

## 细菌分裂 Z 环定位的调控方式

桑昱, 陶晶, 姚玉峰\*

上海交通大学医学院基础医学院病原生物学教研室, 上海 200025

**摘要:**细菌细胞的分裂调控机制一直是人们研究的热点。在细胞中部形成一个隔膜, 这一看似简单的过程是一个多因子参与调控的过程。Z 环 (FtsZ ring) 是分裂体的支架, Z 环形成的位置不仅是隔膜形成的位置还决定着细胞分裂位点, Z 环在不正确的位置形成会导致细胞不均等分裂。目前研究已经发现了细胞分裂的多种调控包括 Min 系统、类核闭塞、MipZ 蛋白, 通过不同机制可以有效避免 Z 环的组装, 从而阻止了分裂体在不正确的位置形成。就目前研究的 Z 环形成的过程以及影响 Z 环定位的调控机制作一综述。

**关键词:**细菌细胞分裂, Min 系统, 类核闭塞

**中图分类号:** Q933      **文献标识码:** A      **文章编号:** 0001-6209 (2013) 04-0321-07

原核生物特别是大肠埃希菌 (*Escherichia coli*) 由于其细胞结构的简单性, 一直被作为研究细胞分裂的模式生物。大多数细菌以二分裂的方式进行分裂, 这似乎简单的细胞分裂需要在一些重要的环节处有高度的一致性, 包括染色体复制, 染色体分离以及隔膜形成。在细胞分裂之前, 细菌的染色体从单一的染色体复制起点 (*oriC*) 进行双向复制。两个复制叉在环的大约一半处的复制终止点 (*Ter*) 相遇, 新复制的姐妹 *oriC* 会迅速移向细胞的四分之一处或细胞的另一极<sup>[1]</sup>。当在分离的姐妹染色体之间形成双层膜的隔膜时, 细胞分裂就完成了<sup>[2]</sup>。在染色体分离完成之前开始细胞分裂可能导致隔膜损坏染色体。因此, 许多细菌形成一些机制防止隔膜的形成直到染色体的分离完成。大多数原核生物细胞分裂都会形成 Z 环。Z 环由 FtsZ 蛋白在细胞中部围成一圈形成, 是分裂体的骨架。Z 环形成后, 其它分裂蛋白陆续结合到 Z 环上形成分裂体。分裂体是一个蛋白复合体, 承担细胞分裂。分裂体提供细胞

缢缩力以及酶活性来构建隔膜。

在大多数细菌中, 隔膜形成的位置及时间涉及多种调控系统的参与, 例如 Min 系统, 它能阻止在细胞两极形成 Z 环; 类核闭塞系统, 它能避免在未分离的染色体上形成 Z 环。本文将对分裂体定位的调控方式进行一个较为详细的介绍。

### 1 Z 环的聚集和分裂体的形成

#### 1.1 FtsZ 蛋白与 Z 环

FtsZ 是真核生物微管蛋白的同源蛋白, 被认为是分裂体中的第一个蛋白。FtsZ 通过 GTP 依赖的自我组装形成多聚体, 在细胞中间形成一个可收缩的环状结构, 称为 Z 环。在杆状细菌中, FtsZ 的组装是在细胞长轴的中点处, 从而形成了相同大小的子细胞。Z 环在潜在分裂位点形成被认为是细胞分裂的第一步。

在大肠埃希菌中, Z 环的形成需要 ZipA 和

基金项目: 国家自然科学基金 (31070114); 国家“973 项目”——国家重点基础研究发展计划 (2009CB522605)

\* 通信作者。Tel/Fax: +86-21-64671226; E-mail: yfyao@sjtu.edu.cn

作者简介: 桑昱 (1988 -) 男, 山东济宁人, 硕士研究生, 研究方向为细菌分裂机制。E-mail: sshaobo2008@126.com

收稿日期: 2012-12-30; 修回日期: 2013-02-07

FtsA, 因为这两个蛋白不仅可以把 FtsZ 连接到细胞膜上, 还有招募下游分裂蛋白的作用。ZipA 和 FtsA 可以和 FtsZ 羧基端结合, ZipA 通过其跨膜结构域结合到膜上, FtsA 可以通过其羧基端结构域连接到内膜上, 于是 FtsZ 被固定在细胞膜上, 逐渐形成 Z 环。枯草芽孢杆菌中 EzrA 的结构类似于大肠埃希菌中的 ZipA, SepF 和 EzrA 与 FtsZ 羧基端结合<sup>[3]</sup>。ZapA-D 也与 Z 环的形成有关<sup>[4]</sup>, 它们可与 FtsZ 相互作用, 这几个蛋白功能部分重叠, 共同促进 Z 环的形成<sup>[5]</sup>。

## 1.2 分裂体的形成

从 Z 环形成到分裂体形成是有一个时间间隔的。成熟的分裂体包含大于 20 种分裂蛋白。其中的 10 种蛋白 (FtsA、B、I、K、L、Q、W、Z 和 ZipA) 是分裂体的核心蛋白, 在缢缩过程中发挥重要作用。缺少其中任何一个会导致 Z 环功能改变、细胞无法分裂, 并伴随细胞变成细长丝状、拟核弥散整个细胞等现象<sup>[6]</sup>。这些蛋白是如何连接到 Z 环上的并不清楚, 但 FtsA 发挥着重要的招募作用。ZapA-D 可以和 FtsZ 相互作用并整合在 Z 环上。与此同时, FtsZ 的抑制剂 MinC/D 和 SlmA 离开细胞中部<sup>[7]</sup>。当有足够多的 FtsA 单体聚集在 Z 环, 其它 Fts 蛋白被招募到 Z 环<sup>[8]</sup>。

FtsK 是一个 DNA 移位酶, 把分裂体中的 DNA 转移出去, 并指引 DNA 转移的方向<sup>[9]</sup>。FtsK 有四个跨膜结构域, 可在细胞内陷膜的融合过程中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。FtsQ, FtsL 和 FtsB 是连接 Z 环和肽聚糖生物合成元件的纽带。FtsI 和 FtsW 是肽聚糖生物合成元件的组成成分<sup>[11]</sup>。FtsN 是最后一个到达分裂体的重要蛋白, 是完整分裂体形成的标志, 并引发分裂体分裂<sup>[12]</sup>。

## 2 Min 系统

Min 系统由一个真正的抑制子 MinC, 一个膜连接的 ATPase MinD, 以及一个拓扑因子组成, 该系统避免了在细胞极处进行错误的分裂<sup>[13]</sup>。MinD 将 MinC 定位于质膜, 拓扑因子在空间上定向具有抑制性的 MinCD 复合体。在 *E. coli* (MinE) 和枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) (DivIVA) 中, 只有拓扑因子不同。有趣的是, Min 系统也存在于叶绿体中<sup>[14]</sup>。叶绿体含有 MinD 和 MinE, 但尚未发现 MinC 样蛋白。

在许多古菌中发现, 它们具有两种 MinD 分子, 一种具有膜结合域, 另一种不具有<sup>[15]</sup>。

### 2.1 抑制性的 MinCD 复合体

Min 系统中任何成分的缺失都会导致细胞在两极处分离, 产生一个不含染色体的小细胞。体内过表达实验以及纯化的成分进行体外实验都表明, MinC 是分裂抑制子。早先的模型认为 MinC 阻止 FtsZ 的聚合, 目前的实验表明, *E. coli* 中 MinC 阻碍 FtsZ 发挥骨架功能, 它是通过抑制 FtsZ 原纤丝侧向的互作。这一反应可以被 ZapA 抑制, ZapA 是 FtsZ 侧向连接的正调控因子<sup>[16]</sup>。*E. coli* 的体外实验表明, MinC 的羧基端和氨基端结构域是通过两种不同的机理抑制 FtsZ 的组装<sup>[17]</sup>。MinC 的氨基端结构域对于 FtsZ 的聚合很重要, 即使在缺失 MinD 时仍然具有潜在的抑制作用, 羧基端结构域在与 MinD 互作及形成二聚体上有重要作用。MinC 的结构清晰地表明 MinC 是由两个独立的结构域组成的<sup>[18]</sup>。比较 *E. coli* 和 *B. subtilis* 的 MinC, 发现羧基端结构域在革兰阳性和革兰阴性细菌中是保守的, 而氨基端部分似乎很少保守。羧基端这种高度的保守性, 对于与 MinD 互作是很重要的。尽管 MinC 是细胞分裂的抑制子, 但是当缺少 MinD 时, 这种抑制作用会减弱。MinD 可以增强 MinC 大约 25 - 50 倍活性<sup>[19]</sup>。MinC 被 MinD 招募到质膜处。MinD 是一个 ATPase, 属于 ParA/MinD 家族蛋白, 通过羧基端与膜相连<sup>[20]</sup>。膜与 MinCD 复合体的结合可抑制 FtsZ 聚集在膜上。此外, DicB 也可以激活 MinC, DicB 是由某些 *E. coli* 缺陷型原噬菌体编码的。DicB 能够招募 MinC, 使 MinC 直接定位于分隔环而不依赖 MinD<sup>[21]</sup>, 并且不结合到质膜上。因此, MinC 的抑制功能能够被两种不同的蛋白激活。

### 2.2 拓扑决定子, MinE 和 DivIVA

MinE 是由 88 个氨基酸组成的二聚体蛋白。使 Z 环定位在细胞中部, MinCD 复合体的抑制活性必须被限制在细胞两极处。在 *E. coli* 中, 这一限制由 MinE 实现<sup>[22]</sup>。在细胞两极之间, MinCDE 复合体表现出显著的振荡。MinE 与 MinD 相连, 刺激 MinD 的 ATP 水解, 从而驱动振荡。当 ATP 水解, MinD 就从质膜释放进入细胞质。随后, 胞质中的 MinD 重新连接上 ATP, 在另一极重新组装。当存在 MinD、MinE、ATP 以及磷脂膜时, 自我组织的 *E. coli* Min 系统可以在体外重新组建<sup>[23]</sup>。这一自我组织过程可

以通过精确的模型进行分析<sup>[24]</sup>。所有的模型都认为蛋白分布的动力不稳定是振荡产生的前提。

在 *B. subtilis* 中, 拓扑决定子是 Div IV A。Div IV A 与 MinE 在序列上没有相似性。divIVA 突变将导致形成不含染色体的小细胞或者不分裂的长丝状细胞<sup>[25]</sup>。用 GFP 标记 Div IV A 发现, 该蛋白定位于细胞极处, 随后被招募到形成分裂体的地方, 当分裂体分解后 Div IV A 仍存在<sup>[26]</sup>。Div IV A 能够在 *E. coli* 或者酵母细胞等其它生物细胞中找到弯曲的膜区域<sup>[27]</sup>, 因此推测 Div IV A 自身具有结合并积累于细胞膜弯曲部位的能力。

### 2.3 新成分 MinJ

目前, *B. subtilis* Min 系统中鉴定出一个新的成分 MinJ。minJ (*yvjD*) 突变体与敲除 *divIV A* 的表型是一样的, 都形成不含染色体的小细胞和长丝状细胞。GFP 标记的 MinJ 定位于极处和分裂位点<sup>[28]</sup>。MinJ 作为一个衔接蛋白连接拓扑决定子 Div IV A 和抑制复合体 MinCD。MinJ 是一个膜整合蛋白, 在膜

上横跨 6 次。这些实验暗示了 MinJ 将分裂体的膜整合部分与 Min 系统连接起来了。

### 2.4 摆动模型

在 *E. coli* 中, MinD 和 MinE 在两极之间迅速地进行摆动。MinC 伴随着 MinD 摆动, 在极处被 MinE 环驱赶着靠近细胞中部。当 MinE 移动到极处, 就会代替 MinC 和 MinD, 同时 MinC 和 MinD 在另一极重新组装, 并被 MinE 环驱赶到细胞中部附近(图 1)。摆动的根本是 ATP 依赖的 3 个蛋白的互作以及它们与膜的互作<sup>[29]</sup>。当存在 ATP 时 MinD 形成二聚体, 通过 C 端与膜结合; 二聚体化使 MinD 具有足够的亲和性结合到脂双层上<sup>[30]</sup>, MinC 和 MinE 被 MinD 招募, 结合到 MinD 二聚体表面, 并且它们与 MinD 的结合位点有重合。MinC 与 MinD 的结合抑制了 Z 环的形成, 当 MinD 结合在 MinE 上代替了 MinC, 就会激活 MinD 的 ATPase 的活性, 引发 MinD 从膜上释放。

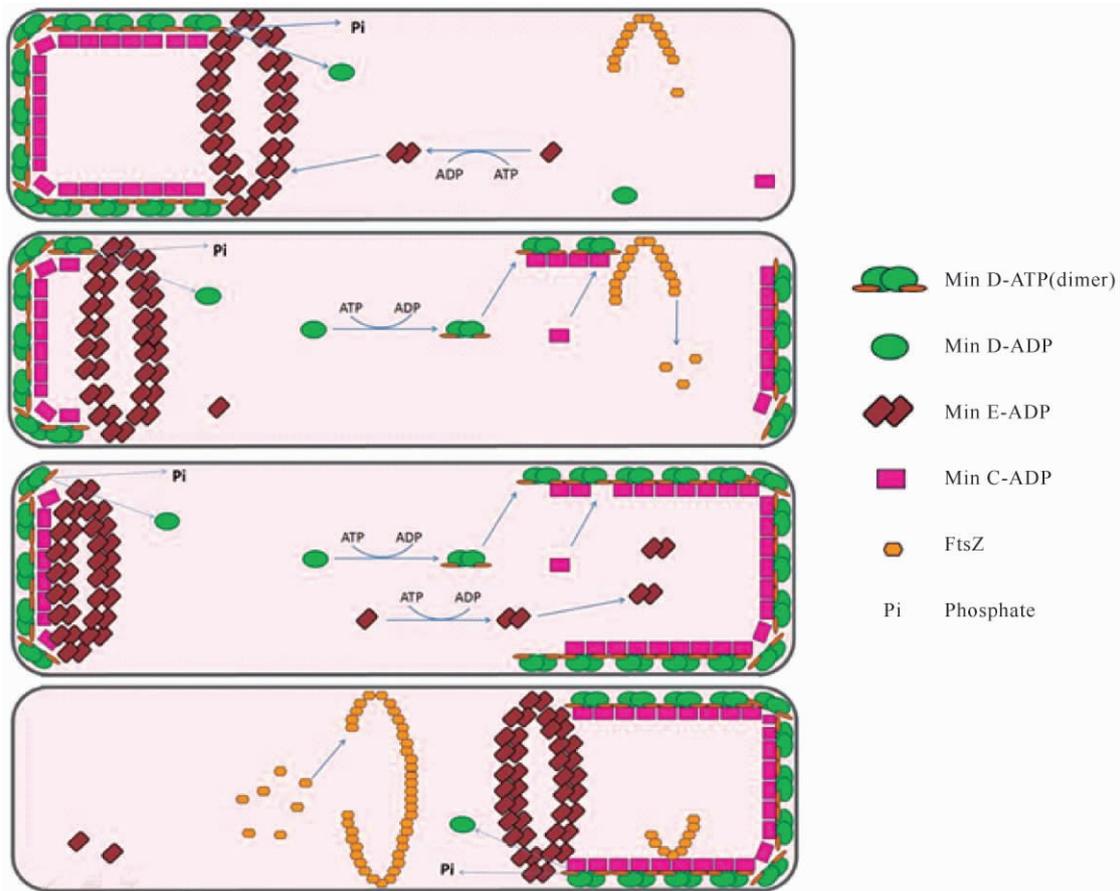


图 1. 细胞分裂抑制因子 MinCD 在 MinE 驱动下的摆动

Figure 1. The MinE-driven pole-to-pole oscillation of the cell-division inhibitor MinCD.

### 3 NO 系统

20年前, Woldring 等人注意到, 在一个会影响 DNA 复制分隔的温度敏感突变体 *E. coli* 中, 在类核处的复制活性影响了分裂位点的定位<sup>[31]</sup>。细胞分裂不会发生在类核附近, 因为在类核周围发生的活跃地转录翻译过程会产生一个强烈的短范围的抑制子, 这个效应称为类核阻塞 (Nucleoid Occlusion, NO)。该效应对于保持类核的完整性以及在细胞中部选择正确的分裂位点具有重要意义。

首先被发现的类核闭塞因子是 *B. subtilis* 中的 Noc 和 *E. coli* 中的 SlmA。当缺失 *noc* 或 *slmA* 时, 会导致在未分裂的类核处形成隔膜, 使染色体一分为二。当过表达这些蛋白时, 将导致形成长细胞, 因此认为这些蛋白能够抑制细胞分裂<sup>[32]</sup>。然而 Noc 和 SlmA 没有序列或者结构的相似性, 它们是通过不同的 DNA 结合域与类核的结合, 该结合域可以识别染色体中特殊的 DNA 序列。除此以外, 它们抑制分离体的机制也可能是不同的。

#### 3.1 *B. subtilis* 中的 Noc

尽管 NO 效应在很久前就已经被提出, 但直到最近才在 *B. subtilis* 中发现 Noc (YyaA) 作为 NO 因子。

利用黄色荧光蛋白标记 Noc, Noc 可以与类核的大部分区域结合, 但不与复制终止部位 (*Ter*) 结合。通过染色质免疫沉淀芯片 (ChIP-chip) 发现, 与 Noc 连接的序列 (Noc-Binding Sequence, NBS) 为 14bp 的回文序列。70 个 NBSs 分散于 *B. subtilis* 的染色体中, 但在 *Ter* 周围却没有<sup>[33]</sup>。在体外, 纯化的 Noc 特异性识别 NBSs; 在体内, NBSs 介导了依赖 Noc 的细胞分裂抑制。当转入携带多拷贝 NBS 且能够自我复制的质粒时, Noc 被招募, 细胞分裂受阻。在 Noc 突变体中, Noc 无法与 DNA 连接, 这种抑制作用就消失了, 说明 Noc 需要与 DNA 连接才能具有活性。

Noc 特殊的分布形式以及 NBSs 在染色体上的分布, 表明了 DNA 复制与细胞分裂的协同作用。当一连串的李BSs 导入 *B. subtilis* 染色体 *Ter* 部位时, 细胞变得更长, 细胞分裂延迟。该结果暗示, Noc 作为短暂的调控子调节染色体复制分离和细胞分裂。只有当没有结合 Noc 的 *Ter* 部位开始复制, 结合 Noc

的 *oriC* 邻近区域从细胞中部移开, 分裂结构才开始组装。

#### 3.2 *E. coli* 中的 SlmA

体外检测到 FtsZ 和 SlmA 直接的互作。关于 SlmA 与 FtsZ 的互作方式, 目前有两种观点。第一种观点, 在体外 SlmA 能够分解 FtsZ 聚合体, FtsZ 提供这个过程所需的 GTPase 活性。DNA 上有 SlmA 连接序列 (SlmA-Binding Sequence, SBS), 在体内 SlmA 与 SBS 结合时被激活。激活态的 SlmA 以二聚体形式破坏 FtsZ 聚合体, 从而阻止 Z 环的形成<sup>[34]</sup>。第二种观点是, SlmA 并不抑制 FtsZ 形成聚合体, 而是影响聚合体高度有序的结构。SlmA 和 FtsZ 的互作并不需要 GTP, 每个 SlmA 连接的 FtsZ 分子 (FtsZ-SlmA) 都可以独立地聚合形成细丝状聚和体, 但夹住相同 SlmA 二聚体的两个 FtsZ 分子 (FtsZ-SlmA-FtsZ) 会呈现相反的方向, 最终形成较小的螺旋状多聚体, 而不是有功能的细丝状聚合体<sup>[35]</sup>。

球菌中也发现存在 Noc, 但它们没有 Min 系统。相比于 *E. coli* 和 *B. subtilis*, 单敲除金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 的 *noc*, 将导致在 15% 的突变细胞中形成多个 Z 环和 DNA 损伤<sup>[29]</sup>。这一结果说明球菌中的 Noc 在协调细胞分裂与染色体分离上具有更加重要的作用。

## 4 其它调控方式

#### 4.1 新月柄杆菌中的 MipZ 调控

新月柄杆菌 (*Caulobacter crescentus*) 既没有 Min 系统也不含 NO 系统。 *Caulobacter crescentus* 不同于 *E. coli* 和 *B. subtilis*, 经过细胞分裂以后, 会产生两个大小不同的细胞。一个是有柄细胞, 另一个是形状小一些的游动细胞。有柄细胞会立即重新进入细胞周期, 而游动细胞不会立刻进入细胞周期, 但最终会形成有柄细胞。

研究发现, MipZ 高表达会阻止 Z 环的组装, 说明 MipZ 是分裂的抑制子。在细胞周期中 MipZ 以一个弥散的焦点形式存在, 这一焦点与 ParB 的焦点重叠。ParB 以 ParB-GTP 的形式形成焦点, 与复制起点一起位于细胞有柄的一极, 当 DNA 复制开始后分裂成两个, 其中一个焦点移动到细胞的另一极<sup>[36]</sup>。由于 MipZ-ParB 复合体的动态不稳定性,

MipZ 不是限制在复制起点, 而是以一个浓度梯度的形式分散, 在细胞极处浓度最高, 在细胞中部浓度最低<sup>[36]</sup>。敲除 *parB* 导致 MipZ 在细胞中重新分布。MipZ 的错误分布表明 MipZ 在空间分布上受 ParB 的调控。Kiekeleybusch 等人最近发现, ParB 调控 MipZ 的 ATPase 的活性是通过促进其二聚体化而不是作为 ATPase 激活蛋白 (AAP)<sup>[37]</sup>。这种 MipZ 的 ATPase 循环调控产生了 MipZ 的浓度梯度, 最终在空间上调控了 Z 环的形成。

#### 4.2 链霉菌中的 SsgB 正调控 Z 环定位

丝状细菌链霉菌 (*Streptomyces* spp.) 孢子形成的过程中, 细胞分裂间隔环形成的位点是受正调控的<sup>[38]</sup>。*Streptomyces* spp. 中并不存在与 Noc 或 SlmA 同源的蛋白, 也不具备 Min 系统。一直认为 FtsZ 是间隔环形成过程中出现的第一个蛋白, 但在 *Streptomyces* spp. 中, SsgB 蛋白早于 FtsZ 定位在分裂位点。SsgB 蛋白是一种与膜连接的分裂体成分。在 *ftsZ* 缺失突变体中, SsgA 和 SsgB 蛋白能够定位在未来形成 Z 环的位置; 在 *ssgA* 或 *ssgB* 缺失突变体中, FtsZ 不能定位在未来形成间隔环的位置。SsgA 把 SsgB 正确定位在将形成间隔环的位置, SsgB 招募 FtsZ 到形成 Z 环的位置<sup>[38]</sup>。

SsgB 是被发现的第一个可以引导 FtsZ 定位的蛋白, 作用机制并不清楚。SsgB 在细菌界中不是广泛分布的, 但可能会在其它细菌中找到类似蛋白。这一发现引发了一个全新的 Z 环定位调控方式的发展。

## 5 展望

细菌的细胞结构虽然简单, 但其分裂依然是一个复杂的过程。人们利用蛋白定位、细胞形体学观察等一系列实验技术来研究细菌细胞分离的调控机制。本文就目前研究的关于分裂体定位的调控方式进行了一个概述, 然而仍然有许多问题有待进一步研究。例如, 在类核闭塞中, 如果像目前结果所证明的, SlmA 可以通过消耗 FtsZ 抑制 Z 环的形成, 那么当细胞中部的 Z 环正在组装时, 游离的 FtsZ 分子是否会被隔绝在已存在但无功能的 FtsZ 聚合体结构中? 又如, SlmA 连接的更高级的 FtsZ 组装是否会招募下游的细胞分裂蛋白? 在正调控中, 是什么控制了细胞分裂的激活子 SsgA 的定位, 这种定位也是

正调控吗? 解决这些问题需要我们更进一步的研究。关于细菌细胞分裂的调控机制已经愈来愈受到专家学者的关注, 随着分子生物学技术的不断提高, 相信在不远的将来人们对于细菌细胞分裂的认识将更清晰。

## 参考文献

- [1] Toro E, Shapiro L. Bacterial chromosome organization and segregation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2010, 2 (2): a000349.
- [2] Adams DW, Errington J. Bacterial cell division: assembly, maintenance and disassembly of the Z ring. *Nature Reviews Microbiology*, 2009, 7 (9): 642-653.
- [3] Singh JK, Makde RD, Kumar V, Panda D. A membrane protein, EzrA, regulates assembly dynamics of FtsZ by interacting with the C-terminal tail of FtsZ. *Biochemistry*, 2007, 46 (38): 11013-11022.
- [4] Hale CA, Shiomi D, Liu B, Bernhardt TG, Margolin W, Niki H, de Boer PA. Identification of *Escherichia coli* ZapC (YcbW) as a component of the division apparatus that binds and bundles FtsZ polymers. *Journal of Bacteriology*, 2011, 193 (6): 1393-1404.
- [5] Durand-Heredia J, Rivkin E, Fan G, Morales J, Janakiraman A. Identification of ZapD as a cell division factor that promotes the assembly of FtsZ in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 2012, 194 (12): 3189-3198.
- [6] de Boer PA. Advances in understanding *E. coli* cell fission. *Current Opinion in Microbiology*, 2010, 13 (6): 730-737.
- [7] Pichoff S, Lutkenhaus J. Unique and overlapping roles for ZipA and FtsA in septal ring assembly in *Escherichia coli*. *The EMBO Journal*, 2002, 21 (4): 685-693.
- [8] Lutkenhaus J, Pichoff S, Du S. Bacterial cytokinesis: From Z ring to divisome. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2012, 69 (10): 778-790.
- [9] Bigot S, Saleh OA, Lesterlin C, Pages C, El Karoui M, Dennis C, Grigoriev M, Allemand JF, Barre FX, Cornet F. KOPS: DNA motifs that control *E. coli* chromosome segregation by orienting the FtsK translocase. *The EMBO Journal*, 2005, 24 (21): 3770-3780.
- [10] Fleming TC, Shin JY, Lee SH, Becker E, Huang KC, Bustamante C, Pogliano K. Dynamic SpoIIIE assembly mediates septal membrane fission during *Bacillus subtilis* sporulation. *Genes & Development*, 2010, 24 (11): 1160-1172.

- [11] Typas A, Banzhaf M, Gross CA, Vollmer W. From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. *Nature Reviews Microbiology*, 2012, 10 (2) : 123-136.
- [12] Gerding MA, Liu B, Bendezu FO, Hale CA, Bernhardt TG, de Boer PA. Self-enhanced accumulation of FtsN at Division Sites and Roles for Other Proteins with a SPOR domain (DamX, DedD, and RlpA) in *Escherichia coli* cell constriction. *Journal of Bacteriology*, 2009, 191 (24) : 7383-7401.
- [13] Lutkenhaus J. Assembly dynamics of the bacterial MinCDE system and spatial regulation of the Z ring. *Annual Review of Biochemistry*, 2007, 76 : 539-562.
- [14] Maple J, Moller SG. Plastid division: evolution, mechanism and complexity. *Annals of Botany*, 2007, 99 (4) : 565-579.
- [15] Szeto TH, Rowland SL, Rothfield LI, King GF. Membrane localization of MinD is mediated by a C-terminal motif that is conserved across eubacteria, archaea, and chloroplasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99 (24) : 15693-15698.
- [16] Dajkovic A, Lan G, Sun SX, Wirtz D, Lutkenhaus J. MinC spatially controls bacterial cytokinesis by antagonizing the scaffolding function of FtsZ. *Current Opinion in Microbiology*, 2008, 18 (4) : 235-244.
- [17] Shen B, Lutkenhaus J. The conserved C-terminal tail of FtsZ is required for the septal localization and division inhibitory activity of MinC (C) / MinD. *Molecular Microbiology*, 2009, 72 (2) : 410-24.
- [18] Cordell SC, Anderson RE, Lowe J. Crystal structure of the bacterial cell division inhibitor MinC. *The EMBO Journal*, 2001, 20 (10) : 2454-2461.
- [19] de Boer PA, Crossley RE, Rothfield LI. Roles of MinC and MinD in the site-specific septation block mediated by the MinCDE system of *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, 1992, 174 (1) : 63-70.
- [20] Szeto TH, Rowland SL, Habrukowich CL, King GF. The MinD membrane targeting sequence is a transplantable lipid-binding helix. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278 (41) : 40050-40056.
- [21] Johnson JE, Lackner LL, de Boer PA. Targeting of (D) MinC/MinD and (D) MinC/DicB complexes to septal rings in *Escherichia coli* suggests a multistep mechanism for MinC-mediated destruction of nascent FtsZ rings. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184 (11) : 2951-2962.
- [22] King GF, Shih YL, Maciejewski MW, Bains NP, Pan B, Rowland SL, Mullen GP, Rothfield LI. Structural basis for the topological specificity function of MinE. *Nature Structural Biology*, 2000, 7 (11) : 1013-1017.
- [23] Loose M, Fischer-Friedrich E, Ries J, Kruse K, Schwille P. Spatial regulators for bacterial cell division self-organize into surface waves in vitro. *Science*, 2008, 320 (5877) : 789-792.
- [24] Kruse K, Howard M, Margolin W. An experimentalist's guide to computational modelling of the Min system. *Molecular Microbiology*, 2007, 63 (5) : 1279-1284.
- [25] Marston AL, Thomaidis HB, Edwards DH, Sharpe ME, Errington J. Polar localization of the MinD protein of *Bacillus subtilis* and its role in selection of the mid-cell division site. *Genes & Development*, 1998, 12 (21) : 3419-3430.
- [26] Edwards DH, Errington J. The *Bacillus subtilis* DivIVA protein targets to the division septum and controls the site specificity of cell division. *Molecular Microbiology*, 1997, 24 (5) : 905-915.
- [27] Edwards DH, Thomaidis HB, Errington J. Promiscuous targeting of *Bacillus subtilis* cell division protein DivIVA to division sites in *Escherichia coli* and fission yeast. *The EMBO J*, 2000, 19 (11) : 2719-2727.
- [28] Patrick JE, Kearns DB. MinJ (YvjD) is a topological determinant of cell division in *Bacillus subtilis*. *Molecular Microbiology*, 2008, 70 (5) : 1166-1179.
- [29] Veiga H, Jorge AM, Pinho MG. Absence of nucleoid occlusion effector Noc impairs formation of orthogonal FtsZ rings during *Staphylococcus aureus* cell division. *Molecular Microbiology*, 2011, 80 (5) : 1366-1380.
- [30] Wu W, Park KT, Holyoak T, Lutkenhaus J. Determination of the structure of the MinD-ATP complex reveals the orientation of MinD on the membrane and the relative location of the binding sites for MinE and MinC. *Molecular Microbiology*, 2011, 79 (6) : 1515-1528.
- [31] Mulder E, Woldringh CL. Actively replicating nucleoids influence positioning of division sites in *Escherichia coli* filaments forming cells lacking DNA. *Journal of Bacteriology*, 1989, 171 (8) : 4303-4314.
- [32] Bernhardt T, Deboer P. SlnA, a Nucleoid-Associated, FtsZ Binding Protein Required for Blocking Septal Ring Assembly over Chromosomes in. *Molecular Cell*, 2005, 18 (5) : 555-564.
- [33] Wu LJ, Ishikawa S, Kawai Y, Oshima T, Ogasawara N, Errington J. Noc protein binds to specific DNA sequences to coordinate cell division with chromosome

- segregation. *The EMBO Journal*, 2009, 28 (13) : 1940–1952.
- [34] Cho H, McManus HR, Dove SL, Bernhardt TG. Nucleoid occlusion factor SlmA is a DNA-activated FtsZ polymerization antagonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108 (9) : 3773–3778.
- [35] Tonthat NK, Arold ST, Pickering BF, Van Dyke MW, Liang S, Lu Y, Beuria TK, Margolin W, Schumacher MA. Molecular mechanism by which the nucleoid occlusion factor, SlmA, keeps cytokinesis in check. *The EMBO Journal*, 2011, 30 (1) : 154–164.
- [36] Thanbichler M, Shapiro L. MipZ, a spatial regulator coordinating chromosome segregation with cell division in *Caulobacter*. *Cell*, 2006, 126 (1) : 147–162.
- [37] Kiekeley D, Michie KA, Essen LO, Lowe J, Thanbichler M. Localized dimerization and nucleoid binding drive gradient formation by the bacterial cell division inhibitor MipZ. *Molecular Cell*, 2012, 46 (3) : 245–259.
- [38] Willemse J, Borst JW, de Waal E, Bisseling T, van Wezel GP. Positive control of cell division: FtsZ is recruited by SsgB during sporulation of *Streptomyces*. *Genes & Development*, 2011, 25 (1) : 89–99.
- [36] Thanbichler M, Shapiro L. MipZ, a spatial regulator

## Regulation of the Z ring positioning in bacterial cell division—A review

Yu Sang, Jing Tao, Yufeng Yao\*

Department of Medical Microbiology and Parasitology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

**Abstract:** The regulatory mechanism of bacterial cell division has long been a research focus. Forming a septum at the middle of the cell, the seemingly simple process is involved by multiple regulation factors. Zring (FtsZ ring) is the skeleton of the splitting complex. The locus where Z ring is formed is not only the position the septum formed but also determines the cell division site. Formation of Zring in the incorrect location results in inequality cell division. Several cell division regulation systems have been identified, including the Min system, nucleoid occlusion and the MipZ protein which effectively prevent Zring assembly by different mechanisms, ensuring formation of the fission complex at the correct position. Recent progresses about the formation process of Zring and regulation mechanism affecting the Z-ring positioning are summarized.

**Keywords:** bacterial cell division, the Min system, nucleoid occlusion

(本文责编:王晋芳)

---

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31070114) and by the Key Project of China National Programs for Fundamental Research and Development (2009CB522605)

\* Corresponding author. Tel/Fax: +86-21-64671226; E-mail: yfyao@sjtu.edu.cn

Received: 30 December 2012 / Revised: 7 February 2013