

## 炎症小体 AIM2 信号通路调控及其潜在抑制剂的研究进展

田晨<sup>1</sup>, 徐晓宏<sup>2</sup>, 吴红英<sup>1</sup>, 勾文峰<sup>1</sup>, 侯文彬<sup>1\*</sup>, 李祎亮<sup>1\*</sup>

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所, 天津 300192

2. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100037

**摘要:** 炎症反应通常是机体对病原微生物感染的自我保护和自我调节方式, 而炎症小体在该过程中起到关键的调控作用, 其对病原体或受损细胞的清除至关重要。黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2) 炎症小体作为其中的调控蛋白之一, 能够识别细胞损伤、病原微生物感染等引起 DNA 损伤的信号, 在固有免疫应答中发挥着重要作用。AIM2 炎症小体促进炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的成熟、分泌, 引起炎症反应。就 AIM2 炎症小体激活和调控机制的研究进展进行综述, 以期为深入研究 AIM2 以及开发其抑制剂提供参考。

**关键词:** 黑色素瘤缺乏因子 2; 信号通路; 激活; 调控机制; 抑制剂

**中图分类号:** R966 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)11 - 2641 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.11.038

## Advances on regulation of inflammasome AIM2-related signaling pathways and its potential inhibitors

TIAN Chen<sup>1</sup>, XU Xiao-hong<sup>2</sup>, WU Hong-ying<sup>1</sup>, GOU Wen-feng<sup>1</sup>, HOU Wen-bin<sup>1</sup>, LI Yi-liang<sup>1</sup>

1. Institute of Radiation Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300192, China

2. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100037, China

**Abstract:** Inflammatory responses are self-protection and self-regulation of the organism against pathogenic microbial infections, and inflammasome plays a key regulatory role in this process and is essential for the clearance of pathogens or damaged cells. As one of the regulatory proteins, absent in melanoma 2 (AIM2) inflammasome plays a vital role in innate immune response by recognizing the signals of cell damage and pathogenic microbial infections that cause DNA damage. AIM2 inflammasome could promote the maturation and secretion of the inflammatory factors IL-1 $\beta$  and IL-18 to trigger an inflammatory response. The paper summarizes the activation and regulation of the signalling pathway of AIM2, which provides a reference for in-depth study of AIM2 and the development of its inhibitors.

**Key words:** absent in melanoma 2 (AIM2); signal pathway; activation; regulation; inhibitor

炎症小体的激活是人体先天免疫反应的重要组成部分, 对病原体或受损细胞的清除至关重要, 然而异常激活先天免疫系统可能引起自身免疫性疾病、组织损伤和坏死, 甚至导致感染性休克<sup>[1]</sup>, 因此保持免疫系统平衡有利于机体的稳态。每个炎症小体都是由一个独特的模式识别受体定义的<sup>[2]</sup>。

黑色素瘤缺乏因子 2 (AIM2) 作为细胞内 DNA 感受器, 是组成炎症小体重要的模式识别受体之一, 在固有免疫应答中发挥着重要作用<sup>[3]</sup>。AIM2 蛋白由 N 端热蛋白结构域 (PYD) 和 C 端具有 200 个氨基酸重复序列的造血干扰素诱导核蛋白 (HIN200) 结构域组成, 主要定位于细胞质, 属于 PYHIN 蛋白

收稿日期: 2022-08-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82104012); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目 (2021-I2M-1-042)

作者简介: 田晨, 女, 在读硕士研究生。E-mail: tianchen9686@163.com

\*通信作者: 侯文彬, 男, 研究员, 博士生导师。E-mail: houwenbin@irm-cams.ac.cn

李祎亮, 男, 研究员, 博士生导师。E-mail: liyiliang@irm-cams.ac.cn

家族(图 1)。其 C 端 HIN 结构域具有双链脱氧核糖核苷酸(dsDNA)识别能力<sup>[4]</sup>,该结构域包含 2 个与 DNA 具有高度亲和力的寡核苷酸/寡糖结合(OB)折叠的亚域,其长度为 70~150 个氨基酸,用于与 DNA 单链的结合<sup>[5]</sup>。N 端的 PYD 结构域为具有 6 个  $\alpha$  螺旋组成的折叠结构,属于死亡结构域超家族,通过高度特异性的 PYD-PYD 相互作用与其他蛋白结合。AIM2 通过这种作用招募并结合蛋白凋亡相关斑点样蛋白(ASC),完成炎症小体组装的初始步骤<sup>[6]</sup>。AIM2 炎症小体不是以简单的化学计量方式组装,通过 HIN 结构域与 dsDNA 的结合使其从自身抑制状态释放<sup>[7]</sup>。dsDNA 上多个 AIM2 分子的接近,形成 PYD 结构域螺旋丝<sup>[8-9]</sup>,然后通过 AIM2 与 ASC 结合,使 ASC 螺旋长丝成核<sup>[10]</sup>(图 2)。近年来关于 AIM2 炎症小体的研究越来越受到关注,因此本文就 AIM2 炎症小体激活和调控机制的研究进展进行综述,以期深入研究 AIM2 以及开发其抑制剂提供参考。

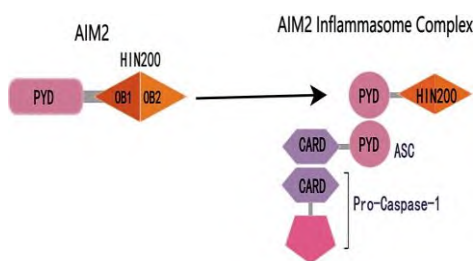


图 1 AIM2 的基本结构和炎症小体复合物

Fig. 1 Basic structure of AIM2 and inflammasome complexes

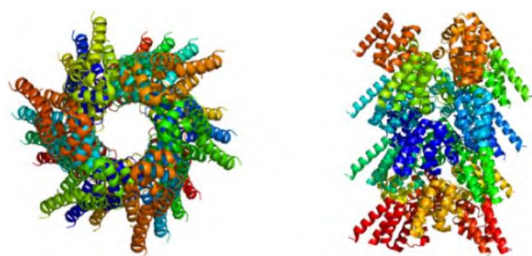


图 2 AIM2 炎症小体复合物三维结构(来自 PyMOL 软件)

Fig. 2 Three-dimensional structure of AIM2 inflammasome complex (from PyMOL software)

## 1 激活 AIM2 炎症小体的信号通路

### 1.1 AIM2 激活的经典通路

在感染 DNA 病毒或转染 DNA 类似物的情况下,暴露在细胞质中的 dsDNA 被 AIM2 直接识别。AIM2 中带正电荷的 HIN 结构域氨基酸残基与 dsDNA 糖-磷酸骨架主要通过静电吸引实现结合,

并未发现与核酸碱基有明显相互作用,故此过程与 DNA 序列无关<sup>[11]</sup>。与环磷酸腺苷合成酶(cGAS)类似,AIM2 以长度相关的方式识别 DNA<sup>[7]</sup>。

在通常情况下,AIM2 的 PYD 和 HIN 结构域形成的分子内复合物保持结合状态;当 dsDNA 与 HIN 结构域结合时,PYD 与 HIN 解离,通过 PYD-PYD 相互作用招募并结合接头蛋白 ASC。ASC 由 2 个死亡结构域组成,N 端是 1 个 PYD 结构域,C 端是 1 个 Caspase 募集结构域 CARD 结构域<sup>[12]</sup>。接着 ASC 经 CARD-CARD 相互作用招募同样含 CARD 结构域的 pro-Caspase-1,产生炎症复合体(AIM2-ASC-Pro-Caspase-1),使活化的 Caspase-1 裂解 pro-IL-1 $\beta$  和 pro-IL-18,导致炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的成熟和分泌。焦孔素是一组在先天免疫中起重要作用的成孔蛋白,它的 N 末端结构域可以在细胞膜上形成孔,并作为效应蛋白在细胞凋亡中发挥作用。活化的 Caspase-1 可以裂解焦孔素 D,导致其 N 末端片段的释放,然后在质膜上聚合形成大孔,使细胞膜的完整性迅速丧失,最终导致细胞死亡,即引起典型的细胞焦亡<sup>[6]</sup>。

这个过程被定义为 AIM2 激活的经典通路,见图 3。该过程十分快速,且不需要 I 型干扰素(IFN I)发挥作用<sup>[13]</sup>。许多 DNA 病毒,如小鼠巨细胞病毒、痘苗病毒和人乳头状瘤病毒均以这种方式激活 AIM2 炎症小体<sup>[14]</sup>。

### 1.2 AIM2 激活的非经典通路

AIM2 的非经典激活大多发生在细菌感染期间,需要 IFN I 活性介导<sup>[15]</sup>。迄今为止,发现包括单核细胞增生科斯特氏菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等能激活 AIM2 炎症小体<sup>[16]</sup>。这些细菌首先进入细胞质,然后经溶菌作用将细菌 DNA 暴露于细胞质中。低浓度的细菌 DNA 首先是通过其他 dsDNA 感受器如 cGAS 诱导 IFN I 的产生,dsDNA 激活的 cGAS 产生一个环状二核苷酸第二信使(2',3'-cGAMP)。作为干扰素基因刺激蛋白(STING)的高亲和力配体,cGAMP 结合诱导 STING 构象改变、寡聚和易位,使其能够与 2 个下游分子 TANK 结合激酶 1 和干扰素调节因子 3 相互作用,使干扰素调节因子 3 磷酸化进而产生 IFN I<sup>[17]</sup>。其中 IFN- $\beta$  通过与干扰素受体的相互作用激活 STAT1/STAT2,经磷酸化后激活下游转录因子 IRF9 和 IRF1,进而驱动干扰素刺激基因,尤其是包括鸟苷酸结合蛋白在内一系列 GTP 酶进行转录。

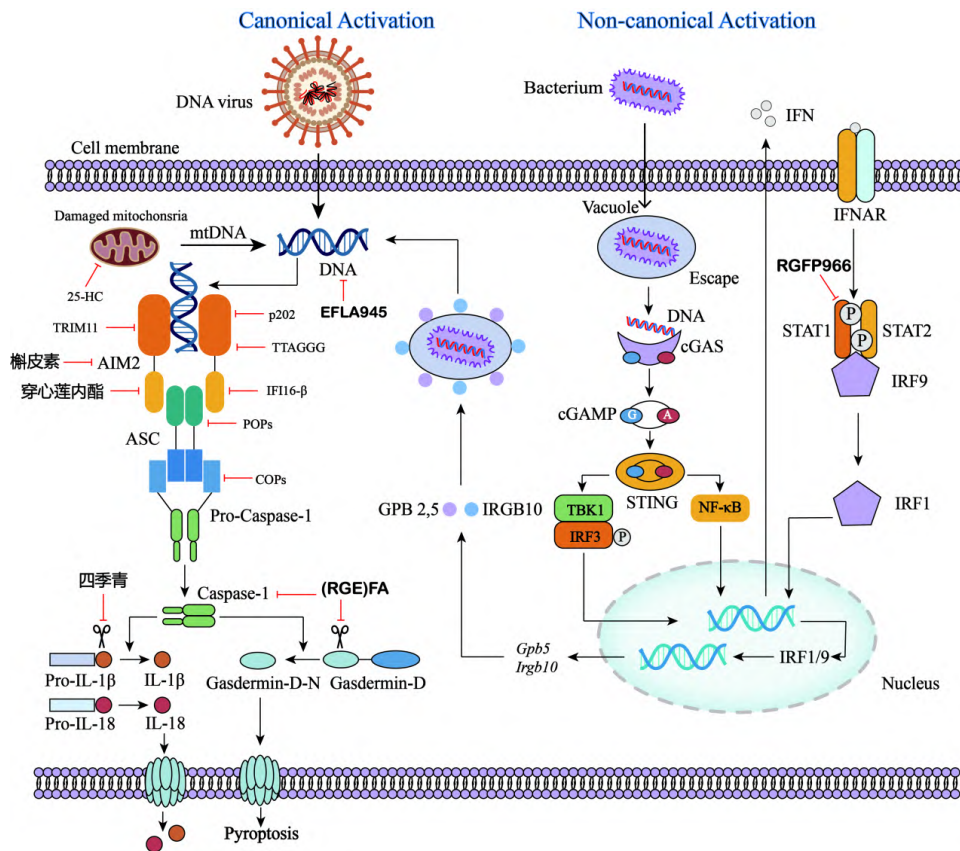


图 3 AIM2 炎症小体相关的信号通路

Fig. 3 AIM2 inflammasome-associated signaling pathway

这些酶具有溶菌作用，能直接使其溶解，从而使细菌 DNA 大量释放到胞质中，以便有足够的浓度供 AIM2 检测识别<sup>[12]</sup>，通过经典通路再度激活 AIM2。见图 3。

## 2 抑制 AIM2 炎症小体激活的信号通路

### 2.1 阻断 dsDNA-AIM2 结合

小鼠 p202 是狼疮的致病基因，包含 2 个 HIN 结构域(HIN1、HIN2)，但缺少 PYD 结构域。p202<sup>HIN1</sup> 结构域与 DNA 结合<sup>[18]</sup>，而 p202<sup>HIN2</sup> 与 AIM2 结合使其不能招募接头蛋白 ASC，它与 DNA 的结合导致炎症小体信号的终止。通过 p202 功能失调与系统性红斑狼疮易感性增加有关，证明了 p202 在调节先天免疫反应中的重要性<sup>[19]</sup>。一种新的人类 IFI16 转录异构体 IFI16-β，它具有类似于小鼠 p202 的结构域结构。IFI16-β 与 AIM2 相互作用，阻碍 AIM2-ASC 复合体的形成。此外 IFI16-β 阻隔 dsDNA，使其不能用于 AIM2 传感<sup>[20]</sup>。

人工合成含 TTAGGG 序列的 sup ODN 是与 dsDNA 竞争结合 AIM2 的 HIN200 结构域，从而抑制 AIM2 炎症小体的激活。将小鼠巨噬细胞裂解后

与 A151 孵育，加入 poly(dA:dT)能导致 AIM2 的表达成比例下降，说明 A151 与 poly(dA:dT)竞争 AIM2 结合。将含 HIN200 结构域的 pCMV 载体转染 HEK293T 细胞，结果显示仅 HIN200 结构域就能够降低 A151 水平。因而证实 sup ODN 能够抑制 AIM2 炎症小体的激活<sup>[21]</sup>。

### 2.2 阻断 AIM2-ASC 结合

POPs (PYD-only proteins) 是一类仅含有 PYD 结构域，在人类基因组中鉴定出 3 个 POP 基因：POP1、POP2 和 POP3。POP1 和 POP2 蛋白与 ASC 的 PYD 结构域相互作用，干扰炎症小体的组装。POP3 含有 HIN-200 PYD 特异的序列，可以直接与 AIM2 的 PYD 结构域结合，阻止 AIM2 与 ASC 结合，从而抑制 IL-1β 分泌<sup>[22]</sup>。在 HEK293 细胞中，只有 AIM2 与 ASC 共转染才能引起 ASC 二聚体和寡聚体的形成，而 ASC 和 POP3 或 POP3、ASC 和 AIM2 单独转染则不能引起 ASC 二聚体和寡聚体的形成。这些结果表明 POP3 作为体内 DNA 病毒诱导的 ALR 炎症体激活的抑制因子，能够通过 ASC 竞争 AIM2 中的 PYD 结合位点来破坏 ALR 炎症体

复合物的组装<sup>[23]</sup>。

### 2.3 阻断 Caspase-1 活化

人类基因组编码了 3 种 COPs (CARD-only proteins) 蛋白质: COP/Pseudo-ICE (CARD16)、INCA (CARD17)、ICEBERG (CARD18), 由于它们与 Caspase-1 的 CARD 基序有很高的序列同源性, 所以被认为是 Caspase-1 激活的主要负性调节因子。COP/Pseudo-ICE 中 2 个关键位置分别发生甘氨酸 (Asp27Gly) 或天冬氨酸 (Arg45Asp) 突变, 使 Caspases-1 的 Card 结构域刺激 NF- $\kappa$ B 活化的能力丧失<sup>[24]</sup>。INCA 是通过 CARD-CARD 相互作用封闭 Caspase-1 的 CARD 的小寡聚体, 以防止 Caspase-1 单体的进一步招募和延长, 仅在低浓度下就能抑制体外的炎性小体组装。ICEBERG 可以使 Caspase-1 细丝成核, 并掺入细丝中从而“稀释”Caspase-1 催化域, 减少其邻近诱导的自激活<sup>[25]</sup>。

### 2.4 其他途径

**2.4.1 对 AIM2 翻译后修饰的调控** 三结构域蛋白家族 (TRIM) 是一个以保守结构域为基础的蛋白质大家族, 在调节先天免疫的多条信号通路中起着关键作用。在受到 DNA 病毒感染时, AIM2 与 TRIM11 的 PS 结构域相互作用, 同时 TRIM11 通过自身的 E3 连接酶活性在其 458 赖氨酸 (Lys458) 位点进行自身泛素化, 受体蛋白 p62 可以识别泛素化的 TRIM11-AIM2 蛋白复合物, 并协助将 TRIM11-AIM2 复合体运送到自噬小体内进行选择性的自噬降解<sup>[26]</sup>。

**2.4.2 对 AIM2 环境稳定性的干扰** 研究证明巨噬细胞产生的 25-羟基胆固醇可以维持线粒体的完整性, 从而抑制 AIM2 炎症小体的参与和 IL-1 $\beta$  的过度产生。巨噬细胞中胆固醇负荷会损伤线粒体呼吸和膜极化, 导致胞浆中线粒体 DNA 含量增加, 从而激活 AIM2 炎症小体和 IL-1 $\beta$  的成熟、分泌。胆固醇-25-羟化酶可将胆固醇转化为 25-羟基胆固醇, 降低胆固醇含量, 防止胆固醇相关的线粒体损伤和内源性损伤相关模式分子释放到胞浆中, 进而抑制 AIM2 炎症小体的激活和随后促炎因子产生<sup>[27]</sup>。

### 3 潜在的 AIM2 炎性小体抑制剂

近年来针对 AIM2 炎症体调控机制的研究受到广泛关注, 但具有明确靶向 AIM2 炎性小体的分子抑制剂尚未报道。目前发现了一些对 AIM2 炎症体具有抑制作用的药物, 可为进一步开发 AIM2 抑制剂和揭示抑制 AIM2 靶点的机制可作为参考。

RGFP966 是一种选择性的组蛋白去乙酰化酶 3 抑制剂, 可通过下调 AIM2 炎症体的表达来减轻缺血性脑损伤。RGFP966 可能通过调节信号转导和转录激活因子 STAT1 的乙酰化和磷酸化抑制 AIM2。AIM2 的激活受 IFN I 的调节, 而产生的 IFN- $\beta$  通过与干扰素受体的相互作用提供一个反馈环来激活 STAT1/STAT2, 通过磷酸化促进干扰素依赖基因的表达和 AIM2 的激活。STAT1 乙酰化会抑制其磷酸化, 而 RGFP966 通过直接促进 STAT1 的乙酰化来抑制其激活, 抑制 AIM2 炎症体激活的通路<sup>[28]</sup>。

穿心莲内酯是从爵床科植物穿心莲中提取得到的二萜内酯类化合物, 已有研究提示穿心莲内酯可能是治疗急慢性肺损伤的候选药物。放射性肺损伤是胸部放射治疗最常见和最致命的并发症之一, AIM2 炎性小体介导的巨噬细胞和上皮细胞的细胞焦亡在放射性肺损伤的发生中起着关键作用。辐射暴露会导致 AIM2 移位到细胞核中, 识别受损的 dsDNA 后进行 AIM2 寡聚化和炎症体的组装和激活, 进而诱发炎症级联反应、急性肺炎和慢性纤维化。穿心莲内酯通过阻止 AIM2 移位到细胞核进而抑制 AIM2 炎症小体激活和依赖于焦孔素 D 的细胞焦亡发生, 显著改善放射性肺损伤, 减轻放射性肺炎和肺纤维化的发展, 故被认为是放射性肺损伤的新型潜在保护剂<sup>[29]</sup>。

果糖-精氨酸是一种从朝鲜红参提取物中获得的非皂苷类化合物, 可能对 AIM2 炎症小体激活引起的感染性和自身免疫性疾病具有调节作用。果糖-精氨酸不但能抑制 AIM2 炎性小体激活所致的 Caspase-1 和随后 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的分泌, 还能抑制炎性小体激活所致的 ASC 寡聚和焦孔素 D 裂解, 从而发挥其重要的药理作用<sup>[30]</sup>。

EFLA945 是一种水溶性红葡萄藤叶提取物, 其主要化学成分白藜芦醇和芍药苷 3-O-葡萄糖苷可能是抑制 AIM2 依赖的 IL-1 $\beta$  分泌的潜在生物活性物质。近年来, 越来越多的证据表明 AIM2 炎症小体-IL-1 $\beta$  通路与银屑病的发病机制有关。EFLA945 可阻止 DNA 进入 THP-1 来源的巨噬细胞, 从而抑制胞质中 DNA 依赖的 ASC 寡聚、Caspase-1 激活以及 IL-1 $\beta$ 、IL-18 分泌<sup>[31]</sup>。

四季青是一种冬青科的植物, 在一些研究中被证实具有良好的抗炎作用, 可用于接触性皮炎的治疗。长期接触 2,4-二硝基氟苯可引起皮肤损伤, 出现红斑、水肿等炎性损伤的症状, 研究发现 AIM2



的高表达可能是导致这种接触性皮炎发生的机制之一。用四季青水提液对 2,4-二硝基氟苯诱导皮炎的大鼠灌胃给药,发现 IL-1 $\beta$ 、IL-18 水平明显下降。因此推测四季青水提液可能是通过抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-18 的过表达来抑制 AIM2/Caspase-1 炎症小体信号通路<sup>[32]</sup>。

槲皮素是一种具有抗炎作用的黄酮类化合物。在 IFN- $\gamma$  刺激、poly(dA:dT)诱导 AIM2 活化的角质形成细胞中,槲皮素通过下调 AIM2 和 pro-Caspase-1 的表达而抑制 JAK2/STAT1 通路,从而抑制 poly(dA:dT)诱导的 IL-18 的分泌,减轻炎症性皮肤病引发的炎症反应<sup>[33]</sup>。

以上代表药物大多数来自天然产物,已有研究证明了它们具有抑制 AIM2 炎症小体相关的炎症反应的作用,由此推测对这些天然产物成分和结构的研究可能是开发 AIM2 小分子抑制剂的思路之一。

#### 4 结语

炎症小体是调节细胞应激反应和免疫反应的关键因素,它的启动和组装与众多疾病的发生发展密切相关。AIM2 是第一个具有明确配体的炎症小体,其配体 dsDNA 在生物中普遍存在,且在真核细胞中区域化分布,使得 AIM2 成为细胞内环境稳态破坏和病原体入侵的重要的细胞质感受器。一旦与 dsDNA 结合,AIM2 就会组装成炎症小体,最终释放促炎细胞因子,进而诱导细胞焦亡来对抗感染。

除了激活炎症小体发挥免疫功能外,研究发现 AIM2 还具有抑癌、促癌双重作用。在结肠癌<sup>[33]</sup>、肝癌<sup>[34]</sup>、前列腺癌<sup>[35]</sup>和宫颈癌<sup>[36]</sup>中,AIM2 表达降低会促进肿瘤的发生,并影响患者的预后,上调 AIM2 可使这些癌细胞生长阻滞和代谢凋亡。而在肺腺癌<sup>[37]</sup>、口腔鳞状细胞癌<sup>[38]</sup>中,正是由于 AIM2 的过表达导致了癌症的发生,通过抑制 AIM2 可以抑制肿瘤生长,进而促进细胞凋亡。探索 AIM2 相关信号通路及其机制调控为治疗重大炎症疾病和恶性肿瘤的新药研究提供了新的思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Poli G, Fabi C, Bellet M M, *et al.* Epigenetic mechanisms of inflammasome regulation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5758.  
[2] Lozano-Ruiz B, González-Navajas J M. The emerging relevance of AIM2 in liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6535.

[3] Kumari P, Russo A J, Shivcharan S, *et al.* AIM2 in health and disease: Inflammasome and beyond [J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1): 83-95.  
[4] Wang L, Sun L, Byrd K M, *et al.* AIM2 inflammasome's first decade of discovery: Focus on oral diseases [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1487.  
[5] Flynn R L, Zou L. Oligonucleotide/oligosaccharide-binding fold proteins: A growing family of genome guardians [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2010, 45(4): 266-275.  
[6] Lee S, Karki R, Wang Y, *et al.* AIM2 forms a complex with pyrin and ZBP1 to drive PANoptosis and host defence [J]. *Nature*, 2021, 597: 415-419.  
[7] Jin T, Perry A, Jiang J, *et al.* Structures of the HIN domain: DNA complexes reveal ligand binding and activation mechanisms of the AIM2 inflammasome and IFI16 receptor [J]. *Immunity*, 2012, 36: 561-571.  
[8] Morrone S R, Matyszewski M, Yu X, *et al.* Assembly-driven activation of the AIM2 foreign-dsDNA sensor provides a polymerization template for downstream ASC [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7827.  
[9] Lu A, Li Y, Yin Q, *et al.* Plasticity in PYD assembly revealed by cryo-EM structure of the PYD filament of AIM2 [J]. *Cell Discov*, 2015, 1: 15013.  
[10] Lu A, Magupalli V G, Ruan J, *et al.* Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes [J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1193-1206.  
[11] Roberts T L, Idris A, Dunn J A, *et al.* HIN-200 proteins regulate caspase activation in response to foreign cytoplasmic DNA [J]. *Science*, 2009, 323(5917): 1057-1060.  
[12] Wang B, Bhattacharya M, Roy S, *et al.* Immunobiology and structural biology of AIM2 inflammasome [J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 76: 100869  
[13] Ma Z, Ni G, Damania B. Innate sensing of DNA virus genomes [J]. *Annu Rev Virol*, 2018, 5(1): 341-362.  
[14] Shrivastava G, Leon-Juarez M, Garcia-Cordero J, *et al.* Inflammasomes and its importance in viral infections [J]. *Immunol Res*, 2016, 64(5-6): 1101-1117.  
[15] Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, *et al.* AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC [J]. *Nature*, 2009, 458(7237): 514-518.  
[16] Man S M, Karki R, Kanneganti T D. AIM2 inflammasome in infection, cancer, and autoimmunity: Role in DNA sensing, inflammation, and innate immunity [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 269-280.  
[17] Sun L, Wu J, Du F, *et al.* Cyclic GMP-AMP synthase is a

- cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway [J]. *Science*, 2013, 339(6121): 786-791.
- [18] Sharma M, de Alba E. Structure, activation and regulation of NLRP3 and AIM2 inflammasomes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 872.
- [19] Ru H, Ni X, Zhao L, *et al.* Structural basis for termination of AIM2-mediated signaling by p202 [J]. *Cell Res*, 2013, 23(6): 855-858.
- [20] Wang P H, Ye Z W, Deng J J, *et al.* Inhibition of AIM2 inflammasome activation by a novel transcript isoform of IFI16 [J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(10): e45737.
- [21] Kaminski J J, Schattgen S A, Tzeng T C, *et al.* Synthetic oligodeoxynucleotides containing suppressive TTAGGG motifs inhibit AIM2 inflammasome activation [J]. *J Immunol*, 2013, 191(7): 3876-3883.
- [22] Khare S, Ratsimandresy R A, de Almeida L, *et al.* The PYRIN domain-only protein POP3 inhibits ALR inflammasomes and regulates responses to infection with DNA viruses [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(4): 343-353.
- [23] Mendez-Frausto G, Medina-Rosales M N, Uresti-Rivera E E, *et al.* Expression and activity of AIM2-inflammasome in rheumatoid arthritis patients [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(2): 151880.
- [24] Matusiak M, Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. CARD- and pyrin-only proteins regulating inflammasome activation and immunity [J]. *Immunol Rev*, 2015, 265(1): 217-230.
- [25] Lu A, Li Y, Schmidt F I, *et al.* Molecular basis of caspase-1 polymerization and its inhibition by a new capping mechanism [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2016, 23(5): 416-425.
- [26] Liu T, Tang Q, Liu K, *et al.* TRIM11 Suppresses AIM2 inflammasome by degrading AIM2 via p62-dependent selective autophagy [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(7): 1988-2002.
- [27] Dang E V, McDonald J G, Russell D W, *et al.* Oxysterol restraint of cholesterol synthesis prevents AIM2 inflammasome activation [J]. *Cell*, 2017, 171(5): 1057-1071.
- [28] Zhang M J, Zhao Q C, Xia M X, *et al.* The HDAC3 inhibitor RGFP966 ameliorated ischemic brain damage by downregulating the AIM2 inflammasome [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 648-662.
- [29] Gao J, Peng S, Shan X, *et al.* Inhibition of AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis by andrographolide contributes to amelioration of radiation-induced lung inflammation and fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 957.
- [30] Ahn H, Han B C, Lee S H, *et al.* Fructose-arginine, a non-saponin molecule of Korean red ginseng, attenuates AIM2 inflammasome activation [J]. *J Ginseng Res*, 2020, 44(6): 808-814.
- [31] Chung I C, Yuan S N, Ouyang C N, *et al.* EFLA 945 restricts AIM2 inflammasome activation by preventing DNA entry for psoriasis treatment [J]. *Cytokine*, 2020, 127: 154951.
- [32] 杜伟, 黄文涛, 罗金萍, 等. 四季青水提液对慢性变应性接触性皮炎大鼠 AIM2/Caspase-1 炎症小体的影响 [J]. 西南大学学报: 自然科学版, 2021, 43(02): 63-69
- [33] Lee K M, Kang J H, Yun M, *et al.* Quercetin inhibits the poly(dA:dT)-induced secretion of IL-18 via down-regulation of the expressions of AIM2 and pro-caspase-1 by inhibiting the JAK2/STAT1 pathway in IFN- $\gamma$ -primed human keratinocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(1): 116-122.
- [34] Yu Q, Zhang M, Ying Q, *et al.* Decrease of AIM2 mediated by luteolin contributes to non-small cell lung cancer treatment [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 218.
- [35] Chen S L, Liu L L, Lu S X, *et al.* HBx-mediated decrease of AIM2 contributes to hepatocellular carcinoma metastasis [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(9): 1225-1240.
- [36] 邱思源, 叶茂. 核酸感受器与肿瘤的关系 [J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(8): 1472-1478.
- [37] So D, Shin H O, Kim J, *et al.* Cervical cancer is addicted to SIRT1 disarming the AIM2 antiviral defense [J]. *Oncogene*, 2018, 37(38): 5191-5204
- [38] Qi M, Dai D, Liu J, *et al.* AIM2 promotes the development of non-small cell lung cancer by modulating mitochondrial dynamics [J]. *Oncogene*, 2020, 39(13): 2707-2723.
- [39] Huo Y, Yang H, Zhou Y, *et al.* Dysregulation in nucleic acid-sensing pathway genes is associated with cancer patients' prognosis [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(7): 2212-2222.

[责任编辑 解学星]