

REVIEW ARTICLE
FtsZ Protein: Novel Antibacterial Target

Phennapa Charoenwiwattanakij^{1*} and Veena Nukoolkarn²

¹Faculty of Pharmacy, Siam University, Bangkok, 10160, Thailand

²Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, 10400, Thailand

*E-mail: phennapa.cha@gmail.com

Abstract

Bacterial infectious disease is a critical public health problem. The rate of bacterial resistant steeply increases since there are overuse and misuse of antibiotics. This leads to many attempts to find novel strategies for treatment of this disease. One of the strategies is identification of novel targets for antibacterial agents. FtsZ, a cytoskeletal protein, plays an important role in bacterial cell division. This protein is highly distributed among bacteria; however, absent in higher eukaryotic cells. Additionally, *ftsZ* gene is rarely alternated causing low possibility of bacterial resistant problem. This causes FtsZ protein being interested as novel antibacterial target.

Keywords: antibacterial target, cell division, FtsZ protein, GTP, protofilament

นิพนธ์ปริทัศน์

โปรตีน FtsZ: เป้าหมายใหม่สำหรับยาต้านเชื้อแบคทีเรีย

เพ็ญนภา เจริญวิวัฒน์กิจ^{1*} และ เวณา นุกูลการ²

¹คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม กรุงเทพฯ 10160

²คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

*อีเมล: phennapa.cha@gmail.com

บทคัดย่อ

โรคติดเชื้อแบคทีเรีย โดยเฉพาะการดื้อยาที่มีอัตราการดื้อยาสูงขึ้นเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขที่มีความรุนแรงเป็นอย่างมาก นำไปสู่การค้นคว้าเพื่อหาวิธีการในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย ทั้งในแง่การค้นพบเป้าหมายใหม่ของยาปฏิชีวนะใหม่ๆ ซึ่งในปัจจุบันพบว่าโปรตีน FtsZ ซึ่งมีบทบาทในการแบ่งเซลล์เนื่องจากมีความสำคัญเป็นอย่างมากต่อการแบ่งเซลล์ของแบคทีเรีย นอกจากนี้ยังพบกระจายอยู่ในแบคทีเรียหลายชนิดแต่ไม่พบในยูคาริโอตชั้นสูง และยังพบว่ายีนส์ที่ควบคุมโปรตีนนี้แทบจะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลง ทำให้ยากต่อการเกิดการดื้อยา ทำให้โปรตีน FtsZ เป็นเป้าหมายใหม่ของยาต้านเชื้อแบคทีเรียที่ได้รับความสนใจอย่างมาก

คำสำคัญ: เป้าหมายสำหรับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย, การแบ่งเซลล์, โปรตีน FtsZ, จี ที พี, โปรโตฟิลาเมนต์

Received: April 12th, 2016

Accepted: June 15th, 2016

วัตถุประสงค์

1. ทราบถึงความสามารถในการเป็นเป้าหมายสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียของ FtsZ
2. ทราบถึงคุณสมบัติของ FtsZ ที่มีเหนือกว่าเป้าหมายการรักษาโรคติดเชื้อชนิดอื่นๆ

บทนำ

โรคติดเชื้อแบคทีเรียเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขที่มีความรุนแรงเป็นอย่างมาก ปัญหาสำคัญคือการดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียเหล่านั้น ซึ่งเกิดจากการใช้ยาเกินความจำเป็นและขาดความรู้ความเข้าใจในการนำไปใช้อย่างถูกต้อง ทำให้การศึกษาเพื่อแก้ไขปัญหาดังกล่าวได้รับความสนใจอย่างกว้างขวางและต่อเนื่อง เพื่อหาวิธีการในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย โดยได้มีความพยายามในการค้นคว้าเกี่ยวกับเป้าหมายใหม่ของยาปฏิชีวนะอย่างต่อเนื่อง

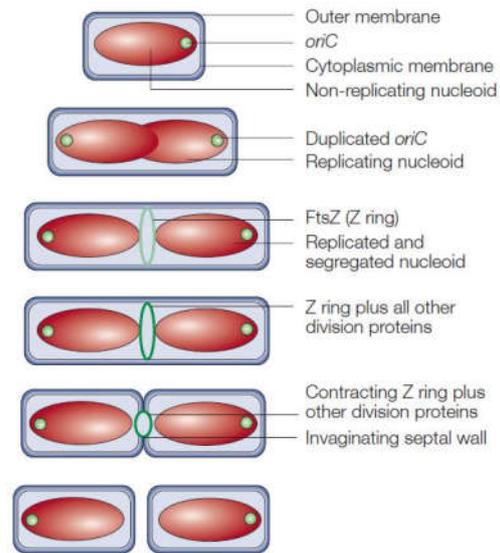
การแบ่งเซลล์เป็นเป้าหมายหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจอย่างกว้างขวาง ซึ่งในกระบวนการ เกี่ยวข้องกับการทำงานของโปรตีนหลายชนิดด้วยกัน ซึ่งหากถูกยับยั้งหรือทำลายจะทำให้เกิดการแบ่งเซลล์ที่ผิดปกติไป โปรตีน Filamenting-Temperature Sensitive Mutant Z หรือ FtsZ เป็นโปรตีนที่พบได้มากที่สุดและมีความสำคัญเป็นอย่างมากต่อการแบ่งเซลล์ของแบคทีเรีย นอกจากนี้ยังเป็นโปรตีนที่ไม่พบในสิ่งมีชีวิตประเภทยูคาริโอตที่มีโครงสร้างซับซ้อนและยังพบว่า โปรตีนชนิดนี้มีลักษณะของลำดับกรดอะมิโนที่เกิด mutation ได้ยาก ซึ่งทำให้โปรตีน FtsZ เป็นเป้าหมายที่ดียิ่งสำหรับยาปฏิชีวนะ

กระบวนการแบ่งเซลล์และโปรตีน FtsZ

ยาปฏิชีวนะที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันนั้น มักมีการออกฤทธิ์ที่กระบวนการต่างๆที่เกิดขึ้นในการดำรงชีวิตของแบคทีเรีย อาทิ การสร้างผนังเซลล์ การสร้างกรดนิวคลีอิกเอซิด การสร้างโปรตีนต่างๆ ตลอดจนกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับเมทาบอลิซึมของแบคทีเรียเอง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการพัฒนาที่ยออกฤทธิ์ในการยับยั้งหรือรบกวนกระบวนการแบ่งเซลล์ มาใช้ในทางการแพทย์

1. กระบวนการแบ่งเซลล์

การสืบพันธุ์ของแบคทีเรียเป็นการสืบพันธุ์แบบไม่อาศัยเพศ โดยจะอาศัยกระบวนการในการแบ่งตัวออกเป็นสอง หรือ binary fission ดังแสดงในรูปที่ 1



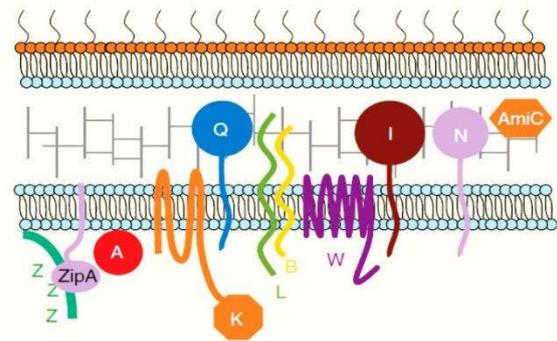
รูปที่ 1 การแบ่งเซลล์ของแบคทีเรีย (1)

ในแต่ละขั้นจะประกอบไปด้วยกระบวนการย่อยๆ เพื่อทำการเพิ่มจำนวนองค์ประกอบต่างๆในเซลล์ทั้งส่วนที่อยู่ในไซโตพลาสซึมและสารพันธุกรรมสำหรับเซลล์ใหม่ที่จะเกิดขึ้น

จากนั้นโปรตีนในแบคทีเรียที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์จะเริ่มรวมตัวที่ผนังด้านในของเซลล์ตามแนวกึ่งกลาง โดยโปรตีน FtsZ monomer จะมาต่อเป็นสายยาวตามแนวดังกล่าวในรูปแบบ polymer ชื่อว่า FtsZ ring หรือ Z ring ซึ่งจะทำให้หน้าที่เป็นฐานรองรับโปรตีนชนิดอื่นๆที่จะเข้ามา มีบทบาทในกระบวนการแบ่งเซลล์นี้ และเรียกโครงสร้างที่ประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิดนี้ว่า divisome (รูปที่ 2) ซึ่งเป็นโครงสร้างชั่วคราวที่จะเกิดก่อนการสร้างผนังเซลล์ใหม่ และจะแยกออกจากกันหลังจากที่เกิดการแบ่งเซลล์แล้ว ในแบคทีเรียชนิดที่มีรูปร่างเป็นแท่ง อย่างเช่น *Escherichia coli* จะมีลำดับการเข้าจับที่ divisome ตามนี้ FtsZ > [FtsA, ZapA, ZipA] > (FtsE, FtsX) > FtsK > FtsQ > (FtsB, FtsL) > FtsW > FtsI > FtsN > AmiC > EnvC โดยโปรตีนที่ปรากฏใน [] จะมีการทำงานร่วมกัน และโปรตีนที่ปรากฏใน () จะมีการทำงานพร้อมกัน (2) ซึ่งเมื่อมีการสร้าง FtsZ ring ขึ้นแล้วนั้นจะมีโปรตีนที่จำเป็นอีกอย่างน้อย 10 ชนิดเข้ามา มีบทบาทซึ่งส่วนใหญ่จะอยู่ในกลุ่ม Fts family (Filamenting-temperature sensitive family) ตัวอย่าง เช่น FtsA ซึ่งทำหน้าที่ในการคงสภาพ FtsZ ring และทำให้ FtsZ ring เชื่อมติดอยู่ที่ผนังด้านในของเซลล์ FtsE และ FtsX จะสร้างโครงสร้างเชิงซ้อนและช่วยในการคงสภาพ FtsZ ring นอกจากนี้ยังมีโปรตีนอื่นๆที่เข้ามา มีบทบาทในกระบวนการเช่น SepF ซึ่งเป็นโปรตีนที่ช่วยควบคุมการสร้างผนังเซลล์ ทำให้ได้ผนังเซลล์ที่มีลักษณะถูกต้อง และช่วยคงสภาพ FtsZ ring ส่วนโปรตีน ZapA และ ZipA จะมีส่วนช่วยในการรวมตัวของ FtsZ และการเชื่อมติดอยู่ที่ผนังด้านในของเซลล์ของ FtsZ ring หรือ divisome ในตารางที่ 1 ได้ระบุ

ถึงโปรตีนที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์ โดยระบุถึงขนาด ลักษณะทางโครงสร้างและหน้าที่ไว้ (2, 3) ในขั้นสุดท้าย เซลล์จะถูกแบ่งออกจากกันกลายเป็นเซลล์ลูก 2 เซลล์ ด้วยกระบวนการที่ยังไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตาม มีทฤษฎีระบุถึงการแบ่งเซลล์ที่เป็นไปได้ 2 วิธี คือการสร้างผนังเซลล์ เมื่อมีการตั้งตัวเข้าสู่ภายในของเซลล์เมมเบรน หรืออาจจะเกิดจากการหดตัวของ Z-ring ด้วยโปรตีนในกระบวนการสังเคราะห์เปปติโดไกลแคน

แบคทีเรียแต่ละชนิดมีโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแบ่งเซลล์แตกต่างกันไปดังแสดงในตารางที่ 2 (5, 6)



รูปที่ 2 โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์ใน *E. coli*; รูปแสดงถึงการโครงสร้างเชิงซ้อน (divisome) ซึ่งประกอบด้วย FtsA (A), FtsB (B), FtsI (I), FtsK (K), FtsL (L), FtsN (N), FtsQ (Q), FtsW (W), FtsZ (Z), ZipA และ AmiC (4)

จากข้อมูลข้างต้น จะเห็นได้ว่ากระบวนการแบ่งเซลล์ประกอบด้วยโปรตีนหลายชนิดที่มีความสำคัญและจำเป็นต่อการทำงานในแต่ละขั้น (ตารางที่ 1) และยังสามารถพบได้ในแบคทีเรียก่อโรคหลายชนิดด้วยกัน (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ยังเป็นเป้าหมายสำหรับยา โดยไม่จำเป็นต้องผ่านเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรียโดยการเข้าจับกับโปรตีนที่อยู่ระหว่าง

ตารางที่ 1 โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์

โปรตีน	ขนาด (kDa)	ลักษณะ	หน้าที่
FtsZ	40.2	- GTPase-like - Tubulin homolog	- โครงสร้างหลักของ Z ring - กระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์
FtsA	48	- ATPase-like protein - Actin homolog	- ช่วยในการเชื่อมต่อกับเซลล์เมมเบรน เพื่อให้เกิดการรวมตัวของ FtsZ - ทำให้เกิดการเชื่อมต่อของ FtsZ
FtsE	24	- ATP-binding cassette transporter	- สร้างโครงสร้างเชิงซ้อนร่วมกับ FtsX เพื่อคงสภาพ FtsZ ring
FtsX	38.5	- ATP-binding cassette transporter	- สร้างโครงสร้างเชิงซ้อนร่วมกับ FtsE เพื่อคงสภาพ FtsZ ring
FtsK	146.7	- DNA translocase (ATPase)	- แยกโครโมโซม - สร้างผนังเซลล์
FtsQ (DivB)	31.4	- Integral membrane protein - cytoplasmic domain - periplasmic domain	- สร้างเปปติโดไกลแคน (รอกการพิสูจน์)
FtsB (DivC)	11.6	- N-terminal cytoplasmic domain - Membrane-spanning region - Periplasmic C-terminal domain with a leucine zipper motif	- สร้างเปปติโดไกลแคน (รอกการพิสูจน์) - เหนี่ยวนำการเข้าจับของ FtsI และ FtsW ที่ Z ring
FtsL	13.6	- พบได้น้อยในเซลล์ - Integral membrane protein - N-terminal cytoplasmic domain - periplasmic domain	- สร้างเปปติโดไกลแคน (รอกการพิสูจน์) - เหนี่ยวนำการเข้าจับของ FtsI ที่ Z ring
FtsW	46	-Integral membrane protein of SEDS (shape, elongation, division, sporulation) family - 10 transmembrane segments - N- and C-terminal end ในไซโตพลาสซึม	- สร้างเปปติโดไกลแคน; SEDS member; translocates peptidoglycan precursors to the periplasm for their cognate transpeptidase, FtsI
FtsI (PBP3)	63.8	- N-terminal cytoplasmic domain - Transmembrane helix - C-terminal periplasmic region (แบ่งเป็น non-catalytic และ catalytic domain)	- Transpeptidase; จับกับ PBP ของโปรตีน FtsW; ทำให้เกิด cross-links ของ septal peptidoglycan
FtsN	35.8	- Murein binding domain	- ช่วยในการเข้าจับ Z ring ของ AmiC

ตารางที่ 1 โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์ (ต่อ)

โปรตีน	ขนาด (kDa)	ลักษณะ	หน้าที่
ZipA (YshA)	36.3	- globular domain - อยู่ที่ single amino-terminal transmembrane.	- ช่วยในการสร้าง Z ring - ช่วยในการเชื่อมต่อกับเซลล์เมมเบรน
ZapA	9.7	- Dimer form	- คงสภาพ FtsZ ring
SepF	17	- Homodimer (uniprot)	- Overlapping function with FtsA in Z ring assembly - Regulating proper septal morphology.
EzrA	64.8	- 4 coiled-coil regions ใน carboxyl terminus และ N-terminal TM anchor (รอกการพิสูจน์)	- negative regulator ในการสร้าง Z ring - ช่วยในการยึดตัวของเซลล์และเหนี่ยวนำให้เกิดการแบ่งเซลล์
SulA	18.7	- Dimer form - แต่ละ dimer เข้าจับกับ T7 loop ของ FtsZ	- ยับยั้งการแบ่งเซลล์ โดยยับยั้งการสร้าง Z ring และเหนี่ยวนำให้เกิดการแยกตัวของ Z ring

เซลล์เมมเบรน เช่น FtsZ-GTP binding site, FtsA-ATP binding site และ FtsE-ATP binding site จากข้อมูลนี้ กระบวนการแบ่งเซลล์จึงเป็นกระบวนการหนึ่งที่ได้รับ ความสนใจจากนักวิทยาศาสตร์จำนวนมากเพื่อใช้เป็นเป้าหมายสำหรับยาปฏิชีวนะในอนาคต

2. โปรตีน FtsZ

จากข้อมูลเบื้องต้นจะเห็นว่าโปรตีนกลายชนิดที่มีบทบาทอย่างมากในกระบวนการแบ่งเซลล์ การศึกษาเกี่ยวกับโปรตีนเหล่านี้ เบื้องต้นทำโดยการศึกษากจากแบคทีเรียที่มี temperature-sensitive mutants ที่อุณหภูมิ permissive และ restrictive ในการทดลองที่กำหนดให้แบคทีเรียเจริญเติบโตที่อุณหภูมิแบบที่เป็น permissive เซลล์ของแบคทีเรีย จะเกิดการแบ่งเซลล์ตามปกติ แต่เมื่อทำการทดลอง ในภาวะที่เป็น restrictive temperature เซลล์จะ ยาวขึ้นเรื่อยๆ โดยไม่มีการแบ่งเซลล์ และพบ

โครโมโซมจำนวนหลายชุดด้วยกันโดยจะเรียกเซลล์ ที่มีลักษณะยาวเช่นนี้ว่า filament ในที่สุดจึงพบ โปรตีนซึ่งถูกควบคุมด้วยยีนส์ที่เรียกว่า 'fts' (filamenting temperature sensitive) ซึ่ง รับผิดชอบโดยตรงเกี่ยวกับกระบวนการแบ่งเซลล์

2.1 FtsZ และ Z-ring

Filamenting Temperature- Sensitive Mutant Z หรือ FtsZ เป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญ ทั้งในด้านหน้าที่และจำนวนในกระบวนการแบ่ง เซลล์แบคทีเรีย โดย ฮีโรตะและคณะ ได้ค้นพบยีนส์ ที่ควบคุมการทำงานของ FtsZ ในปี 1950s โปรตีน FtsZ มีน้ำหนักโมเลกุล 40 KDa โดยประมาณ ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 380 กรดอะมิโน โดยประมาณ และมีลำดับกรดอะมิโนซึ่งศึกษาจาก โปรตีน FtsZ ของ *E. coli* strain k-12 (P0A9A6) ดังแสดงในรูปที่ 3 (7)

โครงสร้างของโปรตีน FtsZ ประกอบ ไปด้วย N-terminal segment, highly conserved

ตารางที่ 2 แบบที่เรียกชนิดต่างๆและโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์

แบคทีเรีย/โปรตีน	FtsZ	FtsA	ZapA	SepF	ZipA	FtsE	FtsX	FtsK	FtsQ	FtsB	FtsL	FtsW	FtsI	FtsN	AmiC	EnvC
Gram-positive																
<i>Staphylococcus</i>	√	√	√*	√*	x	√	x	√	√*	√*	√	√	√	x	√	√
<i>Streptococcus</i>	√	√	x	√*	x	√	√	√	√*	x	√*	√	√	x	x	√
<i>Enterococcus</i>	√	√	√*	√*	x	√	√	√	√*	√*	x	√	√	x	x	√
<i>Clostridium</i>	√	√	√*	√*	x	√	√	√	√*	x	x	√	√	x	√	√
<i>Bacillus anthracis</i>	√	√	√*	√*	x	√	√	√	√*	√*	√*	√	√	x	√	√
Gram-negative																
<i>Escherichia coli</i>	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
<i>Shigella</i>	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
<i>Salmonella</i>	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
<i>Vibrio cholerae</i>	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
<i>Pseudomonas</i>	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	x	√	√
<i>Haemophilus</i>	√	√	√	x	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
<i>Neisseria</i>	√	√	√	x	x	√	√	√	√	√	x	√	√	x	√	√
<i>Helicobacter pylori</i>	√	√	x	x	x	√	x	√	x	x	x	√	√	x	√	√
<i>Chlamydia sp.</i>	x	x	x	x	x	√	x	√	x	x	x	√	√	x	√	√
Acid-fast Gram-positive																
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	√	x	x	√*	x	√	x	√	x	x	x	√	√	x	√	√
No cell wall																
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	√	x	x	x	x	√	x	x	x	x	x	x	x	x	x	√

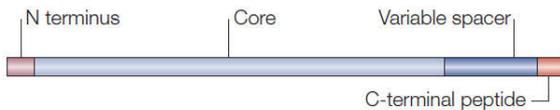
* Cell-division protein sequences โดยการค้นหาเปรียบเทียบระหว่าง *E. coli* proteome (ECOLI) กับยีนส์ของแบคทีเรียก่อโรคในมนุษย์ (เปรียบเทียบจาก *B. subtilis* proteome (BACSU))

เครื่องหมาย √ และ x แสดงถึง การพบและไม่พบในแบคทีเรียชนิดดังกล่าวตามลำดับ

core region, a spacer และ conserved peptide C-terminal (รูปที่ 4) สำหรับหน้าที่และจำนวนกรดอะมิโนในส่วนของ N-terminal segment ยังมีข้อมูลไม่ชัดเจน ส่วนของ core region เป็นส่วนที่มีกรดอะมิโนเรียงตัวต่อกันถึง 300 กรดอะมิโนด้วยกัน

ส่วนที่ GTP (substrate) เข้าจับ และทำให้เกิด GTP hydrolysis และ protofilament นอกจากนี้ยังมี ส่วนของ N-terminal and C-terminal ที่สามารถย่อเป็น Nt และ Ct ตามลำดับ โดย Nt จะมีส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเข้าจับของ GTP และเกิดคงสภาพ

FtsZ ring ให้คงอยู่ตลอดกระบวนการ (1, 5) ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเข้าจับกันระหว่าง FtsZ monomer นั้นยังมีโครงสร้างสำคัญอีกส่วนหนึ่ง คือ tubulin-like loop 7 (T7-loop) ซึ่งอยู่ในส่วนที่เป็น C-terminal ประกอบด้วย ลำดับของกรดอะมิโน 207NxDFAD212 และมีการคงสภาพลำดับกรดอะมิโนในแบคทีเรียทุกชนิด (6) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาโครงสร้างของ protofilament ในกรณีที่เป็นโปรตีน FtsZ อิสระ และแบคทีเรียที่มีการเหนี่ยวนำให้เกิดการแสดงออกของ FtsZ นั้นจะทำให้เกิดโครงสร้างที่เป็น helical polymer ขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นว่าโครงสร้างพื้นฐานของ FtsZ ring น่าจะเป็นเกลียวที่เรียงตัวกันอย่างหนาแน่นมากกว่าวงปิด (4)

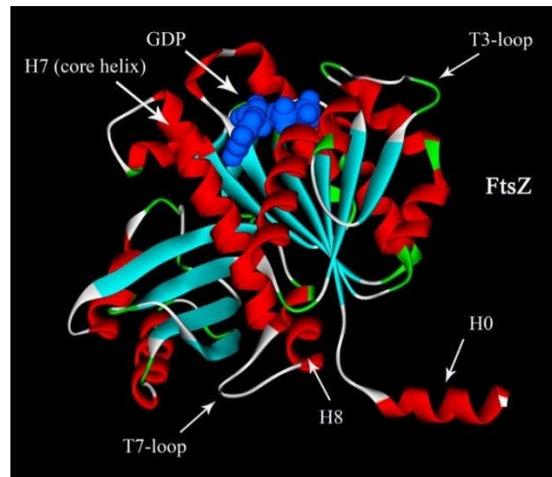


รูปที่ 4 domain ของโปรตีน FtsZ (1)

จากโครงสร้างของโปรตีน FtsZ (รูปที่ 5) Nt จะเชื่อมต่อกับ Ct เพื่อสร้าง protofilament ผ่านทาง core domain ส่วนที่เป็น H7 โดยการสอดส่วนที่เป็น acidic residue ของ Ct (T7 loop) เข้าไปยังส่วนที่เป็น GTP binding site นอกจากนี้ยังมีส่วนที่เป็น T3 loop ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างโดยการเหนี่ยวนำของ nucleotide γ -phosphate (8) ซึ่งเป็นส่วนที่คงสภาพใน tubulin motif GGGTGS/TG ซึ่งจะเป็นส่วนที่เกิดการเข้าจับของ α - และ β -phosphates ในส่วนนี้ก็จะเป็นส่วนที่พบในโปรตีน FtsZ เช่นกัน อีกส่วนหนึ่งที่น่าสนใจคือ H0 ซึ่งจะไม่พบโครงสร้างส่วนนี้ใน tubulin (9)

โปรตีน FtsZ เป็น tubulin homolog อย่างไรก็ตาม พบว่ามี % similarity เมื่อเปรียบ

เทียบลำดับกรดอะมิโนระหว่าง FtsZ และ tubulin พบว่ามีเพียง 20% เท่านั้น นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติที่ควบคุมการแสดงออกของโปรตีน FtsZ นั้นยังมีการคงสภาพไว้ในแบคทีเรีย (10) ในขณะที่จะไม่พบยีนส์นี้ในไมโทคอนเดรียของยูคาริโอตชั้นสูง ตลอดจนเกิดวิวัฒนาการและเปลี่ยนแปลงไปจนแตกต่างไปจาก tubulin ของยูคาริโอต การค้นพบนี้ทำให้เกิดแนวคิดในการใช้โปรตีน FtsZ มาเป็นเป้าหมายสำหรับยาปฏิชีวนะ (11, 12)



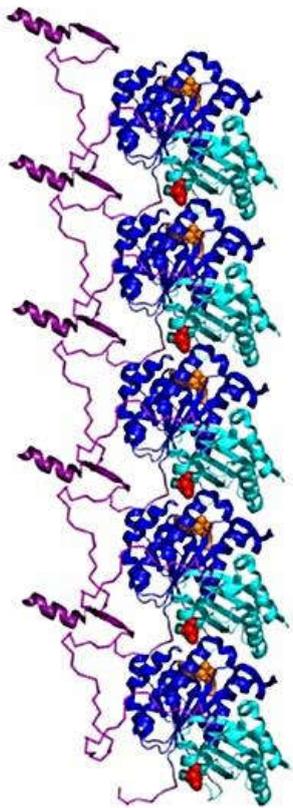
รูปที่ 5 โครงสร้างสามมิติของโปรตีน FtsZ (Protein Data Bank: PDB entry 1FSZ)

2.2 หน้าที่ของโปรตีน FtsZ

จากโครงสร้างของโปรตีน FtsZ ซึ่งเป็น tubulin homolog ทำให้มีหน้าที่เช่นเดียวกันคือทำหน้าที่เป็น GTPase โดยมี GTP เป็น substrate ซึ่งกระบวนการนี้มีความสำคัญในทางชีววิทยาเป็นอย่างมาก เช่น การขนส่งสารเคมีในเซลล์ การส่งสัญญาณ การสร้างโปรตีนหรือการเกิดการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างเซลล์

ในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ FtsZ นั้น เมื่อ GTP เข้าจับที่ FtsZ monomer จะทำให้เกิดกระบวนการ hydrolysis เปลี่ยนเป็น GDP และฟอสเฟตไอออน เพื่อสร้าง FtsZ ring ซึ่งจะทำให้เกิดการเชื่อมต่อ

ระหว่าง FtsZ monomer 2 monomers เข้าด้วยกัน โดยส่วนล่างของ monomer ที่ 1 จะเข้าจับกับส่วนบนของ monomer ที่ 2 ตามที่แสดงให้เห็นในรูปที่ 6 (6)



รูปที่ 6 FtsZ protofilament ของ *Pseudomonas aeruginosa* โดยการเชื่อมต่อของ FtsZ monomeric subunit กับส่วนบนของ FtsZ monomer ที่อยู่ถัดไป (6)

FtsZ ring เกิดจากกระบวนการ polymerization ซึ่งเกิดเมื่อมีการเข้าจับของ GTP ที่ GTP binding site ของ FtsZ monomer ที่ 1 และ T7-loop ของ FtsZ monomer ถัดไป (6) การเข้าจับนี้ ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำให้เกิดการรวมตัวของ FtsZ ในลักษณะที่เป็นหัวต่อหาง หรือการเรียงตัวตามความยาว ทำให้เกิดเป็น polymer สายยาวที่เรียกว่า protofilament และทำหน้าที่เป็นฐานให้

โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งเซลล์เข้าจับ (4) เหตุการณ์นี้จะเกิดขึ้นบริเวณเซลล์เมมเบรนด้านในตามแนวกึ่งกลางเซลล์ ซึ่งจะเป็นบริเวณที่ทำให้เกิดการแบ่งเซลล์ในอนาคต (13-15)

ในการศึกษาผลของจำนวนโปรตีน FtsZ ใน *E. coli* พบว่าจำนวนของโปรตีนส่งผลต่อการเกิดการแบ่งเซลล์โดยเมื่อมีจำนวนมากจะยับยั้งการยืดยาวออกของเซลล์และกระตุ้นให้เกิดการแบ่งเซลล์มากขึ้น ทำให้เกิดเป็นเซลล์ขนาดเล็กจำนวนมาก ซึ่งเป็นการยืนยันบทบาทของโปรตีน FtsZ ต่อการแบ่งเซลล์ของแบคทีเรีย (16)

บทสรุป

โปรตีน FtsZ เป็นโปรตีนที่มีความสำคัญอย่างมากต่อการดำรงชีวิตของแบคทีเรีย เนื่องจากมีส่วนอย่างมากในการควบคุมการแบ่งเซลล์ โดยการเชื่อมต่อของ FtsZ monomer จะทำให้ได้โครงสร้างที่เป็น protofilament ที่เรียกว่า FtsZ ring ซึ่งพบได้บริเวณแนวกึ่งกลางของเซลล์เมมเบรนด้านในเซลล์ และทำหน้าที่เป็นโครงสร้างรองรับการเข้าจับของโปรตีนอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแบ่งเซลล์ จากการศึกษาลำดับกรดอะมิโนและโครงสร้างสามมิติของโปรตีน FtsZ พบว่ามีความคล้ายคลึงในลักษณะของโครงสร้างสามมิติกับโปรตีน tubulin ในมนุษย์ แต่เมื่อเปรียบเทียบลำดับกรดอะมิโนแล้วนั้นพบว่ามี % similarity เพียง 20% เท่านั้นและมีบางส่วนที่ไม่พบในโปรตีน tubulin นอกจากนี้ยังพบว่า *fts* gene ซึ่งควบคุมการแสดงออกของโปรตีน FtsZ นั้นมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก ทำให้มีโอกาสเกิดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาได้น้อย ทำให้โปรตีน FtsZ ได้รับความสนใจในการศึกษาเพื่อเป็นเป้าหมายใหม่ของยาด้านเชื้อแบคทีเรียต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Margolin W. FtsZ and the division of prokaryotic cells and organelles. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005; 6(11):862-71.
2. Lock RL, Harry EJ. Cell-division inhibitors: new insights for future antibiotics. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(4):324-38.
3. Adams DW, Errington J. Bacterial cell division: Assembly, maintenance and disassembly of the Z ring. *Nat Rev Micro.* 2009; 7(9):642-53.
4. Goehring NW, Beckwith J. Diverse paths to midcell: Assembly of the bacterial cell division machinery. *Curr Biol.* 2005; 15(13):R514-26.
5. Jan L, Fusineta E, Amos LA. Molecules of the bacterial cytoskeleton. *Annu Rev Bioph Biom.* 2004; 33:177-98.
6. Harold P. E, David E. A, Masaki O. FtsZ in Bacterial cytokinesis: Cytoskeleton and force generator all in one. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010; 74(4):504-8.
7. Qing-M Y, Lutkenhaus J. The nucleotide sequence of the essential cell-division gene *ftsZ* of *Escherichia coli*. *Gene.* 1985; 36(3):241-7.
8. Diaz JF, Kralicek A, Mingorance J, Palacios JM, Vicente M, Andreu JM. Activation of cell division protein FtsZ. Control of switch loop T3 conformation by the nucleotide gamma-phosphate. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(20):17307-15.
9. Leung AK, Lucile WE, Ross LJ, Reynolds RC, DeVito JA, Borhani DW. Structure of *Mycobacterium tuberculosis* FtsZ reveals unexpected, G protein- like conformational switches. *J Mol Biol.* 2004; 342(3):953-70.
10. Kuei-M, Hsin-HH, and H-YY, Ban-Yang Chang. Mechanism of regulation of prokaryotic tubulin- like GTPase FtsZ by membrane Protein EzrA. *J. Biol. Chem.* 282:14891-7.
11. Domadia P, Swarup S, Bhunia A, Sivaraman J, Dasgupta D. Inhibition of bacterial cell division protein FtsZ by cinnamaldehyde. *Biochem Pharmacol.* 2007; 74(6):831-40.
12. Rai D, Singh JK, Roy N, Panda D. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity. *Biochem J.* 2008;410(1):147-55.
13. Ghigo J-M, Weiss DS, Chen JC, Yarrow JC, Beckwith J. Localization of FtsL

to the *Escherichia coli* septal ring.
*Mol Microbiol.*1999;31(2):725-37.

14. Huang K- H, Durand- Heredia J, Janakiraman A. FtsZ ring Stability: of bundles, tubules, crosslinks, and curves. *J. Bacteriol.* 2013; 195(9):1859-68.
15. Alfonso P, Pablo M-G, Ines H, Jesús M, Germán R, Miguel V, et al. Simple modeling of FtsZ polymers on flat and curved surfaces: correlation with experimental *in vitro* observations. *PMC Biophys.* 2009;2(8).
16. Harry E, Monahan L, Thompson L. Bacterial cell division: The mechanism and its precision. In: Kwang WJ, editor. *Int Rev Cytol.* Volume 253: Academic Press; 2006;27-94.