

# 细菌分裂调控Min系统的功能、机制及应用研究进展

张明磊, 何亚文

上海交通大学生命科学技术学院, 微生物代谢国家重点实验室, 教育部代谢与发育科学国际合作联合实验室, 上海

收稿日期: 2023年12月24日; 录用日期: 2024年3月13日; 发布日期: 2024年3月22日

## 摘要

细菌分裂过程及其调控机制是生物学研究中的根本问题。大多数细菌采用“二分裂”方式分裂, 分裂过程主要包括染色体复制和分离、FtsZ组装成Z环、细胞内隔膜形成与子细胞形成等关键步骤。Min系统是Z环组装的主要调控系统之一, 由FtsZ抑制蛋白MinC、膜结合的ATP酶MinD和结构拓扑因子MinE组成。早期研究大多聚焦在Min系统的细胞分裂调控功能, 然而Min系统还作为细胞内部重要的自组装调控系统参与多种细胞代谢生理过程与细胞表型, 具有应用开发潜力。本文首先简要概述Min系统的主要类型、结构特征和摆动模型, 随后从细胞分裂、细胞运动性、细菌粘附性与致病性、细胞代谢生理过程等方面总结Min系统的生物学功能, 最后介绍Min系统在细胞形态工程、抗菌制剂开发和合成生物学应用等方面的应用潜力。

## 关键词

细菌, 细胞分裂调控, Min系统, 生物学功能, 应用潜力

# Bacterial Division Regulatory Min System: Functions, Mechanisms and Applications

Minglei Zhang, Ya-Wen He

Joint International Research Laboratory of Metabolic and Developmental Sciences, State Key Laboratory of Microbial Metabolism, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University (SJTU), Shanghai

Received: Dec. 24<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2024

## Abstract

Bacterial division and its regulatory mechanisms are fundamental biological research areas.

Most of the bacteria divide by binary fission, and the division process mainly involves chromosome replication and segregation, assembly of FtsZ into Z-ring, intracellular septum formation and daughter cell formation. Min system is one of the major regulatory systems for Z-ring assembly and consists of MinC (FtsZ inhibitory protein), MinD (membrane-bound ATPase), and MinE (structural topology factor). Most of the early studies focused on the roles of Min system on bacterial division. However, recent findings suggest that Min system is an important intracellular self-assembly regulatory system and is involved in a variety of cellular metabolism, physiological processes and other phenotypes. In this review, we first briefly outline the major types, structural features and oscillatory models of the Min system. We then summarize the Min system-regulated biological functions, including cell division, cell motility, bacterial adhesion and pathogenicity, and physiological processes of cellular metabolism. Finally, we introduce the potential applications of the Min system in cellular morphology engineering, antimicrobial agent development and synthetic biology.

## Keywords

Bacteria, Cell Division Regulation, Min System, Biological Functions, Potential Applications

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



## 1. 引言

细菌分裂机制及调控一直是研究热点。大多数细菌采用“二分裂”方式完成细胞分裂，分裂过程主要包括染色体复制和分离、Z环组装、细胞内隔膜形成与子细胞形成等环节(图1) [1]。其中，Z环组装是指丝状温度敏感蛋白变体Z (Filamenting Temperature Sensitive Mutant Z, FtsZ)以头-尾结合的方式在细胞中央聚合组装形成环状结构的过程，是细胞分裂过程中的关键步骤，受到精密调控[1] [2]。Min系统是Z环组装的关键调控系统，该系统的缺失会导致细胞分裂时Z环的定位和形成时间出现异常，进而引起染色体分裂的错乱和不对称分裂，形成分裂不完全的长丝状细胞和不含染色体的微小细胞(Minicells)，这也是其名字的由来[3] [4]。本文将首先简要概述Min系统的主要类型、结构特征和摆动模型，随后总结Min系统在细胞分裂、细胞运动性、细菌粘附性与致病性、细胞代谢生理过程等方面的生物学功能，最后介绍Min系统在细胞形态工程、抗菌制剂开发和合成生物学等方面的应用。

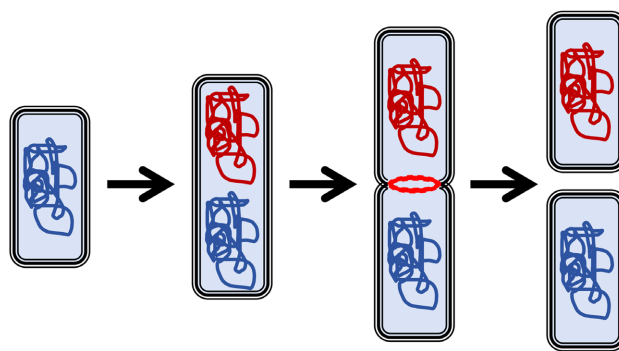


Figure 1. The process of bacterial cell division

图1. 细菌细胞分裂过程

## 2. Min 系统的主要类型

根据组成成分可以将 Min 系统分为革兰氏阴性菌 Min 系统、革兰氏阳性菌 Min 系统和蓝细菌 Min 系统三个类型, 同时在植物叶绿体、古细菌中还存在独特的 Min 系统进化类型。革兰氏阴性菌 Min 系统以大肠杆菌中的 Min 系统为代表, 由 FtsZ 功能抑制蛋白 MinC、膜结合的 ATP 酶 MinD 和结构拓扑因子 MinE 组成, 是研究最为深入的 Min 系统。MinD 是这一系统的核心组分, 它定位于细胞两极的细胞膜上, 负责招募 MinC 并与之互作; MinC 负责实现对 FtsZ 组装的抑制[5]。MinE 则可以与 MinC 竞争互作位点, 与 MinD 结合, 迫使 MinCD 解体进入游离状态并移动向细胞另一极重新组装, 实现 Min 系统的摆动[6] [7]。

革兰氏阳性菌 Min 系统以枯草芽孢杆菌的 Min 系统为代表, 包含保守的 MinC 和 MinD 以及代替 MinE 功能的 DivIVA。DivIVA 与 MinE 不同, 它会静态偶联在细胞膜上参与 MinCD 互作的干扰[8] [9]。同时, 革兰氏阳性菌 Min 系统还存在 MinJ 组分, 作为 MinCD 和 DivIVA 的连接蛋白参与 Min 系统的功能[9]。

蓝细菌作为革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的共同祖先, 同时具有与革兰氏阴性菌类似的 Min 系统和与革兰氏阳性菌 DivIVA 蛋白类似的 Cdv3 蛋白, 两种形式的 Min 系统共同完成 Z 环组装的定位调控[10]。

此外, Min 系统也存在于叶绿体和古细菌中。在叶绿体中仅发现 MinD 和 MinE, 未发现 MinC 的同源蛋白, 植物质体分裂蛋白 ARC3 被认为可能代替 MinC 的功能[11]。古细菌中存在两种分别为膜定位和非膜定位的 MinD 同源蛋白[12] [13] [14], 表明古菌细胞分裂调节机制可能与原核细菌相似。

## 3. Min 系统的结构特征和摆动模型

### 3.1. MinC、MinD 和 MinE 的结构特征

Min 系统中, MinC 是真正的 FtsZ 功能抑制蛋白, MinD 是膜定位 ATPase, MinE 是结构拓扑因子。MinD 将 MinC 定位到细胞膜, MinE 与 MinC 竞争 MinD 上同样的相互作用位点, 迫使 MinC 进入游离状态, 三种组分的相互作用共同保证细胞在两极处不发生异常分裂[8]。

以大肠杆菌的 Min 系统为例(图 2), MinC 蛋白大小为 231 个氨基酸, 包含 N 端 FtsZ 结合结构域(Z domain), C 端 MinD 结合结构域(D domain), 两个结构域由一个柔性接头连接, 以二聚体形式发挥功能[15] [16]。Z domain 即使在 MinD 不存在的条件下仍可以实现对 FtsZ 组装的抑制[17]。D domain 主要由疏水残基组成, 包含高度保守的 RSGQ 残基序列, 负责介导与 MinD 的 S148、D154 和 I159 进行相互作用[18] [19]。

MinD 是 ParA/MinD 家族的二聚体 ATPase, 单体大小为 270 个氨基酸, 其 C 端与细胞膜结合[20]。MinD 的结构中包含 N 端保守的 Walker A 基序 GKGVGKT 和位于中间部位保守的 Walker B 基序 DSPA, 以及 C 端膜结合结构域(MTS domain) [21] [22]。MinD 依靠保守的 Walker 基序和 Switch I 基序实现与 MinC、MinE 的合作以及 ATP 的分解。与膜结合的 MinD 招募 MinC 形成 MinCD 与膜的复合体, 这一复合体可以抑制 FtsZ 在细胞膜上组装[20]。

MinE 是一种以二聚体形式存在的蛋白分子, 大小为 88 个氨基酸, 功能为将 MinCD 复合体限制在细胞两极处[23]。MinE 具有 N 端的 MinCD 拮抗结构域(Anti-MinCD Domain, AMD)和 C 端的专一性拓扑结构域(Topological Domain, TSD), TSD 结构域赋予 MinE 识别细胞两极和中部的能力[6]。MinE 与 MinD 的互作会促进 MinD 催化 ATP 水解, 这是 MinCDE 复合体在细胞两极之间摆动的驱动力来源。MinD 完成 ATP 水解催化后会进入细胞质, 并在细胞的另一极重新完成膜定位并开启新一轮组装[24] [25]。

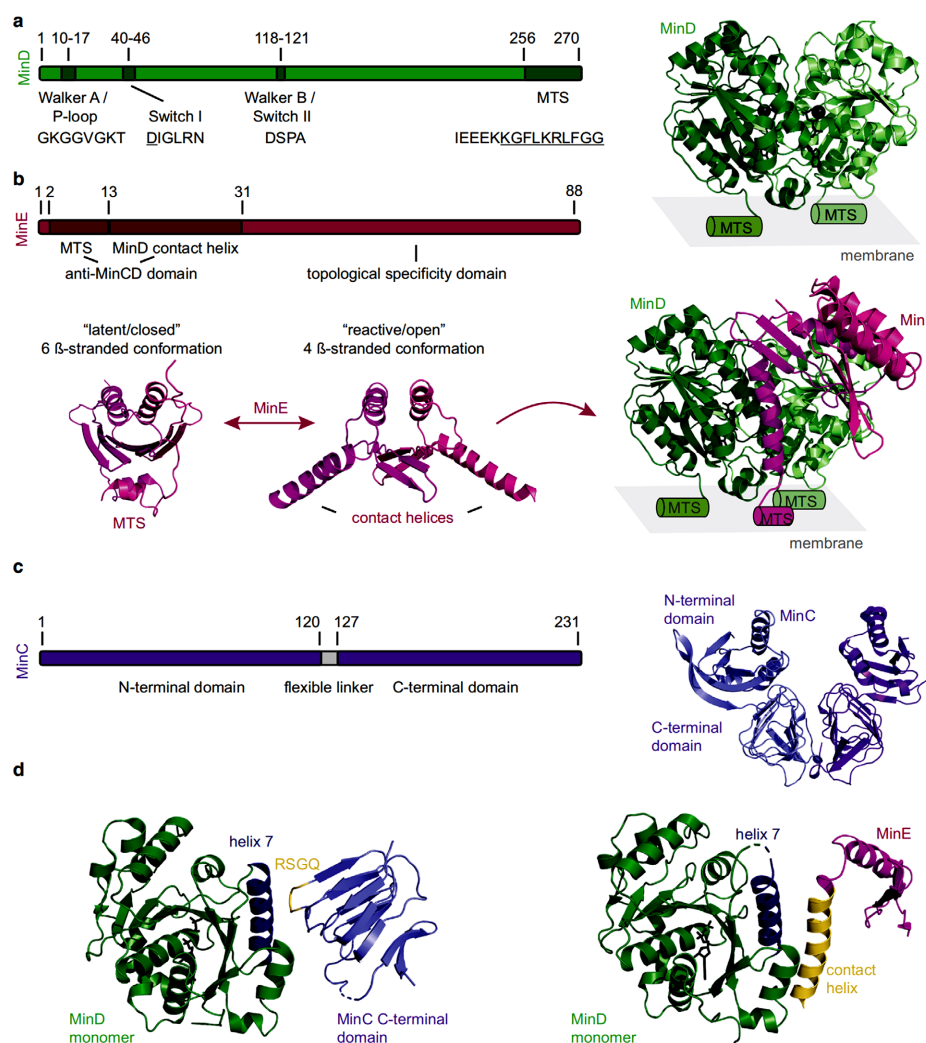
### 3.2. Min 系统的摆动模型

Min 系统发挥功能的经典机制可以用摆动模型进行解释(图 3)。MinC 与 MinD 的结合与分离会在细胞两极之间不断往返摆动, 这一摆动的驱动力来源是 ATP 提供能量下的 MinC、MinD、MinE 三个蛋白质分子之间的互作及它们与细胞膜的互作[26]。在 ATP 存在的条件下, MinD 会以二聚体的形式与细胞膜结

合, 当 MinC 被招募与 MinD 结合后, MinCD 会抑制 FtsZ 的组装[18]。MinE 与 MinD 互作的位点与 MinC 有重合, 当 MinE 代替 MinC 与 MinD 结合后, MinD 会催化水解 ATP 并与膜分离移向细胞另一极重新与 MinC 组装, 这一过程不断重复直至 FtsZ 仅被限制在细胞中部组装[18]。

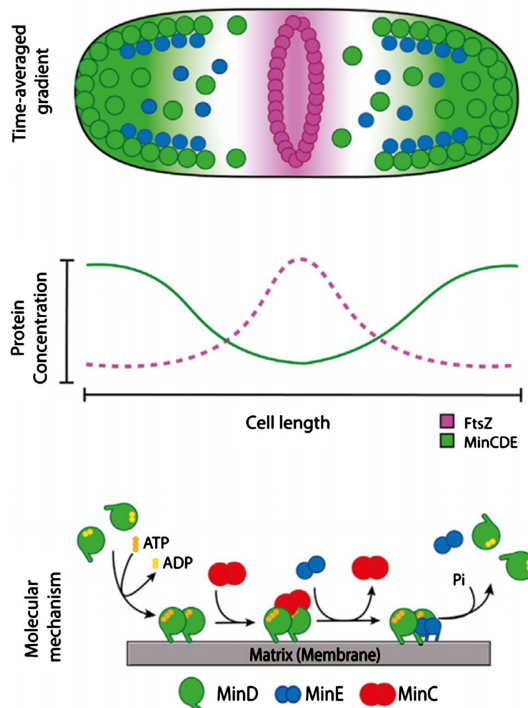
大肠杆菌的 Min 系统在革兰氏阴性菌中是相当保守的, 大多数革兰氏阴性菌的 Min 系统发挥功能的机制均与大肠杆菌中摆动模型类似[27]-[33]。革兰氏阳性细菌中的 Min 系统发挥功能的机制略有不同, 由于 MinE 的功能由 DivIVA 代替, 所以 Min 系统的功能也从摆动模型变化为 DivIVA 以静态形式抑制 MinCD 定位[34] [35]。蓝细菌中的 Min 系统同时通过前述两种形式发挥功能[10] [36] [37]。

Min 系统发挥调控功能还存在浓度比例的问题。MinC 在胞内的浓度小于  $0.7 \mu\text{M}$ , 要比 MinD 和 FtsZ 低 6~8 倍[38] [39]。低浓度的 MinC 如何高效发挥作用值得关注, Ghosa 等的结果显示 MinC 的晶体结构两侧为 MinD 单体, MinC 和 MinD 在结合时的比例关系为 1:1, 二者的结合可以被 MinE 在 10~15 min 内完全抑制[40]。Huang 等在铜绿假单胞菌中得到类似的结果: MinC 和 MinD 比例为 1:1, MinC、MinD 的互动与 ATP 开始水解之间存在~100 秒的滞后时间[41]。有趣的是, 在对 MinCDE 缺陷的菌株进行回补时, 表达 MinCDE 基因需要低拷贝的质粒载体而不是高拷贝的质粒载体[42]。



**Figure 2.** Structural characteristics of protein components in the Min system of *Escherichia coli* [86]

**图 2.** 大肠杆菌 Min 系统蛋白组分的结构特征[86]



**Figure 3.** The swing model for the Min system to perform its functions [87]  
**图 3.** Min 系统发挥功能的摆动模型[87]

## 4. Min 系统的生物学功能(表 1)

### 4.1. 调控细胞分裂和细胞形态

Min 系统中任一组分的缺失都会使得细胞分裂无法正常进行, 最直接的表型是不均等分裂, 形成微小细胞和长丝状细胞, 这是 Min 系统缺陷菌株最经典的细胞表型。Min 系统对细胞分裂的调节作用在多种革兰氏阴性菌如大肠杆菌、铜绿假单胞菌[27] [28]、柑橘黄单胞菌(*Xanthomonas citri*) [29]、稻黄单胞菌(*Xanthomonas oryzae*) [30]、淋病奈瑟菌(*Neisseria gonorrhoeae*) [31]、福氏志贺菌(*Shigella flexneri*) [32]、副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*) [32]和霍乱弧菌(*Vibrio cholerae*) [33], 革兰氏阳性菌如枯草芽孢杆菌、艰难梭菌(*Clostridium difficile*) [35], 蓝细菌类的细长聚球藻(*Synechococcus elongatus*) [36]和聚球藻(*Synechocystis sp*) [37]以及古细菌类的盐沼盐杆菌(*Halobacterium salinarum*) [43]、沃氏富盐菌(*Haloferax volcanii*) [13]和西班牙盐杆菌(*Haloarcula japonica*) [13]等一系列种属中均有报道。需要注意的是, Min 系统是细菌分裂的重要调控系统, 但并不是唯一的调控系统。细菌还通过类核阻塞效应(Nucleoid Occlusion)等机制实现细胞分裂调控[44]。

### 4.2. 影响细胞运动性

细菌通过细胞运动实现对有利环境的趋向和不利环境的远离。细菌运动方式存在细胞群体运动(Swarming Motility)、细胞泳动(Swimming Motility)、细胞皱缩运动(Twitching Motility)等多种形式[45]。Min 系统对细菌的细胞运动性发挥着调节作用主要是通过与细菌鞭毛调节因子相互作用实现的。在细胞运动性研究的模式菌株奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)中, 转录因子 RcsB 抑制鞭毛合成调节因子 FlhDC 的表达, 同时也可以激活 MinC 的表达。RcsB 的缺失会使得奇异变形杆菌的细胞运动性增加, 但细胞呈现长丝状变形[46]。MinC 缺失时细胞的运动性明显降低, 这说明 MinC 可能参与 RcsB 对 FlhDC 进行表



达调控的过程[46]。类似的结果也出现在幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)和稻黄单胞菌中观察到[39] [47], Min 系统的缺失主要导致细菌群体运动和泳动能力的下降。除此之外, 枯草芽孢杆菌、空肠梭菌(*Clostridium jejuni*)、腐殖质沙瓦氏菌(*Shewanella putrefaciens*)中均存在的鞭毛调节因子 FlhG 与大肠杆菌的 MinD 具有较高的结构相似性[48] [49] [50], 表明 MinD 与 FlhG 可能是从共同的祖先进化形成, 对细菌鞭毛的形成和细菌运动也发挥调节作用。

### 4.3. 参与细菌粘附性和致病性

细菌粘附性是指细菌与宿主建立连接的过程。除粘附性外, 细菌还具有细胞分泌系统、细胞抗氧化性等多种致病因子。Parti 等发现肠出血性大肠杆菌 EHEC 中 MinD 的缺失降低了细菌的粘附性, 出现了微小细胞和长丝状细胞等典型表型[51]。在致病性淋病奈瑟菌中, MinD 或 MinC 的缺失也导致该病原菌对尿道上皮细胞粘附性降低[40]。淋病奈瑟菌的氧化还原转录因子编码基因 *oxyR* 位于 *minD* 下游 274 bp 的位置, 与 *minD* 共转录, 二者的缺失均会导致细胞分裂异常[40]。OxyR 负调控 *minD* 的转录, OxyR 突变体中 *minD* 的表达上调; 在氧化应激条件下, *minD* 的表达水平也明显上升[52]。Ahlund 等在新凶手弗郎西斯菌(*Francisella novicida*)中证实 MinC 和 MinD 调控病原菌的毒力因子产生[53] [54]。Anthony 等在土拉伦氏弗郎西斯菌(*Francisella tularensis*)中发现 MinC 突变后的菌株对氧化压力刺激更加敏感, 推测这可能是因为 MinD 与细胞壁完整性维持和氧自由基的外排有关[55]。

稻黄单胞菌是水稻白叶枯病的致病菌, III 型分泌系统(Type 3 Secretion System, T3SS)及其分泌的效应子是稻黄单胞菌关键的毒力因子。Yan 等发现 MinCDE 的共同缺失和 MinC、MinD 的单独缺失均导致 T3SS 的结构蛋白编码基因 *hrpB1* 和 *hrpF* 转录活性增强, 这一过程需要 T3SS 两个关键调节因子 HrpG 和 HrpX 的存在[39]。然而, MinC 或 MinD 并不能与 *hrpG* 启动子序列结合。因此, 作者猜测 Min 系统通过其他未知途径调控 T3SS [39]。Wu 等将感病水稻叶片上的稻黄单胞菌提取后进行蛋白质组学分析, 发现 MinD 受到宿主的诱导而表达水平有所上升; MinD 缺失菌株对宿主的致病性显著下降, 因此, Min 基因簇可能为稻黄单胞菌的一种新型毒力决定簇[56]。

### 4.4. 调控叶绿体分裂

叶绿体分裂调控系统起源于蓝藻祖先中的调控系统。叶绿体分裂的第一步是 Z 环的组装, 这一过程被 ARC3、MinD、MinE 和 MCD1 限制在叶绿体中间位置[57]。Nakanishi 等研究发现植物特异性叶绿体分裂因子 MCD1 与叶绿体内部的 MinD 存在直接相互作用共同调节叶绿体中的 Z 环定位[58]。当 MinD 过表达时, 叶绿体 Z 环的组装受到抑制, 而 MCD1 的过表达没有影响[58]。Maple 等的实验结果显示植物物质体分裂蛋白 ARC3 可能是叶绿体中代替 MinC 行使功能的蛋白质。ARC3 的结构中包括 FtsZ 互作结构域等三个结构域, 可以与 MinD 和 MinE 产生直接相互作用[59]。ARC3 的过表达抑制叶绿体的分裂, ARC3 的缺失则会导致叶绿体的异常分裂, 且 ARC3 还具有基质与膜双定位特点[59]。

### 4.5. 其他生物学功能

大肠杆菌中 RNA 降解: RNA 降解是细菌细胞内一种程序性执行的过程, 由 RNA 降解小体(RNA Degradosomes)完成。RNA 降解小体由 RNaseE、PNPase、RhlB 和烯醇化酶四种组分组成, 其中 RNaseE 负责切割 mRNA 的 5' 末端, 随后其他组分将 mRNA 进一步降解[60] [61]。Montero 等研究发现大肠杆菌中 RNA 降解过程具有明显的空间组织性[62]。Taghbalout 和 Rothfield 发现 MinD 与 RNaseE 存在直接相互作用, 进一步研究发现缺失 MinD 中与 RNaseE 互作的第 378~659 个氨基酸残基导致染色体分离和细胞分裂的异常[63]。

枯草芽孢杆菌孢子形成: Autret 和 Errington 发现 ParA 家族转录因子 Soj 结合枯草芽孢杆菌复制起始位点 *oriC* 过程表现出对 MinD 的依赖性[64]。Kloosterman 等发现枯草芽孢杆菌孢子中 Soj 与 *oriC* 的结合需要 MinD 的存在, 而 MinC 的缺失没有影响[65]。目前, MinD-ComN-MinJ-Soj 共同调节枯草芽孢杆菌孢子形成的作用模型已经被提出。

Min 系统互作蛋白质网络: 为了系统探索 Min 系统调控的生物学功能, Taviti 等使用蛋白质-蛋白质相互作用网络数据库检索方法构建了大肠杆菌中 Min 系统互作蛋白质网络[50]。在互作蛋白数据库中并没有找到除 FtsZ 之外能够与 MinC、MinE 互作的蛋白质[50], 找到了一些与 MinD 互作的蛋白质, 根据功能分为细胞分裂、RNA 降解、细胞分泌系统和蛋白质分子伴侣四类[50]。这些 MinD 互作蛋白中包括已知的 SecA (一种具有 ATP 酶活性的锌结合蛋白, 参与介导膜蛋白插入细胞膜的过程) [66]、分子伴侣蛋白 GroL 和转录因子 NagC (参与调节 N-乙酰基-D-葡萄糖胺和葡萄糖胺的摄取和降解)。

**Table 1.** The biological functions of the Min system

**表 1.** Min 系统的生物学功能

序号	生物学功能	物种	相关因子	参考文献
1	细胞分裂	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	FtsZ, ZapA, SlmA, MinJ, DivIVA, <i>et al.</i>	Zhao <i>et al.</i> 1995 [6] Walsh <i>et al.</i> 2019 [13] Lorenzoni <i>et al.</i> 2017 [29] Yan <i>et al.</i> 2022 [30] Parti <i>et al.</i> 2011 [31] MacDiarmid <i>et al.</i> 2007 [32] Galli <i>et al.</i> 2016 [33] Valenčíková <i>et al.</i> 2018 [35] MacCready <i>et al.</i> 2017 [36] Mazouni <i>et al.</i> 2004 [37] Eun <i>et al.</i> 2018 [43]
		铜绿假单胞菌 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
		柑橘黄单胞菌 <i>Xanthomonas citri</i>		
		水稻黄单胞菌 <i>Xanthomonas oryzae</i>		
		淋病奈瑟菌 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
		福氏志贺菌 <i>Shigella flexneri</i>		
		副溶血性弧菌 <i>Vibrio parahaemolyticus</i>		
		霍乱弧菌 <i>Vibrio cholerae</i>		
		枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>		
		艰难梭菌 <i>Clostridium difficile</i>		
		聚球藻 <i>Synechococcus sp</i>		
		细长聚球藻 <i>Synechococcus elongatus</i>		
		盐沼盐杆菌 <i>Halobacterium salinarum</i>		
沃氏富盐菌 <i>Haloferax volcanii</i>				
2	细胞运动	幽门螺旋杆菌 <i>Helicobacter pylori</i>	FlhG, FlhDC, RcsB, <i>et al.</i>	Howery <i>et al.</i> 2015 [46] Chiou <i>et al.</i> 2013 [47] Yan <i>et al.</i> 2022 [30]
		奇异变形杆菌 <i>Proteus mirabilis</i>		
		稻黄单胞菌 <i>Xanthomonas oryzae</i>		
3	细菌粘附性	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	OxyR, NagC, <i>et al.</i>	Parti <i>et al.</i> 2011 [31]
		淋病奈瑟菌 <i>Neisseria gonorrhoeae</i>		
4	细胞抗氧化性	土拉伦氏弗朗西斯菌 <i>Francisella tularensis</i>	?	Ahlund <i>et al.</i> 2010 [53] Anthony <i>et al.</i> 1994 [55]
		新凶手弗朗西斯菌 <i>Francisella novicida</i>		

续表

5	细胞分泌系统	稻黄单胞菌 <i>Xanthomonas oryzae</i>	HrpB1, HrpF, HrpG, <i>et al.</i>	Yan <i>et al.</i> 2022 [30]
6	细胞群体感应	稻黄单胞菌 <i>Xanthomonas oryzae</i>	RpfG, Clp, <i>et al.</i>	Yan <i>et al.</i> 2022 [30]
8	叶绿体分裂	拟南芥 <i>Arabidopsis thaliana</i>	MCD1, ARC3, <i>et al.</i>	Nakanishi <i>et al.</i> 2022 [58]
9	孢子形成	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i> 艰难梭菌 <i>Clostridium difficile</i>	ComN, MinJ, Soj, <i>et al.</i>	Valenčíková <i>et al.</i> 2018 [35]
10	RNA 降解	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	RNaseE, <i>et al.</i>	Taghbalout <i>et al.</i> 2007 [63]
11	蛋白质合成	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	SecA, GroL, <i>et al.</i>	Butland <i>et al.</i> 2005 [66]

## 5. Min 系统的生物学应用

### 5.1. 细胞形态工程

细胞形态工程是通过改造与细胞形态相关的基因从而实现细胞高产化学品的一种技术方法, 目前正在构建高值化学品工程菌株等领域展现出良好的应用潜能。清华大学陈国强课题组一直致力于盐单胞菌(*Halomonas spp*)制造聚羟基脂肪酸酯(Polyhydroxyalkanoates, PHA)及相关高分子研发。在盐单胞菌中过表达 MinCD 可以抑制 FtsZ, 导致细胞呈现长丝状变形, 更有利于 PHA 等化学品的积累, 提高 PHA 产量和生产效率[67]。同时, 长丝状细胞会在发酵体系中形成复杂交织的网络, 在离心过程中更容易与短小的细胞分开, 大大提升下游加工处理效率[67]。Ma 等在盐单胞菌中利用受油酸诱导的启动子驱动 MinCD 的表达, 实现更大尺度细胞形态的编辑, 胞内生产的 PHB 积累量相对没有油酸诱导的对照组高出近 10% [68]。Wu 等将大肠杆菌的 minCD 敲除后, 在相同的发酵条件下胞内 PHB 积累量所占干重比例达到 70%, 显著高于野生型的 51% [69]。未来是否可以在谷氨酸棒状杆菌(*Corynebacterium glutamicum*)、纹膜醋酸杆菌(*Acetobacter aceti*)乃至酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)等多种常用底盘中开展 Min 系统编辑, 实现高效生物制造, 仍有待探索。

### 5.2. 抗菌制剂开发

随着抗生素滥用和耐药性细菌不断出现, 开发新型作用机制的抗菌制剂需求迫切。Min 系统和 FtsZ 蛋白是细菌细胞分裂的必需蛋白, 当他们的功能受到抑制时, 细菌无法完成细胞分裂, 导致死亡; 另一方面, Min 系统具有细菌中的保守性、人体的非同源性、细胞生长的基础作用性等特点, 因此开发新型抗菌药的良好靶点。目前针对 FtsZ 为靶点的抗菌药物, 如血根碱(Sanguinarine) [70] [71] [72]、黄连素(Berberine) [73] [74]、3-甲氧基苯甲酰胺(3-MBA) [75]、罗丹宁类衍生物 OTBA [76]等, 均可以通过作用于 FtsZ 实现对细菌的生长抑制。Hu 等发现一株可以用于植物根系益生菌群构建的铜绿假单胞菌中 Min 系统对其帮助植物抵抗病原微生物入侵是关键性的[77]。因此, 针对 Min 系统和 FtsZ 蛋白的新型抗菌制剂是用于应对抗生素危机的有效解决方案。

### 5.3. 合成生物学应用

合成生物学是采用工程科学理念, 将基因工程、代谢工程、系统生物学等学科融合交叉, 实现对生物体有目标的设计改造乃至人工合成的新兴学科, 在进入 21 世纪以来正以迅猛态势蓬勃发展。在合成生物学技术策略中, 光遗传学元件、胞内分子的时空控制等技术方法正发挥着日益凸显的重要作用。Min 系统组成上的简单性和功能上的复杂性使得合成生物学研究者对它产生了兴趣, 最近有关的 Min 系统研



究也已经在球形细菌耐辐射球菌(*Deinococcus radiodurans*) [78]和丝状多细胞的鱼腥藻(*Anabaena sp*) [79]中进行,它具有成为人造细胞中分裂机制关键组分的潜力。Glock 等使用光异构体交联剂修饰 MinE 从而实现了利用光信号调节细胞形态的控制,这一方法将为 DNA 存储技术中将信息存储入细胞系统中的步骤提供新的可能[80]。

Min 系统还被改造用于实现细胞内其他功能因子时空分布的调节。Ramm 等发现当 MinC 不存在时,MinDE 可以被改造用于任意膜分子的空间定位[81]。Litschel 等将 MinDE 系统包装在囊泡中,囊泡便可以实现周期性的振荡,这为活性囊泡的设计提供新方法[82]。Kohyama 等也已经成功将 Min 系统应用于微小细胞构建[83],微小细胞有利于细胞有序排列的控制,这有助于冷冻电镜样品的准备和个性化药物递送系统的底盘构建[84][85]。

## 6. 总结展望

Min 系统是广泛存在于细菌中,具有自组装特性的细胞分裂调控系统。主要由 FtsZ 抑制蛋白 MinC、膜定位的 ATPase 蛋白 MinD 和结构拓扑因子 MinE 构成,在革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、蓝细菌、叶绿体和古细菌中因进化差异而存在组成成分的区别。Min 系统的调控功能主要为通过将 FtsZ 的组装抑制在细胞中央进而维持细胞分裂的正常运行而实现。越来越多的研究成果证明 Min 系统还参与调控细胞形态、染色体分离、细胞生长、细胞鞭毛的组装和运动性、细菌粘附性等多种致病因子、细胞群体感应和分泌系统、叶绿体分裂、RNA 降解等多种细胞代谢生理过程和细胞功能。这些调控功能已经在细胞形态工程、光遗传学、胞内组分时空定位等领域展现出良好的应用性,并且在新型抗菌制剂开发、新型药物递送系统的开发等方面展现出巨大的潜力。

未来 Min 系统功能研究在如下几个方面如有深入探索的必要:

1) 目前,有关 Min 系统在不同种属细菌中的进化演变及基本的功能性质已有一定研究,但有关 Min 系统发挥功能时各蛋白质组分及相关蛋白分子的浓度依赖性特征,以及其背后隐藏的蛋白质结构变化和相互作用机制等有待深入研究。

2) Min 系统在细胞分裂及相关生理过程中的重要作用已经得到证实,然而,最近的研究也证实 Min 系统对细胞分裂来说也并不是安全不可或缺的,这启发研究人员 Min 系统在其他细胞生理代谢过程中的功能值得挖掘。基于 MinD 与鞭毛调节因子的结构相似性能否探究 Min 系统对鞭毛生成和细胞运动性的调控机制,Min 系统参与细胞粘附性等致病因子的调节机制是否是通过全局样的转录因子抑或存在单独的信号通路介导等问题仍有待解决。

3) 抗生素的发明和使用对人类的贡献巨大,但随着耐药性的不断出现,发现新的抗菌抑菌分子用以替代抗生素是关键的,Min 系统具有细菌的种属特异性、保守性,是良好的抗菌抑菌潜在靶点,然而,目前仍仅有较少的研究致力于开发以此为靶点的抗菌抑菌分子。

4) 当前,合成生物学的发展方兴未艾。合成生物学构造人工生命系统过程中非常重要的一点是生命系统的自组装性,而 Min 系统是一种天然具有自组装性质的细胞功能系统,目前虽然在囊泡定位等方面有些许尝试,但能否在合成生物学系统中发挥更加关键的功能?是否可以作为微生物学与合成生物学学科之间新的融合点?

## 基金项目

国家自然科学基金(31972231, 32172355)。

## 参考文献

[1] Rowlett, V.W. and Margolin, W. (2015) The Min System and Other Nucleoid-Independent Regulators of Z Ring Posi-

- tioning. *Frontiers in Microbiology*, **6**, Article No. 478. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00478>
- [2] Adams, D.W. and Errington, J. (2009) Bacterial Cell Division: Assembly, Maintenance and Disassembly of the Z Ring. *Nature Reviews Microbiology*, **7**, 642-653. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2198>
- [3] Rothfield, L., Justice, S. and Garcia-Lara, J. (1999) Bacterial Cell Division. *Annual Review of Genetics*, **33**, 423-448. <https://doi.org/10.1146/annurev.genet.33.1.423>
- [4] Pichoff, S. and Lutkenhaus, J. (2001) *Escherichia coli* Division Inhibitor MinCD Blocks Septation by Preventing Z-Ring Formation. *Journal of Bacteriology*, **183**, 6630-6635. <https://doi.org/10.1128/JB.183.22.6630-6635.2001>
- [5] Zhou, H., Schulze, R., Cox, S., Saez, C., Hu, Z. and Luthenhaus, J. (2005) Analysis of MinD Mutations Reveals Residues Required for MinE Stimulation of the MinD ATPase and Residues Required for MinC Interaction. *Journal of Bacteriology*, **187**, 629-638. <https://doi.org/10.1128/JB.187.2.629-638.2005>
- [6] Zhao, C.R., De Boer, P.A. and Rothfield, L.I. (1995) Proper Placement of the *Escherichia coli* Division Site Requires Two Functions That Are Associated with Different Domains of the MinE Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **92**, 4313-4317. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.10.4313>
- [7] Huang, J., Cao, C. and Luthenhaus, J. (1996) Interaction between FtsZ and Inhibitors of Cell Division. *Journal of Bacteriology*, **178**, 5080-5085. <https://doi.org/10.1128/jb.178.17.5080-5085.1996>
- [8] Luthenhaus, J. (2007) Assembly Dynamics of the Bacterial MinCDE System and Spatial Regulation of the Z Ring. *Annual Review of Biochemistry*, **76**, 539-562. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.103004.142652>
- [9] Patrick, J.E. and Kearns, D.B. (2008) MinJ (YvjD) Is a Topological Determinant of Cell Division in *Bacillus subtilis*. *Molecular Microbiology*, **70**, 1166-1179. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06469.x>
- [10] 卞丽. 蓝藻细胞分裂关键蛋白 FtsZ 的性质及其调控[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2019.
- [11] Maple, J. and Moller, S.G. (2007) Plastid Division: Evolution, Mechanism and Complexity. *Annals of Botany*, **99**, 565-579. <https://doi.org/10.1093/aob/mcl249>
- [12] Wang, X. and Luthenhaus, J. (2003) FtsZ Ring: The Eubacterial Division Apparatus Conserved in Archaeobacteria. *Molecular Microbiology*, **21**, 313-320. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1996.6421360.x>
- [13] Walsh, J.C., Angatmann, C.N., Bisson-Filho, A.W., Garner, E.C., Duggin, I.G. and Curmi, P.M.G. (2019) Division Plane Placement in Pleomorphic Archaea Is Dynamically Coupled to Cell Shape. *Molecular Microbiology*, **112**, 785-799. <https://doi.org/10.1111/mmi.14316>
- [14] Szeto, T.H., Rowland, S.L., Rothfield, L.I. and King, G.F. (2002) 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 of the United States of America*, **99**, 15693-15698. <https://doi.org/10.1073/pnas.232590599>
- [15] Cordell, S.C., Aaderson, R.E. and Lowe, J. (2001) Crystal Structure of the Bacterial Cell Division Inhibitor MinC. *The EMBO Journal*, **20**, 2454-2461. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.10.2454>
- [16] Hu, Z. and Luthenhaus, J. (2000) Analysis of MinC Reveals Two Independent Domains Involved in Interaction with MinD and FtsZ. *Journal of Bacteriology*, **182**, 3965-3971. <https://doi.org/10.1128/JB.182.14.3965-3971.2000>
- [17] Shen, B. and Luthenhaus, J. (2009) The Conserved C-Terminal Tail of FtsZ Is Required for the Septal Localization and Division Inhibitory Activity of MinC(C)/MinD. *Molecular Microbiology*, **72**, 410-424. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2009.06651.x>
- [18] Wu, W., Park, K.T., Holyoak, T. and Luthenhaus, J. (2011) 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*, **79**, 1515-1528. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2010.07536.x>
- [19] Ma, L., King, G.F. and Rothfield, L. (2004) Positioning of the MinE Binding Site on the MinD Surface Suggests a Plausible Mechanism for Activation of the *Escherichia coli* MinD ATPase during Division Site Selection. *Molecular Microbiology*, **54**, 99-108. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04265.x>
- [20] Szeto, T.H., Rowland, S.L., Habrukowich, C.L. and King, G.F. (2003) The MinD Membrane Targeting Sequence Is a Transplantable Lipid-Binding Helix. *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 40050-40056. <https://doi.org/10.1074/jbc.M306876200>
- [21] Hayashi, I., Oyama, T. and Morikawa, K. (2001) Structural and Functional Studies of MinD ATPase: Implications for the Molecular Recognition of the Bacterial Cell Division Apparatus. *The EMBO Journal*, **20**, 1819-1828. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.8.1819>
- [22] Huang, K.C., Meir, Y. and Wingreen, N.S. (2003) Dynamic Structures in *Escherichia coli*: Spontaneous Formation of MinE Rings and MinD Polar Zones. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 12724-12728. <https://doi.org/10.1073/pnas.2135445100>

- [23] King, G.F., Shih, Y.L., Maciejewski, M.W., Bains, N.P., Pan, B., Rowland, S.L., Mullen, G.P. and Rothfield, L.I. (2000) Structural Basis for the Topological Specificity Function of MinE. *Nature Structural Biology*, **7**, 1013-1017. <https://doi.org/10.1038/80917>
- [24] Loose, M., Fischer-Friedrich, E., Ries, J., Kruse, K. and Schwille, P. (2008) Spatial Regulators for Bacterial Cell Division Self-Organize into Surface Waves *In Vitro*. *Science (New York, N.Y.)*, **320**, 789-792. <https://doi.org/10.1126/science.1154413>
- [25] Kruse, K., Howard, M. and Margolin, W. (2007) An Experimentalist's Guide to Computational Modelling of the Min System. *Molecular Microbiology*, **63**, 1279-1284. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05607.x>
- [26] Veiga, H., Joego, A.M. and Pinho, M.G. (2011) Absence of Nucleoid Occlusion Effector Noc Impairs Formation of Orthogonal FtsZ Rings during *Staphylococcus aureus* Cell Division. *Molecular Microbiology*, **80**, 1366-1380. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2011.07651.x>
- [27] 张婷婷. 铜绿假单胞菌调控蛋白 MinC 与 MinD 聚合的特性[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2021.
- [28] 黄海艳. 铜绿假单胞菌 FtsZ 及其调控系统的生化特性[D]: [硕士学位论文]. 西安: 西北大学, 2018.
- [29] Lorenzoni, A.S.G., Dantas, G.C., Bergsma, T., Ferreira, H. and Scheffers, D.J. (2017) *Xanthomonas citri* MinC Oscillates from Pole to Pole to Ensure Proper Cell Division and Shape. *Frontiers in Microbiology*, **8**, Article No. 1352. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01352>
- [30] Yan, Y., Wang, Y., Yang, X., Fang, Y., Cheng, G., Zou, L. and Chen, G. (2022) The MinCDE Cell Division System Participates in the Regulation of Type III Secretion System (T3SS) Genes, Bacterial Virulence, and Motility in *Xanthomonas oryzae* Pv. *oryzae*. *Microorganisms*, **10**, Article No. 1549. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10081549>
- [31] Parti, R.P., Biswas, D., Helgeson, S., Michael, F.S., Cox, A. and Dillon, J.A. (2011) Attenuated Virulence of Min Operon Mutants of *Neisseria gonorrhoeae* and Their Interactions with Human Urethral Epithelial Cells. *Microbes and Infection*, **13**, 545-554. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.01.018>
- [32] Macdiarmid, J.A., Mugridge, N.B., Weiss, J.C., Phillips, L., Burn, A.L., Paulin, R.P., Haasdyk, J.E., Dickson, K.A., Brahmabhatt, V.N., Pattison, S.T., James, A.C., Al-Bakri, G., Straw, R.C., Stillman, B., Graham, R.M. and Brahmabhatt, H. (2007) Bacterially Derived 400 nm Particles for Encapsulation and Cancer Cell Targeting of Chemotherapeutics. *Cancer Cell*, **11**, 431-445. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.03.012>
- [33] Galli, E., Poidevin, M., Le-Bars, R., Desfontaines, J.M., Muresan, L., Paly, E., Yamaichi, Y. and Barre, F.X. (2016) Cell Division Licensing in the Multi-Chromosomal *Vibrio cholerae* Bacterium. *Nature Microbiology*, **1**, Article No. 16094. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.94>
- [34] Marston, A.L., Thomaidis, H.B., Edwards, D.H., Sharpe, M.E. and Errington, J. (1998) Polar Localization of the MinD Protein of *Bacillus subtilis* and Its Role in Selection of the Mid-Cell Division Site. *Genes and Development*, **12**, 3419-3430. <https://doi.org/10.1101/gad.12.21.3419>
- [35] Valenčikova, R., Krascenitsova, E., Labajova, N., Makroczyova, J. and Barak, I. (2018) Clostridial DivIVA and MinD Interact in the Absence of MinJ. *Anaerobe*, **50**, 22-31. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.01.013>
- [36] Maccready, J.S., Schossau, J., Oateryoung, K.W. and Ducat, D.C. (2017) Robust Min-System Oscillation in the Presence of Internal Photosynthetic Membranes in Cyanobacteria. *Molecular Microbiology*, **103**, 483-503. <https://doi.org/10.1111/mmi.13571>
- [37] Mazouni, K., Domain, F., Cassier-Chauvant, C. and Chauvat, F. (2004) Molecular Analysis of the Key Cytokinetic Components of Cyanobacteria: FtsZ, ZipN and MinCDE. *Molecular Microbiology*, **52**, 1145-1158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04042.x>
- [38] Erickson, H.P. and Osawa, M. (2017) FtsZ Constriction Force: Curved Protofilaments Bending Membranes. *Sub-Cellular Biochemistry*, **84**, 139-160. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-53047-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-53047-5_5)
- [39] Li, G.W., Burkhardt, D., Gross, C. and Weissman, J.S. (2014) Quantifying Absolute Protein Synthesis Rates Reveals Principles Underlying Allocation of Cellular Resources. *Cell*, **157**, 624-635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.033>
- [40] Ghosal, D., Trambaiolo, D., Amos, L.A. and Lowe, J. (2014) MinCD Cell Division Proteins Form Alternating Copolymeric Cytomotive Filaments. *Nature Communications*, **5**, Article No. 5341. <https://doi.org/10.1038/ncomms6341>
- [41] Huang, H., Wang, P., Bian, L., Osawa, M., Erickson, H.P. and Chen, Y. (2018) The Cell Division Protein MinD from *Pseudomonas aeruginosa* Dominates the Assembly of the MinC-MinD Copolymers. *The Journal of Biological Chemistry*, **293**, 7786-7795. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA117.001513>
- [42] De-Boer, P.A., Crossley, R.E. and Rothfield, L.I. (1988) Isolation and Properties of *MinB*, a Complex Genetic Locus Involved in Correct Placement of the Division Site in *Escherichia coli*. *Journal of Bacteriology*, **170**, 2106-2112. <https://doi.org/10.1128/jb.170.5.2106-2112.1988>
- [43] Eun, Y.J., Ho, P.Y., Kim, M., Larussa, S., Robert, L., Renner, L.D., Schmid, A., Garner, E. and Amir, A. (2018) Archaeal Cells Share Common Size Control with Bacteria despite Noisier Growth and Division. *Nature Communications*,

- 3, 148-154. <https://doi.org/10.1038/s41564-017-0082-6>
- [44] Mulder, E. and Woldringh, C.L. (1989) Actively Replicating Nucleoids Influence Positioning of Division Sites in *Escherichia coli* Filaments Forming Cells Lacking DNA. *Journal of Bacteriology*, **171**, 4303-4314. <https://doi.org/10.1128/jb.171.8.4303-4314.1989>
- [45] Thormann, K.M., Beta, C. and Kuhn, M.J. (2022) Wrapped Up: The Motility of Polarly Flagellated Bacteria. *Annual Review of Microbiology*, **76**, 349-367. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-041122-101032>
- [46] Howery, K.E., Clemmerl, K.M., Simsek, E., Kim, M. and Rather, P.N. (2015) Regulation of the Min Cell Division Inhibition Complex by the Rcs Phosphorelay in *Proteus Mirabilis*. *Journal of Bacteriology*, **197**, 2499-2507. <https://doi.org/10.1128/JB.00094-15>
- [47] Chiou, P.Y., Luo, C.H., Chang, K.C. and Lin, N.T. (2013) Maintenance of the Cell Morphology by MinC in *Helicobacter pylori*. *PLOS ONE*, **8**, e71208. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071208>
- [48] Schuhmacher, J.S., Rossmann, F., Dempwolff, F., Knauer, C., Altegoerl, F., Steinchen, W., Dorrich, A.K., Klingl, A., Stephan, M., Linne, U., Thormann, K.M. and Bange, G. (2015) MinD-Like ATPase FlhG Effects Location and Number of Bacterial Flagella during C-Ring Assembly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **112**, 3092-3097. <https://doi.org/10.1073/pnas.1419388112>
- [49] Schuhmacher, J.S., Thormann, K.M. and Bange, G. (2015) How Bacteria Maintain Location and Number of Flagella? *FEMS Microbiology Reviews*, **39**, 812-822. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuv034>
- [50] Taviti, A.C. and Beuria, T.K. (2019) Bacterial Min Proteins beyond the Cell Division. *Critical Reviews in Microbiology*, **45**, 22-32. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1538932>
- [51] Parti, R.P., Biswas, D., Wang, M., Liao, M. and Dillon, J.A. (2011) A MinD Mutant of Enterohemorrhagic *E. coli* O157:H7 Has Reduced Adherence to Human Epithelial Cells. *Microbial Pathogenesis*, **51**, 378-383. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2011.07.003>
- [52] Parti, R.P., Horbay, M.A., Liao, M. and Dillon, J.A. (2013) Regulation of MinD by OxyR in *Neisseria gonorrhoeae*. *Research in Microbiology*, **164**, 406-415. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2013.02.002>
- [53] Ahlund, M.K., Ryden, P., Sjostedt, A. and Stoven, S. (2010) Directed Screen of *Francisella novicida* Virulence Determinants Using *Drosophila melanogaster*. *Infection and Immunity*, **78**, 3118-3128. <https://doi.org/10.1128/IAI.00146-10>
- [54] Su, J., Yang, J., Zhao, D., Kawula, T.H., Banas, J.A. and Zhang, J.R. (2007) Genome-Wide Identification of *Francisella tularensis* Virulence Determinants. *Infection and Immunity*, **75**, 3089-3101. <https://doi.org/10.1128/IAI.01865-06>
- [55] Anthony, L.S., Cowley, S.C., Mdluli, K.E. and Nano, F.E. (1994) Isolation of a *Francisella tularensis* Mutant That Is Sensitive to Serum and Oxidative Killing and Is Avirulent in Mice: Correlation with the Loss of MinD Homologue Expression. *FEMS Microbiology Letters*, **124**, 157-165. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1994.tb07278.x>
- [56] Wu, G., Zhang, Y., Wang, B., Li, K., Lou, Y., Zhao, Y. and Liu, F. (2021) Proteomic and Transcriptomic Analyses Provide Novel Insights into the Crucial Roles of Host-Induced Carbohydrate Metabolism Enzymes in *Xanthomonas oryzae* Pv. *oryzae* Virulence and Rice-Xoo Interaction. *Rice (New York, N.Y.)*, **14**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12284-021-00503-x>
- [57] Terbush, A.D., Yoshida, Y. and Oateroung, K.W. (2013) FtsZ in Chloroplast Division: Structure, Function and Evolution. *Current Opinion in Cell Biology*, **25**, 461-470. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2013.04.006>
- [58] Nakanishi, H., Suzuki, K., Kabeya, Y. and Miyagishima, S.Y. (2009) Plant-Specific Protein MCD1 Determines the Site of Chloroplast Division in Concert with Bacteria-Derived MinD. *Current Biology*, **19**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2013.04.006>
- [59] Maple, J., Vojta, L., Soll, J. and Moller, S.G. (2007) ARC3 Is a Stromal Z-Ring Accessory Protein Essential for Plastid Division. *EMBO Reports*, **8**, 293-299. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400902>
- [60] Callaghan, A.J., Marcaide, M.J., Stead, J.A., McDowall, K.J., Scott, W.G. and Luisi, B.F. (2005) Structure of *Escherichia coli* RNase E Catalytic Domain and Implications for RNA Turnover. *Nature*, **437**, 1187-1191. <https://doi.org/10.1038/nature04084>
- [61] Carpousis, A.J. (2007) The RNA Degradosome of *Escherichia coli*: An mRNA-Degrading Machine Assembled on RNase E. *Annual Review of Microbiology*, **61**, 71-87. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro.61.080706.093440>
- [62] Montero-Llopis, P., Jackson, A.F., Sliusarenko, O., Surovtsev, I., Heinritz, J., Emonet, T. and Jacoba-Wagner, C. (2010) Spatial Organization of the Flow of Genetic Information in Bacteria. *Nature*, **466**, 77-81. <https://doi.org/10.1038/nature09152>
- [63] Taghbalout, A. and Rothfield, L. (2007) RNaseE and the Other Constituents of the RNA Degradosome Are Components of the Bacterial Cytoskeleton. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 1667-1672. <https://doi.org/10.1073/pnas.0610491104>



- [64] Autret, S. and Errington, J. (2003) A Role for Division-Site-Selection Protein MinD in Regulation of Internucleoid Jumping of Soj (ParA) Protein in *Bacillus subtilis*. *Molecular Microbiology*, **47**, 159-169. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03264.x>
- [65] Kloosterman, T.G., Lenarcic, R., Willis, C.R., Roberts, D.M., Hamoen, L.W., Errington, J. and Wu, L.J. (2016) Complex Polar Machinery Required for Proper Chromosome Segregation in Vegetative and Sporulating Cells of *Bacillus subtilis*. *Molecular Microbiology*, **101**, 333-350. <https://doi.org/10.1111/mmi.13393>
- [66] Butland, G., Peregrin-Alvarez, J.M., Li, J., Yang, W., Yang, X., Canadien, V., Starostine, A., Richards, D., Beattie, B., Krogan, N., Davey, M., Parkinson, J., Greenblatt, J. and Emili, A. (2005) Interaction Network Containing Conserved and Essential Protein Complexes in *Escherichia coli*. *Nature*, **433**, 531-537. <https://doi.org/10.1038/nature03239>
- [67] Tan, D., Wu, Q., Chen, J.C. and Chen, G.Q. (2014) Engineering Halomonas TD01 for the Low-Cost Production of Polyhydroxyalkanoates. *Metabolic Engineering*, **26**, 34-47. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2014.09.001>
- [68] Ma, Y., Zheng, X., Lin, Y., Zhang, L., Yuan, Y., Wang, H., Winterburn, J., Wu, F., Wu, Q., Ye, J.W. and Chen, G.Q. (2022) Engineering an Oleic Acid-Induced System for Halomonas, *E. coli* and Pseudomonas. *Metabolic Engineering*, **72**, 325-336. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2022.04.003>
- [69] Wu, H., Chen, J. and Chen, G.Q. (2016) Engineering the Growth Pattern and Cell Morphology for Enhanced PHB Production by *Escherichia coli*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **100**, 9907-9916. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7715-1>
- [70] Fu, C., Guan, G. and Wang, H. (2018) The Anticancer Effect of Sanguinarine: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2760-2764. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180829100601>
- [71] Beuria, T.K., Santra, M.K. and Panda, D. (2005) Sanguinarine Blocks Cytokinesis in Bacteria by Inhibiting FtsZ Assembly and Bundling. *Biochemistry*, **44**, 16584-16593. <https://doi.org/10.1021/bi050767+>
- [72] Liu, J., Ma, R., Bi, F., Zhang, F., Hu, C., Venter, H., Semple, S.J. and Ma, S. (2018) Novel 5-Methyl-2-Phenylphenanthridium Derivatives as FtsZ-Targeting Antibacterial Agents from Structural Simplification of Natural Product Sanguinarine. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **28**, 1825-1831. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.04.015>
- [73] Domadia, P.N., Bhunia, A., Sivaraman, J., Swarup, S. and Dasgupta, D. (2008) Berberine Targets Assembly of *Escherichia coli* Cell Division Protein FtsZ. *Biochemistry*, **47**, 3225-3234. <https://doi.org/10.1021/bi7018546>
- [74] Sun, N., Chan, F.Y., Lu, Y.J., Neves, M.A., Lui, H.K., Wang, Y., Chow, K.Y., Chan, K.F., Yan, S.C., Leung, Y.C., Abagyan, R., Chan, T.H. and Wong, K.Y. (2014) Rational Design of Berberine-Based FtsZ Inhibitors with Broad-Spectrum Antibacterial Activity. *PLOS ONE*, **9**, E97514. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097514>
- [75] Ohashi, Y., Chijiwa, Y., Suzuki, K., Takahashi, K., Nanamiya, H., Sato, T., Hosoyo, Y., Ochi, K. and Kawamura, F. (1999) The Lethal Effect of A Benzamide Derivative, 3-Methoxybenzamide, Can Be Suppressed by Mutations within a Cell Division Gene, FtsZ, in *Bacillus subtilis*. *Journal of Bacteriology*, **181**, 1348-1351. <https://doi.org/10.1128/JB.181.4.1348-1351.1999>
- [76] Beuria, T.K., Singh, P., Surolia, A. and Panda, D. (2009) Promoting Assembly and Bundling of FtsZ as a Strategy to Inhibit Bacterial Cell Division: A New Approach for Developing Novel Antibacterial Drugs. *The Biochemical Journal*, **423**, 61-69. <https://doi.org/10.1042/BJ20090817>
- [77] Hu, S., Wang, X., Sun, W., Wang, L. and Li, W. (2021) *In Vitro* Study of Biocontrol Potential of Rhizospheric *Pseudomonas aeruginosa* against Pathogenic Fungi of Saffron (*Crocus sativus* L.). *Pathogens*, **10**, Article No. 1423. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111423>
- [78] Chaudhary, R., Kota, S. and Misra, H.S. (2021) DivIVA Regulates Its Expression and the Orientation of New Septum Growth in *Deinococcus radiodurans*. *Journal of Bacteriology*, **203**, E0016321. <https://doi.org/10.1128/JB.00163-21>
- [79] Liu, J., Xing, W.Y., Liu, B. and Zhang, C.C. (2022) Three-Dimensional Coordination of Cell-Division Site Positioning in a Filamentous Cyanobacterium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America Nexus*, **2**, Pgac307. <https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgac307>
- [80] Glock, P., Broichhagen, J., Kretschmer, S., Blumhardt, P., Muchs, J., Trauner, D. and Schwille, P. (2018) Optical Control of a Biological Reaction-Diffusion System. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 2362-2366. <https://doi.org/10.1002/anie.201712002>
- [81] Shih, Y.L., Huang, L.T., Tu, Y.M., Lee, B.F., Bau, Y.C., Hong, C.Y., Lee, H.L.H., Shih, Y.P., Hsu, M.F., Chen, J.S., Lu, Z.X. and Chao, L. (2019) Active Transport of Membrane Components by Dynamic Min Protein Waves. *Biophysical Journal*, **116**, 1469-1482. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2019.03.011>
- [82] Litschel, T., Ramm, B., Maas, R., Heymann, M. and Schwille, P. (2018) Beating Vesicles: Encapsulated Protein Oscillations Cause Dynamic Membrane Deformations. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 16286-16290. <https://doi.org/10.1002/anie.201808750>
- [83] Kohyama, S., Merino-Salomon, A. and Schwille, P. (2022) *In Vitro* Assembly, Positioning and Contraction of a Divi-



- sion Ring in Minimal Cells. *Nature Communications*, **13**, Article No. 6098. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33679-x>
- [84] Farley, M., Hu, B., Margolin, W. and Liu, J. (2016) Minicells, Back in Fashion. *Journal of Bacteriology*, **198**, 1186-1195. <https://doi.org/10.1128/JB.00901-15>
- [85] Carleton, H.A., Lara-Tejero, M., Liu, X. and Galan, J.E. (2013) Engineering the Type III Secretion System in Non-Replicating Bacterial Minicells for Antigen Delivery. *Nature Communications*, **4**, Article No. 1590. <https://doi.org/10.1038/ncomms2594>
- [86] Ramm, B., Heermann, T. and Schwille, P. (2019) The *E. coli* MinCDE System in the Regulation of Protein Patterns and Gradients Cellular and Molecular Life Sciences. *CMLS*, **76**, 4245-4273. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03218-x>
- [87] Merino-Salomon, A., Babl, L. and Schwille, P. (2021) Self-Organized Protein Patterns: The MinCDE and ParABS Systems. *Current Opinion in Cell Biology*, **72**, 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2021.07.001>