

Plasma membrane damage causes NLRP3 activation and pyroptosis during *Mycobacterium tuberculosis* infection

Kai S. Beckwith, Marianne S. Beckwith, Sindre Ullmann, Ragnhild Sætra, Haelin Kim, Anne Marstad, Signe E. Åsberg, Trine A.

Strand, Harald A. Stenmark, Trude H. Flo

Nature Communications volume 11, Article number: 2270 (2020)

Speaker: Ching-Chun Wang (王靖淳)

Time: 1400~1500, Oct 7th, 2020

Commentator: Jenn-Wei Chen, Ph.D. (陳振暉老師)

Place: Room 601

Abstract:

結核分枝桿菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 是一個重要的能引起全球性健康問題的病原菌，其能夠在患者的細胞和組織中引起廣泛的細胞毒性。發炎小體 (Inflammasome) 是能夠對多種病原體和危險信號作出反應的先天免疫信號複合物。病原體相關分子模式 (PAMPs) 和危險相關分子模式 (DAMPs) 的識別，對於活化發炎小體，並引起導致細胞死亡的免疫反應 - 細胞焦亡 (pyroptosis) 至關重要。在本篇研究中，作者釐清了 NLRP3 發炎小體，caspase-1 和 gasdermin D 介導的人類單核細胞在感染結核分枝桿菌後引起細胞焦亡的途徑。作者證明了 ESX-1 介導的結核分枝桿菌接觸細胞膜所造成的損傷反應不僅會發生在吞噬過程中，在結核分枝桿菌感染的細胞中從吞噬小體 (Phagosome) 中脫逃的結核分枝桿菌也能夠從細胞膜的胞質側發生。這種細胞膜損傷繼而導致鉀離子流出和 NLRP3 依賴的 IL-1 β 釋放和細胞焦亡的活化，從而促進結核分枝桿菌的釋出，並且向鄰近細胞的感染擴散。除此之外，作者也發現了細胞焦亡與 ESCRT 介導的細胞膜修復之間的動態平衡。結合以上作者於本篇研究中的發現，這些結果顯示了在吞噬過程中和被吞噬後的結核分枝桿菌，能透過造成細胞膜損傷並引起細胞膜失衡進而引發細胞焦亡和感染擴散的新機制。作者也提及過去被報導會藉由溶酶體 (Lysosome) 損傷來引起 NLRP3 發炎小體活化的活化物質，可能是藉由造成細胞膜內外兩側的損傷作為其機制的可能性。

Reference:

1. Lamkanfi, M. & Dixit, V. M. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell* 157, 1013–1022 (2014).
2. Welin A, Eklund D, Stendahl O, Lerm M. Human macrophages infected with a high burden of ESAT-6-expressing *M. tuberculosis* undergo caspase-1- and cathepsin B-independent necrosis. *PLoS One*. 2011;6(5):e20302. doi: 10.1371/journal.pone.0020302. Epub 2011 May 26.
3. Hanson, P. I., Roth, R., Lin, Y. & Heuser, J. E. Plasma membrane deformation by circular arrays of ESCRT-III protein filaments. *J. Cell Biol.* 180, 389–402 (2008)