

Hamowanie mitochondrialnego szlaku apoptozy przez białka pokswirusów*)

KAROLINA PAULINA GREGORCZYK**), ZBIGNIEW WYŻEWSKI**),
LIDIA SZULC-DĄBROWSKA, MAREK NIEMIAŁTOWSKI

Zakład Immunologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa

Otrzymano 09.09.2013

Zaakceptowano 30.01.2014

Gregorczyk K. P., Wyżewski Z., Szulc-Dąbrowska L., Niemiałtowski M.
Inhibition of mitochondrial pathway of apoptosis by poxvirus proteins

Summary

Previous studies have shown that mitochondria play a central role in the primary host defense mechanisms against numerous pathogens. These organelles are involved in the intrinsic pathway of apoptosis, which is one of the earliest responses to viral infection. The intrinsic pathway is tightly controlled by cellular Bcl-2 family proteins, which maintain the integrity with the outer mitochondrial membrane. Viruses have evolved multiple strategies to modulate apoptosis for their own purposes. Recent studies have discovered proteins encoded by the poxviruses, such as F1L, N1L, M11L, FPV039, ORF125, DPV022, and SPPV14, which have got a similar structure and/or functions as Bcl-2 family members. Newly identified poxviral proteins localize in mitochondria and interact with mitochondrial proteins to regulate cellular response. They are able to block the intrinsic pathway of apoptosis, and thereby allow the virus to replicate before its host cell dies.

Keywords: poxviruses, mitochondria, Bcl-2, apoptosis

Mitochondrialny (wewnętrzny) szlak apoptozy jest jednym z głównych mechanizmów śmierci komórkowej. Pobudzenie tego procesu może być wywołane różnego rodzaju stresem, pochodzącym zarówno ze środowiska wewnątrz-, jak i zewnątrzkomórkowego. Do proapoptotycznych sygnałów tego szlaku zalicza się m.in. zakażenia patogenami, w tym wirusami (8).

Celem apoptozy jest usuwanie nieprawidłowo funkcjonujących komórek, również takich, które wykazują obecność wirusa, dzięki czemu organizm broni się przed skutkami zakażenia. Pojawienie się wirusa w komórce wywołuje kaskadę zdarzeń, która angażuje wiele różnych białek inicjujących apoptotyczną śmierć komórki. Oddziaływanie białek proapoptotycznych z błoną mitochondrialną doprowadza do zwiększenia jej przepuszczalności, co skutkuje m.in. uwolnieniem cytochromu c z przestrzeni międzybłonowej mitochondrium do cytoplazmy (26). W efekcie powstaje cytoplazmatyczny kompleks zwany apoptosomem, złożony z białek Apaf1 (apoptosis protease activating factor 1), cytochromu c, dATP oraz prokaspazy 9.

Odpowiada on za autokatalizę prokaspazy 9 do czynnej kaspazy 9, która kolejno aktywuje kaspazy wykonawcze 3 i 7, bezpośrednio prowadzące do śmierci komórki. W efekcie apoptoza przyczynia się do eliminacji czynnika patogennego z organizmu, co skutkuje zahamowaniem rozwoju choroby oraz ograniczeniem rozprzestrzeniania zakażenia na inne osobniki. Dzięki temu wewnętrzny szlak apoptozy, w który zaangażowane są mitochondria, zaliczany jest do mechanizmów odpornościowych (17).

Koewolucja wirusów i komponentów układu odpornościowego gospodarza doprowadziła do powstania wielu sposobów unikania odpowiedzi immunologicznej przez te patogeny. Jednym z nich jest regulowanie wewnętrznego szlaku apoptozy za pośrednictwem różnych białek kodowanych przez genom wirusowy (13, 17).

Znanych jest wiele wirusów DNA i RNA pobudzających ten rodzaj śmierci komórkowej, które przynależą do następujących rodzin: *Adenoviridae*, *Hepadnaviridae*, *Papillomaviridae*, *Flaviviridae*, *Coronaviridae*, *Ortomyxoviridae*, *Picornaviridae*, *Rabdooviridae* oraz *Retroviridae*; a także hamujących ten proces przedstawicieli rodzin: *Adenoviridae*, *Asfaviridae*, *Baculoviridae*, *Herpesviridae*, *Flaviviridae*, jak również *Poxviridae* (12).

*) Projekt został sfinansowany ze środków Narodowego Centrum Nauki przyznanych na podstawie decyzji numer UMO-2011/03/B/NZ6/03856.

**) Doktorant dziennego studium doktoranckiego na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie; kierownik studium i promotor: prof. dr hab. Marek Niemiałtowski.

Liczne badania wykazały, że ludzkie i zwierzęce wirusy z rodziny *Poxviridae* kodują białka o podobnej budowie do antyapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) (1-3, 5, 9, 17, 25). Dzięki temu pokswirusowe białka wpływają na przedłużenie życia komórek gospodarza, a tym samym umożliwiają pokswirusom przeprowadzenie długotrwałego cyklu replikacyjnego, uwolnienie wirionów potomnych i zakażenie kolejnych komórek.

Białka z rodziny BCL-2

Poznano wiele białek wpływających na przebieg wewnętrznego szlaku apoptozy. Jednymi z nich są białka z rodziny Bcl-2, której przedstawiciele mogą pobudzać lub hamować ten proces. Do aktywatorów apoptozy z rodziny Bcl-2 należy białko Bax (Bcl-2-associated X protein), Bad (Bcl-2-associated death promoter), Bid (BH3 interacting domain death agonist), Bik (Bcl-2-interacting killer), Bak (Bcl-2 homologous antagonist/killer), Bim (Bcl-2-interacting mediator of cell death), a także Bcl-xS (B-cell lymphoma-extra small), Hrk (harakiri), Bok (Bcl-2 related ovarian killer), Blk (BIK-like killer), Puma (p53 upregulated modulator of apoptosis) oraz Noxa (łac. szkoda, uszkodzenie) (15). Wśród inhibitorów apoptozy wyróżnia się natomiast Bcl-2, Bcl-xL (B-cell lymphoma-extra large), Bcl-w (Bcl-2-like protein 2) oraz Mcl-1 (induced myeloid leukemia cell differentiation protein) (15).

Białka z rodziny Bcl-2 zbudowane są z charakterystycznych dla nich domen BH (Bcl-2 homology), takich jak: BH1, BH2, BH3 i BH4. Obecność wszystkich czterech domen cechuje białka antyapoptotyczne Bcl-2 oraz Bcl-xL. Inne białka (np. Bax, Bak, Bok) zbudowane są z domen BH1, BH2 oraz BH3, natomiast pozbawione są domeny BH4. Z kolei białka Bik, Bim, Bid, Hrk, Puma oraz Noxa mają jedynie domenę BH3 (15, 21). Większość białek z rodziny Bcl-2 charakteryzuje się obecnością domeny transbłonowej, umożliwiającej im zakotwiczenie się w różnych błoniastych strukturach komórkowych, takich jak mitochondria czy siateczka śródplazmatyczna (21).

Ważną cechą omawianej grupy białek jest ich zdolność do dimeryzacji bądź oligomeryzacji z białkami tego samego rodzaju lub innymi przedstawicielami rodziny Bcl-2. Dzięki takiej właściwości białka proapoptotyczne i antyapoptotyczne mogą łączyć się ze sobą, znosząc nawzajem swoje działanie. Przewaga inhibitorów lub aktywatorów apoptozy skutkuje odpowiednio zahamowaniem bądź pobudzeniem tego procesu (18).

Białko F1L wirusa krowianki (vaccinia virus, VACV)

Białko F1L kodowane przez VACV wykazuje strukturalne podobieństwo do komórkowych białek z rodziny Bcl-2. Przestrzenne ułożenie łańcucha polipeptydowego F1L przypomina konformację białka Bcl-xL, pomimo że nie obserwuje się homologii sekwencji aminokwasowych w strukturze pierwszo-

rzędowej obydwu białek. Dodatkowo, F1L nie jest zbudowane z domen BH, które są charakterystyczne dla rodziny Bcl-2. Można zatem stwierdzić, że naśladowanie konformacji przestrzennej białek z grupy Bcl-2, bez podobieństwa w strukturze pierwszorzędowej, jest dla F1L wystarczające do hamowania wewnętrznego szlaku apoptozy (14). Inhibycyjne działanie F1L opiera się na interakcji z proapoptotycznym białkiem Bak, nie dopuszczając tym samym do jego aktywacji (11, 14). Dokładny mechanizm oddziaływania F1L na Bak nie jest do końca poznany, jednakże doświadczenia Fishera i wsp. (11) oraz Postigo i wsp. (20) wskazują na bezpośrednie wiązanie F1L z domeną BH3 białek proapoptotycznych. Badania przeprowadzone przez Taylora i wsp. (23) wskazują, że interakcje F1L z Bak mogą pośrednio wpływać na zahamowanie aktywności innego białka pobudzającego apoptozę, jakim jest Bax. Co więcej, naukowcy wykazali, że F1L może wiązać się także z białkiem Bim i hamować jego aktywność. Potwierdziły to badania Kvensakula i wsp. (15), dodatkowo dowodząc, iż F1L wykazuje większe powinowactwo do proapoptotycznych białek z rodziny Bcl-2, zbudowanych jedynie z domeny BH3 (np. Bim) niż do białek z większą liczbą domen, takich jak Bak i Bax.

Hamowanie aktywności białek proapoptotycznych przy udziale wirusowego białka F1L zostało wielokrotnie potwierdzone w licznych badaniach. Najnowsze doniesienie (29) przedstawia dodatkową rolę F1L w inhibicji apoptozy. Naukowcy dowiedli w nim, że F1L może odpowiadać za hamowanie aktywności kaspazy 9 – kluczowej w mitochondrialnym szlaku apoptozy, skutkując wydłużeniem życia komórki.

Białko N1L wirusa krowianki (VACV)

N1L jest kolejnym białkiem VACV wpływającym na zahamowanie apoptozy. Podobnie jak F1L wykazuje homologię w aktywności i strukturze trzeciorzędowej do białek z rodziny Bcl-2, jednocześnie cechując się odmienną od nich kolejnością aminokwasów w łańcuchu polipeptydowym i brakiem obecności domen BH (3). Zarówno badania przeprowadzone *in vitro*, jak i *in vivo* wskazują na możliwość interakcji N1L z białkami proapoptotycznymi, takimi jak Bid, Bad, Bak oraz Bax, poprzez wiązanie się z domeną BH3 tych białek, w wyniku czego hamuje ich aktywność (3, 7). Najnowsze badania sugerują brak udziału N1L w interakcji z Bax, zaprzeczając poprzednim doniesieniom (20).

Białko M11L wirusa myksomatozy (MXV, myxoma virus)

M11L, w przeciwieństwie do antyapoptotycznych białek VACV, hamuje proces apoptozy poprzez bezpośrednie wiązanie się z receptorem benzodiazepinowym, znajdującym się na zewnętrznej błonie mitochondrialnej (9, 10). Receptor ten odpowiada za kontrolowanie potencjału mitochondrialnego błony wewnętrznej. Połączenie receptora z wirusowym M11L zapobiega zarówno utracie potencjału mitochondrial-

nego, jak również zabezpiecza błony mitochondrium przed utratą integralności. Skutkuje to wstrzymaniem uwolnienia cytochromu c do cytoplazmy, prowadząc tym samym do zahamowania wewnętrznego szlaku apoptozy. M11L jest kierowane do przestrzeni cytoplazmatycznej otaczającej mitochondria, za pośrednictwem C-końcowego motywu tego białka (9). Inne badania wskazują, że M11L może również wiązać się z proapoptotycznym białkiem Bak, podobnie jak F1L oraz N1L wirusa krowianki, co dodatkowo potwierdza udział tego białka w hamowaniu procesu apoptozy (24).

Białko FPV039 wirusa ospy ptasiej (fowlpox virus, FPV)

FPV039 jest jedynym scharakteryzowanym do tej pory białkiem pokswirusów, wykazującym podobieństwo sekwencji aminokwasowej do białek z rodziny Bcl-2 (2). Analogicznie do nich FPV039 zawiera w swojej budowie wysoce konserwatywne domeny BH1 oraz BH2, natomiast nie zaobserwowano w nim obecności domen BH3 i BH4. Pomimo to Bandyga i wsp. (4) dostrzegli strukturalne podobieństwo fragmentu białka FPV039 do domeny BH3, określając ten odcinek mianem tajnej domeny BH3 (cryptic BH3 domain) (4). Wykazali, że zdolność wiązania Bak przez FPV039 jest zależna od obecności tego fragmentu (4). Antyapoptotyczna właściwość FPV039 jest rezultatem wiązania przez to białko nie tylko proapoptotycznego Bak, ale również Bax oraz białek z rodziny Bcl-2 mających jedynie domenę BH3 (6). FPV039 zapobiega nie tylko oligomeryzacji i aktywacji niepobudzonego Bax, ale także wiąże się z uprzednio aktywowanym Bax, hamując jego proapoptotyczne działanie (6).

Białko ORF125 parapokswirusa ORF (ORF virus, ORFV)

Westphal i wsp. (27) rozpoznali w materiale genetycznym ORFV gen ORF125 kodujący antyapoptotyczne białko o tej samej nazwie. Białko ORF125 umiejscawia się i pełni swoje funkcje w pobliżu mitochondrium, co jest charakterystyczne dla białek z rodziny Bcl-2, biorących udział w hamowaniu apoptozy. Ponadto, analiza bioinformatyczna ujawniła podobieństwo sekwencji i struktury drugorzędowej ORF125 do białek z rodziny Bcl-2. Co ciekawe, ORF125 wykazuje obecność wszystkich czterech domen BH, charakterystycznych dla wspomnianej rodziny białek (26). Znając budowę ORF125, Westphal i wsp. (27) zbadali jego wpływ na śmierć komórki. Odkryli, że ORF125 hamuje działanie proapoptotycznych białek Bak i Bax w komórkach potraktowanych promieniowaniem UV, będącym jednym z czynników pobudzających mitochondrialny szlak apoptozy. Kolejne badania Westphal i wsp. (28) dowiodły, iż ORF125 może wiązać się z aktywnym Bax, hamując jego działanie, oraz z białkami z rodziny Bcl-2, cechującymi się obecnością jedynie domeny BH3, takimi jak: Bik, Puma, Noxa, Hrk oraz Bim.

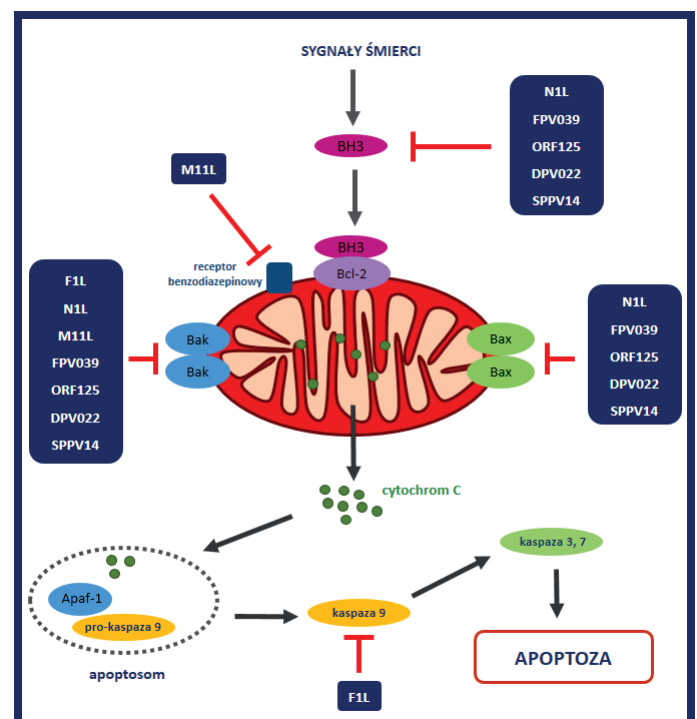
Białko DPV022 pokswirusa jeleni (deerpox virus, DPV)

Zsekwencjonowanie genomu pokswirusa jeleni pozwoliło odkryć kolejne antyapoptotyczne białko pokswirusów, jakim jest DPV022 (1, 5). Interesujące, że DPV022 nie wykazuje podobieństwa sekwencji do komórkowych białek z rodziny Bcl-2, jednakże zauważono jego homologię w kilku regionach do białek M11L oraz F1L (5). Podobnie jak M11L czy F1L, białko DPV022 umiejscawia się w bliskim sąsiedztwie mitochondrium, gdzie bierze udział w hamowaniu apoptozy. DPV022 wiąże się bezpośrednio z proapoptotycznymi białkami Bax i Bak, dzięki czemu zapobiega zmianom konformacyjnym i aktywacji tych białek (5). Dowiedli tego Banadyga i wsp. (5), badając antyapoptotyczne działanie DPV022 na modelu *Saccharomyces cerevisiae* oraz na ludzkich i zwierzęcych liniach komórkowych.

Białko SPPV14 pokswirusa owiec (sheeppox virus, SPPV)

Wiedza na temat białka SPPV14 jest niewielka i opiera się na badaniach przeprowadzonych przez Okamoto i wsp. (18). Wykazano w nich, że SPPV14 wiąże się bezpośrednio z Bax i Bak, znosząc ich proapoptotyczne działanie, podobnie do białka M11L. Zasugerowano również, iż SPPV14 może wchodzić w interakcję z białkami proapoptotycznymi z rodziny Bcl-2, mającymi jedynie domenę BH3 (18).

Hamowanie mitochondrialnego szlaku apoptozy przez białka wirusów z rodziny *Poxviridae* zostało przedstawione na ryc. 1.



Ryc. 1. Hamowanie mitochondrialnego szlaku apoptozy przez białka pokswirusów. Objasnienia w tekście

Podsumowanie

Ludzkie i zwierzęce wirusy z rodziny *Poxviridae* na drodze ewolucji wykształciły zdolność unikania odpowiedzi odpornościowej gospodarza. Kodują one białka hamujące mitochondrialny szlak apoptozy zakażonej komórki, dzięki czemu mają możliwość przeprowadzenia pełnego cyklu replikacyjnego, który wymaga odpowiednio długiego czasu. Antyapoptotyczne białka pokswirusów wykazują podobieństwo w strukturze lub/i działaniu do cytoplazmatycznych inhibitorów apoptozy z rodziny Bcl-2, co zapewnia im skuteczne przeciwdziałanie śmierci komórkowej. Dotychczas poznane białka przedstawicieli rodziny *Poxviridae* kodowane są przez wirusa krowianki, wirusa myksomatozy, wirusa ospy ptasiej, parapokswirusa orf, pokswirusa jeleni oraz pokswirusa owiec. Niewykluczone, że inne pokswirusy również zawierają w swoim DNA geny dla białek zapobiegających apoptozie, co wymaga przeprowadzenia kolejnych badań.

Wiedza na temat hamowania mitochondrialnego szlaku apoptozy przez białka ludzkich i zwierzęcych przedstawicieli rodziny *Poxviridae* pozwala na przybliżenie mechanizmów działania tych patogenów w komórkach gospodarza. Jest to niezwykle istotne, w celu opracowania skutecznych terapii w walce z pokswirusami, szczególnie w sytuacji, kiedy obecnie stosowane szczepienia zawodzą, jak to ma miejsce w przypadku zakażenia królików wirusem myksomatozy.

Piśmiennictwo

- Afonso C. L., Delhon G., Tulman E. R., Lu Z., Zsak A., Becerra V. M., Zsak L., Kutish G. F., Rock D. L.: Genome of deerpox virus. *J. Virol.* 2005, 79, 966-977.
- Afonso C. L., Tulman E. R., Lu Z., Zsak L., Kutish G. F., Rock D. L.: The genome of fowlpox virus. *J. Virol.* 2000, 74, 3815-3831.
- Aoyagi M., Zhai D., Jin C., Aleshin A. E., Stec B., Reed J. C., Liddington R. C.: Vaccinia virus N1L protein resembles a B cell lymphoma-2 (Bcl-2) family protein. *Protein Sci.* 2007, 16, 118-124.
- Banadyga L., Gerig J., Stewart T., Barry M.: Fowlpox virus encodes a Bcl-2 homologue that protects cells from apoptotic death through interaction with the proapoptotic protein Bak. *J. Virol.* 2007, 81, 11032-11045.
- Banadyga L., Lam S. C., Okamoto T., Kvensakul M., Huang D. C., Barry M.: Deerpox virus encodes an inhibitor of apoptosis that regulates Bak and Bax. *J. Virol.* 2011, 85, 1922-1934.
- Banadyga L., Veugelers K., Campbell S., Barry M.: The fowlpox virus BCL-2 homologue, FPV039, interacts with activated Bax and a discrete subset of BH3-only proteins to inhibit apoptosis. *J. Virol.* 2009, 83, 7085-7098.
- Cooray S., Bahar M. W., Abrescia N. G., McVey C. E., Bartlett N. W., Chen R. A., Stuart D. I., Grimes J. M., Smith G. L.: Functional and structural studies of the vaccinia virus virulence factor N1 reveal a Bcl-2-like anti-apoptotic protein. *J. Gen. Virol.* 2007, 88, 1656-1666.
- Elmore S.: Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol. Pathol.* 2007, 35, 495-516.
- Everett H., Barry M., Lee S. F., Sun X. J., Graham K., Stone J., Bleackley R. C., McFadden G.: M11L: A novel mitochondria-localized protein of myxoma virus that blocks apoptosis in infected leukocytes. *J. Exp. Med.* 2000, 191, 1487-1498.
- Everett H., Barry M., Sun X., Lee S. F., Frantz C., Berthiaume L. G., McFadden G., Bleackley R. C.: The myxoma poxvirus protein, M11L, prevents apoptosis by direct interaction with the mitochondrial permeability transition pore. *J. Exp. Med.* 2002, 196, 1127-1139.
- Fischer S. F., Ludwig H., Holzapfel J., Kvensakul M., Chen L.: Modified vaccinia virus Ankara protein F1L is a novel BH3-domain-binding protein and acts together with the early viral protein E3L to block virus-associated apoptosis. *Cell Death Differ.* 2006, 13, 109-118.
- Galluzzi L., Brenner C., Morselli E., Touat Z., Kroemer G.: Viral Control of Mitochondrial Apoptosis. *PLoS Pathog.* 2008, 4, e1000018.
- Iannello A., Debbeche O., Martin E., Attalah L. H., Samarani S., Ahmad A.: Viral strategies for evading antiviral cellular immune responses of the host. *J. Leukoc. Biol.* 2006, 79, 16-35.
- Kvensakul M., van Delft M. F., Lee E. F., Gulbis J. M., Fairlie W. D., Huang D. C., Colman P. M.: A structural viral mimic of pro-survival Bcl-2: a pivotal role for sequestering proapoptotic Bax and Bak. *Mol. Cell.* 2007, 25, 933-942.
- Kvensakul M., Yang H., Fairlie W. D., Czabotar P. E., Fischer S. F., Perugini M. A., Huang D. C., Colman P. M.: Vaccinia virus anti-apoptotic F1L is a novel Bcl-2-like domain-swapped dimer that binds a highly selective subset of BH3-containing death ligands. *Cell Death Differ.* 2008, 15, 1564-1571.
- Lindenboim L., Yuan J., Stein R.: Bcl-xS and Bax induce different apoptotic pathways in PC12 cells. *Oncogene.* 2000, 19, 1783-1793.
- Ohta A., Nishiyama Y.: Mitochondria and viruses. *Mitochondrion.* 2011, 11, 1-12.
- Okamoto T., Campbell S., Mehta N., Thibault J., Colman P. M., Barry M., Huang D. C., Kvensakul M.: Sheeppox virus SPPV14 encodes a Bcl-2-like cell death inhibitor that counters a distinct set of mammalian proapoptotic proteins. *J. Virol.* 2012, 86, 11501-11511.
- Oltvai Z. N., Korsmeyer S. J.: Checkpoints of dueling dimers foil death wishes. *Cell* 1994, 79, 189-192.
- Postigo A., Cross J. R., Downward J., Way M.: Interaction of F1L with the BH3 domain of Bak is responsible for inhibiting vaccinia-induced apoptosis. *Cell Death Differ.* 2006, 13, 1651-1662.
- Postigo A., Way M.: The vaccinia virus-encoded Bcl-2 homologues do not act as direct Bax inhibitors. *Virol.* 2012, 86, 203-213.
- Rupniewska Z., Bojarska-Junak A.: Apoptosis: mitochondrial membrane permeabilization and the role played by Bcl-2 family proteins. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2004, 58, 538-547.
- Taylor J. M., Quilty D., Banadyga L., Barry M.: The vaccinia virus protein F1L interacts with Bim and inhibits activation of the pro-apoptotic protein Bax. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 39728-39739.
- Wang G., Barrett J. W., Nazarian S. H., Everett H., Gao X., Bleackley C., Colwill K., Moran M. F., McFadden G.: Myxoma virus M11L prevents apoptosis through constitutive interaction with Bak. *J. Virol.* 2004, 78, 7097-7111.
- Wasilenko S. T., Banadyga L., Bond D., Barry M.: The vaccinia virus F1L protein interacts with the proapoptotic protein Bak and inhibits Bak activation. *J. Virol.* 2005, 79, 14031-14043.
- Webster K. A.: Mitochondrial Death Channels. *Am. Sci.* 2009, 97, 384-391.
- Westphal D., Ledgerwood E. C., Hibma M. H., Fleming S. B., Whelan E. M., Mercer A. A.: A novel Bcl-2-like inhibitor of apoptosis is encoded by the parapoxvirus ORF virus. *J. Virol.* 2007, 81, 7178-7188.
- Westphal D., Ledgerwood E. C., Tyndall J. D., Hibma M. H., Ueda N., Fleming S. B., Mercer A. A.: The orf virus inhibitor of apoptosis functions in a Bcl-2-like manner, binding and neutralizing a set of BH3-only proteins and active Bax. *Apoptosis* 2009, 14, 1317-1330.
- Zhai D., Yu E., Jin C., Welsh K., Shiao C. W., Chen L., Salvesen G. S., Liddington R., Reed J. C.: Vaccinia virus protein F1L is a caspase-9 inhibitor. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 5569-5580.

Adres autora: mgr Karolina Paulina Gregorczyk, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa; e-mail: karolina_gregorczyk@sggw.pl