

## Cell Death and Bacterial Infection

Chang-Hwa Song\*

*Department of Microbiology and Research Institute for Medical Sciences, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea*

Cells can die through various biochemical pathways related to complex pathophysiological process. Different types of cell death are closely associated with microbial infection. Several regulatory mechanisms of cell death during bacterial infection play important roles to control the pathogens. Bacteria usually manipulate host defense mechanisms to survive and eventually replicate. Host cell death is one of the intrinsic immune defense mechanisms even if infected cells were sacrificed and it induced detrimental effects on host. Understanding the role of cell death during bacterial infection is important to provide insight into the pathogenesis of unknown infectious diseases. In this review, the different forms of cell death are discussed.

**Key Words:** Cell death, Bacteria, Host

### 서 론

아포토시스(apoptosis)의 개념은 1972년 Kerr 등에 의해 세포 죽음의 형태학적 특징을 기술하는 과정에서 처음 사용되었다 (1). 아포토시스는 조직 내 세포수를 유지하기 위한 항상성 기전의 하나로서 이해되고 있으며 노화와 발달과정에서 정상적으로 발생하는 현상이다. 비록 매우 다양한 자극이나 조건들이 아포토시스를 유발시킬 수 있으나 모든 세포가 다 동일한 자극에 대해 반응하는 것은 아니다. 암을 치료하기 위해 사용되는 방사선조사나 약물은 세포의 DNA 손상을 가져와 p53이라고 하는 단백질 경로를 통해 세포의 죽음을 유도할 수 있으며, 코르티코스테로이드와 같은 일부 호르몬들도 동일한 세포에 대하여 아포토시스를 유도할 수 있다. 또한 Fas나 TNF의 수용체가 리간드(ligand)의 결합에 의해 아포토시스를 유

도할 수 있다. 그 밖에도 네크로시스, 파이롭토시스, 네크로پ토시스 등 많은 세포 죽음의 형태에 관하여 상세히 나누어 그 특징들을 밝히고 있으며 이런 세포 현상들이 세균과 어떤 상관관계가 있는지에 대해서도 활발하게 연구가 진행되고 있다. 따라서 세균 감염에서 세포의 죽음과 숙주의 면역반응에 관한 최신 연구지견들에 대하여 소개하고자 한다.

### 본 론

#### 1. 감염에서 숙주세포의 죽음이 갖는 의미

대부분 숙주와 병원체간의 상호작용의 결과는 숙주세포의 죽음이다. 병원체에 의해 유도되는 숙주세포의 죽음 현상은 감염에 의해 우연히 발생하는 일시적인 현상이라기 보다는 질병에 대한 병인에서 매우 중요한 하나의 조절과정으로 여겨지고 있다. 미생물 병원체는 숙주에 감염

Received: April 26, 2013/ Revised: May 1, 2013/ Accepted: May 7, 2013

\*Corresponding author: Dr. Chang-Hwa Song, Department of Microbiology, College of Medicine, Chungnam National University, 266 Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon, 301-747, Korea.

Phone: +82-42-580-8245, Fax: +82-42-8437, e-mail: songch@cnu.ac.kr

\*\*This work was supported by Chungnam National University School of Medicine Research Fund 2011 and a grant of the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare (A121496).

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

된 후 지속적으로 살기 위해 숙주의 방어에 필요한 세포 죽음을 유도할 수 있다 (2). 병원체에 의해 유도되는 세포의 죽음은 단순하지 않고 다양하고 복잡한 기전들이 관여하고 있으며 세포 죽음에 대한 반응은 면역반응에 영향을 주거나 염증반응을 조절한다 (3). 특히 병원성 미생물의 감염 시 빠른 증식이나 숙주 조직으로 침투, 전신적으로 확산 등 숙주 측의 긴급한 상황에서 세포 죽음이 어떤 기능을 수행하는가에 관한 이해는 미생물의 감염에 대한 숙주의 반응을 이해하는 데 반드시 필요하다. 몇몇 병원성 미생물들 예를 들면, 단백질 합성 억제제나 독소를 분비하는 세균은 숙주세포 자멸사와 연관되어 있으며 (4, 5) 몇몇 바이러스 단백질들도 세포자멸사를 유도하는 것으로 알려졌다 (6).

세균의 감염 시 프로그램화된 세포의 죽음 즉 아포토시스(apoptosis)는 숙주의 면역반응으로서 유도되는데 감염에 대해서는 두 가지 방어적인 역할을 수행한다. 첫 번째는 감염 초기에 위험신호를 방출하는 것 없이 병원체를 제거하는 것이며 두 번째는 감염된 병원체를 포함하고 있는 apoptotic body를 포식하는 수지상세포의 유도이다 (7). 미생물 병원체나 apoptotic cell의 제거는 탐식에 의존적인데 pathogen associated molecular patterns (PAMPs)라고 하는 미생물 구조는 TLR이나 NLR과 같은 pattern recognition receptors (PRRs)에 의해 인식되어 염증성 탐식작용을 일으키게 되지만 apoptotic cells은 소위 'eat-me' 신호를 통해 염증반응이 없는 PRRs에 의해 인식된다 (8). 숙주의 항원제시세포는 미생물이 발현하는 다양한 PAMPs를 감지하는 염증성 사이토카인의 분비를 통해 CD4+T세포를 Th1쪽으로 분화시키게 되는 반면 apoptotic cell을 탐식하게 되면 조절T세포와 관련되어 있는 염증 없는 반응을 유도한다 (8). 'eat-me' 신호를 발현하는 세포는 phosphatidylserine (PS)을 세포막으로 노출시키게 되어 항원제시세포의 TIM-1, stabilin-2, BAI1, MER,  $\alpha\beta$ 3 integrin 같은 수용체들이 이를 인식할 수 있다. 흥미롭게도 TLR ligand를 운반하는 apoptotic cell의 경우 전염증성신호와 apoptotic cell에 의한 신호의 조합에 의해 Th17 분화를 자극하는 IL-6, TGF- $\beta$ , IL-23같은 사이토카인들을 분비하게 된다. 그 외에 네크로시스나 파이로토시스와 같은 다른 형태의 세포 죽음은 IL-1 $\beta$ 와 같은 염증성 사이토카인이나 세포성분들의 방출로 인해 면역반응을 일으키는 것으로 여겨진다 (9).

## 2. 결핵의 감염과 세포사멸

결핵균의 감염에서 중요한 것은 폐에 있는 폐포큰포식세포의 기능이다. 병원성 결핵균의 경우 큰포식세포가 포식수용체를 통해 균을 탐식한 후에 파고솜(phagosome)의 산성화를 방해하거나 파고솜이 리소솜(lysosome)과 융합되는 것을 방해함으로써 큰포식세포 내에서 생존하는 것으로 알려져 있다 (10). 결핵균은 큰포식세포 내 환경에 적응함으로써 스스로 생존이 가능하게 만드는 것 같다. 큰포식세포는 숙주 면역반응에서 결핵균의 감염에 대해 중요한 기능을 발휘하는데 그 중 하나가 아포토시스 반응이다. 병원성 결핵균은 아포토시스를 방해하여 숙주세포로부터 네크로시스를 더욱 잘 유도한다고 알려져 있다 (11). 약독화된 결핵균이 병원성 결핵균에 비해 숙주세포의 아포토시스를 더 많이 유도한다는 사실로부터 병원성 결핵균이 큰포식세포의 아포토시스를 방해한다는 가설이 설득력 있게 들린다. 최근에는 결핵균에 감염된 큰포식세포로부터 유래한 apoptotic vesicle이 중요한 항원의 제공자 역할을 하여 수지상세포 같은 항원제시세포에 의해 항원이 제시되면 항원-특이적 T세포를 활성화시키는 것으로 알려지면서 감염된 큰포식세포의 아포토시스가 T세포 면역반응의 발달과 관련되어 있다는 사실도 알려졌다 (12). 또한 병원성 결핵균의 감염이 아포토시스를 방해하고 네크로시스를 증가시키는 것은 세포막 수선이나 미토콘드리아 손상을 복구하는데 기여하는 prostaglandin E2의 생성을 억제하기 때문이라고 알려지면서 결핵균 감염에 있어서 eicosanoid와 같은 숙주의 지질대사 매개체가 중요하다는 점을 인식시켰다 (13). 이처럼 결핵균의 병원성과 아포토시스와의 상관관계가 분명히 있다고 추측 가능하지만 병원성 결핵균이 아포토시스의 유도를 막는지 아닌지에 대한 정확한 기전을 아직까지도 명확하지 않다. 또한 네크로시스라는 과정은 큰포식세포로부터 결핵균이 빠져 나와 퍼지는데 기여하며 소포체 스트레스에 의한 아포토시스 역시 결핵균의 생존에 중요하다고 알려져 있으나 (14) 어떤 종류의 세포죽음 현상이 숙주 측에 유리한지에 대해서는 아직도 많은 연구가 필요하다.

## 3. 아포토시스(apoptosis)와 네크로시스(necrosis)

아포토시스는 비교적 잘 알려진 프로그램화된 세포죽음 현상으로 암, 면역반응, 배아발생 등에서 매우 중요하다고 알려져 있다 (15). 내인성 아포토시스는 세포 내부

에서 미토콘드리아 막투과성에 의한 cytochrome c의 방출이 apoptosome을 형성하게 되면 caspase-9을 활성화시키는 일련의 반응을 말하며 외인성 아포토시스는 세포 외부의 리간드에 의해 세포사멸수용체(death receptor)가 활성화되고 caspase-8의 활성화에 의해 유도되는 세포죽음 현상을 말한다. 아포토시스의 형태적인 특징으로는 세포막 외부의 기포(blebbing)의 발생과 염색체축축(pyknosis), 핵과괴(karyorrhexis), 세포수축 그리고 핵의 파편들이나 세포소기관들이 단단히 싸인 세포질 내 apoptotic bodies들의 관찰을 들 수 있다 (16). 아포토시스에 의한 세포 죽음과는 달리 에너지에 비존존적인 다른 형태의 세포 죽음을 네크로시스라고 하는데 이것은 세포에 해로운 현상으로 여겨지고 있으며 세포가 부풀고 핵용해(karyolysis)와 같은 현상이 관찰된다는 점에서 아포토시스와 구별된다 (16). 아포토시스의 두 가지 경로 즉, 외인성 경로와 내인성 경로는 서로 연결되어 있으며 상호 영향을 줄 수 있다 (17). 이 두 가지 아포토시스 경로는 모두 caspase라는 단백질 분해효소의 활성화와 연결되어 있는데 caspase-3의 활성화에 의한 DNA 절단, 핵 단백질이나 세포질 단백질의 분해, 단백질의 교차결합, apoptotic bodies의 형성 등을 통해 세포가 죽게 된다. Caspase는 initiator (caspase-2, -8, -9, -10), effector (caspase-3, -6, -7), inflammatory caspase (caspase-1, -4, -5)로 분류되며, 그 외에도 septic shock에서 아포토시스를 조절하며 사이토카인 성숙에 관여하는 caspase-11나 amyloid- $\beta$ 에 의한 세포독성과 소포체특이적 아포토시스를 중재하는 caspase-12 등이 있다 (16, 18, 19).

외인성 경로에 의한 아포토시스는 세포막수용체가 중재하는데 현재까지 알려진 세포 죽음에 관여하는 수용체와 리간드의 조합은 FasL/FasR, TNF- $\alpha$ /TNFR1, Apo3L/DR3, Apo2L/DR4, Apo2L/DR5 등이 있다 (20~22). 그 중 잘 알려진 FasL/FasR나 TNF- $\alpha$ /TNFR1 모델에서 아포토시스과정을 살펴보면 리간드가 결합한 후 세포질 내 FADD나 TRADD와 같은 adapter 단백질들이 결합되면 caspase-8이 활성화되어 caspase-3를 통해 세포 죽음을 유도한다 (16, 23, 24).

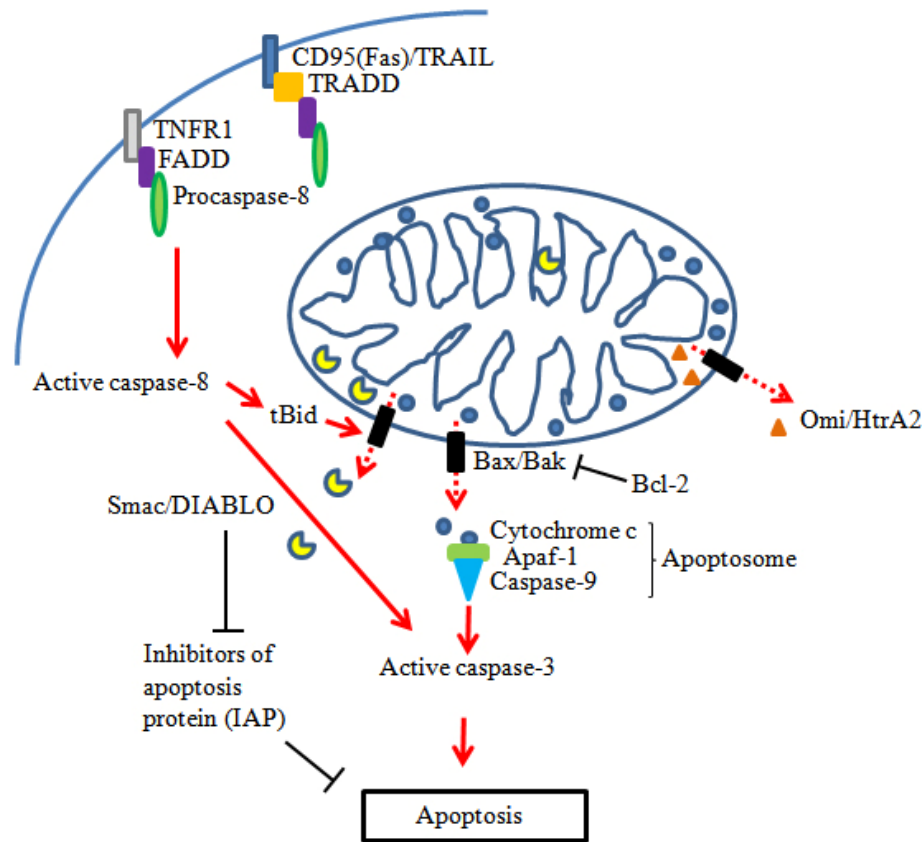
내인성 경로에 의한 아포토시스는 수용체가 아닌 다양한 일련의 자극들에 의해 미토콘드리아에서 시작된다. 방사선, 독소, 저산소, 감염 등 자극에 의해 미토콘드리아 내막의 변화가 생기면 mitochondrial permeability transition (MPT) 구멍이 열리게 되어 mitochondrial transmembrane potential을 잃게 되어 cytochrome c, Smac/DIABLO 그리

고 serine protease HtrA2/Omi와 같은 아포토시스의 원인 단백질들이 세포질 쪽으로 방출된다 (25). Cytochrome c이 Apaf-1와 결합하여 apoptosome을 형성하여 caspase-9이 활성화되고 Smac/DIABLO나 HtrA2/Omi 단백질은 IAP (inhibitors of apoptosis proteins)를 방해하여 아포토시스를 증가시킨다 (25, 26). 그 외에 내인성 경로를 조절하는 단백질로는 Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-XS, Bcl-w, BAG와 같은 anti-apoptotic protein과 Bcl-10, Bas, Bak, Bid, Bad, Bim, Bik, Blk 같은 proapoptotic protein이 있다. 이들은 주로 cytochrome c의 방출을 조절함으로써 미토콘드리아의 막전위를 조절하여 아포토시스에 영향을 준다(Fig. 1).

#### 4. 네크로시스(necrosis)와 네크로토시스(necroptosis)

네크로시스는 수동적이며 조절되지 않는 일종의 우발적인 외부 손상에 의한 세포죽음 현상으로 세포 내 ATP가 비가역적으로 급격히 감소하게 되면 에너지 불충분상태에 이르게 되어 소기관들이 부풀어 오르고 세포막이 파괴되어 세포질의 내용물들이 방출되는 것을 말한다. 하지만 네크로시스 중에서 TNF- $\alpha$ , FasL, TRAIL과 같은 agonist와 death receptor를 자극함으로써 유도되는 프로그램화된 세포 죽음의 한 형태를 이른바 네크로토시스라고 명명하게 되었는데 네크로토시스는 기존에 단순한 물리적 충격에 의한 세포괴사(necrosis)와는 구별되는 특정 신호에 의해 일어나는 능동적인 반응을 지칭한다 (27, 28). 네크로토시스는 NF- $\kappa$ B 활성화 과정 중에 잘 알려진 serine/threonine kinase 활성을 가진 receptor interacting protein 1 (RIP1)이나 RIP3가 중요한 역할을 수행한다 (29, 30).

네크로토시스는 TNFR1, TNFR2, Fas 같은 death receptor에 의해 유도되는데 agonist가 결합될 때 주변 환경에 의해 세포를 죽음이나 생존으로 유도하게 된다. 아포토시스 유도인자로 알려진 TNF- $\alpha$ 를 포함하여 많은 Toll-like receptor (TLR)의 agonist들도 네크로토시스를 유도하는데 관여한다 (30, 31). TNFR2는 death domain이 없고 TNFR1이 TNF- $\alpha$ 와의 결합을 통해 TNFR1의 세포 내 부위에 변화가 생겨 silencer of death domain (SODD)가 떨어져 나가고 TNF- $\alpha$  receptor-associated death domain (TRADD), RIP1, Fas-associated death domain (FADD), 몇몇 E3 ubiquitin ligase가 complex I을 형성하게 된다 (32). RIP1의 ubiquitination 상태가 세포의 생존이나 죽음을 결정하게 되는데 TRAF2/5, cIAP1, cIAP2에 의한 RIP1의 유비퀴틴화는 IKK complex



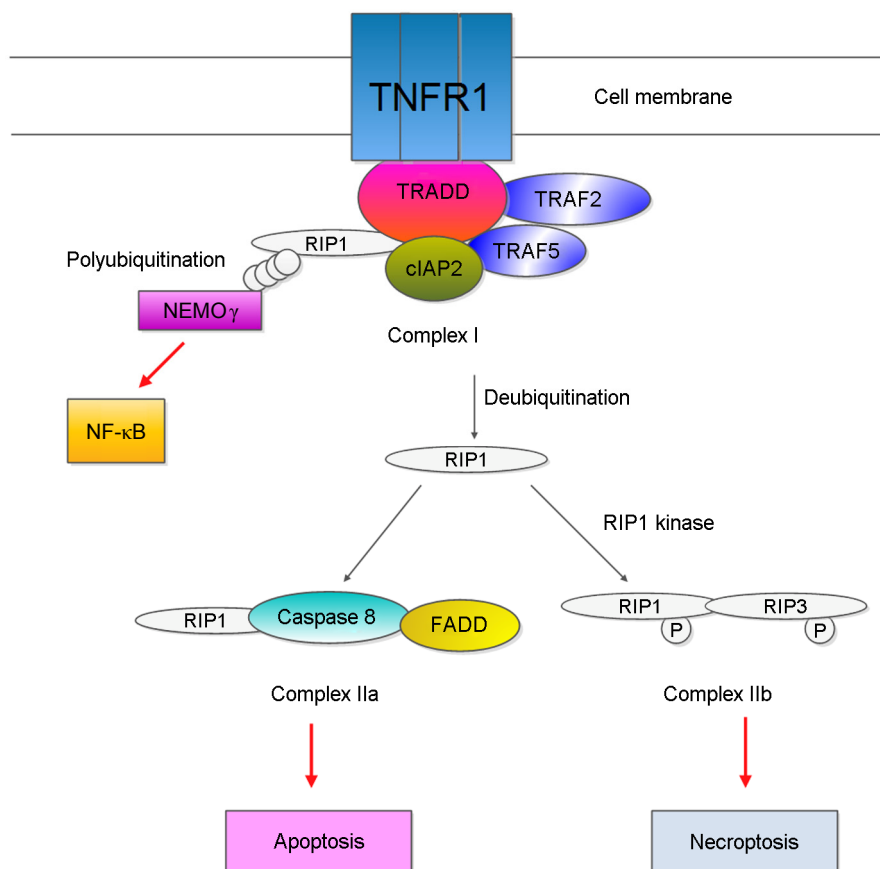
**Figure 1.** Caspase activation pathways during apoptosis. When the CD95 or TNFR1 receptor binds its ligand, this recognition event is translated into intracellular signals that eventually lead to caspase activation. Activated caspase-8 cleaves Bid to tBid. The tBid results in activation of Bax to mediate cytochrome c release from mitochondria. Proapoptotic Bax and Bak induce release of pro-apoptotic proteins such as cytochrome c, Smac/Diablo and Omi/HtrA2. Cytochrome c which is released from mitochondria binds to Apaf-1 to facilitate the formation of apoptosome. The apoptosome can recruit and activate the inactive pro-caspase-9, subsequently induces caspase-3 activation. IAP renders the cell resistant to apoptotic stimuli to neutralize Smac/Diablo and Omi/HtrA2.

Abbreviations: IAP; Inhibitors of apoptosis protein, Apaf-1; Apoptotic protease activating factor 1, Bax; Bcl-2-associated X protein, Bak; Bcl-2 homologous antagonist/killer, Smac; Second mitochondria-derived activator of caspases, DIABLO; Direct IAP-binding protein with low PI, tBid; Truncated BH3 interacting domain death agonist, TNFR1; Tumor necrosis factor receptor-1, FADD; Fas-associated protein with death domain, TRADD; Tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein, TRAIL; TNF-related apoptosis-inducing ligand, Omi/HTRA2; Omi stress-regulated endoprotease/high temperature requirement protein A2.

와 NEMO의 활성을 가져와 NF- $\kappa$ B의 활성을 촉진시키며 세포 생존에 기여한다 (32, 33). 반대로 RIP1의 탈유비퀴틴화는 RIP1이 complex II에 결합하게 되어 NF- $\kappa$ B 경로를 막아 세포 죽음으로 유도하게 되는데 RIP1의 탈유비퀴틴화가 네크로토시스의 중요한 과정이다 (32). 아포토시스 경로가 막혔을 때 RIP1과 RIP3가 결합되어 있는 necrosome이 형성되면 네크로토시스가 촉진된다(Fig. 2) (34). 네크로토시스에 의해 하위단계에서 발생하는 활성 산소, 미토콘드리아막의 과다분극, 리소좀막 투과성이나 세포막 투과성 변화 등에 의해 세포 죽음을 초래한다

(35).

세균의 감염과 네크로토시스와의 관계를 살펴보면 살모넬라의 경우 RIP-1이 중재하는 세포의 네크로시스가 숙주 측에 해롭다고 하였고 (36) 또한 결핵균에 감염된 큰포식세포는 TNF 생성으로 인해 RIP1-RIP3 의존적인 경로를 통해 미토콘드리아 유래 활성산소 생성을 유도하여 네크로토시스를 빠르게 유발시키며 결핵균을 세포바깥으로 방출시키는데 이렇게 생성된 ROS는 숙주에 해롭다는 최근 보고가 있었다 (37). 하지만 아직까지 세균 감염에 있어서 네크로토시스가 어떤 기능을 수행하는지에



**Figure 2.** TNF- $\alpha$  mediated NF- $\kappa$ B activation, apoptosis and necroptosis. RIP1 is ubiquitinated in complex I, and has the ability to activate of IKK complex and NEMO, leading to the activation of NF- $\kappa$ B pathway. The deubiquitination of RIP1 forms complex IIa with FADD, RIP3 and caspase-8. Activated caspase-8 induces apoptosis through caspase cascade. When caspase-8 is blocked, phosphorylated RIP1 and RIP3 form necrosome (complex IIb), after which initiates the necroptosis.

Abbreviations: NEMO; NF-kappa-B essential modulator, RIP1; Receptor-interacting protein 1, cIAP2; Cellular inhibitor of apoptosis-1, TRAF; TNF receptor associated factors, FADD; Fas-associated protein with death domain TRADD; Tumor necrosis factor receptor type 1-associated death domain protein.

대한 연구결과는 충분하지 않기 때문에 세균 감염에 대한 숙주의 방어 기전에서 네크로토시스와 어떤 역할을 수행하는지 그것이 숙주 측에 유리한지 불리한지에 대해서는 단정지어 말할 수 없다.

#### 5. 파이로토시스(pyroptosis)

세포 내 기생세균이 세포의 죽음을 유도할 때 수동적인 세포의 죽음에 대해서는 신호전달이 고려되지 않았으나 최근 연구에서 네크로시스와 같은 세포 죽음도 caspase-1을 포함하는 숙주세포의 기전에 의해 유도된다는 것이 알려졌다. 파이로토시스는 caspase-1에 의존적인 프로그래밍된 세포 죽음을 말하는데 살모넬라, 레지오넬라,

프란시셀라와 같은 미생물 감염이나 심근경색과 같은 비감염성 자극에 의해 유도되는 세포 죽음의 한 형태이다 (38, 39). Caspase-1은 IL-1 $\beta$ 나 IL-18의 활성화에 관여하는 protease로서 알려졌다. 염증성 사이토카인의 생성 뿐만 아니라 세포막 파쇄와 전염증성 세포산물의 방출 등의 특징을 지닌 빠른 세포 죽음에도 관여한다 (40). 파이로토시스는 caspase-1에 의존적이지만 아포토시스에 포함되어 있는 caspase-3, -6, -8이 파이로토시스에는 포함되어 있지 않은 특징이 아포토시스와 구별되는 점이다 (38). 파이로토시스에는 미토콘드리아 손상이나 cytochrome c의 방출과 같은 현상 또한 발견되지 않는다. 파이로토시스에서는 caspase-1에 의존적으로 세포막에 구멍이 형성되며

(40) caspase-1에 의해 생긴 세포막구멍은 세포의 이온 변화를 가져오고 삼투압 증가와 함께 세포의 팽창에 의한 세포 내 염증산물의 방출로 이어져 세포사멸을 가져온다 (38, 40). 파이롭토시스에서 중요한 역할을 수행하는 caspase-1의 활성화는 세포 내 기생세균인 레지오넬라나 결핵균의 감염 시 균을 리소좀으로 이동시켜 없애는 기능을 수행하는 것으로 알려져 있으나 모든 세균의 제거에 필수적인 것은 아니다 (41, 42). 이와 같이 caspase-1의 활성화에 의한 파이롭토시스는 비록 부분적인 염증반응을 불러 일으키는 부작용이 있을지라도 세균의 감염을 효과적으로 방어하는 숙주의 반응이라고 이해할 수 있다.

## 결론

세균의 침입에 대항하는 숙주의 반응은 매우 다양하고 상호 복잡하게 얽혀 있으며 세포 죽음에 관여하는 여러 단백질의 역할에 관한 연구는 여전히 진행 중에 있다. 생리적 자극이나 병리적 자극에 의해 유도되는 다양한 세포 죽음의 현상에 대한 기전을 분자 수준에서 이해하는 것은 아직 밝혀지지 않은 세균 감염에 대한 병인 기전을 설명하는데 도움이 될 것으로 기대한다.

## 참고문헌

- 1) Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
- 2) Zychlinsky A, Sansonetti P. Perspectives series: host/pathogen interactions. Apoptosis in bacterial pathogenesis. *J Clin Invest* 1997;100:493-5.
- 3) Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Infect Immun* 2005;73:1907-16.
- 4) Gao L, Abu Kwaik Y. Hijacking of apoptotic pathways by bacterial pathogens. *Microbes Infect* 2000;2:1705-19.
- 5) Weinrauch Y, Zychlinsky A. The induction of apoptosis by bacterial pathogens. *Annu Rev Microbiol* 1999;53:155-87.
- 6) Hay S, Kannourakis G. A time to kill: viral manipulation of the cell death program. *J Gen Virol* 2002;83:1547-64.
- 7) Elliott MR, Ravichandran KS. Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. *J Cell Biol* 2010;189:1059-70.
- 8) Torchinsky MB, Garaude J, Blander JM. Infection and apoptosis as a combined inflammatory trigger. *Curr Opin Immunol* 2010;22:55-62.
- 9) Green DR, Ferguson T, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic and tolerogenic cell death. *Nat Rev Immunol* 2009;9:353-63.
- 10) Sturgill-Koszycki S, Schlesinger PH, Chakraborty P, Haddix PL, Collins HL, Fok AK, *et al.* Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science* 1994;263:678-81.
- 11) Molloy A, Laochumroonvorapong P, Kaplan G. Apoptosis, but not necrosis, of infected monocytes is coupled with killing of intracellular bacillus Calmette-Guérin. *J Exp Med* 1994;180:1499-509.
- 12) Behar SM, Martin CJ, Nunes-Alves C, Divangahi M, Remold HG. Lipids, apoptosis, and cross-presentation: links in the chain of host defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbes Infect* 2011;13:749-56.
- 13) Divangahi M, Desjardins D, Nunes-Alves C, Remold HG, Behar SM. Eicosanoid pathways regulate adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Immunol* 2010;11:751-8.
- 14) Song CH. Endoplasmic Reticulum Stress Responses and Apoptosis. *J Bacteriol Virol* 2012;42:196-202.
- 15) Lee EJ, Cho JA, Seong SY. Cell Death and Immunity. *J Bacteriol Virol* 2011;41:309-11.
- 16) Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007;35:495-516.
- 17) Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2002;2:277-88.
- 18) Nakagawa T, Zhu H, Morishima N, Li E, Xu J, Yankner BA, *et al.* Caspase-12 mediates endoplasmic-reticulum-specific apoptosis and cytotoxicity by amyloid-beta. *Nature* 2000;403:98-103.
- 19) Kang SJ, Wang S, Kuida K, Yuan J. Distinct downstream pathways of caspase-11 in regulating apoptosis and cytokine maturation during septic shock response. *Cell Death Differ* 2002;9:1115-25.
- 20) Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, *et al.* TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem* 1997;272:32401-10.
- 21) Suliman A, Lam A, Datta R, Srivastava RK. Intracellular mechanisms of TRAIL: apoptosis through mitochondrial-dependent and -independent pathways. *Oncogene* 2001;20:2122-33.

- 22) Peter ME, Krammer PH. Mechanisms of CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis. *Curr Opin Immunol* 1998;10:545-51.
- 23) Hsu H, Xiong J, Goeddel DV. The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kappa B activation. *Cell* 1995;81:495-504.
- 24) Wajant H. The Fas signaling pathway: more than a paradigm. *Science* 2002;296:1635-6.
- 25) Garrido C, Galluzzi L, Brunet M, Puig PE, Didelot C, Kroemer G. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. *Cell Death Differ* 2006;13:1423-33.
- 26) Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* 2000;102:33-42.
- 27) Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev* 2006;20:1-15.
- 28) Hetz CA, Torres V, Quest AF. Beyond apoptosis: nonapoptotic cell death in physiology and disease. *Biochem Cell Biol* 2005;83:579-88.
- 29) Holler N, Zaru R, Micheau O, Thome M, Attinger A, Valitutti S, *et al.* Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule. *Nat Immunol* 2000;1:489-95.
- 30) Fiers W, Beyaert R, Boone E, Cornelis S, Declercq W, Decoster E, *et al.* TNF-induced intracellular signaling leading to gene induction or to cytotoxicity by necrosis or by apoptosis. *J Inflamm* 1995;47:67-75.
- 31) Hitomi J, Christofferson DE, Ng A, Yao J, Degterev A, Xavier RJ, *et al.* Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway. *Cell* 2008;135:1311-23.
- 32) Wu W, Liu P, Li J. Necroptosis: an emerging form of programmed cell death. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;82:249-58.
- 33) Mahoney DJ, Cheung HH, Mrad RL, Plenchette S, Simard C, Enwere E, *et al.* Both cIAP1 and cIAP2 regulate TNFalpha-mediated NF-kappaB activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:11778-83.
- 34) Declercq W, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. RIP kinases at the crossroads of cell death and survival. *Cell* 2009;138:229-32.
- 35) Christofferson DE, Yuan J. Necroptosis as an alternative form of programmed cell death. *Curr Opin Cell Biol* 2010;22:263-8.
- 36) Robinson N, McComb S, Mulligan R, Dudani R, Krishnan L, Sad S. Type I interferon induces necroptosis in macrophages during infection with *Salmonella* enterica serovar Typhimurium. *Nat Immunol* 2012;13:954-62.
- 37) Roca FJ, Ramakrishnan L. TNF Dually Mediates Resistance and Susceptibility to Mycobacteria via Mitochondrial Reactive Oxygen Species. *Cell* 2013;153:521-34.
- 38) Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:99-109.
- 39) Frantz S, Ducharme A, Sawyer D, Rohde LE, Kobzik L, Fukazawa R, *et al.* Targeted deletion of caspase-1 reduces early mortality and left ventricular dilatation following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2003;35:685-94.
- 40) Fink SL, Cookson BT. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol* 2006;8:1812-25.
- 41) Master SS, Rampini SK, Davis AS, Keller C, Ehlers S, Springer B, *et al.* *Mycobacterium tuberculosis* prevents inflammasome activation. *Cell Host Microbe* 2008;3:224-32.
- 42) Amer A, Franchi L, Kanneganti TD, Body-Malapel M, Ozören N, Brady G, *et al.* Regulation of *Legionella* phagosome maturation and infection through flagellin and host Ipaf. *J Biol Chem* 2006;281:35217-23.