

## Minireview

# The Relationship between Mitochondria and NLRP3 Inflammasome

Hyun Ah Lee, Hee Sam Na and Jin Chung\*

Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Pusan National University, Yangsan 50162, Korea

(received August 16, 2017; revised September 05, 2017; accepted September 06, 2017)

Mitochondria participate in various intracellular metabolic pathways such as generating intracellular ATP, synthesizing several essential molecules, regulating calcium homeostasis, and producing the cell's reactive oxygen species (ROS). Emerging studies have demonstrated newly discovered roles of mitochondria, which participate in the regulation of innate immune responses by modulating NLRP3 inflammasomes. Here, we review the recently proposed pathways to be involved in mitochondria-mediated regulation of inflammasome activation and inflammation: 1) mitochondrial ROS, 2) calcium mobilization, 3) nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) reduction, 4) cardiolipin, 5) mitofusin, 6) mitochondrial DNA, 7) mitochondrial antiviral signaling protein. Furthermore, we highlight the significance of mitophagy as a negative regulator of mitochondrial damage and NLRP3 inflammasome activation, as potentially helpful therapeutic approaches which could potentially address uncontrolled inflammation.

**Key words:** Mitochondria, NLRP3 inflammasome, Innate immune response

\*Correspondence to: Jin Chung, Department of Oral Microbiology, School of Dentistry, Pusan National University, Yangsan 50162, Korea.

Tel: +82-51-510-8245, Fax: +82-51-510-8246

E-mail: [jchung@pusan.ac.kr](mailto:jchung@pusan.ac.kr)

ORCID : 0000-0002-6859-615X

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>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서론

미토콘드리아는 세포 내 다양한 대사 작용들과 신호 전달 체계에 관여한다. 미토콘드리아는 산화적 인산화 작용을 통해 대부분의 세포 내 ATP를 생성하며, heme, 스테로이드, iron-sulfur 결합체와 같은 다양한 분자들을 생합성하고, 지방산의  $\beta$  산화와 같은 분해 작용 기전에도 중요한 역할을 한다[1,2]. 또한 칼슘 이온의 항상성을 조절하고, 세포 내 활성산소를 생성하고 조절하며, 선천 면역반응 또한 조절한다고 보고되었다[3,4]. 최근 발표되는 연구결과에서는 외부 스트레스 또는 감염에 반응한 미토콘드리아가 염증성 사이토카인을 분비하여 염증성 신호체계인 inflammasome의 생성을 촉진시켜 선천 면역반응을 조절한다는 사실이 보고되고 있다[5].

선천 면역 반응은 병원체 연관 분자패턴(Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)이나 손상된 세포에서 특별히 발견되는 세포손상 연관 분자패턴(Damage-associated molecular patterns, DAMPs) 등의 자극에 의해 유도된다. 세균의 지질다당체(Lipopolysaccharide, LPS)나 바이러스 RNA와 같은 PAMPs는 미생물이 기원인 반면, 요산, 세포 외 ATP, 열충격단백질과 같은 DAMPs는 자극에 의해 축적된 숙주의 내재적 신호들이다[6]. PAMPs나 DAMPs는 모두 패턴인식 수용체(Pattern recognition receptors, PRRs)에 결합하는데, 이는 Toll 유사 수용체(Toll-like receptor, TLRs)와 같이 세포 표면에 발현되기도 하고, NOD 유사 수용체(NOD-like receptor, NLRs)나 RNA helicase DDX58 (RIG-I)와 같이 세포질 내에서 발현되기도 한다[7]. 세포 표면의 TLRs나 세포질 내 RIG-I는 활성화되면, nuclear factor (NF)- $\kappa$ B 전사인자를 통해 염증 유전자 발현을 유발하게 되지만[7], NACHT, LRR

and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3)를 포함한 NLRs는 PAMPs 또는 DAMPs와 반응하여 inflammasome이라고 불리는 특별한 염증 조절 분자플랫폼을 생성하여 caspase-1을 활성화시키고, 이는 단백질 분해과정을 거쳐 성숙된 염증성 사이토카인인 인터루킨(Interleukin, IL)-1 $\beta$ 와 IL-18을 방출시킨다[6].

NLRP3은 가장 잘 알려진 inflammasome 복합체로, ATP, alum hydroxide, silica 결정, urea 결정, nigericin 또는 세균, 바이러스, 진균에 의한 감염과 같은 다양한 PAMPs와 DAMPs에 의해 활성화된다[8]. 어떻게 NLRP3가 이러한 다양한 리간드들을 각기 다르게 인지하는지, 또 PAMPs와 DAMPs의 후속 신호들이 NLRP3 활성화에 어떠한 영향을 주는지에 대한 연구들은 현재까지도 활발하게 진행되고 있다[9]. 그 중 미토콘드리아의 기능장애와 그로 인한 활성산소가 NLRP3 inflammasome 형성에 영향을 준다는 가설이 제안되었고, 최근 NLRP3 inflammasome에 있어서 미토콘드리아 역할의 중요성이 입증되고 있다[4,10].

미토콘드리아는 ‘미토콘드리아 항바이러스 신호 단백질(Mitochondrial antiviral signaling protein, MAVS)’이라고 불리는 단백질을 가지고 있는데, 이는 바이러스 감염에 대해 RIG-I가 매개하는 NF- $\kappa$ B 활성화와 인터페론 감마 생성에 중요한 역할을 한다[11]. 초기에는 염증이 있어 미토콘드리아의 역할에 대한 연구로 MAVS와 관련한 연구가 주를 이루었다[11-13]. 하지만 NLRP3 inflammasome과 세포사멸(Pyroptosis)과의 관계가 밝혀지면서, NLRP3 inflammasome과 미토콘드리아와의 관계 연구도 활발하게 진행되기 시작하였다. 현재까지 미토콘드리아가 NLRP3 inflammasome 활성화를 조절하는 다양한 경로가 밝혀졌는데, 본 논문에서는 그 중 몇 가지 기전을 고찰하고자 한다.

## 미토콘드리아 활성산소

미토콘드리아는 세포 내 활성산소 생성 및 조절에 관여한다. 미토콘드리아 내막의 전자전달계는 산소를 전자수용체로 사용하여 에너지를 생산하는데, 이 전자전달계가 제대로 작용하지 않으면 활성산소는 세포 내에 독성을 주는 수준까지 쌓이게 된다[9]. 다양한 연구에서 ATP 또는 modosodium urate (MSU) 결정에 의해 생성된 활성산소가 대식세포에서 inflammasome 생성을 촉진시키는 것이 관찰되었다[14]. Zhou 등의 연구에서는 THP-1 human 대식세포에서 rotenone에 의한 미토콘드리아 복합체 I의 억제나 antimycin A에 의한 복합체 III의 억제는 미토콘드리아의 활성산소 생성을 증가시켰으며, 이 증가한 활성산소에 의해 NLRP3 inflammasome이 활성화되어 IL-1 $\beta$  생성을 촉진시키는 것이 관찰되었다[4]. 또한 활성산소의 생성을

(2R,4R)-4-aminopyrrolidine-2,4-dicarboxylate (APDC) 또는 N-acetyl-L-cystine으로 억제시키면, NLRP3 inflammasome 활성화가 억제되는 것이 관찰되었다[14]. 이를 통해 미토콘드리아의 활성산소는 NLRP3 inflammasome을 직접적으로 활성화시킨다는 것을 알 수 있다.

## 칼슘 동원(Calcium mobilization)

칼슘( $Ca^{2+}$ )은 세포 내 다양한 신호전달 과정을 제어하는데 중요한 역할을 하는 2차 전달물질이다. 적절하지 않은 칼슘 이온의 흐름은 세포 내 비정상적인 결과를 초래하므로 세포는 세포 내 칼슘 이온 농도를 적절하게 조절하기 위한 다양한 체계를 갖추고 있다. 특히 미토콘드리아는 소포체로부터 방출된 칼슘 이온을 받아들여 칼슘 이온 농도를 조절하는 중요한 기관이다[15]. 미토콘드리아 내 적절한 수준의 칼슘 이온은 칼슘 신호체계를 제어하지만, 너무 많은 수준의 칼슘 이온은 오히려 미토콘드리아 기능 장애를 유발한다. 칼슘이온 킬레이트제인 BAPTA-AM을 전처리한 대식세포에서는 LPS, ATP 또는 *Mycobacterium abscessus* 감염에도 NLRP3 inflammasome 형성이 억제되었다[16,17]. 또 다른 연구에서는 ATP, 자외선 B(UVB), 콜레스테롤-의존적 사이토라이신 처리로 세포질 내 칼슘 이온 농도를 증가시키면, LPS를 처리한 대식세포에서 NLRP3 inflammasome 형성이 더 증가된다고 보고하였다[18-20]. 이러한 연구 결과를 통해 세포질로 유입되는 칼슘 이온의 증가는 NLRP3 inflammasome 형성에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다[21,22].

## Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) 감소

NAD<sup>+</sup> 및 인산화 또는 환원된 형태인 NADP<sup>+</sup>, NADH, NADPH는 세포 내 대사작용과 에너지 생산에 있어서 수소화물을 제공하거나 받아들이는 조효소로서 중요한 역할을 한다[23]. ATP 또는 nigericin과 같은 NLRP3 inflammasome 유도 물질들은 미토콘드리아 손상의 원인이 된다. 이러한 미토콘드리아 손상은 세포질 내의 NAD<sup>+</sup> 수준을 감소시키고, 감소된 NAD<sup>+</sup>는 미토콘드리아의 알파튜블린 의존적 복합체 형성을 증가시켜 ASC와 NLRP3의 형성 또한 증가시킨다[24]. 이러한 연구 결과는 미토콘드리아 손상으로 인한 NAD<sup>+</sup> 감소가 NLRP3 inflammasome 활성화를 촉진시키는 것을 보여주고 있다.

## 카디올리핀(Cardiolipin)

카디올리핀은 미토콘드리아에서 최적의 산화적 인산화 반응이 가능하도록 유지시켜주는 지질성분 중 하나로, 카

디오리핀이 결여된 세포는 세포 사멸에 대해 저항력을 가지고 있다[25,26]. 최근 연구에 따르면, 카디오리핀은 NLRP3 inflammasome 활성화에도 중요한 역할을 한다는 사실이 밝혀졌다[27]. 미토콘드리아가 불안정한 상태가 되면 카디오리핀이 미토콘드리아 외막으로 이동하게 되고, 이 외막의 카디오리핀은 NLRP3의 leucine-rich repeats (LRRs)와 직접적으로 결합하여 NLRP3 inflammasome을 활성화시키게 된다. 또한 cardiolipin synthase 활성을 siRNA를 이용하여 50% 정도로 억제시키면 caspase-1 활성화와 IL-1 $\beta$  생성 또한 억제되었다[27]. 이러한 연구 결과들을 통해 미토콘드리아의 카디오리핀이 NLRP3 inflammasome 활성화에 관여한다는 것을 알 수 있다.

## 마이토피신(Mitofusins)

마이토피신 1과 2는 미토콘드리아 외막 관련 단백질로, 미토콘드리아 fusion에 중요한 역할을 한다. 마이토피신 1 또는 마이토피신 2가 결여된 세포에서는 미토콘드리아 막 전위가 감소되었고, 마이토피신 1 또는 마이토피신 2가 결여된 생쥐에서는 태생 치사가 유발된 점으로 판단할 때, *in vitro*와 *in vivo* 연구에서 모두 마이토피신이 미토콘드리아 fusion에 중요한 역할을 하는 것을 알 수 있다 [28,29]. 최근 연구에 따르면, 인플루엔자와 뇌심근염 감염은 미토콘드리아 막전위를 감소시켜 NLRP3-마이토피신 1 결합과 NLRP3-마이토피신 2 결합을 증가시켰고, 특히 마이토피신 2의 소수성 heptad repeat (HR) 1 부분이 NLRP3와 상호작용하는 것이 밝혀졌다[30]. 이와 같이 마이토피신은 미토콘드리아에서 NLRP3 inflammasome 형성에 있어 중요한 결합 부분이 되는 것은 밝혀졌지만, 정확하게 NLRP3 inflammasome 활성화에 직접적으로 관여하는지는 더 깊은 연구가 필요하다.

## 미토콘드리아 DNA

세균과 바이러스 RNA 또한 NLRP3 inflammasome을 활성화시킨다[31]. 세포질 내 내재성 DNA나 외래성 DNA는 absent in melanoma 2 (AIM2) inflammasome을 활성화 시키지만[32,33], 내재적 세포사멸(*intrinsic cell death*)에 의해 생성된 미토콘드리아 DNA가 세포질로 유입되면 NLRP3 inflammasome이 활성화된다[3,34-36]. 이는 미토콘드리아의 활성산소에 의한 것이기도 하지만[3], 미토콘드리아 사멸로 인해 산화된 미토콘드리아 DNA가 세포질로 방출되어 직접적으로 NLRP3와 결합하여 inflammasome 형성을 유발하기 때문이다[36]. 반대로 ethidium bromide를 처리하여 세포 내 미토콘드리아 DNA를 결여시키면, NLRP3 inflammasome 활성화가 억제된다[3]. 흥미롭게도 inflammasome 활성화 과정

에서 NLRP3 또한 미토콘드리아 DNA 방출에 필요한 요소로 작용하여, 미토콘드리아 DNA와 NLRP3 inflammasome은 서로 긍정적 피드백을 주는 관계임을 알 수 있다.

## MAVS

MAVS는 인터페론 반응 전달과 RIG-I나 melanoma differentiation-associated protein 5 (MDA-5)와 같은 핵산 센서 신호 체계에 있어서 중요한 연결자분자이다[11,13,37]. MAVS는 미토콘드리아 막에 위치하여 내재 면역 반응 뿐만 아니라 ATP, nigericin, poly I:C와 같은 non-crystalline NLRP3 inflammasome 유도물질에 의한 NLRP3 inflammasome 활성화에도 관여한다[13,38]. MAVS는 미토콘드리아로 NLRP3를 불러들여 inflammasome을 형성하는데, 이때 ASC와는 상관없이 단지 NLRP3의 pyrin domain만을 필요로 한다[38].

## Mitophagy

최근 발표되는 연구에서는 NLRP3 inflammasome 형성 과정에서 미토콘드리아의 중요한 조절장치로서의 기능이 점점 부각되고 있고, inflammasome 신호들을 활성화시키는 다양한 미토콘드리아의 성분들이 보고되고 있다. 하지만 NLRP3 inflammasome 활성화를 억제시키는 미토콘드리아의 기전에 관한 연구는 미흡한 실정이다. 자가포식은 세포 내에서 원하지 않거나 손상된 기관들을 제거하여 주는 필수적인 과정으로 세포의 필수 영양성분을 다시 재활용하는 과정이기도 하다. 이러한 자가포식을 3-methyladenine (3-MA)으로 억제시키면 NLRP3 inflammasome의 형성이 증가한다[12].

세포질에서 손상된 미토콘드리아를 제거하고 조절하는 자가포식을 mitophagy라고 한다[3]. 약물을 처리하거나 유전자를 조절함으로써 대식세포에서 중요한 자가포식 제어자인 microtubule-associated protein 1 light chain 3B (LC3B) 또는 Beclin 1 유전자를 결여시키면, ATP가 축적되면서 손상된 미토콘드리아가 증가하고, NLRP3 inflammasome의 형성이 증가하는 것이 밝혀졌다[3]. 이는 *in vivo* 연구에서도 같은 양상을 나타냈는데, LC3B 또는 Beclin 1 결여 생쥐에서 패혈증과 LPS에 의한 내독소혈증에 매우 취약하였으며, 이 생쥐의 골수유래 대식세포에서는 LPS나 ATP에 반응하여 정상 생쥐의 골수유래 대식세포보다 과도한 양의 IL-1 $\beta$ 와 IL-18이 방출되었다[3,39]. 이 연구에서는 자가포식이 손상된 세포나 기관을 제거하는데 중요한 역할을 한다는 사실 뿐만 아니라, LC3B 또는 Beclin 1 결여 생쥐의 골수유래 대식세포에서는 미토콘드리아의 항상성이 무너져 미토콘드리아가 팽창되어 있거나 파괴되어 있었으며 활성산소 생성량 또한 급증한 것이 관찰되었다[3]. 마찬가지로 자가포식

에서 중요한 역할을 하는 Atg16L1 유전자 결여 생쥐에서도 NLRP3 inflammasome이 증가하였고, LPS와 여러 PAMPs에 대해 과민반응을 나타내어 IL-1 $\beta$  생성이 급증하였다[39]. 이를 통해 mitophagy는 NLRP3 inflammasome 형성을 제어하는데 있어 중요한 역할을 함을 알 수 있다.

인플루엔자 바이러스 감염과 관련한 연구에서는 세포 내 nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) 단백질과 그 adaptor인 receptor interacting protein kinase 2 (RIPK2)가 mitophagy를 증가시켜 손상된 미토콘드리아를 제거한다는 것이 밝혀졌다[40]. 하지만 NOD2와 RIPK2가 결여된 생쥐에서는 인플루엔자 바이러스 감염에 매우 취약하였고, 과도한 염증이 유발되었으며 NLRP3 inflammasome 또한 급격하게 생성되었다. *in vitro* 연구에서도 마찬가지로 NOD2와 RIPK2가 결여된 세포에서 손상된 미토콘드리아가 증가하는 것이 보고되었다[41]. Unc-51-like autophagy activating kinase 1 (ULK1)의 인산화 과정은 mitophagy를 유발하는데 매우 중요한 과정이다[42]. RIPK2는 ULK1 인산화를 촉진하여 자가포식소체 형성을 유발하여 손상된 미토콘드리아를 제거하게 된다[40]. 염증 또는 감염 상태에서 손상된 미토콘드리아를 제거하기 위해 어떠한 제어 기전이 작용하는지에 대한 mitophagy 관련 연구들은 향후 제어 불가능한 과도한 염증 치료나 면역 병리적인 측면에서 도움이 될 것으로 여겨지며, 이를 위한 분자생물학적 기전 연구가 더 필요할 것으로 판단된다.

## 결론

미토콘드리아는 세포 내 에너지 생산 및 저장, 세포 사멸 제어뿐만 아니라, 염증을 조절하고 특히 NLRP3 inflammasome 형성에 중요한 역할을 하고 있다. 미토콘드리아는 NLRP3 inflammasome 활성화를 조절하는데 있어, 활성산소, 칼슘동원, NAD<sup>+</sup> 감소, 카디올리핀, 마이토포신, 미토콘드리아 DNA, MAVS, mitophagy 등 다양한 기전을 통해 조절한다. 하지만 아직까지 미토콘드리아의 기능에 대해 *in vivo* 수준에서의 연구가 미흡한 상황이며, 향후 왜 미토콘드리아가 여러 inflammasome 중 NLRP3 inflammasome에 특이적으로 관여하는지, inflammasome 활성화와 미토콘드리아 기능장애 중 어떤 것이 먼저 일어나는지 등의 주제로 더 심도있는 연구가 필요할 것이다.

## 감사의 글

이 논문은 부산대학교 기본연구지원사업(2년)에 의하여 연구되었음.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev.* 2007;87:99-163. DOI:10.1152/physrev.00013.2006.
2. Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: An ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11:700-714. DOI: 10.1038/nrm2970.
3. Nakahira K, Haspel JA, Rathinam VA, Lee SJ, Dolinay T, Lam HC, Englert JA, Rabinovitch M, Cernadas M, Kim HP, Fitzgerald KA, Ryter SW, Choi AM. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2011;12:222-230. DOI:10.1038/ni.1980.
4. Zhou R, Yazdi AS, Menu P, Tschopp J. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature.* 2011;469:221-225. DOI:10.1038/nature09663.
5. Kepp O, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondrial control of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2011;12:199-200. DOI:10.1038/ni0311-199.
6. Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell.* 2010;140:798-804. DOI:10.1016/j.cell.2010.02.015.
7. Kawai TAKIRA S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Int Immunol.* 2009;21:317-337. DOI: 10.1093/intimm/dxp017.
8. Anand PK, Malireddi RK, Kanneganti TD. Role of the NLRP3 inflammasome in microbial infection. *Front Microbiol.* 2011;2:12. DOI:10.3389/fmicb.2011.00012.
9. Gurung P, Lukens JR, Kanneganti TD. Mitochondria: Diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Trends Mol Med.* 2015;21:193-201. DOI:10.1016/j.molmed.2014.11.008.
10. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, Choi I, Tschopp J. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2010;11:136-140. DOI:10.1038/ni.1831.
11. Seth RB, Sun L, Ea CK, Chen ZJ. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- $\kappa$ B and Irf 3. *Cell.* 2005;122:669-682. DOI:10.1016/j.cell.2005.08.012.
12. Kawai T, Takahashi K, Sato S, Coban C, Kumar H, Kato H, Ishii KJ, Takeuchi O, Akira S. IPS-1, an adaptor triggering RIG-I- and MDA5-mediated type I interferon induction. *Nat Immunol.* 2005;6:981-988. DOI:10.1038/ni1243.
13. Xu LG, Wang YY, Han KJ, Li LY, Zhai Z, Shu HB. VISA is an adapter protein required for virus-triggered IFN- $\beta$  signaling.

- Mol Cell. 2005;19:727-740. DOI:10.1016/j.molcel.2005.08.014.
14. Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through NALP3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science*. 2008; 320:674-677. DOI:10.1126/science.1156995.
  15. Chinopoulos C, Adam-Vizi V. Mitochondrial Ca<sup>2+</sup> sequestration and precipitation revisited. *FEBS J*. 2010; 277:3637-3651. DOI:10.1111/j.1742-4658.2010.07755.x.
  16. Brough D, Le Feuvre RA, Wheeler RD, Solovyova N, Hilfiker S, Rothwell NJ, Verkhratsky A. Ca<sup>2+</sup> stores and Ca<sup>2+</sup> entry differentially contribute to the release of IL-1 beta and IL-1 alpha from murine macrophages. *J Immunol*. 2003;170: 3029-3036. DOI:10.4049/jimmunol.170.6.3029.
  17. Lee HM, Yuk JM, Kim KH, Jang J, Kang G, Park JB, Son JW, Jo EK. Mycobacterium abscessus activates the NLRP3 inflammasome via dectin-1-syk and p62/sqstm1. *Immunol Cell Biol*. 2012;90:601-610. DOI:10.1038/icb.2011.72.
  18. Ferrari D, Pizzirani C, Adinolfi E, Lemoli RM, Curti A, Idzko M, Panther E, Di Virgilio F. The P2X7 receptor: A key player in IL-1 processing and release. *J Immunol*. 2006;176: 3877-3883. DOI:10.4049/jimmunol.176.7.3877.
  19. Chu J, Thomas LM, Watkins SC, Franchi L, Nunez G, Salter RD. Cholesterol-dependent cytolysins induce rapid release of mature IL-1beta from murine macrophages in a NLRP3 inflammasome and cathepsin b-dependent manner. *J Leukoc Biol*. 2009;86:1227-1238. DOI:10.1189/jlb.0309164.
  20. Feldmeyer L, Keller M, Niklaus G, Hohl D, Werner S, Beer HD. The inflammasome mediates UVB-induced activation and secretion of interleukin-1beta by keratinocytes. *Curr Biol*. 2007;17:1140-1145. DOI: 10.1016/j.cub.2007.05.074.
  21. Lee GS, Subramanian N, Kim AI, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R, Sacks DB, Germain RN, Kastner DL, Chae JJ. The calcium-sensing receptor regulates the NLRP3 inflammasome through Ca<sup>2+</sup> and camp. *Nature*. 2012;492: 123-127. DOI:10.1038/nature11588.
  22. Murakami T, Ockinger J, Yu J, Byles V, McColl A, Hofer AM, Horng T. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:11282-11287. DOI:10.1073/pnas.1117765109.
  23. Belenky P, Bogan KL, Brenner C. NAD<sup>+</sup> metabolism in health and disease. *Trends Biochem Sci*. 2007;32:12-19. DOI:10.1016/j.tibs.2006.11.006.
  24. Misawa T, Takahama M, Kozaki T, Lee H, Zou J, Saitoh T, Akira S. Microtubule-driven spatial arrangement of mitochondria promotes activation of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol*. 2013;14:454-460. DOI:10.1016/j.tibs.2006.11.006.
  25. Arias-Cartin R, Grimaldi S, Arnoux P, Guigliarelli B, Magalon A. Cardiolipin binding in bacterial respiratory complexes: Structural and functional implications. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1817:1937-1949. DOI: 10.1016/j.bbabi.2012.04.005.
  26. Huang Z, Jiang J, Tyurin VA, Zhao Q, Mnutkin A, Ren J, Belikova NA, Feng W, Kurnikov IV, Kagan VE. Cardiolipin deficiency leads to decreased cardiolipin peroxidation and increased resistance of cells to apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2008;44:1935-1944. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2008.02.016.
  27. Iyer SS, He Q, Janczy JR, Elliott EI, Zhong Z, Olivier AK, Sadler JJ, Knepper-Adrian V, Han R, Qiao L, Eisenbarth SC, Nauseef WM, Cassel SL, Sutterwala FS. Mitochondrial cardiolipin is required for NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*. 2013;39:311-323. DOI:10.1016/j.immuni.2013.08.001.
  28. Chen H, Chomyn A, Chan DC. Disruption of fusion results in mitochondrial heterogeneity and dysfunction. *J Biol Chem*. 2005;280:26185-26192. DOI:10.1074/jbc.M503062200.
  29. Chen H, Detmer SA, Ewald AJ, Griffin EE, Fraser SE, Chan DC. Mitofusins MFN1 and MFN2 coordinately regulate mitochondrial fusion and are essential for embryonic development. *J Cell Biol*. 2003;160:189-200. DOI:10.1083/jcb.200211046.
  30. Ichinohe T, Yamazaki T, Koshiba T, Yanagi Y. Mitochondrial protein mitofusin 2 is required for NLRP3 inflammasome activation after RNA virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:17963-17968. DOI: 10.1073/pnas.1312571110.
  31. Kanneganti TD, Ozoren N, Body-Malapel M, Amer A, Park JH, Franchi L, Whitfield J, Barchet W, Colonna M, Vandenabeele P, Bertin J, Coyle A, Grant EP, Akira S, Nunez G. Bacterial RNA and small antiviral compounds activate caspase-1 through cryopyrin/NALP3. *Nature*. 2006;440: 233-236. DOI:10.1038/nature04517.
  32. Fernandes-Alnemri T, Yu JW, Juliana C, Solorzano L, Kang S, Wu J, Datta P, McCormick M, Huang L, McDermott E, Eisenlohr L, Landel CP, Alnemri ES. The AIM2 inflammasome is critical for innate immunity to francisella tularensis. *Nat Immunol*. 2010;11:385-393. DOI:10.1038/ni.1859.
  33. Rathinam VA, Jiang Z, Waggoner SN, Sharma S, Cole LE, Waggoner L, Vanaja SK, Monks BG, Ganesan S, Latz E, Hornung V, Vogel SN, Szomolanyi-Tsuda E, Fitzgerald KA. The AIM2 inflammasome is essential for host defense against cytosolic bacteria and DNA viruses. *Nat Immunol*. 2010;11: 395-402. DOI:10.1038/ni.1864.
  34. Patrushev M, Kasymov V, Patrusheva V, Ushakova T, Gogvadze V, Gaziev AI. Release of mitochondrial DNA fragments from brain mitochondria of irradiated mice. *Mitochondrion*. 2006;6:43-47. DOI: 10.1016/j.mito.2005.12.001.
  35. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K, Hauser CJ. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*. 2010;464:104-107. DOI:10.1038/nature08780.
  36. Shimada K, Crother TR, Karlin J, Dagvadorj J, Chiba N, Chen S, Ramanujan VK, Wolf AJ, Vergnes L, Ojcius DM, Rentsendorj A, Vargas M, Guerrero C, Wang Y, Fitzgerald KA, Underhill DM, Town T, Arditi M. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*. 2012;36:401-414. DOI:10.1016/j.immuni.2012.

- 01.009.
37. Cruz CM, Rinna A, Forman HJ, Ventura AL, Persechini PM, Ojcius DM. Atp activates a reactive oxygen species-dependent oxidative stress response and secretion of proinflammatory cytokines in macrophages. *J Biol Chem.* 2007;282:2871-2879. DOI:10.1074/jbc.M608083200.
  38. Subramanian N, Natarajan K, Clatworthy MR, Wang Z, Germain RN. The adaptor mavs promotes NLRP3 mitochondrial localization and inflammasome activation. *Cell.* 2013;153:348-361. DOI:10.1016/j.cell.2013.02.054.
  39. Saitoh T, Fujita N, Jang MH, Uematsu S, Yang BG, Satoh T, Omori H, Noda T, Yamamoto N, Komatsu M, Tanaka K, Kawai T, Tsujimura T, Takeuchi O, Yoshimori T, Akira S. Loss of the autophagy protein atg16l1 enhances endotoxin-induced IL-1beta production. *Nature.* 2008;456:264-268. DOI:10.1038/nature07383.
  40. Lupfer C, Thomas PG, Anand PK, Vogel P, Milasta S, Martinez J, Huang G, Green M, Kundu M, Chi H, Xavier RJ, Green DR, Lamkanfi M, Dinarello CA, Doherty PC, Kanneganti TD. Receptor interacting protein kinase 2-mediated mitophagy regulates inflammasome activation during virus infection. *Nat Immunol.* 2013;14:480-488. DOI:10.1038/ni.2563.
  41. Cooney R, Baker J, Brain O, Danis B, Pichulik T, Allan P, Ferguson DJ, Campbell BJ, Jewell D, Simmons A. NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat Med.* 2010;16:90-97. DOI:10.1038/nm.2069.
  42. Joo JH, Dorsey FC, Joshi A, Hennessy-Walters KM, Rose KL, McCastlain K, Zhang J, Iyengar R, Jung CH, Suen DF, Steeves MA, Yang CY, Prater SM, Kim DH, Thompson CB, Youle RJ, Ney PA, Cleveland JL, Kundu M. Hsp90-cdc37 chaperone complex regulates ULK1- and atg13-mediated mitophagy. *Mol Cell.* 2011;43:572-585. DOI:10.1016/j.molcel.2011.06.018.