОКС-РЕГУЛЯЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ И КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ

Главными антиоксидантными ферментами являются глутатионпероксидазы (GPX), которые при участии глутатиона (GSH) восстанавливают H_2O_2 и гидроперекиси липидов [129]. Известны восемь GPX [130]. GPX1-4 и GPX6 являются селензависимыми и содержат остаток селеноцистеина в своих активных центрах [131]. Другими важными антиоксидантными ферментами являются TRX, TRXR, тиоредоксинпероксидаза (PRX) и глутаредоксины [129]. Большинство этих антиоксидантных ферментов используют NADPH в качестве восстанавливающего эквивалента. NADPH не только поддерживает каталазу в активной форме, но также действует как кофактор тиоредоксин- и глутатионредуктаз, осуществляя восстановление окисленных глутатиона и тиоредоксина в их восстановленные формы для последующего использования в качестве косубстрата TRXR и GPX соответственно [129]. Наиболее распространённым неферментативным антиоксидантом в клетке является GSH. Следует отметить, что экспрессия как антиоксидантных ферментов, так и ферментов, производящих NADPH (глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, фосfogлюконатдегидрогеназа и малик-фермент), регулируется NRF2 [104] (см. разделы 3.4–3.7).

Вместе с тем установлено, что потеря селензависимого фермента глутатионпероксидазы 4 (GPX4) увеличивает зависимую от перекисного окисления липидов (ПОЛ) активацию каспазы-11 и расщепление GSDMD при неканоническом пироптозе [123]. Основная функция GPX4 заключается в подавлении ПОЛ мембран. Структурные и биохимические исследования показали, что GPX4 взаимодействует с полярной головкой фосфолипидов, подавляя ПОЛ, тем самым защищая целостность мембраны. Следует отметить, что важным

ингибитором GPX4 является фосфолипидная скрамблаза TMEM16A, которая способствует переходу фосфатидилсерина из внутреннего во внешний монослой биомембраны в процессе запрограммированной гибели клетки. Установлено, что TMEM16A при взаимодействии с GPX4 вызывает её убиквитинирование и деградацию. Вместе с тем нарушение взаимодействия TMEM16A-GPX4 устраняет ингибирование GPX4 [132].

Согласно последним данным, дисфункция GPX4 может вызвать различные типы запрограммированной гибели клеток: апоптоз нервных клеток и сперматозоидов, некроптоз предшественников эритроцитов, пироптоз инфицированных клеток миелоидного ряда, ферроптоз Т- и В-клеток и клеток почек и поджелудочной железы [133], а также паргантоз (вид клеточной гибели, сопровождающийся окислительным повреждением ДНК) при гипоксии, окислительном стрессе, гипогликемии и воспалении, сопровождающих инсульт и нейродегенеративные заболевания [133–135].

Однако наиболее существенным фактором снижения активности GPX4 является недостаток селена, поскольку снижение уровня селена вызывает неэффективную трансляцию кодона GPX4 Sec UGA и преждевременную терминацию трансляции [136–138].

5. РОЛЬ СЕЛЕНА В РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗЕ КЛЕТКИ

Редокс-гомеостаз в клетке зависит от выработки АФК, с одной стороны, и работы антиоксидантной системы, с другой. АФК продуцируются в клетках в аэробных условиях и участвуют в клеточной пролиферации, дифференцировке, апоптозе и других физиологических процессах. Важнейшими антиоксидантными ферментами являются селензависимые ферменты GPX и TRXR. Основная функция GPX заключается в обезвреживании АФК (супероксидные анионы, перексид водорода и гидроксильные радикалы) и регуляции редокс-гомеостаза в клетке [139–142]. GPX1 является одним из важных антиоксидантных ферментов в организме, участвует в регуляции сигнального пути NRF2/ARE, может уменьшать накопление провоспалительных факторов и повышать антиоксидантную защиту организма [142–144].

Исследования показали, что селенсодержащие пищевые добавки могут увеличивать активность антиоксидантных ферментов, снижать уровень малонового диальдегида (МДА), уменьшать повреждение ДНК и клеточный апоптоз, вызванные окислительным стрессом [139, 142]. Вместе с тем, ранее сообщалось, что селенодефицит служит фактором риска усиления апоптоза посредством одновременного повышения уровня мРНК каспаз -2, -3, -7, -8 и -9 и снижения активности основных цитопротективных и антиоксидантных ферментов (SOD, CAT, GPX, GST и GR). Кроме того, селензависимые ферменты принимают участие в регуляции редокс-чувствительных участников сигнальных каскадов воспаления и клеточной

гибели (MYD88, ASK1, IKK α/β , NF- κ B, AP-1, каспазы-3, -8, -9) [145], а также повышают экспрессию ДНК-метилтрансферазы 1 DNMT1 и блокируют окислительное повреждение ДНК [146].

При окислительном стрессе NRF2 отсоединяется от белка Keap1, проникает в ядро и связывается с ARE, активируя путь NRF2/ARE и усиливая экспрессию цитопротективных генов, включая селензависимые ферменты GPX и TRXR (см. разделы 3.4–3.7). Селенсодержащие белки и ферменты способствуют снижению экспрессии воспалительных факторов, снижению уровня фосфорилирования I κ B, I κ B α и NF- κ B P65, ингибированию выработки провоспалительного фактора NO и ослаблению провоспалительного ответа, вызванного окислительным стрессом. Роль селена и селеноферментов в редокс-регуляции воспаления и пироптоза представлена на рисунках 5 и 6.

В проведённом почти 30 лет назад широкомасштабном исследовании нормальной концентрации селена в крови практически здоровых людей считалась концентрация от 39,37 мкг/л до 196,85 мкг/л [147]. Согласно современным данным, нормальный диапазон селена в крови для взрослых составляет 70–130 мкг/л, а порог ежедневного поступления селена не должен превышать 400 мкг, поскольку высокие дозы селена могут быть токсичными для организма [148].

В работе [149] сообщалось, что субоптимальная концентрация селена в крови 0,86 мкМ или 68 мкг/л и меньше значительно изменяла экспрессию более двухсот пятидесяти генов по сравнению оптимальной концентрацией селена в крови 1,43 мкМ или 113 мкг/л.

Таким образом, концентрацию селена в сыворотке крови можно рассматривать как маркер для определения как статуса селена, так и редокс-статуса организма в целом [150, 151]. В связи с этим адекватная обеспеченность селеном необходима не только для полноценной работы антиоксидантной системы, но и как важный показатель противовоспалительной защиты организма. Вместе с тем, селенодефицит и/или концентрацию селена в крови 0,86 мкМ или 68 мкг/л и меньше, напротив, можно использовать для оценки риска воспалительных процессов [142, 152–160].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные молекулярные структуры эндогенного и экзогенного происхождения, называемые DAMP, RAMP и LAMP, инициируют в клетке сигнальные каскады воспаления, сборку инфламмосомы, активацию каспазы-1 и образование гасдерминовых пор, через которые из клетки выходит зрелые интерлейкины IL-1 β и IL-18, а также ионы калия. Благодаря большому числу гасдерминовых пор, утрате мембранного потенциала и набуханию клетки происходит разрыв плазматической мембраны. Эти события около 20 лет назад получили название пироптоз. В настоящее время известно, что к моменту разрыва ПМ клетка уже мертва, поскольку

при пироптозе повреждаются все внутриклеточные структуры (ядро, митохондрии, ER, лизосомы и комплекс Гольджи). Однако центральную роль в запуске пироптоза играют митохондрии, на внешней мембране которых происходит сборка инфламмасомы NLRP3 с последующей активацией каспазы-1 и гасдерминов. Кроме того, повреждение митохондрий сопряжено с выработкой мтАФК, которые вызывают окислительный стресс в клетке и окисляют редокс-чувствительные молекулы. К таким молекулам относятся NEK7, NLRP3, NF-κB, NRF2, Keap1, p62, TXNIP, Nij1, TMEM16, каспаза-1 и гасдермины. Для редокс-регуляции этих структур необходимы селензависимые ферменты GPX и TRXR [142]. Селеноцистеин — протеиногенная кислота, которую кодирует кодон UGA. При селенодефиците синтез селенопротеинов на данном кодоне обрывается и UGA действует как стоп-кодон [136–138]. В связи с этим мы предлагаем рассматривать селен как важный показатель редокс-гомеостаза в клетке, а его субоптимальную концентрацию в крови (0,86 мкМ или 68 мкг/л и меньше) и/или селенодефицитные состояния использовать для оценки риска развития воспалительных процессов [142, 152–160].

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Данная работа не имела внешнего финансирования.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л., Елисеев М.С. (2016) Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. Научно-практическая ревматология, **54**(1), 60-77. [Nasonov E.L., Eliseev M.S. (2016) The role of interleukin 1 in the development of human diseases. Scientific and Practical Rheumatology, **54**(1), 60-77.]
- Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П., Кучмий А.А., Гариб В.Ф. (2016) Инактивация инфламмасом патогенами регулирует воспаление. Биохимия, **81**(11), 1578-1592. [Garib F.Yu., Rizopulu A.P., Kuchmiy A.A., Garib V.F. (2016) Inactivation of inflammasomes by pathogens regulates inflammation. Biochemistry (Moscow), **81**(11), 1326-1339.] DOI: 10.1134/S0006297916110109
- Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. (2018) Инфламмасомные болезни. Иммунология, **39**(2-3), 158-165. [Pirozhkov S.V., Litvitskiy P.F. (2018) Inflammasomal diseases. Immunologiya, **39**(2-3), 158-165.] DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-158-165
- Chen C., Xu P. (2022) Activation and pharmacological regulation of inflammasomes. Biomolecules, **12**(7), 1005. DOI: 10.3390/biom12071005
- Liao Y., Liu K., Zhu L. (2022) Emerging roles of inflammasomes in cardiovascular diseases. Front. Immunol., **13**, 834289. DOI: 10.3389/fimmu.2022.834289
- Sharma B.R., Kanneganti T.D. (2021) NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. Nat. Immunol., **22**(5), 550-559. DOI: 10.1038/s41590-021-00886-5
- Zhang Y., Zhao Y., Zhang J., Yang G. (2020) Mechanisms of NLRP3 inflammasome activation: Its role in the treatment of Alzheimer's disease. Neurochem. Res., **45**(11), 2560-2572. DOI: 10.1007/s11064-020-03121-z
- Fajgenbaum D.C., June C.H. (2020) Cytokine storm. NEJM, **383**(23), 2255-2273. DOI: 10.1056/NEJMra2026131
- Chen Y., Ye X., Escames G., Lei W., Zhang X., Li M., Jing T., Yao Y., Qiu Z., Wang Z., Acuna-Castroviejo D., Yang Y. (2023) The NLRP3 inflammasome: Contributions to inflammation-related diseases. Cell. Mol. Biol. Lett., **28**(1), 51. DOI: 10.1186/s11658-023-00462-9
- Kaur B.P., Secord E. (2021) Innate immunity. Immunol. Allergy Clin. North Am., **41**(4), 535-541. DOI: 10.1016/j.iac.2021.07.003
- Zhang H., Gao J., Tang Y., Jin T., Tao J. (2023) Inflammasomes cross-talk with lymphocytes to connect the innate and adaptive immune response. J. Adv. Res., **2023**, S2090-1232(23)00025-5. DOI: 10.1016/j.jare.2023.01.012
- Takeuchi O., Akira S. (2010) Pattern recognition receptors and inflammation. Cell, **140**(6), 805-820. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.022
- Salomão R., Ferreira B.L., Salomão M.C., Santos S.S., Azevedo L.C.P., Brunialti M.K.C. (2019) Sepsis: Evolving concepts and challenges. Braz. J. Med. Biol. Res., **52**(4), e8595. DOI: 10.1590/1414-431X20198595
- Jenthoe E., Weis S. (2021) DAMPs and innate immune training. Front. Immunol., **12**, 699563. DOI: 10.3389/fimmu.2021.699563
- Zindl J., Kubes P. (2020) DAMPS, PAMPS, and LAMPS in immunity and sterile inflammation. Annu. Rev. Pathol., **15**, 493-518. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847
- Yatim N., Cullen S., Albert M.L. (2017) Dying cells actively regulate adaptive immune responses. Nat. Rev. Immunol., **17**(4), 262-275.
- Hayward J.A., Mathur A., Ngo C., Man S.M. (2018) Cytosolic recognition of microbes and pathogens: Inflammasomes in action. Microbiol. Mol. Biol. Rev., **82**(4), e00015-18. DOI: 10.1128/MMBR.00015
- Burckstummer T., Baumann C., Bluml S., Dixit E., Durnberger G., Jahn H., Planyavsky M., Bilban M., Colinge J., Bennett K.L., Superti-Furga G. (2009) An orthogonal proteomic-genomic screen identifies AIM2 as a cytoplasmic DNA sensor for the inflammasome. Nat. Immunol., **10**, 266-272. DOI: 10.1038/ni.1702
- Kofoed E.M., Vance R.E. (2011) Innate immune recognition of bacterial ligands by NAIPs determines inflammasome specificity. Nature, **477**, 592-595. DOI: 10.1038/nature10394
- Baker P.J., Boucher D., Bierschenk D., Tebartz C., Whitney P.G., d'Silva D.B., Tanzer M.C., Monteleone M., Robertson A.A., Cooper M.A., Alvarez-Diaz S., Herold M.J., Bedoui S., Schroder K., Masters S.L. (2015) NLRP3 inflammasome activation downstream of cytoplasmic LPS recognition by both caspase-4 and caspase-5. Eur. J. Immunol., **45**, 2918-2926. DOI: 10.1002/eji.201545655

21. Casson C.N., Yu J., Reyes V.M., Taschuk F.O., Yadav A., Copenhaver A.M., Nguyen H.T., Collman R.G., Shin S. (2015) Human caspase-4 mediates noncanonical inflammasome activation against Gram-negative bacterial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 6688-6693. DOI: 10.1073/pnas.1421699112
22. Bauernfried S., Scherr M.J., Pichlmair A., Duderstadt K.E., Hornung V. (2021) Human NLRP1 is a sensor for double-stranded RNA. *Science*, **371**, eabd0811. DOI: 10.1126/science.abd0811
23. Wang L., Negro R., Wu H. (2020) TRPM2, linking oxidative stress and Ca²⁺ permeation to NLRP3 inflammasome activation. *Curr. Opin. Immunol.*, **62**, 131-135. DOI: 10.1016/j.coi.2020.01.005
24. Accogli T., Hibos C., Vegran F. (2023) Canonical and non-canonical functions of NLRP3. *J. Adv. Res.*, **2023**, S2090-1232(23)00001-00002. DOI: 10.1016/j.jare.2023.01.001
25. Schmacke N.A., O'Duill F., Gaidt M.M., Szymanska I., Kamper J.M., Schmid-Burgk J.L., Madler S.C., Mackens-Kiani T., Kozaki T., Chauhan D., Nagl D., Stafford C.A., Harz H., Frohlich A.L., Pinci F., Ginhoux F., Beckmann R., Mann M., Leonhardt H., Hornung V. (2022) IKK β primes inflammasome formation by recruiting NLRP3 to the trans-Golgi network. *Immunity*, **55**(12), 2271-2284.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.10.021
26. Johnson N.H., de Rivero Vaccari J.P., Bramlett H.M., Keane R.W., Dietrich W.D. (2023) Inflammasome activation in traumatic brain injury and Alzheimer's disease. *Transl. Res.*, **254**, 1-12. DOI: 10.1016/j.trsl.2022.08.014
27. Li S., Fang Y., Zhang Y., Song M., Zhang X., Ding X., Yao H., Chen M., Sun Y., Ding J., Wang Q., Lu M., Wu G., Hu G. (2022) Microglial NLRP3 inflammasome activates neurotoxic astrocytes in depression-like mice. *Cell Reports*, **41**(4), 111532. DOI: 10.1016/j.celrep.2022
28. Shahzad K., Fatima S., Khawaja H., Elwakiel A., Gadi I., Ambreen S., Zimmermann S., Mertens P.R., Biemann R., Isermann B. (2022) Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease. *Kidney Int.*, **102**(4), 766-779. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.010
29. Wang M., Lin X., Yang X., Yang Y. (2022) Research progress on related mechanisms of uric acid activating NLRP3 inflammasome in chronic kidney disease. *Renal Failure*, **44**(1), 615-624. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2036620
30. Zhao Y., Quan Y., Lei T., Fan L., Ge X., Hu S. (2022) The role of inflammasome NLRP3 in the development and therapy of periodontitis. *Int. J. Med. Sci.*, **19**(10), 1603-1614. DOI: 10.7150/ijms.74575
31. Huang W., Zhang Z., Qiu Y., Gao Y., Fan Y., Wang Q., Zhou Q. (2023) NLRP3 inflammasome activation in response to metals. *Front. Immunol.*, **14**, 1055788. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1055788
32. Qiang R., Li Y., Dai X., Lv W. (2022) NLRP3 inflammasome in digestive diseases: From mechanism to therapy. *Front. Immunol.*, **13**, 978190. DOI: 10.3389/fimmu.2022.978190
33. Moretti J., Blander J.M. (2021) Increasing complexity of NLRP3 inflammasome regulation. *J. Leukocyte Biol.*, **109**(3), 561-571. DOI: 10.1002/JLB.3MR0520-104RR
34. Kelley N., Jeltama D., Duan Y., He Y. (2019) The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation. *Int. J. Mol. Sci.*, **20**(13), 3328. DOI: 10.3390/ijms20133328
35. Gurung P., Anand P.K., Malireddi R.K., Vande Walle L., van Opdenbosch N., Dillon C.P., Weinlich R., Green D.R., Lamkanfi M., Kanneganti T.D. (2014) FADD and caspase-8 mediate priming and activation of the canonical and noncanonical Nlrp3 inflammasomes. *J. Immunology*, **192**(4), 1835-1846. DOI: 10.4049/jimmunol.1302839
36. Song N., Liu Z.S., Xue W., Bai Z.F., Wang Q.Y., Dai J., Liu X., Huang Y.J., Cai H., Zhan X.Y., Han Q.Y., Wang H., Chen Y., Li H.Y., Li A.L., Zhang X.M., Zhou T., Li T. (2017) NLRP3 phosphorylation is an essential priming event for inflammasome activation. *Molecular Cell*, **68**(1), 185-197.e6. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.08.017
37. Zhong Z., Liang S., Sanchez-Lopez E., He F., Shalapour S., Lin X.J., Wong J., Ding S., Seki E., Schnabl B., Hevener A.L., Greenberg H.B., Kisseleva T., Karin M. (2018) New mitochondrial DNA synthesis enables NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, **560**(7717), 198-203. DOI: 10.1038/s41586-018-0372-z
38. Meyers A.K., Zhu X. (2020) The NLRP3 Inflammasome: Metabolic regulation and contribution to inflammation. *Cells*, **9**(8), 1808. DOI: 10.3390/cells9081808
39. Paik S., Kim J.K., Sihwal P., Jo E.-K. (2021) An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation. *Cell. Mol. Immunol.*, **18**, 1141-1160. DOI: 10.1038/s41423-021-00670-3
40. Fu J., Wu H. (2023) Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation. *Annu. Rev. Immunol.*, **41**, 301-316. DOI: 10.1146/annurev-immunol-081022-021207
41. Muñoz-Planillo R., Kuffa P., Martínez-Colón G., Smith B.L., Rajendiran T.M., Núñez G. (2013) K⁺ efflux is the common trigger of NLRP3 inflammasome activation by bacterial toxins and particulate matter. *Immunity*, **38**(6), 1142-1153. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.05.016
42. Lee G.S., Subramanian N., Kim A.I., Aksentijevich I., Goldbach-Mansky R., Sacks D.B., Germain R.N., Kastner D.L., Chae J.J. (2012) The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca²⁺ and cAMP. *Nature*, **492**(7427), 123-127. DOI: 10.1038/nature11588
43. Misawa T., Takahama M., Kozaki T., Lee H., Zou J., Saitoh T., Akira S. (2013) Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat. Immunol.*, **14**(5), 454-460. DOI: 10.1038/ni.2550
44. Iyer S.S., He Q., Janczy J.R., Elliott E.I., Zhong Z., Olivier A.K., Sadler J.J., Knepper-Adrian V., Han R., Qiao L., Eisenbarth S.C., Nauseef W.M., Cassel S.L., Sutterwala F.S. (2013) Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immunity*, **39**(2), 311-323. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.001
45. Shimada K., Crother T.R., Karlin J., Dagvadorj J., Chiba N., Chen S., Ramanujan V.K., Wolf A.J., Vergnes L., Ojcius D.M., Rentsendorj A., Vargas M., Guerrero C., Wang Y., Fitzgerald K.A., Underhill D.M., Town T., Arditi M. (2012) Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, **36**(3), 401-414. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.01.009
46. Hornung V., Bauernfeind F., Halle A., Samstad E.O., Kono H., Rock K.L., Fitzgerald K.A., Latz E. (2008) Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat. Immunol.*, **9**(8), 847-856. DOI: 10.1038/ni.1631
47. Domingo-Fernández R., Coll R.C., Kearney J., Breit S., O'Neill L.A.J. (2017) The intracellular chloride channel proteins CLIC1 and CLIC4 induce IL-1 β transcription and activate the NLRP3 inflammasome. *J. Biol. Chem.*, **292**(29), 12077-12087. DOI: 10.1074/jbc.M117.797126

48. Green J.P., Yu S., Martín-Sánchez F., Pelegrin P., Lopez-Castejon G., Lawrence C.B., Brough D. (2018) Chloride regulates dynamic NLRP3-dependent ASC oligomerization and inflammasome priming. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**(40), E9371-E9380. DOI: 10.1073/pnas.1812744115
49. Orłowski G.M., Colbert J.D., Sharma S., Bogyo M., Robertson S.A., Rock K.L. (2015) Multiple cathepsins promote pro-IL-1 β synthesis and NLRP3-mediated IL-1 β activation. *J. Immunology*, **195**(4), 1685-1697. DOI: 10.4049/jimmunol.1500509
50. Zhou R., Yazdi A.S., Menu P., Tschopp J. (2011) A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, **469**(7329), 221-225. DOI: 10.1038/nature09663
51. 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. (2011) Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat. Immunol.*, **12**(3), 222-230. DOI: 10.1038/ni.1980
52. Subramanian N., Natarajan K., Clatworthy M.R., Wang Z., Germain R.N. (2013) The adaptor MAVS promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation. *Cell*, **153**(2), 348-361. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.054
53. Seth R.B., Sun L., Ea C.K., Chen Z.J. (2005) Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF-kappaB and IRF 3. *Cell*, **122**(5), 669-682. DOI: 10.1016/j.cell.2005.08.012
54. Al-Salihi M.A., Lang P.A. (2020) iRhom2: An emerging adaptor regulating immunity and disease. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(18), 6570. DOI: 10.3390/ijms21186570
55. Lamkanfi M., Dixit V.M. (2012) Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **28**, 137-161. DOI: 10.1146/annurev-cellbio-101011-155745
56. Elliott E.I., Miller A.N., Banoth B., Iyer S.S., Stotland A., Weiss J.P., Gottlieb R.A., Sutterwala F.S., Cassel S.L. (2018) Cutting edge: Mitochondrial assembly of the NLRP3 inflammasome complex is initiated at priming. *J. Immunology*, **200**(9), 3047-3052. DOI: 10.4049/jimmunol.1701723
57. Kayagaki N., Wong M.T., Stowe I.B., Ramani S.R., Gonzalez L.C., Akashi-Takamura S., Miyake K., Zhang J., Lee W.P., Muszyński A., Forsberg L.S., Carlson R.W., Dixit V.M. (2013) Noncanonical inflammasome activation by intracellular LPS independent of TLR4. *Science*, **341**(6151), 1246-1249. DOI: 10.1126/science.1240248
58. Balakrishnan A., Karki R., Berwin B., Yamamoto M., Kanneganti T.D. (2018) Guanylate binding proteins facilitate caspase-11-dependent pyroptosis in response to type 3 secretion system-negative *Pseudomonas aeruginosa*. *Cell Death Discovery*, **4**, 3. DOI: 10.1038/s41420-018-0068-z
59. Shi J., Zhao Y., Wang Y., Gao W., Ding J., Li P., Hu L., Shao F. (2014) Inflammatory caspases are innate immune receptors for intracellular LPS. *Nature*, **514**(7521), 187-192. DOI: 10.1038/nature13683
60. Zito G., Buscetta M., Cimino M., Dino P., Bucchieri F., Cipollina C. (2020) Cellular models and assays to study NLRP3 inflammasome biology. *Int. J. Mol. Sci.*, **21**(12), 4294. DOI: 10.3390/ijms21124294
61. Netea M.G., Nold-Petry C.A., Nold M.F., Joosten L.A., Opitz B., van der Meer J.H., van de Veerdonk F.L., Ferwerda G., Heinhuis B., Devesa I., Funk C.J., Mason R.J., Kullberg B.J., Rubartelli A., van der Meer J.W., Dinarello C.A. (2009) Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 β in monocytes and macrophages. *Blood*, **113**(10), 2324-2335. DOI: 10.1182/blood-2008-03-146720
62. Zou J., Zheng Y., Huang Y., Tang D., Kang R., Chen R. (2021) The versatile gasdermin family: Their function and roles in diseases. *Front. Immunol.*, **12**, 751533. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751533
63. He W.T., Wan H., Hu L., Chen P., Wang X., Huang Z., Yang Z.H., Zhong C.Q., Han J. (2015) Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion. *Cell Res.*, **25**(12), 1285-1298. DOI: 10.1038/cr.2015.139
64. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H., Lieberman J. (2016) Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores. *Nature*, **535**(7610), 153-158. DOI: 10.1038/nature18629
65. Sborgi L., Rühl S., Mulvihill E., Pipercevic J., Heilig R., Stahlberg H., Farady C.J., Müller D.J., Broz P., Hiller S. (2016) GSDMD membrane pore formation constitutes the mechanism of pyroptotic cell death. *EMBO J.*, **35**(16), 1766-1778. DOI: 10.15252/embj.201694696
66. Shi J., Zhao Y., Wang K., Shi X., Wang Y., Huang H., Zhuang Y., Cai T., Wang F., Shao F. (2015) Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, **526**(7575), 660-665. DOI: 10.1038/nature15514
67. Okondo M.C., Johnson D.C., Sridharan R., Go E.B., Chui A.J., Wang M.S., Poplawski S.E., Wu W., Liu Y., Lai J.H., Sanford D.G., Arciprete M.O., Golub T.R., Bachovchin W.W., Bachovchin D.A. (2017) DPP8 and DPP9 inhibition induces pro-caspase-1-dependent monocyte and macrophage pyroptosis. *Nat. Chem. Biol.*, **13**(1), 46-53. DOI: 10.1038/nchembio.2229
68. Rathinam V.A., Fitzgerald K.A. (2016) Inflammasome complexes: Emerging mechanisms and effector functions. *Cell*, **165**(4), 792-800. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.046
69. Rühl S., Broz P. (2015) Caspase-11 activates a canonical NLRP3 inflammasome by promoting K(+) efflux. *Eur. J. Immunol.*, **45**(10), 2927-2936. DOI: 10.1002/eji.201545772
70. Xia S., Zhang Z., Magupalli V.G., Pablo J.L., Dong Y., Vora S.M., Wang L., Fu T.M., Jacobson M.P., Greka A., Lieberman J., Ruan J., Wu H. (2021) Gasdermin D pore structure reveals preferential release of mature interleukin-1. *Nature*, **593**(7860), 607-611. DOI: 10.1038/s41586-021-03478-3
71. Zhou Z., He H., Wang K., Shi X., Wang Y., Su Y., Wang Y., Li D., Liu W., Zhang Y., Shen L., Han W., Shen L., Ding J., Shao F. (2020) Granzyme A from cytotoxic lymphocytes cleaves GSDMB to trigger pyroptosis in target cells. *Science*, **368**(6494), 7548. DOI: 10.1126/science.aaz7548
72. Oltra S.S., Colomo S., Sin L. (2023) Distinct GSDMB protein isoforms and protease cleavage processes differentially control pyroptotic cell death and mitochondrial damage in cancer cells. *Cell Death Differentiation*, **30**, 1366-1381. DOI: 10.1038/s41418-023-01143-y
73. Kang R., Zeng L., Zhu S., Xie Y., Liu J., Wen Q., Cao L., Xie M., Ran Q., Kroemer G., Wang H., Billiar T.R., Jiang J., Tang D. (2018) Lipid peroxidation drives gasdermin D-mediated pyroptosis in lethal polymicrobial sepsis. *Cell Host Microbe*, **24**(1), 97-108.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.009
74. Tsujimoto K., Takamatsu H., Kumanogoh A. (2023) The regulator complex: Delving its multifunctional impact on metabolism and beyond. *Inflamm. Regen.*, **43**, 28. DOI: 10.1186/s41232-023-00278-2

75. Evavold C.L., Hafner-Bratkovič I., Devant P., d'Andrea J.M., Ngwa E.M., Boršić E., Doench J.G., LaFleur M.W., Sharpe A.H., Thiagarajah J.R., Kagan J.C. (2021) Control of gasdermin D oligomerization and pyroptosis by the Regulator-Rag-mTORC1 pathway. *Cell*, **184**(17), 4495-4511.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2021.06.028
76. Hay Z.L.Z., Slansky J.E. (2022) Granzymes: The molecular executors of immune-mediated cytotoxicity. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(3), 1833. DOI: 10.3390/ijms23031833
77. Feng Y., Li M., Yangzhong X., Zhang X., Zu A., Hou Y., Li L., Sun S. (2022) Pyroptosis in inflammation-related respiratory disease. *J. Physiol. Biochem.*, **78**(4), 721-737. DOI: 10.1007/s13105-022-00909-1
78. Fischer F.A., Chen K.W., Bezbradica J.S. (2021) Posttranslational and therapeutic control of gasdermin-mediated pyroptosis and inflammation. *Front. Immunol.*, **12**, 661162. DOI: 10.3389/fimmu.2021.661162
79. Ju J., Liu Y., Liang H., Yang B. (2023) The role of pyroptosis in endothelial dysfunction induced by diseases. *Front. Immunol.*, **13**, 1093985. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1093985
80. Shao R., Lou X., Xue J., Ning D., Chen G., Jiang L. (2022) Review: The role of GSDMD in sepsis. *Inflamm. Res.*, **71**(10-11), 1191-1202. DOI: 10.1007/s00011-022-01624-9
81. Zhang J., Wirtz S. (2022) Does pyroptosis play a role in inflammasome-related disorders? *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(18), 10453. DOI: 10.3390/ijms231810453
82. Fang Y., Tian S., Pan Y., Li W., Wang Q., Tang Y., Yu T., Wu X., Shi Y., Ma P., Shu Y. (2020) Pyroptosis: A new frontier in cancer. *Biomed Pharmacother.*, **121**, 109595. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109595
83. Wang C., Ruan J. (2022) Mechanistic insights into gasdermin pore formation and regulation in pyroptosis. *J. Mol. Biol.*, **434**(4), 167297. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167297
84. Russo H.M., Rathkey J., Boyd-Tressler A., Katsnelson M.A., Abbott D.W., Dubyak G.R. (2016) Active caspase-1 induces plasma membrane pores that precede pyroptotic lysis and are blocked by lanthanides. *J. Immunology*, **197**(4), 1353-1367. DOI: 10.4049/jimmunol.1600699
85. Evavold C.L., Ruan J., Tan Y., Xia S., Wu H., Kagan J.C. (2018) The pore-forming protein gasdermin D regulates interleukin-1 secretion from living macrophages. *Immunity*, **48**(1), 35-44.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.11.013
86. Rühl S., Shkarina K., Demarco B., Heilig R., Santos J.C., Broz P. (2018) ESCRT-dependent membrane repair negatively regulates pyroptosis downstream of GSDMD activation. *Science*, **362**(6417), 956-960. DOI: 10.1126/science.aar7607
87. Volchuk A., Ye A., Chi L., Steinberg B.E., Goldenberg N.M. (2020) Indirect regulation of HMGB1 release by gasdermin D. *Nat. Commun.*, **11**(1), 4561. DOI: 10.1038/s41467-020-18443-3
88. Yang X., Cheng X., Tang Y., Qiu X., Wang Y., Kang H., Wu J., Wang Z., Liu Y., Chen F., Xiao X., Mackman N., Billiar T.R., Han J., Lu B. (2019) Bacterial endotoxin activates the coagulation cascade through gasdermin D-dependent phosphatidylserine exposure. *Immunity*, **51**(6), 983-996.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.005
89. Ousingawatt J., Wanitchakool P., Schreiber R., Kunzelmann K. (2018) Contribution of TMEM16F to pyroptotic cell death. *Cell Death Disease*, **9**(3), 300. DOI: 10.1038/s41419-018-0373-8
90. Pan Y., Cai W., Huang J., Cheng A., Wang M., Yin Z., Jia R. (2022) Pyroptosis in development, inflammation and disease. *Front. Immunol.*, **13**, 991044. DOI: 10.3389/fimmu.2022.991044
91. Rao Z., Zhu Y., Yang P., Chen Z., Xia Y., Qiao C., Liu W., Deng H., Li J., Ning P., Wang Z. (2022) Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer. *Theranostics*, **12**(9), 4310-4329. DOI: 10.7150/thno.71086
92. Wei X., Xie F., Zhou X., Wu Y., Yan H., Liu T., Huang J., Wang F., Zhou F., Zhang L. (2022) Role of pyroptosis in inflammation and cancer. *Cell. Mol. Immunol.*, **19**(9), 971-992. DOI: 10.1038/s41423-022-00905-x
93. Wei Y., Yang L., Pandeya A., Cui J., Zhang Y., Li Z. (2022) Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage. *J. Mol. Biol.*, **434**(4), 167301. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167301
94. Kayagaki N., Kornfeld O.S., Lee B.L., Stowe I.B., O'Rourke K., Li Q., Sandoval W., Yan D., Kang J., Xu M., Zhang J., Lee W.P., McKenzie B.S., Ulas G., Payandeh J., Roose-Girma M., Modrusan Z., Reja R., Sagolla M., Webster J.D., Cho V., Andrews T.D., Morris L.X., Miosge L.A., Goodnow C.C., Bertram E.M., Dixit V.M. (2021) NINJ1 mediates plasma membrane rupture during lytic cell death. *Nature*, **591**(7848), 131-136. DOI: 10.1038/s41586-021-03218-7
95. Weir A., Vince J.E. (2022) No longer married to inflammasome signaling: The diverse interacting pathways leading to pyroptotic cell death. *Biochemical J.*, **479**(10), 1083-1102. DOI: 10.1042/BCJ20210711
96. Zheng J., Wang D., Chen Q., Liu Q., Lin Z., Hu Q., Wu X., Gao X., Li Q., Ren J. (2020) Hypertonic saccharide solution delays pyroptosis in murine macrophages regardless of the membrane binding of gasdermin D N-terminal. *Eur. J. Immunol.*, **50**(3), 464-467. DOI: 10.1002/eji.201948230
97. Toma L., Sanda G.M., Raileanu M., Stancu C.S., Niculescu L.S., Sima A.V. (2020) Nijurin-1 upregulated by TNF α receptor 1 stimulates monocyte adhesion to human TNF α -activated endothelial cells; benefic effects of amlodipine. *Life Science J.*, **249**, 117518. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117518
98. Ullevig S.L., Kim H.S., Short J.D., Tavakoli S., Weintraub S.T., Downs K., Asmis R. (2016) Protein S-glutathionylation mediates macrophage responses to metabolic cues from the extracellular environment. *Antioxid. Redox Signal.*, **25**, 836-851. DOI: 10.1089/ars.2015.6531
99. Menon D., Innes A., Oakley A.J., Dahlstrom J.E., Jensen L.M., Brustle A., Tummala P., Rooke M., Casarotto M.G., Baell J.B. (2017) GSTO1-1 plays a pro-inflammatory role in models of inflammation, colitis and obesity. *Sci. Rep.*, **7**, 17832. DOI: 10.1038/s41598-017-17861-6
100. Hughes M.M., Hoofman A., Angiari S., Tummala P., Zaslona Z., Runtsch M.C., McGettrick A.F., Sutton C.E., Diskin C., Rooke M. (2019) Glutathione transferase omega-1 regulates NLRP3 inflammasome activation through NEK7 deglutathionylation. *Cell Reports*, **29**, 151-161.e5. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.072
101. Guglielmo A., Sabra A., Elbery M., Cerveira M.M., Ghenov F., Sunasee R., Ckless K. (2017) A mechanistic insight into curcumin modulation of the IL-1 β secretion and NLRP3 S-glutathionylation induced by needle-like cationic cellulose nanocrystals in myeloid cells. *Chem. Biol. Interact.*, **274**, 1-12.
102. Gong Z., Zhou J., Li H., Gao Y., Xu C., Zhao S., Chen Y., Cai W., Wu J. (2015) Curcumin suppresses NLRP3 inflammasome activation and protects against LPS-induced septic shock. *Mol. Nutr. Food Res.*, **59**, 2132-2142.
103. Xia J., Jiang S., Dong S., Liao Y., Zhou Y. (2023) The role of post-translational modifications in regulation of NLRP3 inflammasome activation. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(7), 6126. DOI: 10.3390/ijms24076126

104. Esworthy R.S., Doroshov J.H., Chu F.F. (2022) The beginning of GPX2 and 30 years later. *Free Radic. Biol. Med.*, **188**, 419-433. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.232
105. Mayor A., Martinon F., de Smedt T., Pétrilli V., Tschopp J. (2007) A crucial function of SGT1 and HSP90 in inflammasome activity links mammalian and plant innate immune responses. *Nat. Immunol.*, **8**(5), 497-503. DOI: 10.1038/ni1459
106. Li X., Thome S., Ma X., Amrute-Nayak M., Finigan A., Kitt L., Masters L., James J.R., Shi Y., Meng G., Mallat Z. (2017) MARK4 regulates NLRP3 positioning and inflammasome activation through a microtubule-dependent mechanism. *Nat. Commun.*, **8**, 15986. DOI: 10.1038/ncomms15986
107. Shenoy A.R., Wellington D.A., Kumar P., Kassa H., Booth C.J., Cresswell P., MacMicking J.D. (2012) GBP5 promotes NLRP3 inflammasome assembly and immunity in mammals. *Science*, **336**(6080), 481-485. DOI: 10.1126/science.1217141
108. Lorenzen I., Mullen L., Bekeschus S., Hanschmann E.-M. (2017) Redox regulation of inflammatory processes is enzymatically controlled. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, 8459402. DOI: 10.1155/2017/8459402
109. Hennig P., Garstkiewicz M., Grossi S., di Filippo M., French L.E., Beer H.D. (2018) The crosstalk between NRF2 and inflammasomes. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(2), 562. DOI: 10.3390/ijms19020562
110. Tonelli C., Chio I.I.C., Tuveson D.A. (2018) Transcriptional regulation by NRF2. *Antioxid. Redox Signal.*, **29**(17), 1727-1745. DOI: 10.1089/ars.2017.7342
111. Suzuki T., Yamamoto M. (2017) Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-NRF2 system during cellular stress. *J. Biol. Chem.*, **292**(41), 16817-16824. DOI: 10.1074/jbc.R117.800169
112. Jiang T., Harder B., Rojo de la Vega M., Wong P.K., Chapman E., Zhang D.D. (2015) p62 links autophagy and NRF2 signaling. *Free Radic. Biol. Med.*, **88**(Pt B), 199-204. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.014
113. Wang L., Ebrahimi K.B., Chyn M., Cano M., Handa J.T. (2016) Biology of p62/sequestosome-1 in age-related macular degeneration (AMD) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **854**, 17-22. DOI: 10.1007/978-3-319-17121-0_3
114. Ichimura Y., Waguri S., Sou Y.S., Kageyama S., Hasegawa J., Ishimura R., Saito T., Yang Y., Kouno T., Fukutomi T., Hoshii T., Hirao A., Takagi K., Mizushima T., Motohashi H., Lee M.S., Yoshimori T., Tanaka K., Yamamoto M., Komatsu M. (2013) Phosphorylation of p62 activates the Keap1-NRF2 pathway during selective autophagy. *Molecular Cell*, **51**(5), 618-631. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.003
115. Taguchi K., Motohashi H., Yamamoto M. (2011) Molecular mechanisms of the Keap1-NRF2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells*, **16**(2), 123-140. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2010.01473.x
116. Mitsuishi Y., Motohashi H., Yamamoto M. (2012) The Keap1-NRF2 system in cancers: stress response and anabolic metabolism. *Front. Oncol.*, **2**, 200. DOI: 10.3389/fonc.2012.00200
117. Chartoumpekis D.V., Wakabayashi N., Kensler T.W. (2015) Keap1/NRF2 pathway in the frontiers of cancer and non-cancer cell metabolism. *Biochem. Soc. Trans.*, **43**(4), 639-644. DOI: 10.1042/BST20150049
118. Lo S.C., Hannink M. (2006) PGAM5, a Bcl-XL-interacting protein, is a novel substrate for the redox-regulated Keap1-dependent ubiquitin ligase complex. *J. Biol. Chem.*, **281**(49), 37893-37903. DOI: 10.1074/jbc.M606539200
119. Wang Z., Jiang H., Chen S., Du F., Wang X. (2012) The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways. *Cell*, **148**(1-2), 228-243. DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.030
120. Huang H.C., Nguyen T., Pickett C.B. (2000) Regulation of the antioxidant response element by protein kinase C-mediated phosphorylation of NF-E2-related factor 2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**(1), 379. PMID: 11035812
121. Puissant A., Fenouille N., Auberger P. (2012) When autophagy meets cancer through p62/SQSTM1. *Am. J. Cancer Res.*, **2**(4), 397-413. PMID: 22860231
122. Carroll B., Otten E.G., Manni D., Stefanatos R., Menzies F.M., Smith G.R., Jurk D., Kenneth N., Wilkinson S., Passos J.F., Attems J., Veal E.A., Teyssou E., Seilhean D., Millegamps S., Eskelinen E.L., Bronowska A.K., Rubinsztajn D.C., Sanz A., Korolchuk V.I. (2018) Oxidation of SQSTM1/p62 mediates the link between redox state and protein homeostasis. *Nat. Commun.*, **9**(1), 256. DOI: 10.1038/s41467-017-02746-z
123. Zhang J., Liu Y., Guo Y., Zhao Q. (2020) GPX8 promotes migration and invasion by regulating epithelial characteristics in non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*, **11**(11), 3299-3308. DOI: 10.1111/1759-7714.13671
124. Hu L., Chen M., Chen X., Zhao C., Fang Z., Wang H., Dai H. (2020) Chemotherapy-induced pyroptosis is mediated by BAK/BAX-caspase-3-GSDME pathway and inhibited by 2-bromopalmitate. *Cell Death Disease*, **11**(4), 281. DOI: 10.1038/s41419-020-2476-2
125. Martinvalet D. (2019) Mitochondrial entry of cytotoxic proteases: A new insight into the granzyme B cell death pathway. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2019**, 9165214. DOI: 10.1155/2019/9165214
126. Lionello S., Marzaro G., Martinvalet D. (2020) SAM50, a side door to the mitochondria: The case of cytotoxic proteases. *Pharmacol. Res.*, **160**, 105196. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105196
127. Belizário J.E., Neyra J.M., Setúbal Destro Rodrigues M.F. (2018) When and how NK cell-induced programmed cell death benefits immunological protection against intracellular pathogen infection. *J. Innate Immunity*, **24**(8), 452-465. DOI: 10.1177/1753425918800200
128. Walch M., Dotiwala F., Mulik S., Thiery J., Kirchhausen T., Clayberger C., Krensky A.M., Martinvalet D., Lieberman J. (2014) Cytotoxic cells kill intracellular bacteria through granulysin-mediated delivery of granzymes. *Cell*, **157**(6), 1309-1323. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.062
129. Birben E., Sahiner U.M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ. J.*, **5**(1), 9-19. DOI: 10.1097/WOX.0b013e3182439613
130. Zhang J., Liu Y., Guo Y., Zhao Q. (2020) GPX8 promotes migration and invasion by regulating epithelial characteristics in non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*, **11**(11), 3299-3308. DOI: 10.1111/1759-7714.13671
131. Brigelius-Flohé R., Maiorino M. (2013) Glutathione peroxidases. *Biochim. Biophys. Acta*, **1830**(5), 3289-3303. DOI: 10.1016/j.bbagen.2012
132. Guo J., Song Z., Yu J., Li C., Jin C., Duan W., Liu X., Liu Y., Huang S., Tuo Y., Pei F., Jian Z., Zhou P., Zheng S., Zou Z., Zhang F., Gong Q., Liang S. (2022) Hepatocyte-specific TMEM16A deficiency alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury via suppressing GPX4-mediated ferroptosis. *Cell Death Disease*, **13**(12), 1072. DOI: 10.1038/s41419-022-05518-w

133. Xie Y., Kang R., Klionsky D.J., Tang D. (2023) GPX4 in cell death, autophagy, and disease. *Autophagy*, **19**(10), 2621-2638. DOI: 10.1080/15548627.2023.2218764
134. Деев Р.В., Билялов А.И., Жампеисов Т.М. (2018) Современные представления о клеточной гибели. Гены & Клетки, **XIII**(1), 6-19. [Deev R.V., Bilyalov A.I., Zhampeisov T.M. (2018) Modern ideas about cell death. *Genes & Cells*, **XIII**(1), 6-19.] DOI: 10.23868/201805001
135. Tang L., Liu S., Li S., Chen Y., Xie B., Zhou J. (2023) Induction mechanism of ferroptosis, necroptosis, and pyroptosis: A novel therapeutic target in nervous system diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(12), 10127. DOI: 10.3390/ijms241210127
136. Li Z., Ferguson L., Deol K.K., Roberts M.A., Magtanong L., Hendricks J.M., Mousa G.A., Kilinc S., Schaefer K., Wells J.A., Bassik M.C., Goga A., Dixon S.J., Ingolia N.T., Olzmann J.A. (2022) Ribosome stalling during selenoprotein translation exposes a ferroptosis vulnerability. *Nat. Chem. Biol.*, **18**(7), 751-761. DOI: 10.1038/s41589-022-01033-3
137. Fu Y.-X., Wang Y.-B., Bu Q.-W., Guo M.-Y. (2023) Selenium deficiency caused fibrosis as an oxidative stress-induced inflammatory injury in the lungs of mice. *Biol. Trace Elem. Res.*, **201**(3), 1286-1300. DOI: 10.1007/s12011-022-03222-6
138. Ojeda M.L., Carreras O., Nogales F. (2022) The role of selenoprotein tissue homeostasis in MetS programming: Energy balance and cardiometabolic implications. *Antioxidants (Basel)*, **11**(2), 394. DOI: 10.3390/antiox11020394
139. Ye R., Huang J., Wang Z., Chen Y., Dong Y. (2022) The role and mechanism of essential selenoproteins for homeostasis. *Antioxidants (Basel)*, **11**(5), 973. DOI: 10.3390/antiox11050973
140. Nakano Y., Shimoda M., Okudomi S., Kawaraya S., Kawahara M., Tanaka K.-I. (2020) Seleno-L-methionine suppresses copper-enhanced zinc-induced neuronal cell death via induction of glutathione peroxidase. *Metallomics*, **12**(11), 1693-1701. DOI: 10.1039/d0mt00136h
141. Shi C., Yue F., Shi F., Qin Q., Wang L., Wang G., Mu L., Liu D., Li Y., Yu T., She J. (2021) Selenium-containing amino acids protect dextran sulfate sodium-induced colitis via ameliorating oxidative stress and intestinal inflammation. *J. Inflamm. Res.*, **14**, 85-95. DOI: 10.2147/JIR.S288412
142. Русецкая Н.Ю., Федотов И.В., Кофтина В.А., Бородулин В.Б. (2019) Соединения селена в редокс-регуляции воспаления и апоптоза. Биомедицинская химия, **65**(3), 165-179. [Rusetskaya N.Y., Fedotov I.V., Koftina V.A., Borodulin V.B. (2019) Selenium compounds in redox regulation of inflammation and apoptosis. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **65**(3), 165-179.] DOI: 10.18097/PBMC20196503165
143. Чупахин Е.Г., Красавин М.Ю. (2022) Природные соединения — ингибиторы тиоредоксинредуктазы (TrxR1). Известия Академии наук. Серия химическая, **71**(3), 443-448. [Chupakhin E.G., Krasavin M.Y. (2022) Natural compounds as inhibitors of thioredoxin reductase (TrxR1). *Russian Chemical Bulletin*, **71**(3), 443-448.] DOI: 10.1007/s11172-022-3431-4
144. Liu S., Pi J., Zhang Q. (2022) Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway. *Redox Biol.*, **54**, 102389. DOI: 10.1016/j.redox.2022
145. Ding D., Mou D., Zhao L., Jiang X., Che L., Fang Z., Xu S., Lin Y., Zhuo Y., Li J., Huang C., Zou Y., Li L., Wu D., Feng B. (2021) Maternal organic selenium supplementation alleviates LPS induced inflammation, autophagy and ER stress in the thymus and spleen of offspring piglets by improving the expression of selenoproteins. *Food Function J.*, **12**(22), 11214-11228. DOI: 10.1039/d1fo01653a
146. Barchielli G., Capperucci A., Tanini D. (2022) The role of selenium in pathologies: An updated review. *Antioxidants (Basel)*, **11**(2), 251. DOI: 10.3390/antiox11020251
147. Alfthan G., Neve J. (1996) Reference values for serum selenium in various areas-evaluated according to the TRACY protocol. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **10**(2), 77-87. DOI: 10.1016/S0946-672X(96)80015-0
148. Pereira M.E., Souza J.V., Galicioli M.E.A., Sare F., Vieira G.S., Kruk I.L., Oliveira C.S. (2022) Effects of selenium supplementation in patients with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, **14**(15), 3205. DOI: 10.3390/nu14153205
149. Meplan C., Johnson I.T., Polley A.C., Cockell S., Bradburn D.M., Commane D.M., Arasaradnam R.P., Mulholland F., Zupanec A., Mathers J.C., Hesketh J. (2016) Transcriptomics and proteomics show that selenium affects inflammation, cytoskeleton, and cancer pathways in human rectal biopsies. *FASEB J.*, **30**(8), 2812-2825. DOI: 10.1096/fj.201600251R
150. Müller S.M., Dawczynski C., Wiest J., Lorkowski S., Kipp A.P., Schwerdtle T. (2020) Functional biomarkers for the selenium status in a human nutritional intervention study. *Nutrients*, **12**(3), 676. DOI: 10.3390/nu12030676
151. Turrubiates-Hernández F.J., Márquez-Sandoval Y.F., González-Estevez G., Reyes-Castillo Z., Muñoz-Valle J.F. (2020) The relevance of selenium status in rheumatoid arthritis. *Nutrients*, **12**(10), 3007. DOI: 10.3390/nu12103007
152. Shalihat A., Hasanah A.N., Mutakin Lesmana R., Budiman A., Gozali D. (2021) The role of selenium in cell survival and its correlation with protective effects against cardiovascular disease: A literature review. *Biomed. Pharmacother.*, **134**, 111125. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111125
153. Mahmoodpoor A., Faramarzi E., Reyhanifard A., Shamekh A., Nikanfar S., Azizi-Zeinalhajlou A., Sanaie S. (2022) The effects of selenium supplementation on inflammatory markers in critically ill patients. *SN Appl. Sci.*, **4**(12), 326. DOI: 10.1007/s42452-022-05208-4
154. Golin A., Tinkov A.A., Aschner M., Farina M., da Rocha J.B.T. (2023) Relationship between selenium status, selenoproteins and COVID-19 and other inflammatory diseases: A critical review. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **75**, 127099. DOI: 10.1016/j.jtemb.2022.127099
155. Krakowiak A., Pietrasik S. (2023) New insights into oxidative and reductive stress responses and their relation to the anticancer activity of selenium-containing compounds as hydrogen selenide donors. *Biology (Basel)*, **12**(6), 875. DOI: 10.3390/biology12060875
156. Lee M.Y., Ojeda-Britez S., Ehrbar D., Samwer A., Begley T.J., Melendez J.A. (2022) Selenoproteins and the senescence-associated epitranscriptome. *Exper. Biol. Med. (Maywood)*, **247**(23), 2090-2102. DOI: 10.1177/15353702221116592
157. Wesolowski L.T., Semanchik P.L., White-Springer S.H. (2022) Beyond antioxidants: selenium and skeletal muscle mitochondria. *Front. Vet. Sci.*, **9**, 1011159. DOI: 10.3389/fvets.2022.1011159
158. Toh P., Nicholson J.L., Vetter A.M., Berry M.J., Torres D.J. (2022) Selenium in bodily homeostasis: Hypothalamus, hormones, and highways of communication. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(23), 15445. DOI: 10.3390/ijms232315445

159. Ismail H.T.H. (2019) Hematobiochemical disturbances and oxidative stress after subacute manganese chloride exposure and potential protective effects of selenium in rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, **187**(2), 452-463. DOI: 10.1007/s12011-018-1395-x
160. Юрьева О.В., Дубровина В.И., Потанов В.А., Мусалов М.В., Старовойтова Т.П., Иванова Т.А., Громова А.В., Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В. (2019) Влияние синтетического селеноорганического препарата на степень патоморфологических изменений органов белых мышей, иммунизированных туляремийной и бруцеллезной вакцинами. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **168**(7), 76-79. [Yurieva O.V., Dubrovina V.I., Potapov V.A., Musalov M.V., Starovoitova T.P., Ivanova T.A., Gromova A.V., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V. (2019) Effect of synthetic organoselenium drug on the degree of pathological changes in the organs of white mice immunized with tularemia and brucellosis vaccines. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, **168**(1), 66-68.] DOI: 10.1007/s10517-019-04648-0
- Поступила в редакцию: 04. 04. 2023.
После доработки: 07. 10. 2023.
Принята к печати: 23. 10. 2023.

REDOX REGULATION OF THE NLRP3-MEDIATED INFLAMMATION AND PYROPTOSIS

N.Yu. Rusetskaya, N.Yu. Loginova, E.P. Pokrovskaya, Yu.S. Chesovskikh, L.E. Titova*

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,
112 B. Kazachya str., Saratov, 410012 Russia; *e-mail: meduniv@sgmu.ru

The review considers modern data on the mechanisms of activation and redox regulation of the NLRP3 inflammasome and gasdermins, as well as the role of selenium in these processes. Activation of the inflammasome and pyroptosis represent an evolutionarily conserved mechanism of the defense against pathogens, described for various types of cells and tissues (macrophages and monocytes, microglial cells and astrocytes, podocytes and parenchymal cells of the kidneys, periodontal tissues, osteoclasts and osteoblasts, as well as cells of the digestive and urogenital systems, etc.). Depending on the characteristics of redox regulation, the participants of NLRP3 inflammation and pyroptosis can be subdivided into 2 groups. Members of the first group block the mitochondrial electron transport chain, promote the formation of reactive oxygen species and the development of oxidative stress. This group includes granzymes, the mitochondrial antiviral signaling protein MAVS, and others. The second group includes thioredoxin interacting protein (TXNIP), erythroid-derived nuclear factor-2 (NRF2), Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1), ninjurin (Ninj1), scramblase (TMEM16), inflammasome regulatory protein kinase NLRP3 (NEK7), caspase-1, gasdermins GSDM B, D and others. They have redox-sensitive domains and/or cysteine residues subjected to redox regulation, glutathionylation/deglutathionylation or other types of regulation. Suppression of oxidative stress and redox regulation of participants in NLRP3 inflammation and pyroptosis depends on the activity of the antioxidant enzymes glutathione peroxidase (GPX) and thioredoxin reductase (TRXR), containing a selenocysteine residue Sec in the active site. The expression of GPX and TRXR is regulated by NRF2 and depends on the concentration of selenium in the blood. Selenium deficiency causes ineffective translation of the Sec UGA codon, translation termination, and, consequently, synthesis of inactive selenoproteins, which can cause various types of programmed cell death: apoptosis of nerve cells and sperm, necroptosis of erythrocyte precursors, pyroptosis of infected myeloid cells, ferroptosis of T- and B-lymphocytes, kidney and pancreatic cells. In addition, suboptimal selenium concentrations in the blood (0.86 μM or 68 $\mu\text{g/l}$ or less) have a significant impact on expression of more than two hundred and fifty genes as compared to the optimal selenium concentration (1.43 μM or 113 $\mu\text{g/l}$). Based on the above, we propose to consider blood selenium concentrations as an important parameter of redox homeostasis in the cell. Suboptimal blood selenium concentrations (or selenium deficiency states) should be used for assessment of the risk of developing inflammatory processes.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Key words: NLRP3 inflammasome; pyroptosis; redox regulation; thioredoxin; glutathione peroxidase; selenium

Funding. This work did not have external funding.

Received: 04.04.2023; revised: 07.10.2023; accepted: 23.10.2023.