

DOI 10.58351/2949-2041.2026.34.5.038

Алиева Камила Али Ага кызы
д-р биол. наук, профессор, зав. кафедры генетики
Бакинский Государственный Университет

Бабаев Меджнун Шыхбаба оглы
д-р биол. наук, профессор кафедры генетики
Бакинский Государственный Университет

Гусейнова Назакет Таги кызы
канд. биол. наук, доцент кафедры генетики
Бакинский Государственный Университет

Мамедова Рена Фирудин кызы
доктор философии по биологии
преподаватель кафедры генетики
Бакинский Государственный Университет

ПУТИ РЕГУЛЯЦИИ АПОПТИЧЕСКОЙ КЛЕТОЧНОЙ СМЕРТИ И МЕХАНИЗМЫ АПОПТОЗА

Аннотация. Выживание и гибель клеток тесно регулируются апоптозом – тщательно контролируемой запрограммированной клеточной смертью. Апоптоз жизненно важен для обеспечения эмбрионального развития, поддержания тканевого гомеостаза и иммунологического функционирования. В этой статье демонстрируется терапевтический потенциал воздействия на апоптоз, что открывает возможности для лечения некоторых заболеваний.

Ключевые слова: Апоптоз, клетка, клеточная смерть, пути апоптоза, каспаза, ДНК.

Введение

Программированная клеточная смерть играет критически важную роль в широком спектре физиологических процессов во время внутриутробного развития и в тканях взрослого организма. В большинстве случаев физиологическая клеточная смерть происходит путем апоптоза, а не некроза. Дефекты в регуляции апоптотической клеточной смерти способствуют развитию многих заболеваний, включая расстройства, при которых происходит накопление клеток (рак, рестеноз) или потеря клеток (инсульт, сердечная недостаточность, нейродегенерация, СПИД). В последние годы был изучен молекулярный механизм, ответственный за апоптоз, и выявлено семейство внутриклеточных протеаз и каспаз, которые прямо или косвенно ответственны за морфологические и биохимические изменения, характеризующие феномен апоптоза. Также были обнаружены различные регуляторы каспаз, включая активаторы и ингибиторы этих протеаз клеточной смерти. Были также идентифицированы входные сигналы от сигнальных путей в ядро механизма клеточной смерти, что демонстрирует способы связи внешних стимулов с реакциями на клеточную смерть или поддержанием выживания клеток. Знание молекулярных механизмов апоптоза позволяет получить представление о причинах множества патологий, при которых происходит нарушение регуляции клеточной смерти, и начинает открывать новые подходы к лечению заболеваний человека.

Апоптоз – это морфологическое явление. При наблюдении с помощью светового (или, предпочтительнее, электронного) микроскопа характеристики апоптотической клетки включают конденсацию хроматина и фрагментацию ядра (пикноз), образование выпячиваний плазматической мембраны и уменьшение размера клетки. В конечном итоге клетка распадается на небольшие фрагменты, окруженные мембраной (апоптотические тельца), которые удаляются путем фагоцитоза без запуска воспалительной реакции. Высвобождение апоптотических телец послужило источником для термина «апоптоз», происходящего от греческого слова, означающего «отпадать».



Апоптоз вызывается каспазами.

Что вызывает эти морфологические изменения, которые мы распознаем как апоптоз, и биохимические изменения, часто связанные с этим явлением? Ответ – *протеазы*. В частности, активация семейства внутриклеточных цистеиновых протеаз, которые расщепляют свои субстраты по остаткам аспарагиновой кислоты, известных как каспазы (цистеин-аспартил-специфические протеазы) [1]. Эти протеазы присутствуют в виде неактивных зимогенов практически во всех клетках животных, но могут быть активированы для перехода в активное состояние, обычно включающее их протеолитическую обработку по консервативным остаткам аспарагиновой кислоты (Asp). Во время активации пропротеины зимогенов расщепляются с образованием большой (~20 кДа) и малой (~10 кДа) субъединиц активных ферментов, обычно высвобождая N-концевой продомен из обработанной полипептидной цепи. Активные ферменты представляют собой гетеротетрамеры, состоящие из двух больших и двух малых субъединиц, с двумя активными центрами на молекулу [2]. Анализ структур активных центров этих ферментов, эксперименты с комбинаторными пептидными библиотеками и другие данные свидетельствуют о том, что каспазы распознают расщепляемые ими остатки Asp в контексте тетрапептидных мотивов, где наиболее проксимальный (N-концевой) распознаваемый остаток обозначается как P4 (позиция №4), а целевой Asp – как P1 (позиция №1), и где расщепление происходит по пептидильной связи, дистальной (C-концевой) по отношению к целевому Asp. Эта информация о структурах и механизмах каспаз была использована для разработки низкомолекулярных ингибиторов, которые проходят клинические испытания при инсульте, печеночной недостаточности, воспалительных заболеваниях и широком спектре других заболеваний [3].

Наблюдение, что каспазы расщепляют свои субстраты по остаткам аспарагиновой кислоты (Asp) а также активируются путем протеолитического расщепления по остаткам Asp, свидетельствует о том, что эти протеазы взаимодействуют в протеолитических каскадах, в результате чего каспазы активируют себя и друг друга. У человека и мышей идентифицировано приблизительно 14 каспаз. Их можно разделить на подгруппы в зависимости от сходства аминокислотных последовательностей или специфичности протеаз. С функциональной точки зрения полезно рассматривать каспазы как инициаторные (upstream) или эффекторные (downstream) каспазы [4]. Проформы инициаторных каспаз обладают большими N-концевыми продоменами, которые функционируют как модули белкового взаимодействия, позволяя им взаимодействовать с различными белками, запускающими активацию каспаз. В отличие от них, проформы эффекторных каспаз содержат только короткие N-концевые продомены, не выполняющие какой-либо очевидной функции.

Протеолитическая обработка и активация каспаз, действующих ниже по течению, в значительной степени зависят от каспаз, действующих выше по течению. Соответственно, последовательность сайтов расщепления, разделяющих большую и малую субъединицы зимогенных форм эффекторных каспаз, как правило, соответствует предпочтительной тетрапептидной специфичности каспаз-инициаторов, действующих выше по течению. Аналогичным образом, исследование сайтов расщепления множества клеточных белков, которые были идентифицированы как субстраты каспаз и которые, как известно, подвергаются обработке во время апоптоза, показывает (в большинстве случаев) совпадение с предпочтительными тетрапептидными последовательностями, расщепляемыми эффекторными каспазами [5]. К субстратам эффекторных каспаз относятся протеинкиназы (часто разделяющие ауторепрессирующие регуляторные домены от каталитических доменов) и другие белки сигнальной трансдукции, белки цитоскелета и ядерного матрикса, белки, модифицирующие хроматин (например, поли-АДФ-рибозилполимераза) и белки репарации ДНК, а также ингибиторные субъединицы эндонуклеаз (белки семейства CIDE) [2,4].

Хотя большинство каспаз непосредственно участвуют в гибели клеток, некоторые из них не участвуют, по крайней мере, у млекопитающих и высших эукариот. Подгруппа каспаз, включая каспазы-1, -4 и -5 у человека, участвует в обработке провоспалительных цитокинов, таких как про-интерлейкин-1 β (про-IL-1 β) и про-IL-18. В отличие от эффекторных каспаз,



которые индуцируют апоптоз, специфичность тетрапептидов этих протеаз, обрабатывающих цитокины, не совпадает с сайтами расщепления большинства белков, которые, как известно, подвергаются расщеплению во время апоптоза, но совпадает с последовательностями сайтов расщепления в процитокинах [3,4].

Механизмы активации каспаз

Существует множество механизмов активации инициаторных каспаз, запускающих таким образом апоптотический механизм. Однако, в основе своей биохимические механизмы кажутся удивительно похожими и могут быть объяснены единой моделью, известной как модель индуцированной близости [6]. Модель индуцированной близости основана на эмпирическом наблюдении, что зимогенные формы необработанных каспаз не являются полностью неактивными, а обладают слабой протеазной активностью (в некоторых случаях измеряемой примерно на 1% от полностью активных ферментов). При сближении посредством белковых взаимодействий зимогены могут транс-процессировать друг друга, образуя полностью активные протеазы.

Хотя может существовать множество путей активации каспаз, только два из них были подробно изучены. Один из этих механизмов связан с рецепторами семейства фактора некроза опухоли (ФНО), которые используют активацию каспаз в качестве сигнального механизма, тем самым связывая связывание лиганда на поверхности клетки с индукцией апоптоза [4]. Другой механизм включает участие митохондрий, которые высвобождают активирующие каспазы белки в цитозоль, тем самым запуская апоптоз [7]. Пути активации каспаз, опосредованные рецепторами смерти и митохондриями, иногда называют внешним и внутренним путями апоптоза соответственно, хотя это условно. Кроме того, хотя обычно они рассматриваются как отдельные пути, способные функционировать независимо, между этими путями может происходить взаимодействие на нескольких уровнях в зависимости от репертуара экспрессируемых белков, модулирующих апоптоз.

Пути активации каспаз.

Как уже отмечалось, существуют два основных пути активации каспаз в клетках животного происхождения: *внешний* и *внутренний*. Внешний путь может быть индуцирован членами семейства рецепторов цитокинов TNF, такими как TNFR1 и Fas. Эти белки рекрутируют адаптерные белки к своим цитозольным DD-доменам, включая Fadd, который затем связывается с про-каспазами, содержащими DED-домен, в частности с про-каспазой-8. Внутренний путь может быть индуцирован высвобождением цитохрома *c* из митохондрий, вызванным различными стимулами, включая повышение уровня порообразующих проапоптотических белков семейства Bcl-2, таких как Bax. В цитозоле цитохром *c* связывается с Araf-1 и активирует его, позволяя ему связываться с про-каспазой-9 и активировать её. Было показано, что активные каспаза-9 (внутренняя) и каспаза-8 (внешняя) непосредственно расщепляют и активируют эффекторную протеазу каспазу-3. Другие каспазы также могут быть вовлечены в эти пути.

Многочисленные экспериментальные данные, включая эксперименты по нокауту генов у мышей, показали, что каспаза-8 является апикальной каспазой в пути рецепторов смерти семейства TNF, тогда как каспаза-9 служит апикальной каспазой митохондриального пути [8]. Что касается внешнего пути, то сеть белковых взаимодействий, включающая адаптерные белки, такие как Fadd (Mort1), косвенно связывает цитозольные домены рецепторов смерти семейства TNF, таких как Fas (Apo1/CD95), с зимогенными формами каспазы-8, что приводит к привлечению про-каспазы-8 к лиганд-связанным комплексам рецепторов смерти и вызывает активацию каспазы-8 посредством механизма индуцированной близости [9]. В случае внутреннего пути высвобождение цитохрома *c* из митохондрий запускает активацию каспазы путем связывания с каспазо-активирующим белком Araf-1. Белок Araf-1 обычно находится в неактивной конформации в цитозоле, но при связывании с цитохромом *c* домен олигомеризации, связывающий АТФ/дАТФ в составе этого белка, опосредует агрегацию Araf-



1 [10]. Затем олигомеризованный комплекс связывается с про-каспазой-9 и облегчает транспроцессинг зимогенов каспазы-9 посредством механизма индуцированной близости [13]. Однако, в отличие от каспазы-8, где N-концевой продомен зимогена отщепляется и активная протеаза высвобождается в цитозоль, фермент каспазы-9 должен оставаться связанным с Araf-1 для полной активности и его N-концевой продомен сохраняется [11].

Белковые домены, связанные с регуляцией апоптоза

Белки, непосредственно контролируемые внутренний, внешний и другие менее изученные пути активации каспаз, часто существуют в виде семейств, которые можно распознать на основе их аминокислотной последовательности и/или структурного сходства. Более того, взаимодействие между этими белками обычно опосредуется доменами, тесно связанными с регуляцией апоптоза, включая домены рекрутирования, ассоциированные с каспазами (CARD), домены смерти (DD), домены эффектора смерти (DED), домены гомологии Bcl-2 (BH) белков семейства Bcl-2, домены повторов ингибитора апоптоза бакуловирусов (IAP) (BIR) белков семейства IAP и домены NB-ARC, представляющие собой домены олигомеризации, связывающие нуклеотиды, белков семейства CED-4/Araf-1. Ниже приводится краткий обзор белков, входящих в известные семейства регуляторов апоптоза, а также информация об их механизмах действия и некоторые примеры их значимости для заболеваний.

Белки с доменом смерти (DD).

DD представляет собой модуль белкового взаимодействия, состоящий из компактного пучка из шести α -спиралей. DD связываются друг с другом, вероятно, образуя олигомеры неизвестной стехиометрии. Специфичность выбора партнера среди DD определяется различиями в поверхностных остатках. Несколько членов семейства рецепторов цитокинов TNF содержат DD в своих цитозольных областях, включая TNFR1, Fas (Apo1), DR3 (Apo2), DR4 (TrailR1), DR5 (TrailR2), DR6 у человека, мышей и, вероятно, других млекопитающих. Рецептор фактора роста нервов p75 (p75-NGFR) также содержит модифицированный (типа II) DD [12] и, как сообщается, при определенных обстоятельствах индуцирует апоптоз. Известно, что рецепторы семейства TNF, TNFR1, DR3 и DR6, связываются с адаптерным белком Tradd через его гомологичный DD.

DD белка Tradd способен связываться с некоторыми другими белками, содержащими DD, включая адаптерный белок Fadd. Белок Fadd содержит два модуля белкового взаимодействия: DD и DED. Fadd связывает рецепторы смерти семейства TNF с каспазами, используя свой DD для связывания Tradd или для прямого взаимодействия с цитозольным DD члена семейства TNFR Fas, и используя свой DED для связывания каспаз, содержащих DED. Экспериментальные данные продемонстрировали присутствие Fadd в рецепторных комплексах всех известных членов семейства TNF, содержащих DD, за исключением p75-NGFR. Таким образом, этот белок играет центральную роль в связывании каспаз с рецепторами смерти семейства TNF, что подтверждается исследованиями генной абляции у мышей, которые продемонстрировали неспособность TNFR1, Fas и других протестированных на данный момент рецепторов смерти индуцировать апоптоз в отсутствие Fadd [13].

В апоптозе участвуют и другие белки, содержащие DD, такие как киназа DAP, которая модулирует индукцию апоптоза рецепторами смерти семейства TNF посредством механизмов, которые до сих пор не изучены. Однако DD-белки не всегда участвуют в активации каспаз или индукции апоптоза. В действительности, DD-белки были обнаружены в белках, участвующих в двух других системах рецепторной сигнализации, а именно в рецепторах семейства Toll и рецепторах семейства UNC. Тем не менее, некоторые из сигнальных путей, в которых участвуют неактивирующие каспазы DD-белки, по крайней мере косвенно регулируют апоптоз посредством воздействия на NF- κ B, подавляя, а не индуцируя апоптоз [14].



Дефекты в регуляции, структуре или функции белков DD связаны с множеством заболеваний человека. Например, повышение экспрессии Fas индуцируется гипоксией в культивируемых кардиомиоцитах. Неправильная экспрессия Fas и лиганда Fas (FasL) на лимфоцитах и других иммунных клетках также была задокументирована у пациентов с ВИЧ-инфекцией и связана с потерей лимфоцитов, характерной для этого синдрома иммунодефицита [22]. Напротив, наследственные мутации в DD гена FAS (APO1) вызывают аутоиммунный лимфопролиферативный синдром у людей и мышей. Накопление аутореактивных лимфоцитов у пациентов, предположительно, можно объяснить важной ролью Fas в обеспечении гибели потенциально аутореактивных иммунных клеток (посредством апоптоза лимфоцитов, индуцированного активацией) и в снижении количества лимфоцитов после иммунных ответов [15]. Соматические мутации и делеции гена FAS также были описаны в некоторых злокачественных новообразованиях, что обеспечивает раковым клеткам устойчивость к иммуноопосредованной атаке. Наконец, сообщалось, что p53 индуцирует транскрипцию рецепторов смерти Fas и DR5 в некоторых типах опухолевых клеток, тем самым связывая внешний путь апоптоза с генотоксическим повреждением в определенных клеточных контекстах [16].

Белки с доменом эффектора смерти (DED)

Структура DED аналогична структуре DD и состоит из 6 α -спиралей. DED обнаружен в инициаторных каспазах, каспазе-8 и -10 у человека. Продоменные области про-каспазы-8 и -10 содержат два tandemных DED, которые отвечают за их взаимодействие с DED Fadd и, таким образом, опосредуют их привлечение к комплексам рецепторов смерти. Было идентифицировано множество DED-содержащих модуляторов апоптоза. Например, Flash – это крупный белок, содержащий два DED-подобных домена, который, как сообщается, усиливает активацию каспазы-8 под действием Fas. DEDD (DEFT) – еще один DED-содержащий белок, который, как сообщается, усиливает апоптоз, индуцированный Fas. DEDD содержит N-концевой DED и C-концевой гистонподобный домен [17]. DEDD присутствует в цитозоле, но во время апоптоза, индуцированного Fas, он перемещается в ядра каспазо-зависимым образом, локализуясь в ядрышках и, возможно, отключая транскрипцию генов рибосомальной РНК. 82 DEDD связывается с Fadd и в некоторой степени с про-каспазой-8 посредством DED-опосредованных взаимодействий [17].

В отличие от Flash и DEDD (DEFT), которые усиливают апоптоз, индуцированный Fas, содержащий DED белок Flip (также известный как Flame, CASH, Clarp, MRIT, Casper, I-Flise, Usurpin) способен подавлять активацию каспазы-8 белком Fas и другими рецепторами смерти. Flip обладает значительным сходством аминокислотных последовательностей с про-каспазой-8 и -10, содержащими два N-концевых DED-домена, за которыми следует псевдокаспазный домен, в котором отсутствуют критически важные остатки, необходимые для протеазной активности, включая каталитический цистеин [18]. Flip связывается с про-каспазой-8, а также конкурирует с про-каспазой-8 и -10 за связывание с Fadd, тем самым подавляя сигнализацию рецепторов смерти.

Интересно, что в некоторых опухолях, как сообщается, наблюдается неадекватно повышенный уровень Flip, что делает их устойчивыми к индукции апоптоза цитотоксическими Т-лимфоцитами, экспрессирующими Fas. Хотя это и спорно, опосредованная Flip устойчивость к Fas может даже позволить опухолевым клеткам переносить экспрессию FasL, используя этот лиганд смерти в качестве оружия против соседних нормальных клеток и вызывая апоптоз иммунных клеток [19]. Интересно, что некоторые вирусы также кодируют содержащие DED белки, аналогичные Flip, которые аналогичным образом подавляют апоптоз, индуцированный Fas. Предотвращая апоптоз, индуцированный Fas, вирусы, предположительно, могут избежать опосредованного CTL уничтожения инфицированных ими клеток хозяина, что дает больше времени для репликации вируса.

В отличие от Flip, который является растворимым цитозольным белком, были также идентифицированы мембраносвязанные DED-содержащие белки, способные модулировать активацию каспазы-8.



Белки семейства CARD

Некоторые прокаспазы содержат N-концевые CARD-домены в своих продоменах, включая каспазы 1, 2, 4, 5 и 9 у человека и каспазы 1, 2, 9, 11 и 12 у мышей. Роль каспаз, несущих CARD-домены, в заболеваниях была выявлена в ходе исследований с использованием генной абляции у мышей. Ингибирование каспазы-1 также замедляет прогрессирование болезни Хантингтона в мышечной модели [20].

Можно с уверенностью утверждать, что белки семейства Bcl-2 регулируют высвобождение цитохрома *c* из митохондрий: проапоптотические белки семейства Bcl-2 индуцируют или облегчают индукцию высвобождения этого белка, активирующего каспазу, а антиапоптотические члены семейства подавляют высвобождение цитохрома *c*. В клетках млекопитающих, даже когда каспазы полностью ингибированы и, таким образом, апоптоз предотвращен, регулируемые Bcl-2 изменения в функции митохондриального мембранного барьера, ответственные за принятие решения о секвестрации или высвобождении цитохрома *c*, определяют решения о жизни или смерти клетки (клоногенное выживание). В таких случаях, когда каспазы ингибированы, гибель клетки происходит через некроз, но тем не менее регулируется членами семейства Bcl-2.

Помимо цитохрома *c*, сообщается, что белки семейства Bcl-2 контролируют высвобождение других белков из митохондрий. К этим белкам относятся: (i) некоторые каспазы (каспаза-2, -3 и -9), которые, как сообщается, секвестрируются внутри митохондрий в некоторых типах клеток, 208-210; (ii) фактор, индуцирующий апоптоз (AIF), флавопротеин, участвующий в ядерных проявлениях апоптоза посредством каспазо-независимых механизмов, и (iii) Smac/Diablo, ингибитор белков семейства IAP [21].

Все эти белки кодируются в ядерном геноме, транспортируются в митохондрии и хранятся в пространстве между внутренней и внешней мембранами, ожидая высвобождения в цитозоль после разрушения внешней мембраны. Кроме того, проформы цитохрома *c*, AIF и Smac/Diablo неактивны в плане индукции клеточной смерти, требуя модификаций, таких как присоединение простетических групп и/или протеолитическая обработка их N-концевых митохондриально-направленных лидерных пептидов (AIF и Smac/Diablo), которая происходит только внутри митохондрий. Таким образом, апоптоз предотвращается во время биосинтеза апоптопротеинов и функционально связан с нарушением барьерной функции митохондриальной мембраны, обеспечивая клеткам механизм самоубийства, который может быть запущен в ответ на повреждение митохондрий.

Заключение и выводы

Достижения в изучении молекулярных механизмов апоптоза и его регуляции заложили основу для более глубокого понимания патофизиологии многих заболеваний. Что еще важнее, эта работа выявила стратегии терапевтического вмешательства при широком спектре заболеваний, включая рак, аутоиммунные расстройства, иммунодефицит, воспаление, ишемическую болезнь сердца, инсульт и нейродегенеративные заболевания. Ингибиторы каспаз на основе малых молекул в настоящее время находятся на ранних стадиях клинических испытаний, и в ближайшем будущем ожидается появление новых. Противораковые методы лечения, основанные на подавлении экспрессии BCL-2 с помощью антисмысловых олигонуклеотидов, перешли к III фазе клинических испытаний. Биологические агенты, контролирующие апоптоз, такие как Trail-лиганд (Apo2L), также скоро поступят в клинические испытания для пациентов с рефрактерными метастатическими раками. Этот прогресс в применении знаний о механизмах апоптоза в клинической практике открывает широкие возможности для разработки новых и более эффективных методов лечения многих заболеваний, для которых в настоящее время не существует адекватных методов терапии.

Список литературы:

1. Alnemri ES, Livingston DJ, Nicholson DW, Salvesen G, Thornberry NA, Wong WW, Yuan J: Human ICE/CED-3 protease nomenclature. Cell 1996, 87:171 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
2. Thornberry N, Lazebnik Y: Caspases: enemies within. Science 1998, 281:1312-1316 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].



3. Reed J: Caspases and cytokines: roles in inflammation and autoimmunity. *Adv Immunol* 1998, 73:265-287 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
4. Salvesen GS, Dixit VM: Caspases: intracellular signaling by proteolysis. *Cell* 1997, 91:443-446 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
5. Thornberry N, Rano T, Peterson E, Rasper D, Timkey T, Garcia-Calvo M, Houtzager V, Nordstrom P, Roy S, Vaillancourt J, Chapman K, Nicholson D: A combinatorial approach defines specificities of members of the caspase family and granzyme B. *J Biol Chem* 1997, 272:17907-17911 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
6. Salvesen GS, Dixit VM: Caspase activation: the induced-proximity model. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:10964-10967 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
7. Green DR, Reed JC: Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998, 281:1309-1312 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
8. Boldin MP, Goncharov TM, Goltsev YV, Wallach D: Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death. *Cell* 1996, 85:803-815 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
9. Zou H, Li Y, Liu X, Wang X: An APAF-1 cytochrome c multimeric complex is a functional apoptosome that activates procaspase-9. *J Biol Chem* 1999, 274:11549-11556 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
10. Li P, Nijhawan D, Budihardjo I, Srinivasula S, Ahmad M, Alnemri E, Wang X: Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/Caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997, 91:479-489 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
11. Rodriguez A, Oliver H, Zou H, Chen P, Wang X, Abrams J: Dark is a Drosophila homologue of Apaf-1/CED-4 and functions in an evolutionarily conserved death pathway. *Nat Cell Biol* 1999, 1:272-279 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
12. Liepinsh E, Ilag LL, Otting G, Ibanez CF: NMR structure of the death domain of the p75 neurotrophin receptor. *EMBO J* 1997, 16:4999-5005 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
13. Yeh W, De La Pompa J, El-Deiry W, Lowe S, Goeddel D, Mak T: FADD essential for embryo development and signaling from some, but not all, inducers of apoptosis. *Science* 1998, 279:1954-1958 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
14. Levy-Strumpf N, Kimchi A: Death associated proteins (DAPs): from gene identification to the analysis of their apoptotic and tumor suppressive functions. *Oncogene* 1998, 17:3331-3340 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
15. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, Strober W, Lenardo MJ, Puck JM: Dominant interfering fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell* 1995, 81:935-946 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
16. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S: Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature* 1992, 356:314-317 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
17. Wang J, Lenardo MJ: Molecules involved in cell death and peripheral tolerance. *Curr Opin Immunol* 1997, 9:818-825 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
18. Landowski TH, Wu N, Buyuksal I, Painter JS, Dalton WS: Mutations in the Fas antigen in patients with multiple myeloma. *Blood* 1997, 90:4266-4270 [PubMed] [Google Scholar].
19. Kastan M: On the TRAIL from p53 to apoptosis? *Nat Genet* 1997, 17:130-131 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
20. Leo CP, Hsu SY, McGee EA, Salanova M, Hsueh AJ: DEFT, a novel death effector domain-containing molecule predominantly expressed in testicular germ cells. *Endocrinology* 1998, 139:4839-4848 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].
21. Tschopp J, Irmeler M, Thome M: Inhibition of Fas death signals by Flips. *Curr Opin Immunol* 1998, 10:552-558 [DOI] [PubMed] [Google Scholar].

