

## БЕЛОК FtsZ И ЦИТОКИНЕЗ У БАКТЕРИЙ

© И. Е. Вишняков, С. Н. Борхсениус

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург; электронный адрес: borch@mail.cytspb.rssi.ru

В обзоре рассмотрены белки и надмолекулярные структуры, участвующие в процессе деления бактериальной клетки. Ключевым белком деления большинства прокариот является белок FtsZ — гомолог тубулина эукариот, способный связываться и гидролизовать ГТФ. Деление клетки начинается с образования так называемой дивисомы, основу которой составляет кольцо сжатия (Z-кольцо), опоясывающее клетку примерно посередине. Кольцо представляет собой пучок латерально связанных протофиламентов, образующихся в результате полимеризации белка FtsZ. Подмембранное Z-кольцо жестко связано с мембраной при участии FtsA, ZipA, FtsW и многих других «вспомогательных» белков деления, входящих в состав дивисомы. Кольцо направляет процесс цитокинеза, передавая на мембрану силу сжатия. По первичной структуре семейство прокариотных FtsZ значительно отличается от эукариотных тубулинов, за исключением области сайта связывания ГТФ, по которой они в высокой степени гомологичны. FtsZ является одним из самых консервативных белков у прокариот, однако гены *ftsZ* не обнаружены у некоторых видов, геномы которых полностью секвенированы. Среди таких организмов 2 вида микоплазм (*Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma mobile*), *Prostecobacter dejongeii*, 10 видов хламидий и 5 видов архей. Эти организмы, следовательно, делятся без участия FtsZ. В геномах двух названных микоплазм имеется много открытых рамок считывания, кодирующих белки, которым пока не удается приписать какую-либо функцию, а при сравнении их первичных структур не идентифицируется ни один из белков деления. Мы предполагаем, что в процесс деления этих организмов должны быть вовлечены белки, выполняющие функцию, сходную с таковой белка FtsZ, и гомологичные этому или другим белкам деления на уровне пространственной структуры.

Ключевые слова: белок FtsZ, деление бактериальных клеток, микоплазмы.

Процесс деления клетки, в случае бактерий называемый иногда септацией, происходит после того, как закончилась репликация ДНК и сегрегация нуклеоида. Цитокинез бактериальной клетки начинается с образования перегородки (септы). Процесс септации направляется так называемым Z-кольцом — кольцом сжатия, которое формируется в области сайта деления, обычно посередине клетки. Главной структурной и функциональной единицей кольца является нуклеотидсвязывающий белок, способный к полимеризации—деполимеризации. В аппарате деления большинства бактерий и архей таким белком является FtsZ. Кольцо из полимеризовавшегося белка FtsZ заякоривается на цитоплазматической мембране клетки при помощи «вспомогательных» белков, после чего начинает сжиматься.

Белок FtsZ в значительной части гомологичен тубулину, из которого состоят микротрубочки эукариот, и считается эволюционным предшественником тубулина. Семейство белков FtsZ широко распространено среди прокариот и растений, где эти белки используются для деления хлоропластов. Но белок FtsZ и (или) его гомологи определенно отсутствуют у одной из трех групп архей, некоторых бактерий и у митохондрий большинства эукариот. Предполагается, что в названных случаях действуют иные механизмы деления, при которых FtsZ не используется (Erickson, 2000). У пластид (хлоропластов) помимо гомологов прокариотных FtsZ известны еще два типа белков деления: динамины и белки PD, а у мито-

хондрий — специфические белки MD. Однако у ряда микроорганизмов, геномы которых полностью секвенированы, гены белков деления ни одного из этих трех типов не обнаружены. Среди них — патогенная микоплазма *Ureaplasma urealyticum (parvum)*.

Целью предлагаемого обзора является рассмотрение существующих представлений о молекулярных механизмах деления бактерий и обобщение данных о структуре и функциях FtsZ и ряда вспомогательных белков как главных игроков в процессе цитокинеза.

### Процесс деления

Наиболее полно процесс клеточного деления исследован у *Escherichia coli*. Большинство генов и белков деления этой бактерии было идентифицировано при исследовании клеток с условно летальными мутациями. Группа мутаций, приводящих к формированию длинных полинуклеотидных клеточных тяжей, состоящих из клеток, не разделившихся при непермиссивных температурах, была названа *fts* (filamentous temperature sensitive). При этом блокировка деления мутантных клеток не влияла на процессы репликации и сегрегации ДНК (Hirota et al., 1968).

В геноме *E. coli* выявлено как минимум 16 генов клеточного деления. Многие гены деления и пептидогликанового синтеза расположены на хромосоме компактно и

объединены в так называемый кластер *dcw* (division and cell wall). Кластер не транскрибируется как целая молекула РНК. Промоторы в этом кластере часто локализованы внутри последовательностей близлежащих структурных генов, но не для всех из них показана способность инициировать транскрипцию. Во время клеточного деления ген *ftsZ* транскрибируется с ряда промоторов, расположенных в пределах генов *ddlB*, *ftsQ* и *ftsA* кластера *dcw* (Vicente, Errington, 1996). Вероятно, это необходимо для увеличения надежности синтеза белка FtsZ. В клеточном цикле максимальный уровень транскрипции *ftsZ* соответствует началу образования септы.

В кластере *dcw* *Bacillus subtilis* выявлено 11 генов, но только для 6 из них имеется очевидная структурная гомология в подобном кластере *E. coli*. Из всех генов этого кластера только *ftsZ* представлен в подавляющем большинстве проанализированных к настоящему времени геномах прокариот и, таким образом, является наиболее консервативным среди всех белков деления бактерий. Авторы пересмотревшие недавно возможный состав генов теоретической «минимальной клетки», из всех генов, кодирующих белки деления, включили в него только *ftsZ* (Gil et al., 2004).

Предполагается, что FtsZ — первый белок, который появляется на месте будущего макромолекулярного комплекса (Bi, Lutkenhaus, 1991), названного дивисомой (Nanninga, 2001). На основании рентгеноструктурного анализа выявлено значительное сходство третичных структур FtsZ и мономеров  $\alpha/\beta$ -тубулина, несмотря на сравнительно слабую гомологию первичных последовательностей (Löwe, Amos, 1998). Предсказанная вторичная структура белка FtsZ и тубулинов имеет удивительное сходство на участках, расположенных в районе петли, богатой глицином. Функциональное сходство тубулинов и FtsZ проявляется в способности к связыванию и гидролизу ГТФ, а также в способности образовывать линейные неветвящиеся полимеры (протофиламенты) *in vitro*. Однако в аминокислотных последовательностях как тубулинов, так и белка FtsZ отсутствуют три участка, образующие ГТФ-связывающие мотивы всех G-белков — мембранных белков, обладающих ГТФ-связывающей и ГТФазной активностью и выполняющих в клетке регуляторные функции. В то же время анализ трехмерной структуры этих белков позволил обнаружить высокое сходство между ГТФ-связывающими доменами G-белков, белка FtsZ и тубулинов (Erickson, 1998). К началу деления клетки белок FtsZ составляет основу структуры, известной как Z-кольцо. В эволюционном плане филаменты Z-кольца считают предшественниками микротрубочек эукариот (Erickson, Stoffler, 1996).

Участие белка, кодируемого геном *ftsZ*, в клеточном делении впервые было выявлено у *E. coli* (Lutkenhaus et al., 1980). FtsZ *E. coli* —  $Mg^{2+}$ -зависимая ГТФаза. В неделящихся клетках насчитывается от 5 до 20 тыс. молекул FtsZ, которые распределены по всей цитоплазме. Однако к моменту инициации процесса деления они формируют Z-кольцо посередине клетки. При последующем «вращении» пептидогликановой стенки внутрь клетки диаметр кольца постепенно уменьшается, и к моменту окончания сборки перегородки (септы) кольцо исчезает (Bi, Lutkenhaus, 1991). Позже белок FtsZ был выявлен у большинства основных групп бактерий, в эукариотической ветви Archaea, а также в органеллах растений, имеющих эндосимбионтное происхождение, — в хлоропластах и некоторых митохондриях. Всего к настоящему времени

выявлено 225 полноразмерных гомологов FtsZ среди бактерий, архей и эндосимбионтных органелл эукариот. Кроме того, известны FtsZ-подобные белки, сходные с FtsZ по структуре, но не способные связывать и гидролизовать ГТФ (Vaughan et al., 2004).

## Строение молекулы FtsZ

Кристаллографический анализ структуры FtsZ был выполнен для белка из термофильной бактерии *Thermotoga maritima*, причем были выявлены четыре домена (Löwe, Amos, 1998). Сравнение известных аминокислотных последовательностей гомологов FtsZ позволило установить, что подобная четырехдоменная структура характерна для FtsZ большинства прокариот: варибельный N-концевой сегмент, высококонсервативная коровая область, варибельный спейсер и консервативный C-концевой пептид (Vaughan et al., 2004).

Для белков FtsZ характерно наличие на N-конце аминокислотной последовательности, которой нет у тубулинов. Обнаружено, что 218 из 225 белков FtsZ имеют как минимум пять аминокислот, расположенных в проксимальной области корового домена. Исключениями являются лишь семь гомологов из семейства FtsZ3 архей. В N-концевой области FtsZ1 *Methanococcus jannaschii* формируются  $\alpha$ -спираль и петля, которые выдаются из ядра молекулы (Löwe, Amos, 1998). N-концевой сегмент не является консервативным ни по длине, ни по аминокислотной последовательности.

Коровый домен протяженностью примерно в 300 аминокислот содержит все остатки, требуемые для связывания и гидролиза ГТФ (Erickson, 1995). Начало домена распознают по наличию в молекуле FtsZ консервативного изолейцина (лишь 14 случаев замен среди 225 гомологов). Окончание области корового домена молекулы приходится на консервативную аминокислотную последовательность LVITG (Vaughan et al., 2004). Третичная структура корового домена в белках FtsZ практически совпадает с двумя областями третичной структуры  $\alpha/\beta$ -тубулинов. Коровый домен молекулы FtsZ состоит из двух независимо сворачивающихся N-концевого и C-концевого сегментов, образующих субдомены Nt и Ct соответственно (Oliva et al., 2004). Субдомен Nt содержит область, ответственную за связывание и гидролиз ГТФ. Этот субдомен способен присоединять нижнюю часть соседнего мономера в протофиламенте. Субдомен Ct связывает верхнюю часть соседнего мономера. Коровая область всех белков FtsZ содержит последовательность, гомологичную высококонсервативному мотиву тубулинов: для этого «тубулинового мотива» в белках FtsZ установлен консенсус GGGTGTG (Erickson, 1995).

Обнаружено интересное с биохимической точки зрения свойство молекулы FtsZ: точечная мутация, следствием которой является замена остатка Gly (первый глицин консенсуса GGGTGTG) на Ser в 105-й позиции в белке FtsZ *E. coli*, приводит к тому, что мутантный белок вместо ГТФазной активности проявляет  $Mg^{2+}$ -зависимую АТФазную активность *in vitro* (RayChaudhuri, Park, 1994). Белок FtsZ обладает структурным сходством с другими АТФазами — аденилаткиназой, миозинами и F-АТФазами. При этом замена всего одной аминокислоты в характерном тубулиновом мотиве превращает FtsZ из ГТФазы в АТФазу.

Спейсер весьма вариабелен по длине (от 2 до 330 аминокислот). Так, у FtsZ1 *M. jannaschii* этот участок состоит из 16 аминокислот, формирующих два  $\beta$ -стренда, разделенные петлей из 9 аминокислот, не образующих упорядоченной структуры (Löwe, Amos, 1998). Показано, что спейсер не является необходимым для образования протофиламентов FtsZ. С-концевой пептид обнаружен лишь в 153 гомологах FtsZ из 225 исследованных. Этот участок молекулы не нужен для полимеризации, но необходим для взаимодействия с двумя другими белками — FtsA и ZipA, которые в свою очередь реагируют с клеточной мембраной (Ma, Margolin, 1999).

### Семейство белков FtsZ и FtsZ-подобные белки

У ряда прокариот с полностью секвенированными геномами гомологи FtsZ не были обнаружены. Возможны два объяснения этому факту: 1) такие организмы делятся вообще без участия FtsZ; 2) аминокислотная последовательность FtsZ-подобных белков, сохраняя функцию, в процессе эволюции изменилась до неузнаваемости. Поэтому со структурной и функциональной точек зрения наиболее интересны последовательности гомологов белка FtsZ, максимально разошедшиеся в процессе эволюции. Среди них — FtsZ микоплазм *Mycoplasma pneumoniae* и *M. genitalium*, FtsZ2  $\gamma$ -протеобактерии *Colwellia psychrerythraea*, FtsZ плесневого гриба *Dictyostelium discoideum*, а также все известные белки FtsZ3 архей типа Euryarchaeota. Все эти белки (за исключением FtsZ микоплазм) обнаружены у организмов, обладающих несколькими копиями *ftsZ* на геном, поэтому для подобных случаев предполагается, что одна из копий кодирует белок FtsZ, участвующий в делении, а другая, образовавшаяся в результате редупликации, может кодировать FtsZ-подобный белок, выполняющий иную функцию, не связанную с цитокинезом (Vaughan et al., 2004).

Среди FtsZ бактерий, принадлежащих к классу Mollicutes (микоплазмы), были выявлены два наиболее сильно дивергировавших гомолога белка FtsZ. Аминокислотные последовательности белков FtsZ *M. pneumoniae* и *M. genitalium* совпадают только на 53 %, но с другими FtsZ микоплазм, включая FtsZ *M. pulmonis*, *M. penetrans* и *M. hominis*, сходство составляет 17 и 21 % соответственно. Сравнительный анализ позволил выявить очень маленькое сходство аминокислотного состава FtsZ *M. pneumoniae* и *M. genitalium* с остальными гомологами FtsZ начиная с области, расположенной сразу за характерным ГТФ-связывающим мотивом (Erickson, 1995; Борхсениус и др., 2002). Область С-конца корового домена слабоконсервативна, что приводит к затруднениям при попытке разграничить четыре домена, описанные для большинства гомологов FtsZ. Гомологи FtsZ из разных организмов часто не способны замещать функцию собственного FtsZ в клетках *E. coli*, что может быть связано с различиями в структуре С-концевого пептида (Ma, Margolin, 1999). Однако на нескольких штаммах *E. coli*, трансформированных рекомбинантными плазмидами с геном *ftsZ M. hominis*, была продемонстрирована возможность экспрессии микоплазменного гена и показан эффект комплементации между собственным белком FtsZ *E. coli* и FtsZ *M. hominis*, экспрессируемым с рекомбинантной плазмиды (Momyaliev et al., 2002; Момыналиев и др., 2003). Таким образом, несмотря на значитель-

ные различия в аминокислотной последовательности, в функциональном смысле эти белки оказываются взаимозаменяемыми.

Помимо известных в настоящее время 225 гомологов FtsZ выявлено еще 10 открытых рамок считывания, предполагаемые продукты которых обозначены как FtsZ-подобные белки. Эти белки можно условно разделить на два типа. Для белков первого типа характерен низкий уровень подобия аминокислотных последовательностей белкам FtsZ. Белки второго типа весьма сходны по первичной структуре с большинством гомологов FtsZ, но при этом имеют замены в области корового домена. Их не объединяют в отдельное семейство, но все они не способны связывать и гидролизовать ГТФ (Vaughan et al., 2004).

Обнаружена открытая рамка считывания в составе плазмиды pXO1 *Bacillus anthracis*, отвечающий за вирулентность бацилл, несущая характерный тубулиновый мотив, но в целом белок, кодируемый этой рамкой, имеет лишь 17 % сходства с хромосомным гомологом FtsZ. Предполагается, что этот белок важен для инфицирования бактериями организма-хозяина (Okinaka et al., 1999; Tinsley, Khan, 2006).

В геноме *Clostridium acetobutylicum* выявлены как полноценный гомолог белка FtsZ, так и FtsZ-подобный белок, обладающий лишь 14%-ным сходством с функционально активной копией. Этот белок имеет характерный тубулиновый мотив, однако некоторые аминокислоты, отвечающие в белке FtsZ *E. coli* за связывание и гидролиз ГТФ, в FtsZ-подобном белке *C. acetobutylicum* отсутствуют. Одним из наиболее интересных можно назвать FtsZ-подобный белок *Magnetospirillum magnetotacticum*, имеющий неконсервативную замену аминокислоты D  $\rightarrow$  N, эквивалентной D<sub>212</sub> FtsZ *E. coli*. Несмотря на замену, FtsZ-подобный белок способен принимать участие в образовании гетерополимеров с исходными мономерами. Подобная замена аминокислоты имеет место в  $\beta$ -тубулине эукариот по сравнению с  $\alpha$ -тубулином. У анаэробного ветвящегося фототрофа *Chloroflexus aurantiacus* помимо полноразмерной копии гена *ftsZ* обнаружена *ftsZ*-подобная последовательность, потерявшая треть гена с N-конца. При этом в структуре белка *C. aurantiacus*, как и у белков архей, можно четко выделить характерный тубулиновый мотив (Vaughan et al., 2004). Два FtsZ-подобных белка *Methanopyrus kandleri*, помимо того что обладают минимальным сходством с остальными белками FtsZ, еще и значительно короче всех известных гомологов FtsZ.

Все FtsZ-подобные белки, известные сегодня, утратили способность связывать и гидролизовать нуклеотиды. Некоторые FtsZ-подобные белки, по-видимому, являются формами FtsZ, претерпевшими в процессе эволюции значительные изменения в первичной структуре молекул, и вследствие этого могут выполнять в клетке другие функции, не связанные с клеточным делением. Одной из предполагаемых функций FtsZ-подобных белков в клетке может быть маркировка сайта деления. В этом случае сжатие осуществляют либо функционально активные гомологи FtsZ, либо существует иной способ передачи силы сжатия на мембрану бактериальной клетки, в основе которого лежит не FtsZ. Например, у некоторых представителей Mollicutes в результате редукционной эволюции, а также наличия в клетках микоплазм уникальных внутренних цитоскелетных структур могли развиваться механизмы клеточного деления, которые либо в меньшей степени зависят от FtsZ, либо вообще обходятся без участия этого белка.

## Деление бактерий без участия белка FtsZ

При полном прочтении геномов десяти видов бактерий, относящихся к типу Chlamydiae, гены, гомологичные *ftsZ*, обнаружить не удалось. Эти бактерии являются облигатными паразитами эпителиальных клеток человека и млекопитающих. Существует вероятность того, что хламидии могут использовать для своего цитокинеза аппарат образования везикул хозяйской клетки, в том числе динамин в качестве ключевого белка деления (Boleti et al., 1999; Brown, Rockey, 2000).

Микроорганизм *Prostheco bacter de joneii*, в геноме которого *ftsZ* отсутствует, таксономически относят к слабоизученному типу Verrucomicrobia. Большинство представителей этого типа являются эктосимбионтами инфузорий. В клетке *P. de joneii* обнаружены тубулярные структуры, похожие на микротрубочки эукариот. Было показано, что белки, входящие в состав таких структур, взаимодействуют с антителами к тубулину инфузорий (Jenkins et al., 2002). *P. de joneii* — свободноживущая бактерия, содержащая два гена (*btuba* и *btubb*), продукты которых по аминокислотной последовательности ближе к эукариотным тубулинам, чем к FtsZ прокариот. Уровень сходства аминокислотных последовательностей бактериальных тубулинов VtubA и VtubB с эукариотными  $\alpha$ - и  $\beta$ -тубулинами составляет 31—35 и 34—37 % соответственно. С представителями других семейств эукариотных тубулинов сходство первичных структур этих белковых молекул значительно меньше, а с прокариотными FtsZ у белков VtubA и VtubB только 8—11 % идентичных аминокислотных остатков (Jenkins et al., 2002).

Первичные структуры бактериальных тубулинов *P. de joneii* заметно отличаются от аминокислотных последовательностей эукариотных тубулинов. Ничего не известно и по поводу функциональной роли тубулинов *P. de joneii*, но недавно было показано, что они могут образовывать протофиламенты и способны связывать и гидролизовать нуклеотиды (Sontag et al., 2005). Авторы предполагают, что гены, кодирующие эти белки, были приобретены предковой формой *P. de joneii* путем горизонтального переноса. В пользу этой точки зрения говорит тот факт, что другие виды микроорганизмов типа Verrucomicrobia не имеют генов тубулиноподобных белков.

До сих пор неизвестно, как делятся микоплазмы *U. parvum* и *M. mobile*, относящиеся к бактериям, а также археи типа Crenarchaeota. При полном прочтении геномов у этих микроорганизмов не было обнаружено никаких генов, которые могли бы кодировать белки, гомологичные тубулинам эукариот, либо бактериальным тубулинам, либо белкам FtsZ, либо эукариотным динаминам.

## Формирование и регуляция сборки Z-кольца

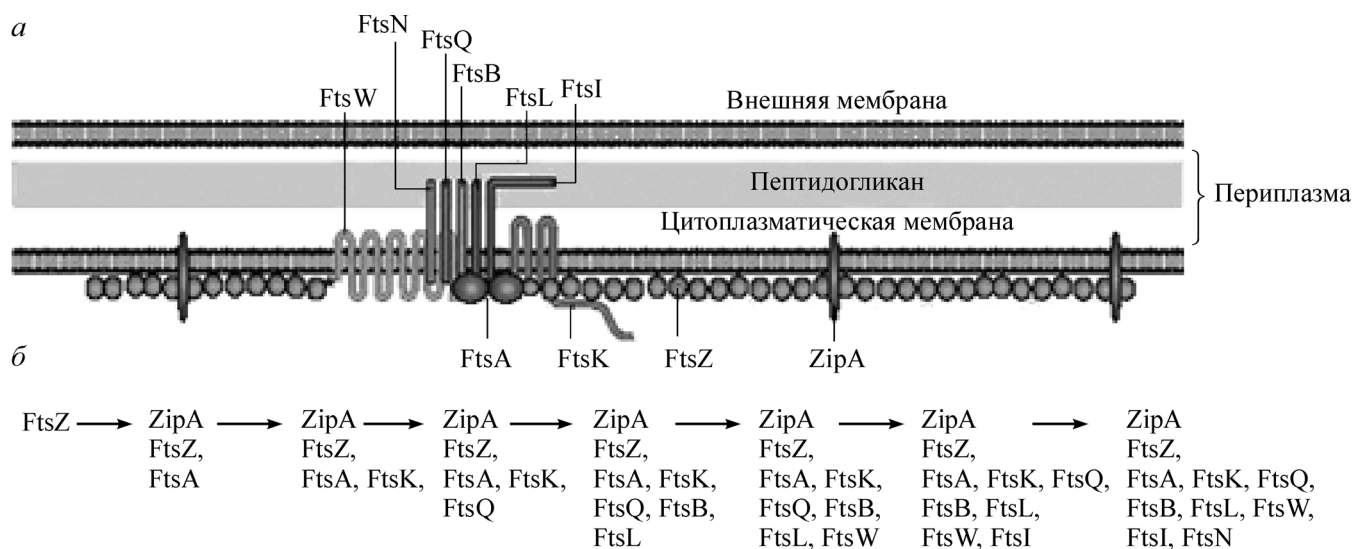
Очищенный белок FtsZ, так же как и тубулины, обладает способностью к связыванию и гидролизу ГТФ. В результате связывания ГТФ происходит образование протофиламентов, представляющих собой линейные полимеры FtsZ, где молекулы ключевого белка деления располагаются по принципу «голова к хвосту». Кроме линейных полимеров FtsZ *in vitro* образуется некоторое количество мини-колец (Erickson, Stoffler, 1996). Известно, что  $\alpha/\beta$ -тубулин кроме самих протофиламентов и мини-колец способен образовывать микротрубочки, состо-

ящие из 13 протофиламентов. В отличие от тубулиновых протофиламенты FtsZ не складываются в трубочки, но способны формировать листы, соединяясь друг с другом боковыми поверхностями (Löwe, Amos, 1999).

При ГТФ-зависимой сборке протофиламентов FtsZ *in vitro* между двумя ассоциировавшими мономерами формируется активный сайт гидролиза ГТФ — наподобие такового в тубулиновых микротрубочках (Scheffers et al., 2002). Однако циклы сборки—разборки протофиламентов, состоящих из димеров FtsZ, и протофиламентов, состоящих из гетеродимеров  $\alpha/\beta$ -тубулина, существенно различаются. Условием разборки протофиламентов FtsZ является гидролиз связанного ГТФ. Было показано, что при истощении пула свободного ГТФ и гидролизе связанного ГТФ протофиламенты FtsZ распадаются. В цитоплазме клетки, которая богата ГТФ, протофиламенты FtsZ устойчивы, деполимеризации не происходит (Romberg, Levin, 2003). В отличие от протофиламентов FtsZ микротрубочки эукариот состоят из субъединиц тубулина, связанных с ГДФ, и лишь концевые субъединицы (кэп) несут ГТФ. Гидролиз концевого ГТФ приводит к быстрой деполимеризации микротрубочек (Desai, Mitchison, 1997). В процессе полимеризации FtsZ сборка протофиламентов является кооперативной, т. е. аффинность субъединиц по отношению друг к другу возрастает при увеличении концентрации белковых молекул (Romberg et al., 2001; Chen et al., 2005). В начале процесса белок FtsZ образует димеры, которые, связывая ГТФ, собираются в протофиламенты. В эксперименте замена ГТФ на ГДФ также приводила к полимеризации FtsZ, однако в этом случае наблюдали образование изогнутых протофиламентов (Lu et al., 2000). По достижении определенной длины концы протофиламента способны вступать в контакт друг с другом. Образующиеся при этом протофиламентные кольца диаметром в несколько сотен нанометров были выявлены при помощи электронной микроскопии (Gonzalez et al., 2005).

В клетках штаммов дикого типа *E. coli* и *B. subtilis* недавно были обнаружены длинные спиральные протофиламенты FtsZ, названные Z-спиралями (Ben-Yehuda, Losick, 2002; Thanedar, Margolin, 2004). В вегетативных клетках *B. subtilis*, как и в клетках *E. coli*, Z-спирали выявлены по всей поверхности клетки, они располагаются и над нуклеоидом. Предполагается, что Z-кольцо формируется в результате сборки этих спиралей в пучок посередине клетки (Michie et al., 2006). Аналогичные Z-спирали были выявлены и на поверхности клеток *Mycobacterium tuberculosis*, в условиях когда септация была подавлена, и только на делящихся клетках эти спирали собирались в Z-кольцо (Chauhan et al., 2006).

После сборки, но перед тем как начинается процесс сжатия, Z-кольцо представляется стабильным. Однако было показано, что *in vivo* Z-кольцо высокодинамично на протяжении своего существования: свободные субъединицы FtsZ быстро обмениваются с кольцом (со временем полужизни 8—9 с). Такое время полужизни субъединиц установлено при изучении динамики сборки Z-кольца у *B. subtilis* и *E. coli*. В состав кольца входит только около 30 % суммарного FtsZ клетки. Z-кольцо представляет собой пучок или связку протофиламентов, которые находятся в состоянии постоянного обмена с пулом мономеров и олигомеров FtsZ, образующихся в цитоплазме. При этом высокий уровень оборота мономеров не связан с функциональной активностью кольца (Anderson et al., 2004).



Аппарат деления бактериальной клетки (дивисома) на примере *Escherichia coli*.

*а* — схема дивисомы — срез через клеточную мембрану поперек кольца сжатия, примерное взаиморасположение основных белков; *б* — порядок сборки дивисомы. FtsZ — ключевой белок деления, образующий протофиламенты. Пучок латерально связанных протофиламентов составляет основу Z-кольца. Белок ZipA требуется для закрепления FtsZ на мембране. FtsA — АТФ-связывающий белок, способный к образованию димеров; он участвует в стабилизации Z-кольца и взаимодействует с FtsI. FtsK — белок большого размера, на его N-конце расположены четыре трансмембранных домена, С-концевой домен обеспечивает АТФ-зависимую транслокацию белка вдоль хромосомы, большой цитоплазматический домен участвует в сегрегации хромосомы. Белки FtsQ, FtsN, FtsL и FtsI состоят из двух доменов — трансмембранного и периплазматического. FtsB входит в состав дивисомы в комплексе с трансмембранными белками FtsN, FtsL и FtsQ. FtsL — трансмембранный белок малого размера, образует димеры. Молекула белка FtsW содержит 10 трансмембранных участков; его предполагаемая функция — транслокация предшественников пептидогликанового синтеза, связанных с липидами. FtsI (PBP3) — пенициллинсвязывающий белок, необходимый для синтеза материала клеточной стенки на вновь образующихся полюсах. Молекула FtsN содержит N-концевой трансмембранный сегмент, направляющий транслокацию большого С-концевого домена на периплазматическую сторону мембраны; вероятно, он участвует в гидролизе клеточной стенки при инициации цитокinesis (по: Margolin, 2005, с модификациями).

Общее количество молекул FtsZ в клетке значительно превышает концентрацию, необходимую для формирования Z-кольца. Это указывает на существование ингибиторов, взаимодействующих с белком и препятствующих полимеризации FtsZ и сборке аппарата деления в произвольной области. Один из возможных способов пространственной регуляции формирования органеллы деления связан с состоянием нуклеоида. В бактериальной клетке есть только три области, где ДНК либо отсутствует совсем, либо присутствует в малых концентрациях. Одна из таких областей образуется к началу цитокinesis между сегрегированными хромосомами посередине клетки, другие две лежат на полюсах клетки. Предполагается, что область возможной сборки Z-кольца топологически ограничена.

Недавно были выявлены белки, обладающие множественными сайтами связывания с хромосомной ДНК, — SlmA (*E. coli*) и Noc (*B. subtilis*), которым приписывается функция таких топологических ограничителей (Wu, Errington, 2004; Bernardt, de Boer, 2005). Эти белки, вероятно, не препятствуют полимеризации FtsZ, по крайней мере у *B. subtilis*. Показано, что белок FtsZ *B. subtilis* способен полимеризовываться и образовывать протофиламенты, опоясывающие всю бактериальную клетку по спирали. Но при этом формирование Z-кольца во время деления происходит строго посередине клетки, между двумя разошедшимися хромосомами. Хотя механизм «нуклеоидной преграды» до сих пор неясен, предполагается, что белки SlmA и Noc предотвращают реорганизацию длинных спиральных протофиламентов FtsZ в кольцевую структуру над нуклеоидом (Michie et al., 2006). Поэтому вероятность сборки Z-кольца посередине клетки, где концентрация ДНК оказывается наименьшей, после сегрегации хромосом увеличивается.

На полюсах клетки концентрация ДНК тоже понижена. Поэтому полюса рассматриваются как потенциальные сайты будущих делений. У *E. coli* имеется специальная система, блокирующая образование дивисомы на полюсах. Эта система ингибиторов включает в себя белки MinC, MinD и MinE. Обозначение *min* для соответствующих генов было введено потому, что мутанты по данной системе дают начало мини-клеткам, при этом на клеточных полюсах происходит нечто подобное почкованию (de Boer et al., 1992). Схема возможного действия этой системы подробно описана в обзорах (Кукекова, Борхсениус, 2000; Errington et al., 2003).

Область с пониженной концентрацией ДНК посередине клетки образуется только в конце цикла репликации ДНК, поэтому состояние нуклеоида может служить не только пространственным, но и временным сигналом для деления. Кроме того, образование дивисомы происходит строго после сегрегации нуклеоида, когда точки начала репликации ДНК оказываются расположенными в районе полюсов клетки (Sun et al., 1998). In vitro показано, что белок FtsZ *E. coli* взаимодействует с N-концевым участком белка сегрегации MukB, содержащим нуклеотидсвязывающий домен, в присутствии ГТФ. N-концевая область молекулы MukB напоминает по структуре динамин, тогда как роль С-конца не выяснена. Белок MukB образует димеры и взаимодействует с ДНК (Lockhart, Kendrick-Jones, 1998).

Известно еще несколько белков, влияющих на процессы полимеризации — деполимеризации FtsZ. Среди них — белок SOS-ответа SulA, взаимодействующий с FtsZ—ГТФ. Он блокирует образование кольца сжатия в области борозды деления, до тех пор пока не будут осуществлены репарация ДНК, дупликация хромосомы и

нормальная сегрегация нуклеоида. Белок ZipA, идентифицированный у многих микроорганизмов, включая *E. coli*, обеспечивает стабилизацию FtsZ-филаментов, сшивая их между собой. Белок-шаперон ClpX *B. subtilis* ингибирует формирование Z-кольца. Названные белки, а также другие белки-регуляторы сборки Z-кольца представлены в недавно опубликованном обзоре (Margolin, 2005). Недавно был идентифицирован еще один белок, взаимодействующий с FtsZ *B. subtilis*, — SepF. Структура этого белка оказалась консервативной для грамположительных бактерий, а мутации по соответствующему гену *sepF* приводили к формированию дефектных Z-колец (Hamoen et al., 2006).

### Дивисома *E. coli*

С Z-кольцом у *E. coli* оказываются так или иначе связанными не менее десятка белков, которые участвуют в цитокинезе (см. рисунок). Их вовлечение в процесс происходит последовательно, начиная с ZipA, который требуется для дальнейшей ассоциации всех остальных белков деления. Белки ZipA и FtsA нужны для закоривания FtsZ на мембране, причем основная роль ГТФ-связывающего белка FtsA, вероятно, состоит в стабилизации Z-кольца. У *E. coli* FtsA способен образовывать димеры, сшивая протофиламенты FtsZ между собой. В отсутствие этого белка Z-кольцо не обладает способностью к сжатию (Ma, Margolin, 1999; Feucht et al., 2001). Недавно и на *B. subtilis* было показано, что FtsA нужен для сборки Z-кольца, причем мутация по гену *ftsA* приводила к образованию морфологически дефектной структуры (Jensen et al., 2005).

Белки ZipA и FtsA могут взаимодействовать с одной и той же областью молекулы FtsZ. При помощи своей N-концевой последовательности ZipA закоривается на мембране. С-концевой участок ZipA взаимодействует с С-концевым консервативным доменом FtsZ, обеспечивая жесткое закрепление Z-кольца на мембране и передачу ей в процессе деления клетки силы сжатия (Ma, Margolin, 1999).

Несмотря на интенсивные исследования компонентов цитокинетического аппарата, биохимические функции хорошо изучены только для двух белков. Первый из них — FtsZ, второй — FtsI, называемый также РВРЗ (penicillin-binding protein) из-за его способности специфически связывать пенициллин. FtsI необходим для синтеза материала клеточной стенки на вновь образующихся полюсах у бактерий с пептидогликановой оболочкой. FtsI обладает трансгликозилазной и транспептидазной активностью. У грамотрицательных бактерий в процессе деления клетки этот белок действует в составе мультипротеинового пептидогликансинтезирующего комплекса (Holtje, 1998).

Остальные белки дивисомы, указанные на рисунке, также вовлечены в «мозаику» белок-белковых взаимодействий. Они, вероятно, обеспечивают координацию процессов синтеза компонентов септы, инвагинации клеточной стенки и цитоплазматической мембраны.

### Сжатие Z-кольца

При том что необходимость FtsZ для процесса цитокинеза установлена, неясно, служит Z-кольцо непосредственно для активного механического сжатия мембраны, или роль его более пассивна (например, состоит в «привлечении» ферментов, синтезирующих компоненты кле-

точной стенки). Не исключено, что Z-кольцо играет обе эти роли. Недавние данные указывают на то, что только треть суммарного FtsZ клетки входит в состав протофиламентов кольца. Другие две трети молекул FtsZ, находящиеся вне кольца также частично в форме протофиламентов, распределены по клетке не случайным образом, но быстро и волнообразно перемещаются от полюса к полюсу, огибая клетку по спиральному маршруту. Предполагается, что помимо установленной ранее роли в цитокинезе протофиламенты FtsZ участвуют в становлении и поддержании формы бактериальной клетки (Thanedar, Margolin, 2004). У *E. coli* синхронная инактивация FtsZ и пенициллинсвязывающего белка карбоксипептидазы РВР5 приводит к ветвлению клеток (Varma, Young, 2004).

Предложено несколько моделей сжатия Z-кольца. Две из них подробно описаны в обзоре (Bramhill, 1997). Первая модель основывалась на скольжении протофиламентов FtsZ относительно друг друга с помощью некоего моторного белка наподобие миозина. Она в последние годы не обсуждается. Вторая модель, которая представляется наиболее обоснованной, предполагает постепенную деполимеризацию Z-кольца, которое жестко закорено на мембране при помощи других, вспомогательных, белков, что приводит к его сжатию и передаче механической силы на мембрану. Возможные детали этой модели сжатия обсуждаются и другими авторами в связи с новыми наблюдениями (Thanedar, Margolin, 2004). В регуляции процесса сокращения Z-кольца *B. subtilis* участвуют еще по крайней мере два белка — FtsL и EzrA (Kawai, Ogasawara, 2006). Сокращение Z-кольца сопровождается потерей димеров FtsZ, отдельных протофиламентов и их частей. В процессе деления клетки от сужающегося кольца отделяются индивидуальные протофиламенты FtsZ, имеющие изогнутую, иногда спиралевидную форму. Эти структуры остаются в дочерних клетках на цитоплазматической мембране и после завершения процесса, когда Z-кольца больше нет.

Согласно третьей модели, сжатие осуществляется благодаря изменению кривизны пучка протофиламентов FtsZ вследствие конформационных переходов, которые происходят при гидролизе ГТФ до ГДФ либо при высвобождении неорганического фосфата (Lu et al., 2000).

Обсуждается и альтернативная возможность пассивного сжатия Z-кольца в процессе инвагинации стенки септы, которая обеспечивается транспептидазой FtsI, связанной с FtsZ и другими белками, участвующими в образовании септы (Margolin, 2005). В этом случае FtsZ следует рассматривать в качестве не ключевого белка деления, а лишь маркерного белка, определяющего борозду деления клетки и «вовлекающего» остальные белки деления в процесс цитокинеза. Однако наличие белка FtsZ у большинства микоплазм, организмов, у которых клеточная стенка отсутствует и не найдено многих других белков деления, может служить аргументом в пользу представления о первичной, активной роли FtsZ в делении бактерий.

### Заключение

Деление бактериальной клетки начинается с образования так называемой дивисомы, основу которой составляет кольцо сжатия, или Z-кольцо, опоясывающее клетку примерно посередине. Кольцо представляет со-

бой пучок латерально связанных протофиламентов, образующихся в результате полимеризации белка FtsZ. Оно жестко связано с мембраной при участии FtsA, ZipA, FtsW и многих других «вспомогательных» белков деления, входящих в состав дивисомы. Белки дивисомы и их приблизительное взаиморасположение представлены на рисунке. Полный состав макромолекул, из которых формируется Z-кольцо, пока неизвестен.

Сборка Z-кольца начинается только после расхождения дочерних нуклеоидов. В эволюционном плане фибриллы Z-кольца считают предшественниками микротрубочек эукариот. Сжатие кольца сопровождается постепенной деполимеризацией протофиламентов и приводит к разделению двух дочерних клеток. По окончании деления Z-кольцо как морфологическое образование исчезает. До начала процесса сжатия Z-кольцо представляется стабильным. Однако только треть суммарного FtsZ клетки входит в состав протофиламентов кольца, которые находятся в состоянии постоянного обмена с пулом мономеров и олигомеров FtsZ, образующихся в цитоплазме. Другие две трети молекул FtsZ, находящиеся вне кольца также частично в форме протофиламентов, распределены по клетке не случайным образом, но быстро и волнообразно перемещаются от полюса к полюсу, огибая клетку по спиральному маршруту. Предполагается, что помимо установленной ранее роли в цитокinesis, протофиламенты FtsZ участвуют в становлении и поддержании формы бактериальной клетки.

Подобно тубулинам эукариот, белки FtsZ большинства прокариот весьма сходны между собой. По первичной структуре семейство прокариотных FtsZ значительно отличается от эукариотных тубулинов, за исключением области сайта связывания ГТФ, по которой они в высокой степени гомологичны. По данным рентгеноструктурного анализа, имеется значительное сходство третичных структур мономеров FtsZ и мономеров  $\alpha/\beta$ -тубулина, несмотря на сравнительно слабую гомологию первичных последовательностей. Биохимические свойства FtsZ тоже напоминают тубулин, включая способность полимеризоваться с образованием протофиламентов, связывать и гидролизовать ГТФ. Однако в отличие от тубулинов белки FtsZ не образуют микротрубочек.

К настоящему времени прочтено более 220 генов, кодирующих гомологи FtsZ. Кроме того, в геномах прокариотных и эукариотных организмов выявлено еще 10 рамок, предполагаемые продукты которых были обозначены как FtsZ-подобные белки. Многие из этих белков должны быть близки основному семейству FtsZ по первичной структуре, но не способны гидролизовать ГТФ, так как несут мутации, связанные с заменами аминокислотных остатков в областях, которые важны для проявления этой функции. В процессе эволюции такие «испорченные» копии могли приобрести другие функции.

У ряда прокариотных организмов, геном которых к настоящему времени полностью секвенирован, вообще не обнаружено генов белков деления — ни FtsZ-, ни динамино-, ни тубулиноподобных, ни подобных специфическим белкам деления пластид или митохондрий. Среди таких организмов 2 вида микоплазм (*Ureaplasma parvum* и *Mycoplasma mobile*, тип Firmicutes), 10 видов хламидий (тип Chlamydiae) и 5 видов архей (тип Crenarchaeota). Можно было бы предположить, что в процессе эволюции у этих микроорганизмов появились какие-то особенные механизмы деления, природу которых пока не удается объяснить. Но нам представляется, что в на-

званных случаях могут существовать функциональные гомологи, белки, сильно отличающиеся от FtsZ большинства прокариот по первичной структуре.

Функция белковой молекулы в значительной мере определяется ее пространственной структурой. Поэтому для выяснения функции белка, кодируемого novoпрочтенной открытой рамкой считывания, важно сравнение не только первичных аминокислотных последовательностей, но главным образом анализ возможных вторичных (третичных) структур. Новый метод анализа полипептидных цепей на основе дублетного кода (Шестопалов, 1900; Shestopalov, 2003) при компьютерном выравнивании аминокислотных последовательностей может оказаться полезным для выявления сходства участков вторичной структуры возможных функциональных гомологов.

### Список литературы

- Борхсениус С. Н., Чернова О. А., Чернов В. М., Вонский М. С. 2002. Микоплазмы. СПб., Наука. 319 с.
- Кужекова А. В., Борхсениус С. Н. 2000. Гены и белки деления бактериальных клеток. Цитология. 42 (6) : 519—529.
- Момыналиев К. Т., Смирнова О. В., Лазарев В. Н., Аюпьян Т. А., Чельшева В. В., Говорун В. М., Айала Х. А., Симанкова А. Н., Борхсениус С. Н. 2003. Клонирование и экспрессия гена, кодирующего белок деления микоплазмы (*ftsZ*, *Mycoplasma hominis*). Генетика. 39 (3) : 318—325.
- Шестопалов Б. В. 1990. Предсказание вторичной структуры белка по методу дублетного кода. Молекуляр. биол. 24 (4) : 1117—1125.
- Anderson D. E., Gueiros-Filho F. J., Erickson H. P. 2004. Assembly dynamics of FtsZ rings in *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli* and effects of FtsZ-regulating proteins. J. Bacteriol. 186 : 5775—5781.
- Ben-Yehuda S., Losick R. 2002. Asymmetric cell division in *B. subtilis* involves a spiral-like intermediate of the cytokinetic protein FtsZ. Cell. 109 : 257—266.
- Bernardt T. G., de Boer P. A. J. 2005. SlmA, a nucleoid associated, FtsZ-binding protein required for blocking septal ring assembly over chromosomes in *E. coli*. Mol. Cell. 18 : 555—564.
- Bi E., Lutkenhaus J. 1991. FtsZ ring structure associated with division in *Escherichia coli*. Nature. 354 : 161—164.
- Boer P. A. J., de, Crossley R., Rothfield L. 1992. The essential bacterial cell-division protein FtsZ is a GTPase. Nature. 359 : 254—256.
- Boleti H., Benmerah A., Ojcius D. M., Cerf-Bensussan N., Dautry-Varsat A. 1999. Chlamydia infection of epithelial cells expressing dynamin and Eps15 mutants: clathrin-independent entry into cells and dynamin-dependent productive growth. J. Cell Sci. 112 : 1487—1496.
- Bramhill D. 1997. Bacterial cell division. Annu. Rev. Cell Develop. Biol. 13 : 395—424.
- Brown W. J., Rockey D. D. 2000. Identification of an antigen localized to an apparent septum within dividing chlamydiae. Infect. Immun. 68 : 708—715.
- Chauhan A., Madiraju M. V., Fol M., Lofton H., Maloney E., Reynolds R., Rajagopalan M. 2006. Mycobacterium tuberculosis cells growing in macrophages are filamentous and deficient in FtsZ rings. J. Bacteriol. 188 : 1856—1865.
- Chen Y., Bjornson K., Redick S. D., Erickson H. P. 2005. A rapid fluorescence assay for FtsZ assembly indicates cooperative assembly with a dimer nucleus. Biophys. J. 88 : 505—514.
- Desai A., Mitchison T. J. 1997. Microtubule polymerization dynamics. Annu. Rev. Cell Develop. Biol. 13 : 83—117.
- Erickson H. P. 1995. FtsZ, a prokaryotic homolog of tubulin? Cell. 80 : 367—370.
- Erickson H. P. 1998. Atomic structures of tubulin and FtsZ. Trends Cell Biol. 8 : 133—137.

- Erickson H. P. 2000. Dynamin and FtsZ: missing links in mitochondrial and bacterial division. *J. Cell Biol.* 148 : 1103—1105.
- Erickson H. P., Stoffler D. 1996. Protofilaments and rings, two conformations of the tubulin family conserved from bacterial FtsZ to  $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$  tubulin. *J. Cell Biol.* 135 : 5—8.
- Errington J., Daniel R. A., Scheffers D.-J. 2003. Cytokinesis in bacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 67 : 52—65.
- Feucht A., Lucet I., Yudkin M. D., Errington J. 2001. Cytological and biochemical characterization of the FtsA cell division protein of *Bacillus subtilis*. *Mol. Microbiol.* 40 : 115—125.
- Gil R., Silva F. J., Peretó J., Moya A. 2004. Determination of the core of a minimal bacterial gene set. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 68 : 518—537.
- Gonzalez J. M., Velez M., Jimenez M., Alfonso G., Schuck P., Mingorance J., Vicente M., Minton A. P., Rivas G. 2005. Cooperative behavior of *Escherichia coli* cell-division protein FtsZ assembly involves the preferential cyclization of long single-stranded fibrils. *PNAS.* 102 : 1895—1900.
- Hamoen L. W., Meile J. C., de Jong W., Noirot P., Errington J. 2006. SepF, a novel FtsZ-interacting protein required for a late step in cell division. *Mol. Microbiol.* 59 : 989—999.
- Hirota Y., Ryter A., Jacob F. 1968. Thermosensitive mutants of *E. coli* affected in the process of DNA synthesis and cell division. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 33 : 677—694.
- Holtje J. V. 1998. Growth of the stress-bearing and shape-maintaining murein sacculus of *Escherichia coli*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 62 : 181—203.
- Jenkins C., Samudrala R., Anderson L., Hedlund B. P., Petrovi G., Michailova N., Pintel N., Overbeek R., Rosati G., Staley J. T. 2002. Genes for the cytoskeletal protein tubulin in the bacterial genus *Prostheco bacter*. *PNAS.* 99 : 17 049—17 054.
- Jensen S. O., Thompson L. S., Harry E. J. 2005. Cell division in *Bacillus subtilis*: FtsZ and FtsA association is Z-ring independent, and FtsA is required for efficient midcell Z-ring assembly. *J. Bacteriol.* 187 : 6536—6544.
- Kawai Y., Ogasawara N. 2006. *Bacillus subtilis* EzrA and FtsL synergistically regulate FtsZ ring dynamics during cell division. *Microbiology.* 152 : 1129—1141.
- Lockhart A., Kendrick-Jones J. 1998. Interaction of the N-terminal domain of MukB with the bacterial tubulin homologue FtsZ. *FEBS Lett.* 430 : 278—282.
- Löwe J., Amos L. A. 1998. Crystal structure of the bacterial cell division protein FtsZ. *Nature.* 391 : 203—206.
- Löwe J., Amos L. A. 1999. Tubulin-like protofilaments in  $\text{Ca}^{2+}$ -induced FtsZ sheets. *EMBO J.* 18 : 2364—2371.
- Lu C., Reedy M., Erickson H. P. 2000. Straight and curved conformations of FtsZ are regulated by GTP hydrolysis. *J. Bacteriol.* 182 : 164—170.
- Lutkenhaus J. F., Wolf-Watz H., Donachie W. D. 1980. Organization of genes in the *ftsZ-envA* region of the *Escherichia coli* genetic map and identification of a new *fts* locus (*ftsZ*). *J. Bacteriol.* 142 : 615—620.
- Ma X., Margolin W. 1999. Genetic and functional analyses of the conserved C-terminal core domain of *Escherichia coli* FtsZ. *J. Bacteriol.* 181 : 7531—7544.
- Margolin W. 2005. FtsZ and the division of prokaryotic cells and organelles. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 6 : 862—871.
- Michie K. A., Monahan L. G., Beech P. L., Harry E. J. 2006. Trapping of a spiral-like intermediate of the bacterial cytokinetic protein FtsZ. *J. Bacteriol.* 188 : 1680—1690.
- Momynaliev K. T., Smirnova O. V., Lazarev V. N., Akopian T. A., Chelysheva V. V., Ayala J. A., Simankova A. N., Borchsenius S. N., Govorun V. M. 2002. Characterization of the *Mycoplasma hominis ftsZ* gene and its sequence variability in *Mycoplasma* clinical isolates. *BBRC.* 293 : 155—162.
- Nanninga N. 2001. Cytokinesis in prokaryotes and eukaryotes: common principles and different solutions. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 65 : 319—333.
- Okinaka R. T., Cloud K., Hampton O., Hoffmaster A. R., Hill K. K., Keim P., Koehler T. M., Lamke G., Kumano S., Mahillon J., Manter D., Martinez Y., Ricke D., Svensson R., Jackson P. J. 1999. Sequence and organization of pXO1, the large *Bacillus anthracis* plasmid harboring the anthrax toxin genes. *J. Bacteriol.* 181 : 6509—6515.
- Oliva M. A., Cordell S. C., Löwe J., Amos L. 2004. Structural insights into FtsZ protofilament formation. *Nature Struct. Mol. Biol.* 11 : 1243—1250.
- RayChaudhuri D., Park J. T. 1994. A point mutation converts *Escherichia coli* FtsZ septation GTPase to an ATPase. *J. Biol. Chem.* 269 : 22 941—22 944.
- Romberg L., Levin P. A. 2003. Assembly dynamics of the bacterial cell division protein FtsZ: poised at the edge of stability. *Annu. Rev. Microbiol.* 57 : 125—154.
- Romberg L., Simon M., Erickson H. P. 2001. Polymerization of FtsZ, a bacterial homolog of tubulin: is assembly cooperative? *J. Biol. Chem.* 276 : 11 743—11 753.
- Scheffers D. J., de Vit J. G., den Blaauwen T., Driessen A. J. 2002. GTP hydrolysis of cell division protein FtsZ: evidence that the active site is formed by the association of monomers. *Biochemistry.* 41 : 521—529.
- Shestopalov B. V. 2003. Amino acid code of protein secondary structure. *Цитология.* 45 (7) : 702—706.
- Sontag C. A., Staley J. T., Erickson H. P. 2005. *In vitro* assembly and GTP hydrolysis by bacterial tubulins BtubA and BtubB. *J. Cell Biol.* 169 : 233—238.
- Sun Q., Yu X.-C., Margolin W. 1998. Assembly of the FtsZ ring at the central division site in the absence of the chromosome. *Mol. Microbiol.* 29 : 491—503.
- Thanedar S., Margolin W. 2004. FtsZ exhibits rapid movement and oscillation waves in helix-like patterns in *Escherichia coli*. *Curr. Biol.* 14 : 1167—1173.
- Tinsley E., Khan S. A. 2006. A novel FtsZ-like protein is involved in replication of the anthrax toxin-encoding pXO1 plasmid in *Bacillus anthracis*. *J. Bacteriol.* 188 : 2829—2835.
- Varma A., Young K. D. 2004. FtsZ collaborates with penicillin-binding proteins to generate bacterial cell shape in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 186 : 6768—6774.
- Vaughan S., Wickstead B., Gull K., Addinall S. G. 2004. Molecular evolution of FtsZ protein sequences encoded within the genomes of Archaea, Bacteria and Eukaryota. *J. Mol. Evol.* 58 : 19—39.
- Vicente M., Errington J. 1996. Structure, function and control in microbial division. *Mol. Microbiol.* 10 : 575—584.
- Wu L. J., Errington J. 2004. Coordination of cell division and chromosome segregation by a nucleoid occlusion protein in *Bacillus subtilis*. *Cell.* 117 : 915—925.



## FtsZ AND THE DIVISION OF BACTERIAL CELL

I. E. Vishnyakov, S. N. Borchsenius

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg; e-mail: borch@mail.cytspb.rssi.ru

In this review we have tried to describe proteins and supermolecular structures which take part in the division of bacterial cell. The principal cell division protein of the most of prokaryotes is FtsZ, a homologue of eukaryotic tubulin. FtsZ just as tubulin is capable to bind and hydrolyze GTP. The division of bacterial cell begins with forming of so called divisome. The basis of such divisome is a contractile ring (Z ring); the ring encircles the cell about midcell. Z ring consists of a bundle of laterally bound protofilaments, which have been formed as a result of FtsZ polymerization. Z ring is rigidly bounded to cytozolic side of inner membrane with participation of FtsA, ZipA, FtsW and many other cell division proteins of divisome. The ring directs the process of cytokinesis transmitting power of constriction to membrane. Primary structures of members of the family of prokaryotic FtsZs differ from eukaryotic tubulines significantly except the region, where the site of GTP binding is placed. There is high degree of homology between structures of these proteins in the region. FtsZ is one of the most conservative proteins in prokaryotes, but *ftsZ* genes have not been found in completely sequenced genomes of several species of microorganisms. There are 2 species of mycoplasmas (*Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma mobile*), *Prostecobacter dejongei*, 10 species of chlamydia and 5 species of archaea among them. So these organisms divide without FtsZ. There are many open reading frames which encode proteins with unknown functions in genomes of *U. parvum* and *M. mobile*. The comparison of primary structures of these hypothetical proteins with structures of cell division proteins did not allow researchers to find similar proteins among them. We suppose that the process of cell division of these organisms should recruit proteins with function similar to FtsZ and having homologous with FtsZ or other cell division proteins spatial structures.

Key words: FtsZ, division of bacterial cells, mycoplasmas.

---