

DOI:10.13350/j.cjpb.221224

• 综述 •

分枝杆菌诱导宿主免疫细胞凋亡机制的研究进展

丁寿鹏, 王国富, 吴利先^{**}

(大理大学基础医学院医学微生物与免疫教研室, 云南大理 671000)

【摘要】 鸟结核分枝杆菌(*Mycobacterium avium tuberculosis*, MAV)是引起严重机会性肺病的重要病原体之一。对于免疫功能低下的患者,例如合并 HIV 感染者, MAV 是严重的晚期并发症。目前, MAV 与免疫细胞间作用机制尚不清楚。MAV 主要寄生于巨噬细胞中,因此了解其对巨噬细胞凋亡的诱导机制极其上游调控基因对未来寻找有效的治疗手段尤为重要。本文将对 MAV 诱导巨噬细胞及其他免疫细胞凋亡的机制进行综述。

【关键词】 MAV;巨噬细胞;免疫细胞;细胞因子;综述

【中图分类号】 R378.911

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)12-1480-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Dec;17(12):1480-1483.]

Research progress on the mechanism of *Mycobacterium* inducing apoptosis of host immune cells

DING Shou-peng, WANG Guo-fu, WU Li-xian (*Department of Microbiology and Immunology, School of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China*)

【Abstract】 *Mycobacterium avium tuberculosis* (MAV) is one of the major causes of severe opportunistic lung disease. In immunocompromised patients, such as those with HIV, MAV is a serious late complication. Currently, the mechanism of apoptosis induced by MAV is poorly understood. MAV is only parasitic in macrophages, so understanding the mechanism of apoptosis induced by MAV on macrophages is very important for finding effective treatment in the future. In this review, we will review the mechanism of MAV induced apoptosis of macrophages and other immune cells.

【Key words】 MAV; macrophages; immune cells; cytokines; review

^{***}多种细菌已经进化出不同的机制寄生于宿主体内、克服自然防御并引起疾病。例如,金黄色葡萄球菌、沙门氏菌、福氏志贺菌、嗜肺军团菌、结核分枝杆菌以及鸟结核分枝杆菌已被证明可诱导巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的凋亡,但是机制尚不明确。MAV 是一种可以感染多种宿主细胞的病原体,但主要感染巨噬细胞,并主要在膜结合液泡中繁殖,引起细胞坏死或凋亡。目前,胞内感染可用抗微生物药进行治疗,但是对于免疫功能低下的患者来说,免疫功能的缺失成了威胁生命的主要问题^[1]。免疫细胞可以杀死这些病原体,MAV 入侵免疫细胞后会引起细胞本身的凋亡。细胞凋亡是一种形态学上和生化上的不同死亡,可调节细胞更新,特征是一系列独特的、精心设计的形态变化序列,包括细胞收缩、染色质凝聚、核分割,以及最终细胞分解成离散的膜结合凋亡小体^[2]。此外,病原体通过阻断吞噬体与晚期内体和溶酶体的融合,积极防止液泡酸化以及许多有毒化合物流入吞噬体^[3],并劫持细胞内运输途径以防止被巨噬细胞破坏^[4]。MAV 可抑制 caspase-8 介导的外在途径和 caspase-9 介导的内在凋亡途径诱导的细胞凋亡来获得免疫逃逸,增加在宿主内的存活,以及进一步扩大感染。

本文通过内、外源性凋亡信号通路来描述 MAV 诱导巨噬细胞及其他免疫细胞凋亡机制,为疫苗的研发、治疗、临床上快速诊断奠定理论基础。

1 MAV 诱导巨噬细胞凋亡机制

MAV 入侵机体后,巨噬细胞吞噬清除功能作为抗菌感染的第一道防线。MAV 通过诱导巨噬细胞非正常凋亡,增加胞内细菌负荷以此提高 MAV 胞内存活率。细胞凋亡是一个极

其复杂的过程,各类蛋白酶均参与其中。目前,有两种凋亡途径,内源性凋亡途径(由细胞线粒体介导)和外源性凋亡途径(由死亡受体介导)。此外,由 TNF- α 诱导的 ROS 产生所介导的内质网信号通路已经逐渐被证明是内源性凋亡途径的重要补充^[5]。

1.1 线粒体途径(内源性途径) 线粒体通路是受损免疫细胞有序清除的关键,参与内源性途径的大多数细胞因子均定位在线粒体膜上,当外界因素,如细菌感染、DNA 损伤、癌基因的激活均会导致线粒体功能发生变化,引起线粒体内各种促凋亡因子的释放,最终引起细胞凋亡。内源性途径的起始物为 caspase-9,线粒体中释放的细胞色素 C 与含有 CARD 结构域的 Apaf-1(凋亡蛋白酶激活因子-1)在 ATP 酶的催化下和 caspase-9 酶原形成凋亡复合体,凋亡复合体可切割 caspase-9 使得 caspase-9 活化,然后活化的 caspase-9 切割下游凋亡执行蛋白 caspase-3/7,使两者活化,最终诱导细胞凋亡^[6]。另外,研究表明 caspase-2 可能为一种新的顶端 caspase,但其不能直接激活下游凋亡执行蛋白,但是又能通过某种方式诱导线粒体来激活内源性途径,导致 caspase-9 的激活^[7]。caspase-9 与 caspase-2 两者均均有 N-末端半胱天冬酶募集结构域

* **【基金项目】** 国家自然科学基金项目(No. 81760357)。

** **【通讯作者】** 吴利先, E-mail: w_lixian@163.com

【作者简介】 丁寿鹏(1995-),男,福建宁德人,在读硕士研究生,主要从事感染与免疫学方向基础研究。
E-mail: 2227839256@qq.com

(CARD)^[8]。

巨噬细胞线粒体凋亡通路的调控主要是通过上游 Bcl-2 (the B-cell lymphoma gene-2) 家族蛋白执行^[9]。Bcl-2 家族蛋白均含有一个或者多个 BH(Bcl-2 homology) 结构域, 家族成员大多数定位在线粒体膜上, 或者刺激后转移至线粒体膜上^[10,11]。其中包含多种抑制凋亡因子(Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-x、BAG) 和促凋亡因子(Bax、Bid、Bak、Bad、Bcl-10、Bim)。Bcl-2 家族蛋白通过 BH 结构域发挥生物学效应, 是蛋白相互作用的结构基础。Bcl-2 蛋白可通过抑制细胞凋亡, 来促进感染 MAV 的巨噬细胞的存活, 并使 MAV 感染进一步扩散。目前, Sun 等^[9]发现一种新的抑制剂 BM1197, BM1197 是 Bcl-2 和 Bcl-XL 双重抑制剂, 主要影响内源性凋亡信号通路中 Bcl-2 家族蛋白的活性。首先, BM1197 可对 Bak/Bcl-XL、Bim/Bcl-2、Bim/Bcl-XL 和 PUMA/Bcl-2 间蛋白相互作用产生影响, 诱导 Bak 蛋白构象发生改变^[12]。促凋亡蛋白 Bak/Bax 是细胞凋亡的启动因子, Bak/Bax 二者在线粒体外膜上形成一种聚合物, 可导致细胞色素 C 从线粒体中释放。细胞色素 C 是凋亡复合物中的关键组成部分。在这个过程中, Bcl-2 与 Bax 结合形成蛋白二聚体结构, 防止 Bax 的激活。Bcl-2 还可以诱导 Mcl-1 的表达, 它与 Bak 形成二聚体, 阻止 Bak 的激活, 从而防止细胞凋亡的发生。此外, BM-1197 还可以诱导 PUMA 蛋白的表达增加来促进凋亡。但是, BM-1197 不影响 Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1 等抗凋亡蛋白的表达, 可上调促蛋白的表达和活性来启动细胞凋亡^[9]。

Kabara 等^[13]研究表明, 与未感染 MAP 的巨噬细胞相比, MAP 感染的巨噬细胞中 Bad、磷酸化 Bad (p-Bad)、磷酸化 AKT(p-AKT) 和 MCL-1 的表达显著降低。AKT 磷酸化是防止细胞凋亡的重要因子, p-Bad 水平的降低也倾向于促进细胞凋亡。因此, p-Bad 和 p-AKT 表达水平降低都可能导致细胞整体凋亡潜力降低, 然而低水平的 MCL-1 促进 MAP 感染的巨噬细胞的凋亡。来自 Bad、AKT 和 MCL-1 的信号最终会聚在线粒体上, 促凋亡信号(即减少的 MCL-1)可能存在于线粒体的上游, 但 MAP 可防止线粒体膜完整性的丧失。这反过来会阻止细胞色素 C 的释放和通过 caspase 9 进行的细胞凋亡信号传导。

miRNA 可通过靶向参与 Bax、Bax-1、BOX 基因转录来间接诱导细胞凋亡。例如, Sadat 等^[14]发现 has-miR-766 下调表达后可激活 caspase-9, 然而过量表达 has-miR-766 可以显著抑制 caspase-3/7 的活性, 表明其参与细胞凋亡的线粒体途径。分支杆菌某些蛋白、毒力因子可通过内源性凋亡途径来影响病原体在胞内的存活。目前已经证明, 鸟分支杆菌 MAV-2054 蛋白、MAV-2052 蛋白均可以通过诱导细胞色素 C 的释放参与内源性凋亡途径^[15,16]; 结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) MTB 分泌的毒力因子 MptpB 显著提高了 H37Rv 在巨噬细胞中的存活率, 机制研究表明, MptpB 同时阻断了 NF- κ B 和 MAPK 信号通路, 并阻断了 MTB 感染诱导的 p65、IKK α 、Erk1/2 和 p38 磷酸化, 使得 MptpB 成为 Mtb 诱导的巨噬细胞炎症和凋亡的负调控因子^[17]。

1.2 内质网凋亡途径 目前, 已经有越来越多的证据表明 ERS 凋亡通路可作为内源性通路的重要补充。MAV 感染宿主细胞的关键在于基因的表达调控作用, 当内质网应激强度高或延长时, 稳态无法恢复, 细胞发生凋亡。许多微生物(例如

MAV) 通过调节 CHOP (C/EBP homologous protein, CHOP) 的表达来感染宿主细胞, 诱导细胞凋亡^[18]。

分枝杆菌感染的宿主细胞激活内质网应激的 3 个信号通路(IRE1、PERK 和 ATF6)^[19]。例如, Mtb 及其 38ku 抗原可以激活 PERK/eIF2 α /CHOP 通路。38 ku、MAV-2052、MAV-2928 蛋白已被证明与 IRE1 α /TRAF2/ASK1/JNK/p38MAPK 的激活相关, 并导致细胞凋亡^[16,20]。在 MAV 感染过程中, CHOP 的过度表达至少可以通过以下两种方式促进细胞凋亡: (1) 激活 ERO1 α , 38 ku 抗原通过 ERO1 α 诱导 ROS 的产生和随后的 ERS, 从而通过 ER 环境(25)中高浓度的过氧化物导致细胞凋亡。(2) 对 Bcl-2 的抑制作用^[18]。

CHOP 是内质网应激诱导的细胞凋亡通路中的重要分子。CHOP 诱导的细胞凋亡在细菌感染过程中也起着关键作用。

1.3 死亡受体途径(外源性途径) 死亡受体家族凋亡信号通路在细胞凋亡中起关键作用, MAV 诱导的巨噬细胞凋亡涉及死亡结构(DD)与接头蛋白 FADD 和 Caspase-8 酶原形成的死亡诱导信号复合物(DISC)^[21]。Fas (CD95) 是一种 45 ku 的跨膜蛋白, 属于死亡受体 (DR) 家族。FasL 作为三聚体在细胞表面与 Fas 结合, 并通过蛋白质上的死亡结构域(DD)的相互作用, 诱导 Fas 相关死亡结构域蛋白(FADD), Fas 的衔接蛋白募集。FADD 还具有死亡效应域(DED), 可促进其与其他含有 DED 的蛋白质(如 caspase-8/10)的相互作用。一旦与 FADD 结合, caspase-8/10 就会被激活, 进而激活下游效应因子 caspase-3 以形成死亡诱导信号复合物(DISC), 然后触发细胞凋亡。在分枝杆菌感染的晚期会形成肉芽肿, 并伴 CD11b+F4/80+Gr1int 巨噬细胞中 TNF 相关凋亡诱导配体(TRAIL)表达的急剧增加。TRAIL 与 TRAIL 受体的结合导致死亡诱导信号复合物的形成, 激活 Caspase-8 触发 Caspase 级联反应, 导致最终导致细胞凋亡。

FADD-caspase-8-cFLIP 复合物是死亡受体途径的调控因子, 复合物中的 cFLIP(FLIP 样抑制蛋白)的存在决定了细胞凋亡以及如何凋亡^[22]。cFLIP 是 caspase-8 的抑制剂, 通过破坏 pro caspase-8 寡聚体的组装来阻断 DISC 依赖性的 pro caspase-8 活化^[5]。cFLIP 通过调节 pro caspase-8 细丝的形成来发挥调控作用^[22]。低水平的 cFLIP 可增强异二聚体和 pro caspase-8 同型二聚体活化的活性。然而, 高水平结果则相反。由死亡受体 TNF-R1 诱导的通路 with Fas 介导的十分相似, TNF-R1 可以通过 NF- κ B 信号通路诱导 cFLIP 表达来阻止细胞凋亡。研究表明, NF- κ B 介导 ox-LDL 诱导巨噬细胞 Fas/FasL 通路的激活和凋亡, 并且 D4F 通过抑制 NF- κ B 的激活来减轻 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡^[23]。在此诱导过程中 D4F 发挥重要作用, 首先 ox-LDL 通过激活巨噬细胞中的 Fas/FasL 死亡受体通路诱导细胞凋亡, 该通路由 NF- κ B 调节。其次, D4F 抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞凋亡、P65 核转位和 Fas/FasL 通路相关分子的上调, 这些分子被 Jo2(一种 Fas 激活单克隆抗体)阻断^[24]。NF- κ B 可以直接整合到 Fas 和 FasL 启动子以增加肿瘤细胞中 Fas 和 FasL 的表达以诱导细胞凋亡。caspase-8 泛素化对死亡受体途径具有重要的调控作用, TP53INP2 可结合 caspase-8 和泛素连接酶 TRAF6, 从而促进 TRAF6 对 caspase-8 的泛素化和激活^[25]。TP53INP2 通过以 TRAF6 依赖性方式上调其 K63 泛素化水平来增加 caspase-8

的激活。此外, TP53INP2 还可作为 TRAF6 的 caspase-8 多泛素化的支架。TP53INP2 促进 caspase-8 激活的这种作用并不需要自噬机制, 这可能是因为 TP53INP2 在死亡受体信号传导中的功能是在自噬的上游。一旦 caspase-8 被激活, 它就会在 LIR 序列上切割 TP53INP2, 阻止其在自噬中的作用, 从而进一步促进细胞凋亡, 下调自噬的促生存作用^[25]。

Keewan 等^[26]研究 Notch-1 信号在 MAP 感染期间巨噬细胞反应中的分子作用, 测量了 MAP 对 Notch-1 信号传导和下游对 IL-6 和髓细胞白血病序列-1(MCL-1)和随后的细胞凋亡、MAP 活力和巨噬细胞极化的影响。其结果表明, 巨噬细胞中的 MAP 感染激活了 Notch-1 信号传导和对 IL-6 的下游影响, 后者劫持了 MCL-1 依赖的细胞凋亡抑制, 导致其慢性持续性和进一步的炎症。然而, 内外源性通路并不是彼此独立的, 两者是相辅相成, 在死亡受体通路中活化的 caspase-8 会通过剪切促凋亡因子 Bid 形成 t-Bid 间接参与线粒体通路引起细胞凋亡。所以, Bcl-2 家族蛋白在凋亡信号通路中有着重要的作用, 不仅是内源性信号通路的调控因子, 也是内、外源性通路相互衔接的靶蛋白。

2 MAV 引起 T 淋巴细胞凋亡的机制

T 细胞免疫反应在调节 MAC 感染中很重要, 其中 T 辅助细胞 1 (Th1) 反应在增加巨噬细胞杀菌能力中起重要作用, 而 T 辅助细胞 17(Th17) 分化诱导中性粒细胞性肺炎。Th1 细胞通过产生各种细胞因子来根除分枝杆菌, 肿瘤坏死因子 (TNF) 诱导抗原特异性 CD4⁺ 细胞在感染早期产生 IFN- γ ^[27]。众所周知, IFN- γ 通过抑制生长来限制分枝杆菌感染。Th17 细胞对于建立对分枝杆菌的保护性免疫反应很重要, Th17 细胞可以在感染组织中积累 Th1 细胞并增强 Th1 细胞的抗分枝杆菌反应。Th17 细胞产生特异性细胞因子 IL-17A 和 IL-17F 以及其他细胞因子 (IL-6 和 GM-CSF) 和趋化因子 (CXCL1、CXCL2、CXCL5 和 CXCL8)。重要的是, IL-17 可在分枝杆菌感染期间诱导 CXC 趋化因子来增强中性粒细胞向炎症部位的迁移, 从而清除细菌^[27]。此外, IL-17 通过 NF- κ B 和 MAPK 信号通路促进 MAV 在巨噬细胞中存活。这些细胞因子对于慢性肺部分枝杆菌感染的免疫反应很重要。

在慢性感染期间, 病原体的持续存在通常会诱导细胞介导免疫缺陷, 包括抑制 T 细胞对抗原和有丝分裂原的增殖反应, 以及 IFN- γ 和 IL-2 的产生不足^[28]。Fas/FasL 相互作用在启动 CD4⁺ T 细胞的激活诱导细胞死亡 (AICD) 方面特别重要^[21]。相反, CD8⁺ T 细胞的激活并不依赖于 Fas/FasL, 而是由 Bcl-2 控制的。IFN- γ 通过促进 T 细胞中 Caspases-8 的合成直接诱导 T 细胞死亡, 但 IFN- γ 最有可能通过激活其他细胞类型 (如巨噬细胞) 间接发挥作用。

Resende 等^[29]通过 MAV 感染小鼠后, 检测小鼠体内 T 细胞的凋亡情况, 小鼠鼻内感染诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞增殖并产生保护性 IFN- γ 。然而随着感染时间的延长, 他们发现在感染过程中 T 细胞的凋亡率增加。

3 MAV 诱导中性粒细胞凋亡的机制

MAV 感染被认为仅由 $\alpha\beta$ T 细胞-巨噬细胞介导, 而先天性抗性被认为是由自然杀伤细胞 (NK 细胞) 和巨噬细胞介导。中性粒细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞的作用仍然存在争议。事实上, 分枝杆菌感染后中性粒细胞会流入感染部位, 这表明中性粒细胞可能在

抗分枝杆菌宿主防御中发挥作用。

氧依赖性途径与氧非依赖性途径是中性粒细胞主要杀伤的手段, 但也可以通过中性粒细胞所特有的 MPO 与 H₂O₂、氯化物三者所形成的 MPO 杀菌系统。胞质颗粒中含有髓过氧化物酶 (MPO)、碱性磷酸酶 (ALP)、酸性磷酸酶 (ACP)、溶菌酶等杀菌物质。

4 其他细胞

NK 细胞作为先天性免疫反应中重要的成分, 自然也参与分枝杆菌感染的抵御^[30]。抵御机制有以下几点: (1) NTM 入侵宿主后, 巨噬细胞或者树突状细胞 (DC) 分泌 IL-12, 促进 NK 细胞产生促炎症细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 和 GM-CSF, 这些细胞因子可上调 NK 细胞的杀菌能力 (2) IL-12 增强 NK 细胞的杀伤活性。 (3) NK 细胞可诱导分枝杆菌凋亡 (如 MF), 凋亡的过程可清除巨噬细胞内的分枝杆菌组织。这些均表明 NK 细胞在宿主抵御 NTM 感染中发挥重要的作用。另外, 树突状细胞在抵抗 MAV 感染中也具有重要的作用。

5 展望

细胞凋亡是宿主细胞自我保护的机制, 然而分枝杆菌通过多种机制阻止细胞凋亡并在巨噬细胞内存活和复制。MAV 感染诱导的内外源性通路、内质网应激和随后的细胞凋亡在调节感染中起着关键作用。

传统的检测、治疗方法上存在时间久, 耐药性等不足^[31]。MALDI-TOF/MS 被用于从临床标本中鉴定 NTM 物种^[32]。这种方法准确、快速、成本低; 然而, 仪器的复杂性限制了这种技术在地方性医院的常规使用。在研究凋亡信号通路背景下, 越来越多的证据表明, 充分了解 MAV 感染宿主细胞的机制, 特别是对上游调控基因及其下游靶基因进行深入研究。

综上所述, 内外源性凋亡通路均经过 Bcl-2 家族蛋白的调控, 内质网应激诱导细胞凋亡与 CHOP 的异常表达有关。因此, 微生物如何利用 CHOP 诱导的细胞凋亡、如何通过分泌物对 Bcl-2 家族蛋白进行调控, 或者宿主细胞如何利用 CHOP 诱导的细胞凋亡来限制微生物的复制和传播机制尚不清楚。分枝杆菌促进和抑制凋亡这两种效应之间复杂的平衡以及对上游调控基因如何调控凋亡通路可为鉴定分枝杆菌感染和治疗提供理论基础。

【参考文献】

- [1] Linge I, Petrova E, Dyatlov A, et al. Reciprocal Control of *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium tuberculosis* infections by the alleles of the classic class II H2-A β gene in mice [J]. Infect Genet Evol, 2019(74):103933-103937.
- [2] Xu X, Lai Y, Hua Z C. Apoptosis and apoptotic body: disease message and therapeutic target potentials [J]. Biosci Rep, 2019, 39(1):302-305.
- [3] Bermudez L E, Danelishvili L, Babrack L, et al. Evidence for genes associated with the ability of *Mycobacterium avium* subsp. hominissuis to escape apoptotic macrophages [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2015(5):63-66.
- [4] Danelishvili L, Bermudez LE. *Mycobacterium avium* mav_2941 mimics phosphoinositol-3-kinase to interfere with macrophage phagosome maturation [J]. Microbes Infect, 2015, 17(9):628-637.

- [5] Redza-Dutordoir M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signaling pathways by reactive oxygen species [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(12):2977-2992.
- [6] Poreba M, Strozyk A, Salvesen GS, et al. Caspase substrates and inhibitors [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(8):a008680-a008700.
- [7] Shalini S, Dorstyn L, Dawar S, et al. Old, new and emerging functions of caspases [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(4):526-539.
- [8] Chakrabarty S, Verhelst SHL. Controlled inhibition of apoptosis by photoactivatable caspase inhibitors [J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(11):1434-1440.
- [9] Sun YL, Jiang WQ, Luo QY, et al. A novel Bcl-2 inhibitor, Bm-1197, induces apoptosis in malignant lymphoma cells through the endogenous apoptotic pathway [J]. *BMC Cancer*, 2019, 20(1):1-12.
- [10] Du X, Xiao J, Fu X, et al. A proteomic analysis of Bcl-2 regulation of cell cycle arrest; insight into the mechanisms [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(10):839-855.
- [11] Meng X, Cui J, He G. Bcl-2 is involved in cardiac hypertrophy through PI3k-AKT pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2021(2021):6615502-6615510.
- [12] Ye L, Yuan G, Xu F, et al. The small-molecule compound Bm-1197 inhibits the antiapoptotic regulators Bcl-2/Bcl-Xl and triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(5):3447-3455.
- [13] Kabara E, Coussens P M. Infection of primary bovine macrophages with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis suppresses host cell apoptosis [J]. *Front Microbiol*, 2012(3):215-225.
- [14] Dokanehiifard S, Soltani B M, Ghiasi P, et al. Hsa-Mir-766-5p as a new regulator of mitochondrial apoptosis pathway for discriminating of cell death from cardiac differentiation [J]. *Gene*, 2020(736):144448-144458.
- [15] Lee KI, Whang J, Choi HG, et al. *Mycobacterium avium* mav_2054 protein induces macrophage apoptosis by targeting mitochondria and reduces intracellular bacterial Growth [J]. *Sci Rep*, 2016(6):37804-37820.
- [16] Lee KI, Choi HG, Son YJ, et al. *Mycobacterium avium* mav_2052 protein induces apoptosis in murine macrophage cells through toll-like receptor 4 [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(4):459-472.
- [17] Fan L, Wu X, Jin C, et al. Mptpb promotes *Mycobacteria* survival by inhibiting the expression of inflammatory mediators and cell apoptosis in macrophages [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018(8):171-181.
- [18] Hu H, Tian M, Ding C, et al. The c/ebp homologous protein (Chop) transcription factor functions in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and microbial infection [J]. *Front Immunol*, 2018(9):3083-3096.
- [19] So J S. Roles of endoplasmic reticulum stress in immune responses [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(8):705-716.
- [20] Mcnamara M, Danelishvili L, Bermudez LE. The *Mycobacterium avium* Esx-5 Ppe protein, Ppe25-Mav, interacts with an Esat-6 family protein, mav_2921, and localizes to the bacterial surface [J]. *Microb Pathog*, 2012, 52(4):227-238.
- [21] Du P, Li SJ, Ojcius DM, et al. A novel Fas-binding outer membrane protein and lipopolysaccharide of leptospira interrogans induce macrophage apoptosis through the Fas/FasL-caspase-8/-3 pathway [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7(1):135-152.
- [22] Tummers B, Green DR. Caspase-8: regulating life and death [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):76-89.
- [23] Borghi A, Verstrepen L, Beyaert R. TRAF2 multitasking in TNF receptor-induced signaling to NF- κ B map kinases and cell death [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016(116):1-10.
- [24] Tian H, Yao ST, Yang NN, et al. D4F alleviates macrophage-derived foam cell apoptosis by inhibiting the NF- κ B -dependent Fas/FasL pathway [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7333-7344.
- [25] Ivanova S, Polajnar M, Narbona-Perez AJ, et al. Regulation of death receptor signaling by the autophagy protein tp53inp2 [J]. *Embo j*, 2019, 38(10):1-19.
- [26] Keewan E, Naser S A. Notch-1 signaling modulates macrophage polarization and immune defense against *Mycobacterium avium* paratuberculosis infection in inflammatory diseases [J]. *Microorganisms*, 2020, 8(7):302-321.
- [27] Kim S, Park HE, Park WB, et al. *Mycobacterium avium* modulates the protective immune response in canine peripheral blood mononuclear cells [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020(10):609712-609723.
- [28] Daley CL, Iaccarino J M, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease; an official ats/ers/escmid/idsa clinical practice guideline [J]. *Eur Respir J*, 2020, 56(1):535-578.
- [29] Borges M, Rosa GT, Appelberg R. The death-promoting molecule tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (Trail) is not required for the development of peripheral lymphopenia or granuloma necrosis during infection with virulent *Mycobacterium avium* [J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(3):407-416.
- [30] Ruibal P, Voogd L, Joosten SA, et al. The role of donor-unrestricted T-cells, innate lymphoid cells, and NK cells in anti-mycobacterial immunity [J]. *Immunol Rev*, 2021, 301(1):30-47.
- [31] Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases [J]. *Indian J Med Res*, 2020, 152(3):185-226.
- [32] Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, et al. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1):74-91.