

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТОЗА

УДК 576.52;577.352

### РЕГУЛЯЦИЯ АПОПТОЗА, ИНДУЦИРУЕМОГО ЧЕРЕЗ CD95/FAS И ДРУГИЕ “РЕЦЕПТОРЫ СМЕРТИ”

© 2011 г. И. Н. Лаврик\*

*Division of Immunogenetics, German Cancer Research Center (DKFZ), 69120 Heidelberg, Germany*

Поступила в редакцию и принята к печати 28.07.2010 г.

Апоптоз (программируемая клеточная смерть) — неотъемлемое свойство многоклеточных организмов. Апоптоз играет центральную роль в дифференцировке клеток, удалении поврежденных клеток и гомеостазе иммунной системы. Существуют два основных сигнальных пути апоптоза: внешний, передаваемый через “рецепторы смерти” (death receptors, DR), и внутренний (митохондриальный). Один из рецепторов смерти, CD95 (Fas/APO-1), открыт более 20 лет назад. В представленном обзоре на примере CD95 (Fas/APO-1) рассмотрены механизмы передачи сигнала апоптоза через рецепторы смерти и роль антиапоптотического белка (с-FLIP) в регуляции внешнего сигнального пути апоптоза. Регуляция этого сигнального пути играет важную роль в функционировании иммунной системы, а его нарушение приводит к развитию многих заболеваний. Так, нарушение передачи сигнала апоптоза, в том числе через CD95, характерно для многих заболеваний, включая аутоиммунные, а также рак и СПИД. Следовательно, понимание молекулярных механизмов апоптоза имеет важнейшее значение для разработки подходов к борьбе с этими заболеваниями.

**Ключевые слова:** апоптоз, рецептор смерти, CD95 (Fas/APO-1).

REGULATION OF DEATH RECEPTOR-INDUCED APOPTOSIS INDUCED VIA CD95/FAS AND OTHER DEATH RECEPTORS, by I. N. Lavrik\* (Division of Immunogenetics, German Cancer Research Center (DKFZ), 69120 Heidelberg, Germany; \*e-mail: i.lavrik@dkfz.de). Apoptosis (programmed cell death) is common to all multicellular organisms. Apoptosis can be triggered by the extrinsic (death receptor (DR)) or the intrinsic (mitochondrial) death pathways. Apoptosis plays the central role for the cell differentiation, removal of the damaged cells and the homeostasis of the immune system. CD95 (APO-1/Fas) is a member of the DR family, which was discovered more than 20 years ago. This review is focused on the mechanisms of DR-induced apoptosis focusing on CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis and the role of the anti-apoptotic protein c-FLIP in the extrinsic apoptosis. Regulation of apoptosis plays the central role in the immune system and apoptosis deregulation leads to a number of diseases. Gaining insights into these processes will improve our understanding of the pathogenesis of diseases such as cancer, autoimmunity and AIDS, and will open new approaches to rational treatment strategies.

**Keywords:** apoptosis, death receptor, CD95 (Fas/APO-1).

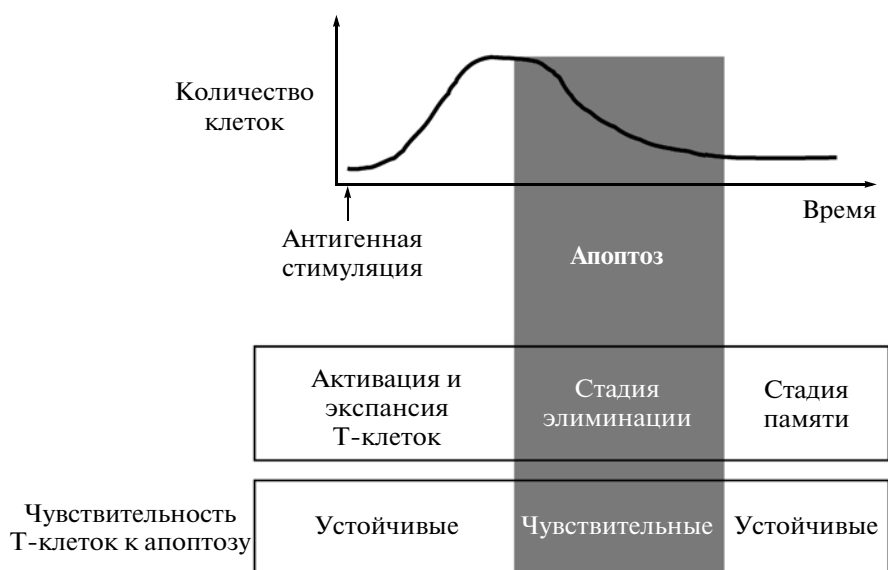
#### АПОПТОЗ В ИММУННОЙ СИСТЕМЕ

Термин апоптоз (программируемая клеточная смерть) в переводе с греческого означает листья, опадающие с деревьев [1]. Как и потеря листьев осенью, клеточная смерть является неотъемлемой частью жизни многоклеточных организмов. Апоптоз играет центральную роль в реализации программы развития организма, а также в дифференцировке клеток, удалении поврежденных клеток и в поддержании гомеостаза иммунной системы. Клетки, вступившие на путь апоптоза, имеют характерную морфологию: у них уменьшаются размеры, наблюдается конденсация и фрагментация хроматина и образо-

вание “апоптотических тел”. Такие клетки быстро распознаются фагоцитами (макрофагами, нейтрофилами) как чужеродные и разрушаются, не вызывая при этом воспалительной реакции.

Как уже отмечалось, апоптоз играет важную роль в развитии лимфоцитов и регуляции иммунного ответа, в том числе его Т-клеточной ветви [1]. Т-клеточный иммунный ответ состоит из нескольких стадий: активации Т-клеток в ответ на антигенную стимуляцию, интенсивной пролиферации или экспансии и последующего удаления лишних Т-клеток (рис. 1). Более 90% клеток, которые продуцируются организмом в ходе иммунного ответа, затем элиминируются, так что на периферии остается примерно одинаковое число Т-клеток. В клональной фазе иммунно-

\* Эл. почта: i.lavrik@dkfz.de



**Рис. 1.** Стадии Т-клеточного иммунного ответа. Т-клеточный иммунный ответ состоит из активации Т-клеток в ответ на антигенную стимуляцию, интенсивной пролиферации или экспансии, за которой следует удаление избыточного числа Т-клеток.

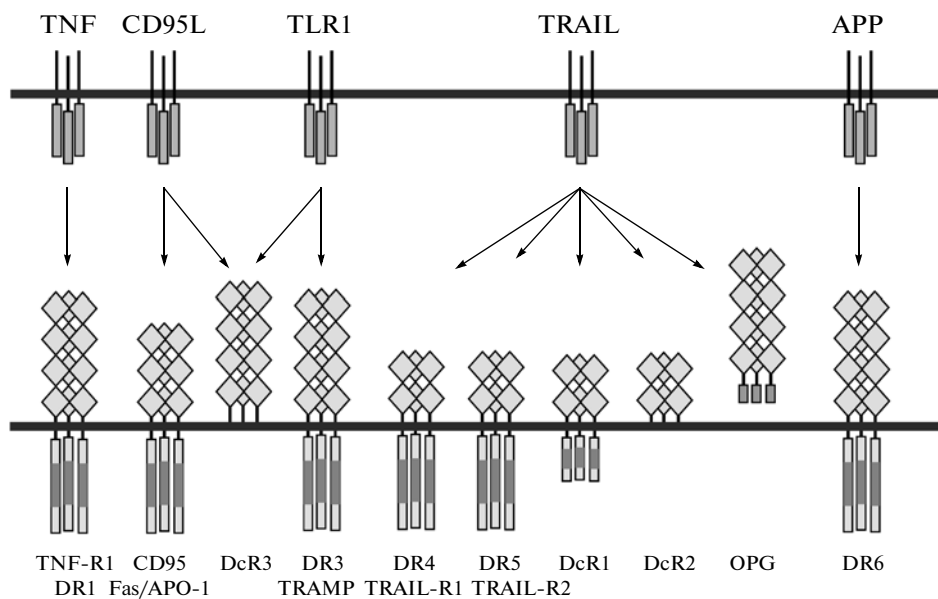
го ответа Т-лимфоциты устойчивы (резистентны) к апоптозу, однако по завершении иммунного ответа они приобретают чувствительность к сигналам апоптоза (рис. 1). Один из наиболее важных сигнальных путей, вовлеченных в этот процесс – это апоптотический сигнальный каскад, передаваемый через рецептор CD95 и, в меньшей степени, через другие родственные рецепторы смерти (TRAIL-R, TNFRp55 и др.).

### ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА ЧЕРЕЗ CD95

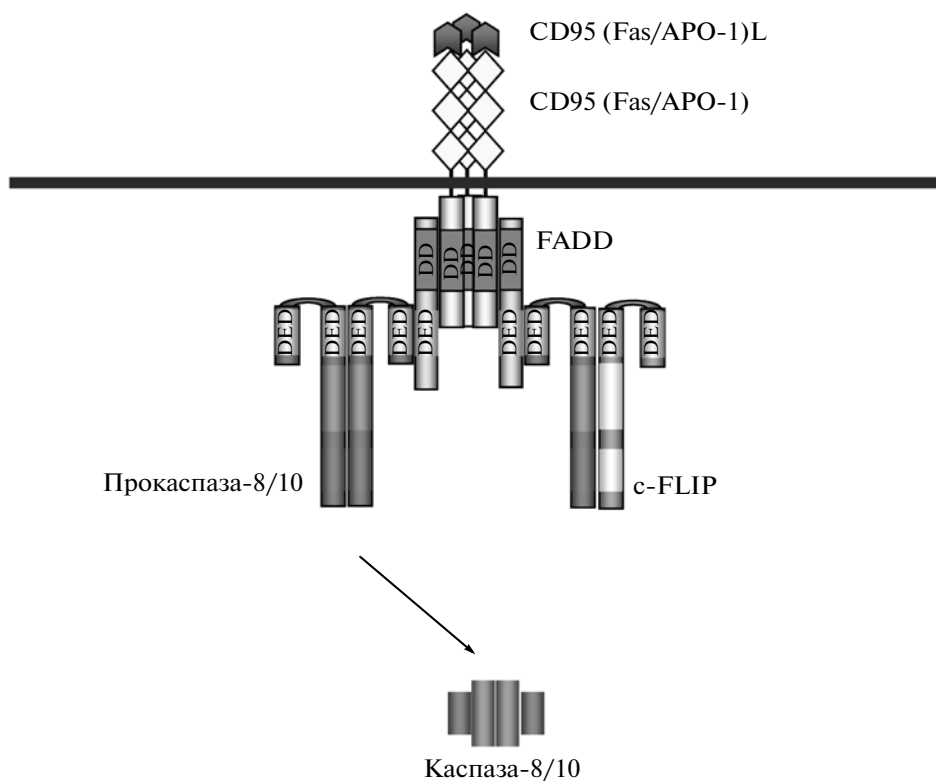
Трансмембранный белок CD95 (называемый также APO-1, Fas, Fas antigen, TNFRSF6 и APT1) принадлежит к семейству рецепторов смерти, которое, в свою очередь, входит в состав суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей (TNF) [1]. Всего к настоящему моменту охарактеризовано шесть рецепторов смерти: рецептор TNF (TNF-R1, p55), CD95 (Fas/CD95/APO-1), TRAIL-R1, TRAIL-R2, DR3, DR6 (рис. 2) [1]. Цитоплазматическая часть рецепторов смерти содержит так называемые домены смерти (Death Domain, DD) [2, 3]. Домен смерти – это структурный мотив (или модуль) длиной около 80–100 аминокислотных остатков, который играет важную роль в передаче сигнала апоптоза. Домен смерти вместе с двумя другими важными модулями – “эффекторным доменом смерти” (DED) и “доменом активации и рекрутирования каспазы” (CARD, caspase recruitment domain) – по сходству структурных характеристик объединяют в суперсемейство доменов смерти. Каждый из этих

мотивов способен участвовать в так называемых гомотипических, или однотипных белок-белковых взаимодействиях. При гомотипическом взаимодействии домен смерти взаимодействует с другим доменом смерти (соответственно, CARD с CARD; DD с DD) за счет шести антипараллельных  $\alpha$ -спиральных участков, которые входят в состав этих структурных мотивов.

Инициация апоптоза через рецептор CD95 происходит после связывания проапоптотического лиганда (по сути, мембраносвязанного цитокина) CD95L (или CD178) [4] или воздействия на рецептор агонистических антител, таких как анти-APO-1 [5]. При этом на клеточной мембране формируется рецепторный комплекс, называемый “сигнальным комплексом, индуцирующим клеточную смерть” (death-inducing signaling complex, DISC) [6]. В DISC входят собственно рецепторы смерти, которые, вероятно, образуют олигомерные структуры, белки-адаптеры FADD/MORT1 (Fas-Associated Death Domain, Fas-ассоциированный домен смерти), прокаспаза-8 (она же FLICE, MACH, Mch5), прокаспаза-10 и белки с-FLIP (cellular FLICE inhibitory proteins, клеточные белки-ингибиторы FLICE) (рис. 3) [7–9]. Как уже отмечалось, все белок-белковые взаимодействия в комплексе DISC основаны на гомотипических контактах. Так, белок-адаптер FADD связывается с рецептором CD95 за счет гомотипических взаимодействий между доменами смерти. Поскольку FADD также содержит второй структурный модуль – эффекторный домен смерти (DED), то именно за счет взаимодействий этого модуля с DED-до-



**Рис. 2.** Семейство рецепторов смерти. Изображены рецепторы смерти и их лиганды. Домены смерти выделены темно-серым цветом.



**Рис. 3.** Сигнальный комплекс, индуцирующий клеточную смерть (death-inducing signaling complex, DISC). DISC состоит из CD95, белка-адаптера FADD/MORT1 (Fas-Associated Death Domain, Fas-ассоциированный домен смерти), прокаспазы-8/10 и белка c-FLIP (cellular FLICE inhibitory proteins, клеточные белки-ингибиторы FLICE). Обозначены домен смерти (DD) и эффекторный домен смерти (DED).

ментами прокаспазы-8, прокаспазы-10 и с-FLIP в рецепторный комплекс DISC рекрутируются эти белки, важные для дальнейшей передачи сигнала и его регуляции. После связывания в рецепторный комплекс прокаспазы-8 подвергается аутопротеолизу с образованием активной каспазы-8.

Прокаспазы-8 принадлежит к семейству каспаз [7, 10]. Каспазы (caspases, *cysteiny*l aspartate specific proteases) – семейство цистеиновых аспартат-специфичных протеаз, которые синтезируются в виде неактивных предшественников, состоящих из трех основных участков: N-концевого домена (продомена) варибельной длины, большой субъединицы (p20) и малой субъединицы (p10). Каспазы активируются в результате протеолитического расщепления после остатков аспарагиновой кислоты, расположенных между продоменом и малой и большой субъединицами [11]. Активная каспаза представляет собой гетеротетрамер из двух больших (~20 кДа) и двух малых субъединиц (~10 кДа), p10<sub>2</sub>-p20<sub>2</sub>. Субстратами каспаз служат многие белки, вовлеченные в апоптоз и воспалительные процессы.

Прокаспазы, как уже сказано выше, обычно находятся в клетке в виде неактивных предшественников, однако при запуске апоптоза они подвергаются протеолизу, за которым следует их активация [12]. Так, прокаспазы-8 активируется в комплексе DISC [13, 14], для чего необходима пространственная сближенность и определенная взаимная ориентация молекул прокаспазы-8 в комплексе DISC [15]. При этом комплекс DISC служит своеобразной платформой, которая позволяет создать условия для пространственной сближенности молекул прокаспазы-8. Эта модель активации получила название “индуцированной близости”. Олигомеризация прокаспазы-8 при ее активации в рецепторном комплексе выявлена в ряде экспериментальных работ, что подтверждает модель индуцированной близости [16]. Более того, для активации прокаспазы-8 необходимо образование димеров, состоящих из двух молекул прокаспазы-8 [17–19]. В результате возникает активный гетеротетрамер каспазы-8, p10<sub>2</sub>-p18<sub>2</sub>, который и запускает апоптоз [19], расщепляя эффекторные каспазы.

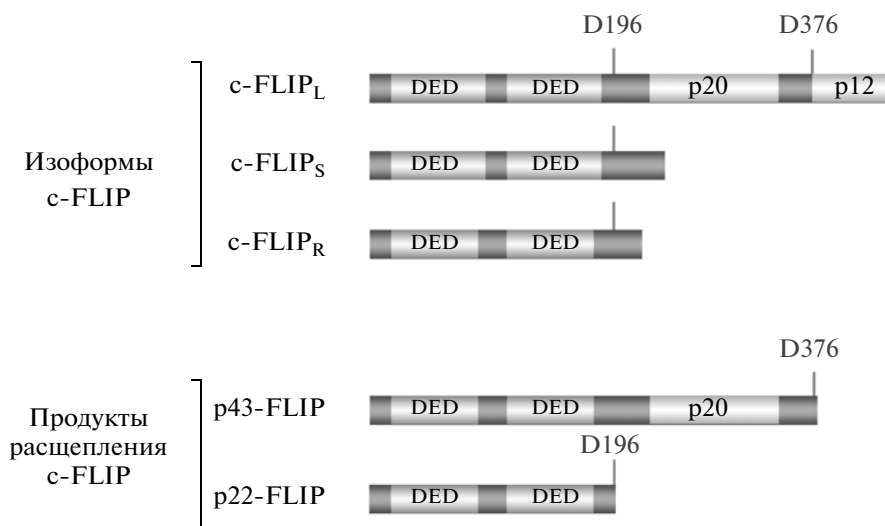
На следующих этапах апоптоза предшественники эффекторных каспаз-3, -6 и -7 расщепляются каспазой-8 и активируются. За этим следует расщепление субстратов эффекторных каспаз, в число которых входят сотни клеточных белков, необходимых для нормального функционирования клетки, в том числе и поддержания структурной организации клетки и клеточного ядра. Их протеолитическое разрушение и приводит к гибели клетки.

Белки комплекса DISC, содержащие эффекторный домен DED, играют центральную роль в регу-

ляции апоптоза. Активация прокаспазы-8 в комплексе DISC завершается образованием активного гетеротетрамера каспазы-8, который и инициирует апоптоз (рис. 3). А белок с-FLIP при поступлении в DISC выполняет противоположную функцию, а именно, ингибирует активацию каспазы-8 в этом комплексе и препятствует началу апоптоза. Таким образом, баланс между двумя DED-белками, прокаспазой-8 и с-FLIP, в составе сигнального комплекса DISC и определяет принятие решения “жизнь или смерть” для клетки.

### С-FLIP – ОСНОВНОЙ РЕГУЛЯТОР АПОПТОЗА

Белок с-FLIP (cellular FLICE inhibitory proteins, клеточные белки-ингибиторы FLICE), известный также как FLAME-1/I-FLICE/CASPER/CASH/MRIT/CLARP/Usurpin, действует как ингибитор апоптоза, запускаемого через рецепторы смерти [9, 20–24]. К настоящему моменту известно пять белков с-FLIP (рис. 4): три изоформы продуктов одного и того же гена (с-FLIP<sub>Long</sub>, L, long, длинная; с-FLIP<sub>Short</sub>, S, short, короткая; и с-FLIP<sub>Raji</sub>, Raji) (рис. 3) и два продукта протеолитического расщепления. Все они содержат эффекторный домен DED, за счет которого и поступают в комплекс DISC. При этом короткие изоформы с-FLIP<sub>S</sub> и с-FLIP<sub>R</sub> подавляют активацию прокаспазы-8 в комплексе DISC, что и приводит к ингибированию апоптоза. Интересно, что длинная изоформа с-FLIP<sub>L</sub> способна выполнять как про-, так и антиапоптотическую функцию в комплексе DISC. Так, в низких концентрациях с-FLIP<sub>L</sub> катализирует активацию прокаспазы-8, исполняя проапоптотическую роль, а в высоких – блокирует апоптоз, как и антиапоптотические формы с-FLIP<sub>S</sub> и с-FLIP<sub>R</sub> [25, 26]. Проапоптотическая активность с-FLIP<sub>L</sub> согласуется с данными, полученными с применением технологии генетического нокаута [27], которые показали, что мыши без гена *c-FLIP* погибают уже на 11-й день эмбрионального развития [27]. Кроме того, охарактеризованы два продукта расщепления белков с-FLIP: p43-FLIP и p22-FLIP [9, 24]. p43-FLIP образуется в комплексе DISC в результате каталитического расщепления с-FLIP<sub>L</sub> прокаспазой-8 по остатку Asp376. Второй продукт, p22-FLIP, образуется в цитозоле в результате расщепления всех трех изоформ, с-FLIP<sub>L</sub>, с-FLIP<sub>S</sub> и с-FLIP<sub>R</sub>, прокаспазой-8 по остатку Asp196 независимо от индукции рецепторов смерти и присутствия комплекса DISC. Вероятно, расщепление с-FLIP с образованием p22-FLIP происходит при сборке гетеродимерного комплекса между прокаспазой-8 и с-FLIP. Кроме того, p22-FLIP способен активировать фактор транскрипции NF-κB, который, в свою оче-



**Рис. 4.** Схематическое изображение белков c-FLIP. Показаны три изоформы белка c-FLIP и два продукта расщепления. Обозначен эффекторный домен смерти (DED). Выделены остатки аспарагиновой кислоты, расщепление по которым приводит к образованию p43-FLIP и p22-FLIP.

редь, положительно регулирует транскрипцию ряда антиапоптотических генов. Эта активация происходит на уровне комплекса ИКК при прямом связывании p22-FLIP, однако детальный механизм этого процесса пока не установлен.

Интересно, что в ходе Т-клеточного иммунного ответа устойчивость к апоптозу, индуцируемому через CD95/Fas, определяется, в основном, уровнем белков c-FLIP, в частности его различных изоформ [28]. Уровни основных компонентов белков сигнального комплекса DISC – CD95, FADD, прокаспазы-8, не меняются в ходе иммунного ответа, а единственное отличие Т-клеток сразу после активации и после завершения иммунного ответа состоит как раз в содержании коротких изоформ белка c-FLIP. После завершения иммунного ответа количество антиапоптотических белков c-FLIP<sub>S</sub> и c-FLIP<sub>R</sub> в Т-лимфоцитах резко снижается. Поскольку эти белки ингибируют прокаспазу-8, то вполне закономерно, что при этом увеличивается количество молекул активированной каспазы-8, индуцирующей апоптотический каскад и повышается чувствительность к апоптозу, индуцируемому через CD95. Вопрос о том, каким образом Т-клетки регулируют синтез различных форм белка c-FLIP, контролируя таким образом свой жизненный цикл, представляет большой интерес для будущих исследований.

Таким образом, белки c-FLIP являются центральными регуляторами апоптоза, индуцируемого через рецепторы смерти. Белки c-FLIP подавляют активацию прокаспазы-8 в комплексе DISC. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных деталей сигнального пути апоптоза, за-

пускаемого через рецептор CD95, и регуляции этого процесса с помощью белков c-FLIP, по-прежнему неясно, почему клетки обладают разной устойчивостью к апоптозу, несмотря на близкие уровни основных про- и антиапоптотических молекул. Поэтому дальнейшие исследования будут направлены на понимание процессов активации прокаспазы-8 в комплексе DISC и регуляции апоптоза на системном уровне. Такой подход, основанный на экспериментальных данных о начальных концентрациях молекул в клетке в комбинации с компьютерным моделированием, позволит предсказать алгоритм выбора между жизнью и смертью клетки, исходя из соотношения между про- и антиапоптотическими молекулами в отдельной клетке.

#### ПЕРЕДАЧА СИГНАЛА ЧЕРЕЗ ДРУГИЕ РЕЦЕПТОРЫ СМЕРТИ

Инициация апоптоза при помощи других рецепторов смерти (TRAIL-R1/2, TNFRp55) наблюдается также в ответ на связывание проапоптотических лигандов – цитокинов (TRAIL, TNF $\alpha$ ) [1, 28, 29]. Как и в случае CD95, на клеточной мембране формируются рецепторные комплексы, причем состав комплекса рецептора TRAIL-R1/2 отличается от состава комплекса рецептора TNFRp55. Рецептор TRAIL-R1/2 образует такой же комплекс DISC, как и рецептор CD95. TRAIL-R1/2 DISC состоит из рецепторов смерти, которые, вероятно, формируют олигомерные структуры белков-адаптеров FADD/MORT1 (Fas-Associated Death Domain, Fas-ассоциированный домен смерти), прокаспазы-8 (FLICE, MACH, Mch5), прокаспазы-10 и белков c-FLIP [28, 29]. Так

же, как в случае рецептора CD95, прокаспазы-8 после связывания в комплекс рецептора TRAIL подвергается аутопротеолизу с образованием активной каспазы-8. На следующих этапах апоптоза каспаза-8 расщепляет предшественники эффекторных каспаз-3, -6 и -7, активируя каскад каспаз, что приводит к гибели клетки [29, 30].

Проапоптотический рецепторный комплекс TNFRp55 принципиально отличается по составу от комплексов рецепторов TRAIL-R1/2 и CD95 [28, 29]. В комплекс TNFRp55 входят молекулы RIP, TRAF1/2 и TRADD. Отличительная особенность передачи сигнала через TNFRp55 – образование не мембранного, а внутриклеточного проапоптотического комплекса (так называемого комплекса II), который уже не содержит рецептор TNFRp55. В этот комплекс входят только белки RIP, TRAF1/2 и TRADD, с которыми и связываются FADD, прокаспазы-8, прокаспазы-10 и c-FLIP. Считается, что активация прокаспазы-8 и индукция апоптоза происходят именно в комплексе II, но что служит сигналом к образованию комплекса II и почему прокаспазы-8 активируется не непосредственно на мембранном рецепторном комплексе TNFRp55 остается неясным.

Как и рецептор CD95, белок c-FLIP служит основным ингибитором активации прокаспазы-8 в комплексах TRAIL-R1/2 DISC и в комплексе II (при активации TNFRp55). Все три изоформы c-FLIP (рис. 4) поступают в эти комплексы за счет взаимодействия с белком FADD. При этом c-FLIP подавляет активацию прокаспазы-8 в комплексе DISC, что и приводит к ингибированию апоптоза.

Таким образом, в результате связывания проапоптотических лигандов образуются различные по составу рецепторные комплексы, в которых происходит активация прокаспазы-8 – “универсального инициатора” апоптоза, запускаемого через рецепторы смерти. Активацию прокаспазы-8 может подавлять белок c-FLIP, “универсальный ингибитор” апоптоза, запускаемого через рецепторы смерти. Соответственно, выбор между жизнью и смертью клетки во многом определяется соотношением между этими двумя важнейшими про- и антиапоптотическими белками в каждой отдельной клетке. Дальнейшая разработка подходов, направленных на регуляцию апоптоза, сигналы которого передаются через рецепторы смерти, должна, в первую очередь, учитывать соотношение между прокаспазой-8 и c-FLIP.

Работа выполнена при поддержке SBCancer, Helmholtz-Russia Joint Research Groups-2008-2 и Российского фонда фундаментальных исследований (09-04-91320).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krammer P.H. 2000. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature*. **407**, 789–795.
2. Tartaglia L.A., Ayres T.M., Wong G.H., Goeddel D.V. 1993. A novel domain within the 55 kd TNF receptor signals cell death. *Cell*. **74**, 845–853.
3. Weber C.H., Vincenz C. 2001. The death domain superfamily: a tale of two interfaces? *Trends Biochem. Sci.* **26**, 475–481.
4. Suda T., Takahashi T., Golstein P., Nagata S. 1993. Molecular cloning and expression of the Fas ligand, a novel member of the tumor necrosis factor family. *Cell*. **75**, 1169–1178.
5. Trauth B.C., Klas C., Peters A.M., Matzku S., Moller P., Falk W., Debatin K.M., Krammer P.H. 1989. Monoclonal antibody-mediated tumor regression by induction of apoptosis. *Science*. **245**, 301–305.
6. Krammer P.H., Arnold R., Lavrik I.N. 2007. Life and death in peripheral T cells. *Nat. Rev. Immunol.* **7**, 532–542.
7. Muzio M., Chinnaiyan A.M., Kischkel F.C., O'Rourke K., Shevchenko A., Ni J., Scaffidi C., Bretz J.D., Zhang M., Gentz R., Mann M., Krammer P.H., Peter M.E., Dixit V.M. 1996. FLICE, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD95 (Fas/APO-1) death-inducing signaling complex. *Cell*. **85**, 817–827.
8. Sprick M., Rieser E., Stahl H., Grosse-Wilde A., Weigand M., Walczak H. 2002. Caspase-10 is recruited to and activated at the native TRAIL and CD95 death-inducing signalling complexes in a FADD-dependent manner but can not functionally substitute caspase-8. *EMBO J.* **21**, 4520–4530.
9. Scaffidi C., Schmitz I., Krammer P.H., Peter M.E. 1999. The role of c-FLIP in modulation of CD95-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* **274**, 1541–1548.
10. Salvesen G.S. 2002. Caspases: opening the boxes and interpreting the arrows. *Cell Death Differ.* **9**, 3–5.
11. Fuentes-Prior P., Salvesen G.S. 2004. The protein structures that shape caspase activity, specificity, activation and inhibition. *Biochem. J.* **384**, 201–232.
12. Nicholson D.W. 1999. Caspase structure, proteolytic substrates, and function during apoptotic cell death. *Cell Death Differ.* **6**, 1028–1042.
13. Medema J.P., Scaffidi C., Kischkel F.C., Shevchenko A., Mann M., Krammer P.H., Peter M.E. 1997. FLICE is activated by association with the CD95 death-inducing signaling complex (DISC). *EMBO J.* **16**, 2794–2804.
14. Scaffidi C., Medema J.P., Krammer P.H., Peter M.E. 1997. FLICE is predominantly expressed as two functionally active isoforms, caspase-8/a and caspase-8/b. *J. Biol. Chem.* **272**, 26953–26958.
15. Salvesen G.S., Dixit V.M. 1999. Caspase activation: the induced-proximity model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **96**, 10964–10967.
16. Boatright K.M., Renatus M., Scott F.L., Sperandio S., Shin H., Pedersen I.M., Ricci J.E., Edris W. A., Sutherlin D.P., Green D.R., Salvesen G.S. 2003. A unified model for apical caspase activation. *Mol. Cell*. **11**, 529–541.

17. Chang D.W., Xing Z., Capacio V.L., Peter M.E., Yang X. 2003. Interdimer processing mechanism of procaspase-8 activation. *EMBO J.* **22**, 4132–4142.
18. Golks A., Brenner D., Schmitz I., Watzl C., Krueger A., Krammer P.H., Lavrik I.N. 2006. The role of CAP3 in CD95 signaling: new insights into the mechanism of procaspase-8 activation. *Cell Death Differ.* **13**, 489–498.
19. Lavrik I., Krueger A., Schmitz I., Baumann S., Weyd H., Krammer P.H., Kirchhoff S. 2003. The active caspase-8 heterotetramer is formed at the CD95 DISC. *Cell Death Differ.* **10**, 144–145.
20. Thome M., Schneider P., Hofmann K., Fickenscher H., Meinl E., Neipel F., Mattmann C., Burns K., Bodmer J.L., Schroter M., Scaffidi C., Krammer P.H., Peter M.E., Tschopp J. 1997. Viral Flice-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature.* **386**, 517–521.
21. Budd R.C., Yeh W.C., Tschopp J. 2006. cFLIP regulation of lymphocyte activation and development. *Nat. Rev. Immunol.* **6**, 196–204.
22. Krueger A., Baumann S., Krammer P.H., Kirchhoff S. 2001. Cellular fllice-inhibitory protein splice variants inhibit different steps of caspase-8 activation at the CD95 death-inducing signaling complex. *Mol. Cell Biol.* **21**, 8247–8254.
23. Golks A., Brenner D., Fritsch C., Krammer P.H., Lavrik I.N. 2005. c-FLIPR, a new regulator of death receptor-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* **280**, 14507–14513.
24. Golks A., Brenner D., Krammer P.H., Lavrik I.N. 2006. The c-FLIP-NH2 terminus (p22-FLIP) induces NF- $\kappa$ B activation. *J. Exp. Med.* **203**, 1295–1305.
25. Chang D.W., Xing Z., Pan Y., Algeciras-Schimmich A., Barnhart B.C., Yaish-Ohad S., Peter M.E., Yang X. 2002. c-FLIP(L) is a dual function regulator for caspase-8 activation and CD95-mediated apoptosis. *EMBO J.* **21**, 3704–3714.
26. Micheau O., Thome M., Schneider P., Holler N., Tschopp J., Nicholson D.W., Briand C., Grutter M.G. 2002. The long form of FLIP is an activator of caspase-8 at the Fas death-inducing signaling complex. *J. Biol. Chem.* **277**, 45162–45171.
27. Yeh W.C., Itie A., Elia A.J., Ng M., Shu H.B., Wakeham A., Mirtsos C., Suzuki N., Bonnard M., Goeddel D.V., Mak T.W. 2000. Requirement for Casper (c-FLIP) in regulation of death receptor-induced apoptosis and embryonic development. *Immunity.* **12**, 633–642.
28. Lavrik I., Golks A., Krammer P.H. 2005. Death receptor signaling. *J. Cell. Sci.* **118**, 265–267.
29. Lavrik I.N., Golks A., Krammer P.H. 2005. Caspases: pharmacological manipulation of cell death. *J. Clin. Invest.* **115**, 2665–2672.
30. Евстафьева А.Г., Карапетян Р.Н., Рубцов Ю.П., Филонов Г.С., Абаева И.С., Фатеева Т.В., Мельников С.В., Чичкова Н.В., Вартапетян А.Б. 2005. Новые функции известного белка: участие протимицина  $\alpha$  в защите клеток от апоптоза и окислительного стресса. *Молекуляр. биология.* **39**, 729–745.