

文章编号 :1004-0374(2010)01-0094-08

靶向 FtsZ 的细胞分裂抑制剂的研究进展

张 雯¹, 杨志钧^{2,3}, 陈代杰^{3*}

(1 上海师范大学生命与环境科学学院, 上海 200234 ;

2 上海来益生物药物研究开发中心, 上海 201203 ;

3 上海医药工业研究院, 上海 200040)

摘要: 细菌耐药性的日益凸显严重威胁着人类健康。传统的筛选方法已经难以筛选到新的抗生素。运用新的技术去开发新的抗生素迫在眉睫。FtsZ(filamentous temperature-sensitive protein Z)作为一种广泛存在于细菌中的重要细胞分裂蛋白目前广受关注。该文简要概述了 FtsZ 在细胞分裂中的作用, 靶向 FtsZ 的细胞分裂抑制剂筛选模型的建立, 以及已经筛选获得的一些具有生理活性的 FtsZ 抑制剂。

关键词: FtsZ ; 细胞分裂 ; GTP 酶 ; 抑制剂

中图分类号: Q253 ; Q814.9 **文献标识码:** A

The research progress of FtsZ inhibitor, a target for bacteria cell-division

ZHANG Wen¹, YANG Zhi-jun^{2,3}, CHEN Dai-jie^{3*}

(1 Life and Environment Science College, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China;

2 Health Creation Center for Biopharmaceutical R&D, Shanghai 201203, China;

3 Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200040, China)

Abstract: The growing problem of bacterial resistance is a serious threat to human health. Using traditional screening methods are hard to find new antibiotics. It is urgent to develop the novel methods to discover new antibiotics. FtsZ, an essential protein for cell division, almost exists in all bacteria and receives much concern both at home and abroad. This paper briefly reviews the role of FtsZ in cell division, the inhibitor screening model targeting FtsZ and some FtsZ inhibitors screened from different sources.

Key words: FtsZ; cell division; GTPase; inhibitors

20 世纪, 人们不断发现新的抗生素, 改造原有的抗生素, 探索抗生素的机制, 使得各种细菌感染引起的疾病得以治愈。迄今, 已有 100 多种抗菌药物制剂运用于临床。然而, 细菌对抗生素的耐药性也不断增强, 而新发现的抗生素越来越少。自 20 世纪 80 年代以来, 仅有四种结构新颖的抗菌抗生素被批准用于临床, 分别是假单胞酸类的莫匹罗星(mupirocin, 1985 年上市)、噁唑烷酮类抗生素利奈唑胺(linezolid, 2000 年上市)、环酯肽类抗生素达托霉素(daptomycin, 2003 年上市)和截短侧耳素衍生物瑞他帕林(retapamulin, 2007 年上市)。细菌耐药性和新的病原菌的出现, 严重威胁着人类健康, 传统的基于细胞水平的筛选方法已经很难发现新的抗生

素。随着抗生素作用机制和细菌耐药机制以及细菌生长和繁殖机制的不断阐明, 为建立和应用基于分子水平的筛选模型发现新的抗生素奠定了基础。近年来发展的靶向 FtsZ 细胞分裂抑制剂筛选模型显示了良好的应用前景。

1 FtsZ 在细胞分裂中的作用

FtsZ (filamentous temperature-sensitive protein Z) 是一种细菌细胞分裂所必需的蛋白, 其三级结构与

收稿日期: 2009-05-27 ; 修回日期: 2009-07-14

* 通讯作者: E-mail: hccb001@163.com ; Tel: 021-62479808-440

微管蛋白极为相似,为微管蛋白的原核类似蛋白。在细胞分裂时,首先是细胞中央开始内陷,分割部分的细胞壁成分,肽聚糖水解,这个过程受16种蛋白控制:FtsZ、FtsA、ZapA (YshA)、SepF/YlmF、ZipA、FtsE、FtsX、FtsK、FtsQ (DivIB)、FtsB (DivIC)、FtsL、FtsW、FtsI/PBP3、FtsN、AmiC、EnvC。其中FtsZ是分裂位点上的第一个蛋白,起到细胞骨架作用。FtsZ有一个GTP结合位点,具有GTP酶活性。GTP能够诱导FtsZ聚合,聚合化的FtsZ吸引与其结合的蛋白,装配成原丝(protofilament),螺旋成为一个环状物——Z环;Z环形成后,进一步吸引膜结合蛋白,通过直接或间接作用形成隔膜,然后引导整个分裂过程。因此,找到靶向FtsZ的抑制剂就可以有效地抑制细胞分裂,进而抑制细菌的生长繁殖。

2 FtsZ抑制剂筛选模型的建立

FtsZ作为药物筛选的靶点具有明显的优势:它含量丰富,有1万~2万个拷贝;在致病性细菌、真菌和古细菌中存在且相当保守;存在于细胞膜内壁上,化合物容易进入;真核细胞中不存在这类蛋白,只有其结构类似物(如人体中的微管蛋白或肌动蛋白),但细胞分裂专一性抑制剂不会影响到人体细胞。以FtsZ蛋白作为筛选靶点,对已经发现的多种结构类型的敏感菌和耐药菌都有效,包括对耐甲氧西林金色葡萄球菌和耐万古霉素的肠球菌有抑菌作用,且这些化合物不影响真核细胞的正常功能。目前已经开发了多种以FtsZ作为靶点的筛选方法。

2.1 GTP酶试验

FtsZ是一种GTP酶,在无抑制剂条件下,GTP水解为GDP,加入抑制剂后,FtsZ的酶活性丧失,GTP无法水解。磷屏技术(phosphor screen cassette)可用于检测 $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]\text{GTP}$ 的水解,它的工作原理在于同位素标记的Pi在磷屏上曝光,曝光过程 $[\alpha\text{-}^{32}\text{P}]$ 核衰变同时发射 β 射线,并触发磷屏分子的能态变化发出光子,通过捕获光子信号,可定量磷的释放含量,间接判断是否对FtsZ有抑制作用^[1]。

Margalit等^[2]发展了GTP酶试验,其原理是GTP水解为GDP以后,在磷酸烯醇丙酮酸和丙酮酸激酶存在的情况下重新转化为GTP。当1 mol的GDP转化为GTP,同时将会有1 mol的NADH转化为NAD⁺。因此,NADH的减少就可以反应出GTP的

变化,从而间接反应出FtsZ的酶活。该方法通过检测体系中NADH的荧光值变化测定FtsZ的酶活,适用于对FtsZ抑制剂的高通量筛选。

2.2 聚合试验

印度学者Domadia等^[3]运用90°角光散射分析法从肉桂根茎提取物中筛选到肉桂醛。它的原理是根据光散射变化值与FtsZ聚合物的量成比例关系^[4]:放射性标记的 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{GTP}$ 诱导FtsZ聚合,如果在系统中存在有抑制剂,则由于FtsZ的聚合受到抑制而使光散射值变小。

Trusca和Bramhill^[5]用质粒pET11a连接ftsZ基因,得到pET11a-ftsZwt,点突变获得pET11a-ftsZT65C,转化宿主*Escherichia coli* BL21。分别培养野生型和突变型转化株,离心得到菌体并纯化野生型FtsZ蛋白和突变型FtsZT65C蛋白,FtsZT65C蛋白用2 mmol/L的碘乙酰胺荧光素标记。聚合试验从加入DEAE-dextran开始,DEAE-dextran能够使自然条件下微量聚集的FtsZ和FtsZT65C全部沉降,从而使反应体系的上清不含有FtsZ和FtsZT65C,而加入抑制剂以后的FtsZ无法聚集,分散悬浮,因此上清中能够检测到带有荧光素的FtsZT65C。通过前后的比照可分析待测物质对FtsZ抑制作用,该模型是高通量筛选简便易行的方法。

2.3 免疫荧光法^[2]

FtsZ与Z环的形成有密切的联系,观察细胞分裂期Z环的形态是鉴别抑制剂的另外一种方法。将候选抑制剂加入对数生长期的*E. coli*培养基中,每30 min或者60 min取一次样,将一种针对FtsZ的兔多克隆抗体加入样品中进行免疫反应,再加入荧光剂FITC连接的山羊二抗,可在电镜下观察Z环和细胞结构的变化。抑制剂的加入会显著破坏细胞的结构和Z环的形态。该方法通过显微镜直接观察Z环的形态变化,其优点是直观形象。相对于其他的模型来说,该方法比较费时费力,且对实验材料要求较高,适用于对初筛到的抑制剂进行进一步验证。

2.4 基于细胞水平的细胞分裂抑制剂的筛选

Stokes等^[6]在细胞水平上建立了新颖的细胞分裂抑制剂筛选模型。这个模型的原理是无抑制剂情况下的细菌孢子形成时,会启动*spoIIA-lacZ*基因的表达,导致细胞浆中产生半乳糖苷酶和转录因子 σ^F ,因此它能消耗底物4-甲基伞形酮酰- β -吡喃半乳糖苷。然后细胞开始分裂形成不对称分裂隔膜,

染色体分裂成大小不同的两个隔膜室。隔膜形成后,在小的隔膜室中转录因子 σ^F 激活了 σ^F -*spoIIQ*基因的表达,导致葡萄糖苷酸酶合成。专一性抑制剂存在下,抑制了不对称隔膜的形成,因而 σ^F -*spoIIQ*不能激活,没有葡萄糖苷酸酶的合成。由于*spoIIA-lacZ*表达未被关闭,半乳糖苷酶累积可能会增加。非专一性抑制剂存在下,同时抑制了细胞的活力或孢子的形成,因而抑制了两者的表达,都没有这两种酶的活性(图1)。根据这个原理构建质粒,这个质粒包含两个启动子,一个是转录因子 σ^F 上融合一个编码 β 葡萄糖苷酸酶*spoIIQ*的启动子,另外一个是在*lacZ*上融合编码 σ^F 的*spoIIA*启动子。第二步用*B. subtilis*转化,筛选出转化子。将它们放到含有底物4-甲基伞形酮酰- β -吡喃半乳糖苷和 β -D-葡萄糖苷酸荧光素的体系中去,在专一型抑制剂存在时,就使得4-甲基伞形酮酰- β -吡喃半乳糖苷被消耗,而 β -D-葡萄糖苷酸荧光素仍然存在体系中间。通过这个荧光值的变化,就可以判断出是否存在抑制作用。Stokes等^[6]通过该方法筛选到两种抑制剂PC58538和PC170942,进一步证实了它们的作用靶点是FtsZ。

3 靶向FtsZ的细胞分裂抑制剂

3.1 抑制FtsZ的GTP酶活性和聚合作用的化合物

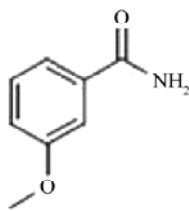


图1 A 3-甲氧基苯甲酰胺

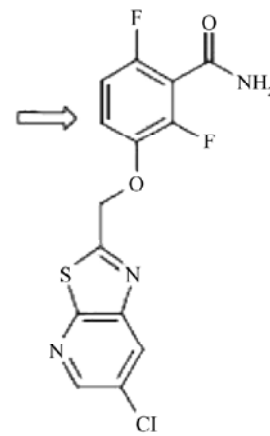


图1 B PC190723

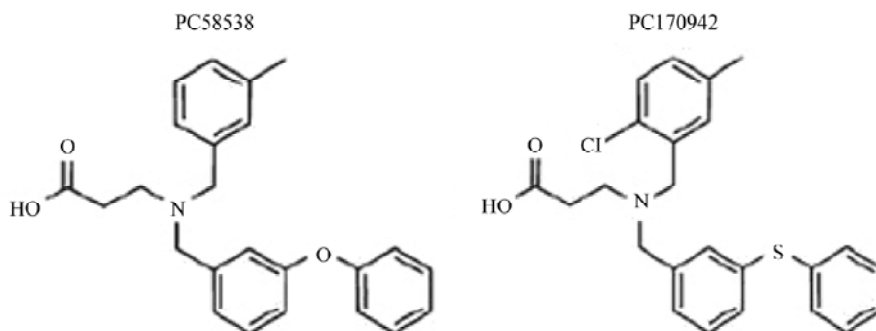


图1 C PC58538和PC170942

3.1.1 3-甲氧基苯甲酰胺

3-甲氧基苯甲酰胺(3-methoxybenzamide, 图1A)能抑制ADP-核糖转移酶,并作用于FtsZ,可微弱抑制*B. subtilis*的分裂,其MIC为4 000 mg/mL。3-甲氧基苯甲酰胺作用以后使得细胞形成长丝状,最后导致细胞溶解^[7],其衍生物PC190723^[8,9](图1B)等对*B. subtilis*和*S. aureus*分裂抑制的作用更明显,对耐甲氧青霉素葡萄球菌和多药耐药葡萄球菌的MIC约为0.5~1.0 mg/mL。Stokes等^[6]在细胞水平上筛选到了PC58538和PC170942(图1C),对*B. subtilis* 168的MIC分别为128 mg/mL和16 mg/mL,对*M. catarrhalis* ATCC 25240的MIC分别为128 mg/mL和8 mg/mL,对*S. pneumoniae* ATCC 49619等其他菌株有弱活性。

3.1.2 GTP类似物GAL

Paradis-Bleau等^[10]用固相有机合成法,合成了一系列GTP类似物GAL(图2A)。GAL的核心结构与GTP相同,能够模仿GTP结合到FtsZ上,导致

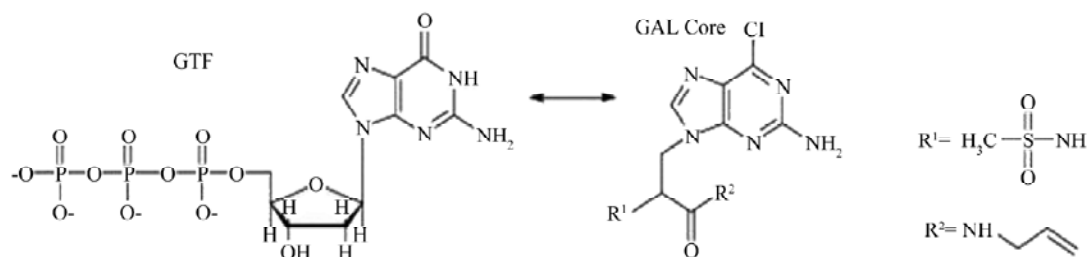


图2A GAL

正常的GTP水解无法进行,抑制了GTP酶的活性。在合成的一系列GAL化合物中,通过测定它们对*E. coli*和*S. aureus*的半数致死剂量和抑菌圈大小,发现该化合物具有抑菌活性($IC_{50} = 0.6 \text{ mmol/L}$)。Edwards 同样用此方法合成了GTP结构类似物(图2B)($IC_{50} = 0.145 \text{ mmol/L}$),浓度达 10 mmol/L 时有抗菌活性,能阻断*S. aureus*的生长^[11]。

3.1.3 紫杉烷类化合物

Huang等^[12]首先通过RT-PCR的方法筛选到120种紫杉烷类化合物(Taxanes, 图3),这些紫杉烷类化合物表现出两种不同的活性:一种有细胞毒性,能稳定微管;而另外一种则没有细胞毒性,是紫杉烷多药耐药的逆转剂(TRAs)。后者能抑制ATP捆盒转运子外排泵,比如对P-糖蛋白(P-gp)、多药耐药蛋白(MRP-1)和乳腺癌抗性蛋白(BCRP)有抑制作用。对这120种紫杉烷类化合物进行筛选,其中有许多表现出了显著的抗肺结核活性。它们对敏感的和耐药的结核分枝杆菌有抑制作用($MIC=2 \text{ mmol/L}$),使结核分枝杆菌细胞形成长丝状菌体,这种现象同典型的FtsZ抑制后细胞表现相同。

3.1.4 血根碱

血根碱(sanguinarine, 图4)是一种苯菲啶生物碱,它是从血根草的根部提取的,具有抗菌活性,被用于抑制癌细胞的增殖,还能阻止Ftsz的聚集,

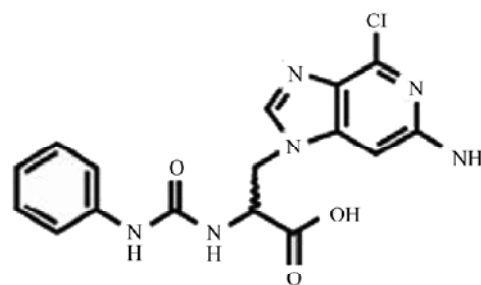


图2B GTP结构类似物

Beuria等^[13]研究了血根碱对FtsZ的作用,发现血根碱能够干扰*Escherichia coli*和*Bacillus subtilis*分裂过程中Z环的形成。

3.1.5 内源性细胞分裂抑制蛋白——FtsH和Sula

FtsH是一种膜结合的,需要ATP的 Zn^{2+} 金属蛋白,能够降解膜蛋白和细胞质蛋白^[14],是ATP酶家族中的一员,能结合和水解ATP。FtsH有ATP结合基序(ATP-binding motifs)和锌结合基序(zinc-binding motifs),是具有水解蛋白活性重要条件。FtsH广泛存在于真细菌、古细菌及真核细胞中。Srinivasan等^[15]从*E. coli* TYE024中获取ftsH基因,在体外获得大量FtsH蛋白,并构建了7种FtsZ氮端或碳端结构缺失的突变株,FtsH对突变株均有降解作用。Sula蛋白同样也是一种内生的细胞分裂抑制

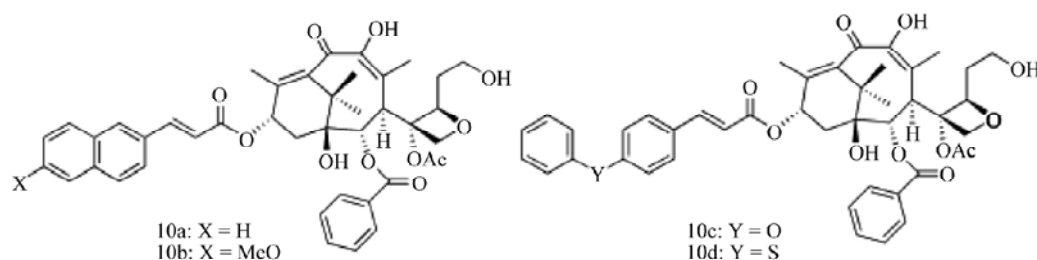


图3 紫杉烷类化合物

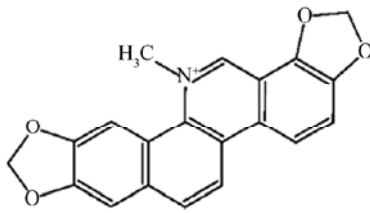


图4 血根碱

蛋白, 同样靶向于 FtsZ 蛋白。最初的研究发现 Sula 能作用于 SOS 反应, 引起细胞分裂停止。将 Sula 浓度提高以后, 发现其能抑制正常情况下的细胞分裂。

3.2 影响 ZipA 和 FtsZ 相互作用的抑制剂

3.2.1 3-(2-吡啶)哌啶和 2-苯基吡啶

ZipA 和 FtsZ 的相互作用影响细胞分裂过程^[16]。Jennings 等^[17]运用磁共振(NMR)法, 分析了 ZipA 和 FtsZ 之间的相互作用, 发现 FtsZ 的碳末端形成一个 α 螺旋, 通过疏水相互作用结合在 ZipA 的表面空穴中, 并运用 X-射线结晶法, 找到了两个小分子化合物 3-(2-吡啶)哌啶和 2-苯基吡啶(图 5)。用极化荧光法考察了它们的衍生物对 ZipA 和 FtsZ 的影响。该类别的衍生物大多具有很强的抑菌效果。

3.2.2 羰基二苯基吡啶衍生物

羰基二苯基吡啶衍生物(图 6)能绑定在 ZipA-

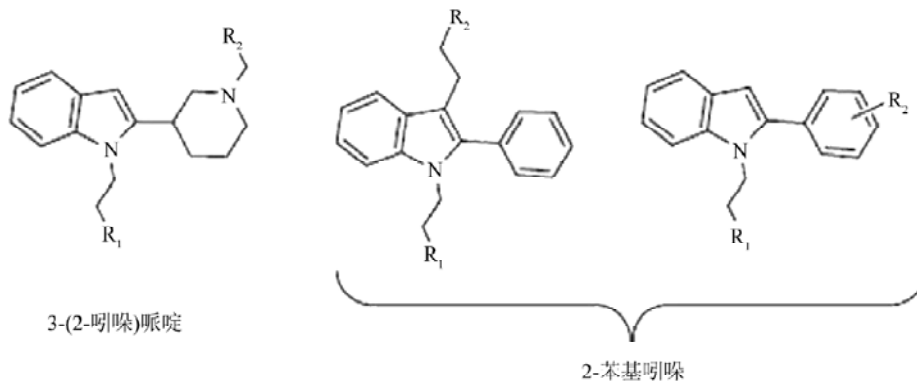


图5

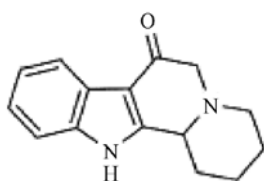


图6 羰基二苯基吡啶衍生物

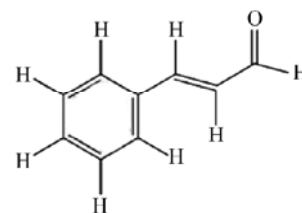


图7 肉桂醛

FtsZ 相互结合的关键位点, 能有效作用于革兰氏阳性细菌^[18]。

3.3 降低 Ftsz 原丝化的抑制剂

3.3.1 肉桂醛

肉桂醛(图 7)是从中国肉桂中分离出的天然成分, 是一种传统药材。它具有杀菌消毒防腐、抗溃疡、加强胃肠道运动、抗病毒、抗血小板凝集、抗变异等功效。Domadia 等证实了肉桂醛的靶标是 FtsZ, 抑制细胞分裂过程中 Z 环的形成(图 8)、FtsZ 的聚集和原丝化(图 9)。

3.3.2 8-溴鸟苷 5'-三磷酸

FtsZ 是一个 GTP 酶, 它的结构域上有 7 个 GTP 结合残基[GGGTGTG], 这是微管蛋白结合 GTP 的典型序列。GTP 的 C8 位点被某些取代基取代以后不会影响到它结合到 FtsZ 单体蛋白上, 但是会影响到 FtsZ 单体聚合和形成原丝^[19]。Lappchen 等^[20]利用这个特点, 合成了 GTP 类似物: 8-溴鸟苷 5'-三磷酸(BrGTP)(图 10), BrGTP 与 GTP 表现出可逆的竞争性抑制, BrGTP 对细胞的半数致死剂量取决于两者的比例关系, 当 BrGTP : GTP=1 : 1 时, 就会抑制 FtsZ 的 GTP 酶活性, 当 BrGTP : GTP=1 : 2 时, FtsZ 的聚合能力降低。

3.3.3 Zantrins 及其结构类似物

Zantrins(图 11)是 5 种破坏 FtsZ 聚合或者导致细

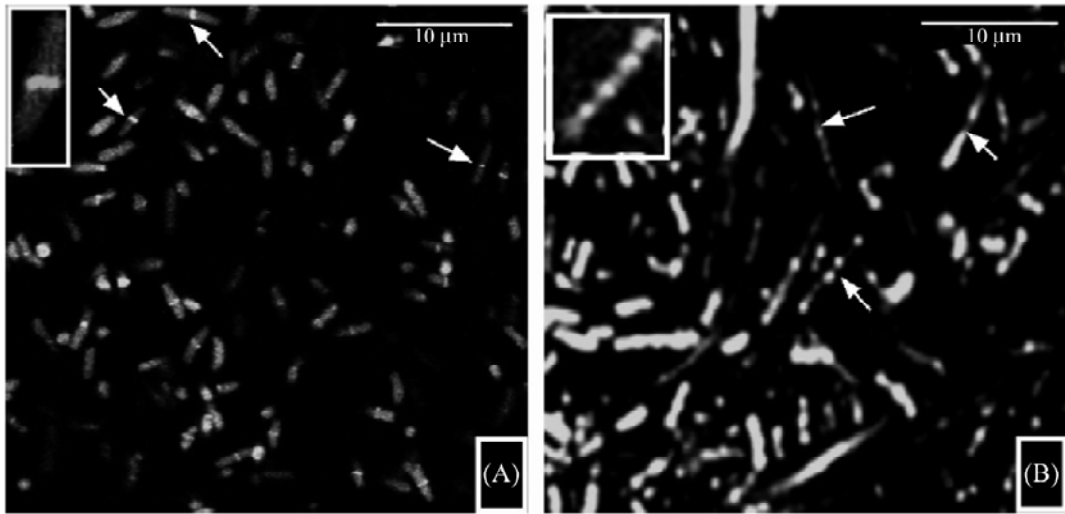


图8 激光共聚焦显微镜下肉桂醛对Z环空间特征的影响

注：A：正常情况下处于分裂期的细胞中间形成Z环结构，图中箭头指向Z环部位；B：100 mmol/L 肉桂醛加入以后，细胞形成长丝，Z环形成的频率降低

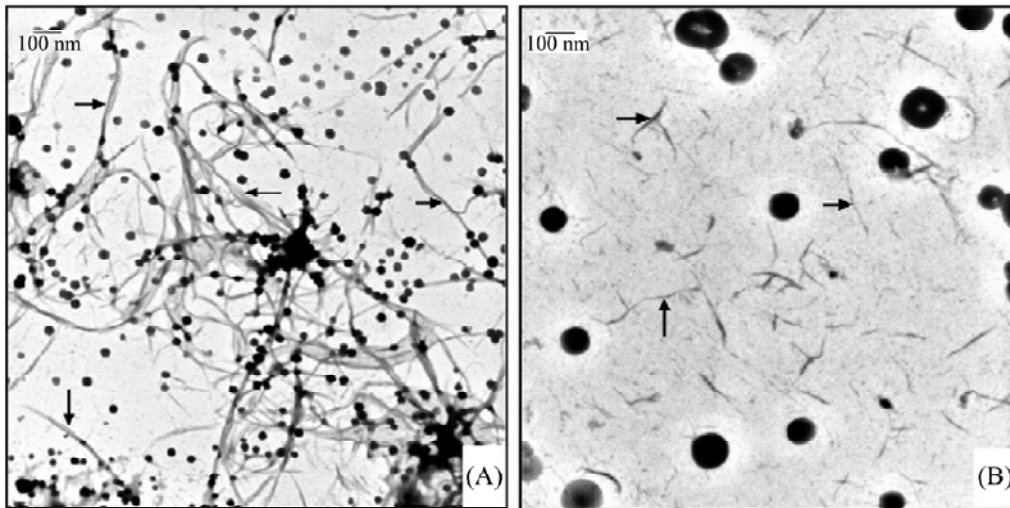


图9 电镜下观察到的肉桂醛抑制FtsZ的原丝化

注：A：正常情况下 FtsZ 聚集形成原丝，图中黑色箭头指向原丝；B：100 mmol/L 肉桂醛加入以后，FtsZ 解聚，原丝无法形成

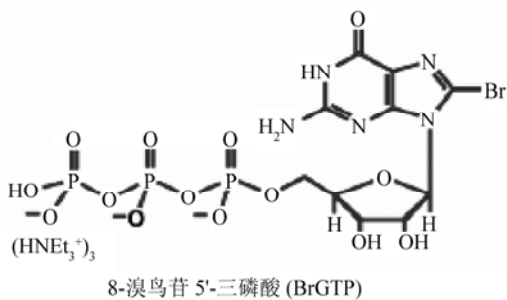


图 10

胞形成长丝状的化合物，对很多革兰氏阳性和阴性菌株有抑制作用，包括敏感性和耐药性菌株，对革兰阳性菌的效果更佳(MIC=1~10 mmol/L)。Zantrins 对细胞分裂有抑制作用的机理是：FtsZ 与微管蛋白一样，均属 GTP 结合蛋白，且水解 GTP 时不需要其他辅助蛋白，更重要的是，FtsZ 可以像微管蛋白那样装配形成原丝和微管结构，Zantrins 破坏了 FtsZ 的聚合，导致原丝长度减小、数量变少，或者使原丝的配对、捆绑频率降低，因此干扰了细菌

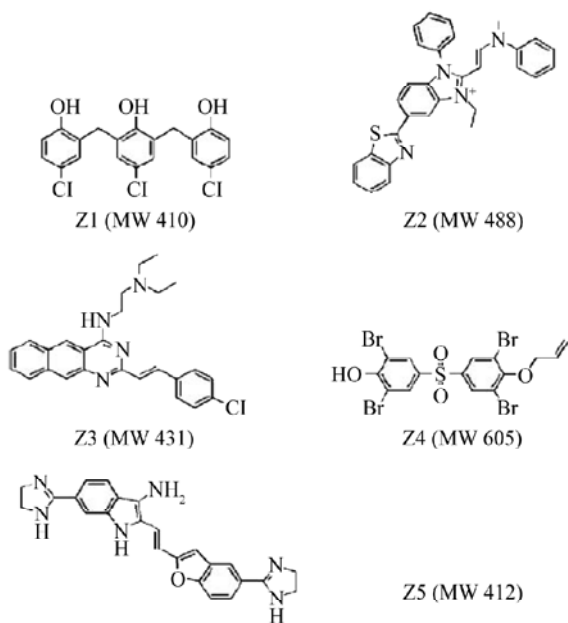


图11 Zantrins

内的 Z 环组装^[4]。

Urgaonkar 等^[21]发现了天然多酚类化合物(±)-dichamanetin和(±)-2''-hydroxy-5''-benzylisouvarinol-B (图 12)，它们的结构与 Zantrin1 类似，能有效地作用于革兰氏阳性菌。

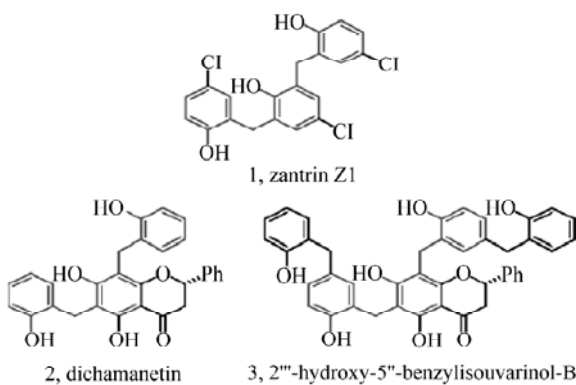


图 12

3.4 其他

4-氨基咪唑(4-Aminofurazan)提取物，能够抑制大肠杆菌细胞分裂和 Z 环在其体内的组装；对多药耐药性的 *E. coli* 和 *S. aureus* 有效^[22]。

White 等^[23]根据微管蛋白抑制剂的结构推断 FtsZ 抑制剂，从 200 种 2- 烷氧羰基氨基吡啶中筛选出两种肺结核分枝杆菌抑制剂 SRI-3072 和 SRI-7614。

4 FtsZ 作为筛选靶标的应用前景

抗生素耐药性不断产生，迫切需要具有新型作用机制的抗菌药物。FtsZ 作为一种重要的参与细胞分裂的蛋白，是一个较好的新型抗菌药物的筛选靶标：一是因为它具有细菌中含量高、同源性高、且药物易进入等优点，就目前筛选到的抑制剂来看，它们普遍具有广谱抗菌作用；二是通过该方法筛选到的药物不易产生耐药性，因为目前临床应用的抗菌药物都不是抑制细胞分裂的作用机制。迄今已经有多种靶向 FtsZ 的抗菌药物筛选模型建立，多种 FtsZ 的细胞分裂抑制剂已经被发现，但还需对它们进行进一步的研究。

由于细胞分裂是多种蛋白相互作用的结果，因此，通过深入研究，有可能建立针对这个体系中的多种蛋白以及以它们的相互关系为靶标的新的细胞分裂抑制剂筛选模型。另外，由于细胞内还存在着对 FtsZ 等细胞分裂关键蛋白进行调节的物质，比如目前已经发现的 FtsH 和 Sula，因此，继续探索细胞分裂的整个过程，探究细胞的自身调节机制，更好地利用菌体自身合成的内源性细胞分裂抑制剂，相对于外源抑制剂来说，能有效地解决细胞毒性问题，这也是寻找细胞分裂抑制剂的一个思路。

[参 考 文 献]

- [1] Trusca D, Scott S, Thompson C, et al. Bacterial SOS checkpoint protein sula inhibits polymerization of purified FtsZ cell division protein. *J Bacteriol*, 1998, 180 (15): 3946-53
- [2] Margalit DN, Romberg L, Mets RB, et al. Targeting cell division: small-molecule inhibitors of FtsZ GTPase perturb cytokinetic ring assembly and induce bacterial lethality. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(32): 11821-6
- [3] Domadia P, Swarup S, Bhunia A, et al. Inhibition of bacterial cell division protein FtsZ by cinnamaldehyde. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(6): 831-40
- [4] Mukherjee A, Lutkenhaus J. Analysis of FtsZ assembly by light scattering and determination of the role of divalent metal cations. *J Bacteriol*, 1999, 181(3): 823-32
- [5] Trusca D, Bramhill D. Fluorescent assay for polymerization of purified bacterial FtsZ cell-division protein. *Anal Biochem*, 2002, 307(2): 322-9
- [6] Stokes NR, Sievers J, Barker S, et al. Novel inhibitors of bacterial cytokinesis identified by a cell-based antibiotic screening assay. *J Biol Chem*, 2005, 280(48): 39709-15
- [7] Ohashi Y, Chijiwa Y, Suzuki K, et al. The lethal effect of a benzamide derivative, 3-methoxybenzamide, can be suppressed by mutations within a cell division gene, ftsZ, in *Bacillus subtilis*. *J Biotechnol*, 1999, 181 (4): 1348-51
- [8] Czaplewski LG, Collins I, Boyd EA, et al. Antibacterial alkoxybenzamide inhibitors of the essential bacterial cell di-

- vision protein FtsZ. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(2): 524-7
- [9] Haydon DJ, Stokes NR, Ure R, et al. An inhibitor of *ftsZ* with potent and selective anti-staphylococcal activity. *Science*, 2008, 321(5896): 1673-5
- [10] Paradis-Bleau C, Beaumont M, Sanschagrín F, et al. Parallel solid synthesis of inhibitors of the essential cell division FtsZ enzyme as a new potential class of antibacterials. *Bioorg Med Chem*, 2007, 15(3): 1330-40
- [11] 徐亮. 新型原核细胞分裂 FtsZ 酶抑制剂. *国际药学研究杂志*, 2008, 35(2): 151
- [12] Huang Q, Kirikae F, Kirikae T, et al. Targeting FtsZ for antituberculosis drug discovery: noncytotoxic taxanes as novel antituberculosis agents. *J Med Chem*, 2006, 49(2): 463-6
- [13] Beuria TK, Santra MK, Panda D. Sanguinarine blocks cytokinesis in bacteria by inhibiting FtsZ assembly and bundling. *Biochemistry*, 2005, 44(50): 16584-93
- [14] Kihara A, Akiyama Y, Ito K. FtsH is required for proteolytic elimination of uncomplexed forms of SecY, an essential protein translocase subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(10): 4532-6
- [15] Srinivasan R, Rajeswari H, Ajitkumar P. Analysis of degradation of bacterial cell division protein FtsZ by the ATP-dependent zinc-metalloprotease FtsH *in vitro*. *Microbiol Res*, 2008, 163(1): 21-30
- [16] Mosyak L, Zhang Y, Glasfeld E, et al. The bacterial cell-division protein ZipA and its interaction with an FtsZ fragment revealed by X-ray crystallography. *EMBO J*, 2000, 19(13): 3179-91
- [17] Jennings LD, Foreman KW, Rush TS, et al. Combinatorial synthesis of substituted 3-(2-indolyl)piperidines and 2-phenyl indoles as inhibitors of ZipA-FtsZ interaction. *Bioorg Med Chem*, 2005, 13(20): 5884
- [18] Sutherland AG, Alvarez J, Ding W, et al. Structure-based design of carboxybiphenylindole inhibitors of the ZipA-FtsZ interaction. *Org Biomol Chem*, 2003, 1(23): 4138-40
- [19] Muraoka M, Fukuzawa H, Nishida, et al. The effects of various GTP analogues on microtubule assembly. *Cell Struct Funct*, 1999, 24(2): 101-9
- [20] Lappchen T, Hartog AF, Pinas VA, et al. GTP analogue inhibits polymerization and GTPase activity of the bacterial protein FtsZ without affecting its eukaryotic homologue tubulin. *Biochemistry*, 2005, 44(21): 7879-84
- [21] Uргаonkar S, La Pierre HS, Meir I, et al. Synthesis of antimicrobial natural products targeting FtsZ: (\pm)-dichamanetin and (\pm)-2''-hydroxy-5''-benzylisouvarinol-B. *Org Lett*, 2005, 7(25): 5609-12
- [22] Ito H, Ura A, Oyamada Y, et al. A 4-aminofurazan derivative-A189-inhibits assembly of bacterial cell division protein FtsZ *in vitro* and *in vivo*. *Microbiol Immunol*, 2006, 50(10): 759-64
- [23] White EL, Suling WJ, Ross LJ, et al. 2-Alkoxy-carbonylaminopyridines: inhibitors of mycobacterium tuberculosis FtsZ. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 50(1): 111-4