

植物中的金属蛋白酶FtsH

孙爱清^{1,2} 刘箭¹ 张杰道^{3,*}

¹ 山东师范大学生命科学学院, 济南 250014; ² 山东农业大学² 农学院, ³ 生命科学学院, 山东泰安 271018

Metalloprotease FtsH in Plants

SUN Ai-Qing^{1,2}, LIU Jian¹, ZHANG Jie-Dao^{3,*}

¹College of Life Sciences, Shandong Normal University, Jinan 250014, China; ²College of Agronomy, ³College of Life Sciences, Shandong Agricultural University, Taian, Shandong 271018, China

提要 FtsH 是一种对 ATP 和 Zn²⁺ 依赖型金属蛋白酶, 广泛存在于原核生物和真核生物中。具有高度保守的 AAA 结构域和 Zn²⁺ 结合模块, 在真核生物中是多基因家族。FtsH 具有 ATP 酶活性、蛋白水解活性和分子伴侣活性, 参与蛋白质质量平衡控制, 还与热激、高渗、光胁迫、低温、病害等胁迫响应有联系。文章介绍 FtsH 基因的发现和分布、结构、FtsH 的底物识别机制以及 FtsH 功能的研究概况。

关键词 AAA 蛋白酶; FtsH; 分子伴侣

生物体内的蛋白质经常因各种形式的损伤而丧失功能, 受损蛋白的修复和清除是蛋白质质量控制的一种形式。分子伴侣能够辅助受损蛋白重新折叠, 一些酶促修复过程(如脯氨酸异构化、甲硫氨酸氧化)也能逆转某些蛋白损伤(Langer 2000), 不能修复的蛋白则为蛋白水解系统降解而彻底清除。AAA蛋白酶(ATPases associated with a variety of cellular activities)同时具有蛋白酶和分子伴侣活性, 能介导细菌、线粒体和叶绿体中膜蛋白的降解和修复, 形成一个膜结合蛋白的质量控制系统。FtsH (filamentation temperature-sensitive H) 属于 AAA 蛋白酶家族, 是由 *ftsH* 基因编码的一种 ATP 和 Zn²⁺ 依赖型兼职蛋白。

1 *ftsH* 基因的分布

ftsH 基因最初是由4个不同的研究小组在筛选不同的大肠杆菌表现型时独立发现的(Schumann 1999)。Gautsch和Wulff (1974)在研究噬菌体感染大肠杆菌的裂解/溶源决定基因时, 发现了一个高频溶源(high frequency of lysogenization)突变体。后来证明, 在此突变体中, *hf1B* 基因突变导致其编码产物不能降解 CII 蛋白(溶源的转录激活剂和关键的调节者), 从而引发高频溶源。几乎与此同时, Santos和de Almeida (1975)在研究细胞分裂时, 鉴定出对温度敏感的纤丝生成(filamentation temperature-sensitive)突变体 *ftsH1*, 并命名为 *ftsH* 基因。后来, Matsuzawa 等(1984)在大肠杆菌的大肠杆菌素耐性突变体(colicin-tolerant mutants)中

分离出一个相关基因 *tolZ* Granger等(1998)在研究大肠杆菌 mRNA 稳定性调节时, 从突变体中鉴定出 *mrsC* (mRNA stability) 基因。序列分析表明, 这4个基因(*hf1B*, *ftsH*, *tolZ*, *mrsC*)是同一个基因, 因多数研究者引用 *ftsH*, 均以 *ftsH* 命名此类功能基因家族成员。

迄今, 已在枯草芽孢杆菌、乳酸乳球菌等原核生物以及人、酵母、拟南芥、烟草、苜蓿等多种真核生物中都发现了 *ftsH*, 说明此基因在生物基因组中广泛分布(表1)。在原核生物中, *ftsH* 基因是单顺反子或多顺反子操纵子的一部分, FtsH 蛋白定位在细胞质膜上; 而在真核生物中, 已知的 FtsH 均定位于叶绿体膜或线粒体膜上。枯草杆菌 *ftsH* 是一个单顺反子操纵子(Deuerling等 1995), 而在大肠杆菌中, *ftsH* 和调控细胞分裂的 *ftsJ* 基因组成双顺反子操纵子(Ogura等 1991); 幽门螺杆菌 *ftsH* 则是一个多顺反子操纵子的一部分, 此操纵子由参与趋化性、热激反应、铁离子转运和翻译后蛋白修饰的7个基因组成(Beier等 1997)。大多数细菌只有一种 FtsH (Schumann 1999), 而原始红藻(*Cyanidioschyzon merolae*)中有2种 FtsH, 分别由核基因和叶绿体基因编码(Itoh等 1999)。酵母线粒体中已经发现了3种 FtsH:

收稿 2005-06-28 修定 2005-11-28

*通讯作者(E-mail: jdzhang@sdau.edu.cn, Tel: 0538-8242656-8448)。

表1 生物体中 *ftsH* 基因的一些成员

生物体	蛋白	定位	功能和特性	参考文献
人 (<i>Homo sapiens</i>)	Afg3L1, Afg3L2, Spg7	线粒体	参与线粒体蛋白代谢, 突变导致神经变性疾病	Juhola等 2000; Casari等1998
酿酒酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> Meyen ex Hansen)	Yta10p (Afg3p), Yta11p (Yme1p), Yta12p (Rcalp)	线粒体	呼吸链复合体的组装及未组装膜蛋白的降解	de Arnold和Langer 2002
豌豆 (<i>Pisum sativum</i> L.)	PsFtsH	线粒体	线粒体 ATP 合酶亚基 9 的积累	Kolodziejczak等 2002
拟南芥 (<i>Arabidopsis thaliana</i> L.)	AtFtsH1, AtFtsH2 (VAR2), AtFtsH5 (VAR1)	叶绿体	光依赖的 PS II 修复, 光保护和类囊体发育	Lindah1等1996; Lindahl等2000 Chen等 2000; Sakamoto等 2002
烟草 (<i>Nicotiana tabacum</i> L.)	DS9	叶绿体	表达降低加速超敏反应	Seo 等 2000
苜蓿 (<i>Medicago sativa</i> L.)	MsFtsH	叶绿体	低温和光独立调节	Ivashuta等2002
辣椒 (<i>Capsicum annuum</i> L.)	Pftf	质体	小泡融合; 膜蛋白转运	Hugueney 等 1995
蓝细菌 (<i>Synechocystis</i> sp. PCC 6803)	FtsH	质膜	PS I 的装配	Mann 等 2000
新月柄细菌 (<i>Caulobacter crescentus</i> Poindexter)	FtsH	质膜	调控热激反应; 热诱导, 细胞稳定生长期诱导	Fischer等2002
大肠杆菌 [<i>Escherichia coli</i> (Migula) Castellani and Chalmers]	FtsH	质膜	细胞生长必需; 调控热激反应; 参与蛋白质质量控制、蛋白质运转、分泌和跨膜运输、膜蛋白的整合, 影响细胞分裂、脂多糖类和磷脂的合成, 影响 mRNA 稳定性和大肠杆菌素抗性	Herman等 1995; Tomoyasu等 1993
枯草芽孢杆菌 [<i>Bacillus subtilis</i> (Ehrenberg) Cohn]	FtsH	质膜	热激和渗透胁迫响应	Deuerling等1995
乳酸乳球菌 (<i>Lactococcus lactis</i> Schleifet)	FtsH	质膜	细胞生长必需, 热激表达上调	Duwat 等 1995
幽门螺杆菌 (<i>Helicobacter pylori</i> Goodwin)	FtsH	质膜	细胞生长必需, 被铜离子和热激诱导	Beier 等 1997
酒类酒细菌 (<i>Oenococcus oeni</i> Dicks)	FtsH	质膜	热激和渗透调节	Bourdineaud 等 2003

第2栏括号中内容为同一 FtsH 蛋白酶的另一名称。

Yta10p (Afg3p)、Yta11p (Yme1p) 和 Yta12p (Rcalp) (Ar1t 等 1996)。植物 FtsH 以拟南芥为例, 迄今已发现了 12 种 FtsH, 均由核基因编码, 其中三个 (AtFtsH3、AtFtsH4 和 AtFtsH10) 定位于线粒体中, 另外有 9 个定位在叶绿体中 (Sakamoto 等 2003)。

2 FtsH 的结构

FtsH 是 AAA 蛋白酶家族的成员, 由分子量 70~80 kDa 的同型或异型亚基组成六聚复合体

(Langer 2000), 单个亚基没有生物活性 (Asahara 等 2000)。在生物体内, FtsH 通过寡聚化形成一个六聚环状结构, 将蛋白水解活性位点埋在六聚复合体孔穴的中央 (Krzywda 等 2002)。结构分析表明, 原核生物和真核生物的 FtsH 蛋白都具有共同的保守模块 (motif), 包括 N 端跨膜域、AAA 结构域、锌离子结合模块等 (图 1)。

2.1 N 端跨膜域

根据结构域在膜上的分布, AAA

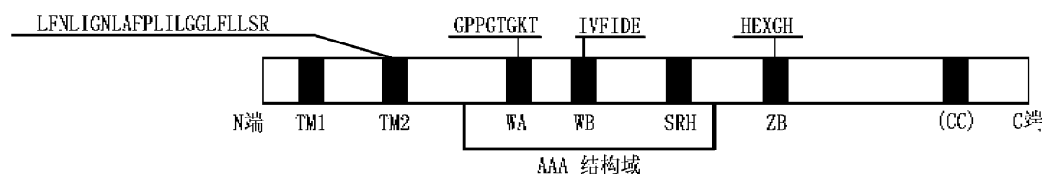


图1 FtsH蛋白酶的保守模块 (Langer 2000)

TM1: 第一跨膜域; TM2: 第二跨膜域; WA: Walker A 模块; WB: Walker B 模块; SRH: 第二同源区; ZB: 锌离子结合模块; CC: 环状卷曲模块。

蛋白酶可分为2类:第1类,蛋白质分子的N端与C端在膜的两侧(只有1个跨膜域);第2类,蛋白质分子的N端与C端同在膜的内侧(有2个跨膜域),FtsH蛋白酶属于第2种类型(Langer 2000)。在FtsH的N端有2个跨膜域(transmembrane domains, TM),第一跨膜域(TM1)不保守,而第二跨膜域(TM2)是高度保守的(Lindahl等1996)。

在大肠杆菌中,两个跨膜域将70.7 kDa的FtsH蛋白锚定在细胞质膜上,使N末端一个很短的部分(3个氨基酸残基)和C末端一个很长的部分暴露在细胞质中(Tomoyasu等1993)。研究表明,FtsH的第二跨膜域不仅参与蛋白在膜上的锚定(定位),而且也影响FtsH的蛋白酶活性和寡聚化(oligomerization)。Makino等(1999)将麦芽糖结合蛋白(MBP)与带不同长度N端的FtsH融合研究跨膜域的作用,结果表明:具有第二跨膜域和C端胞质区域的融合蛋白保留了对热激转录因子 σ^{32} 的蛋白水解活性,且能形成同源寡聚体;而没有第二跨膜域的融合蛋白既无蛋白酶活性也无寡聚化反应,表明FtsH的第二跨膜域介导FtsH的蛋白酶活性和寡聚化。嗜热菌HB8的FtsH缺少两个跨膜域时,丧失其ATP酶活性和蛋白水解酶活性(Asahara等2000)。同样,高等植物烟草Ds9蛋白(FtsH同系物)N端跨膜域缺失时也会引起酶活性丧失(Seo等2000)。

2.2 AAA结构域(AAA domain) 在FtsH跨膜域的C端紧邻一个约200个氨基酸的保守区域,称为AAA结构域,是AAA蛋白酶家族成员的特征结构(Confalonieri和Duguet 1995),由ATP结合模块(ATP-binding motif)及其下游的AAA特征模块(AAA signature motif)组成。ATP结合模块包括Walker A和Walker B模块,ATP与之结合能诱导FtsH蛋白的构象变化(Akiyama等1998),促使FtsH与底物蛋白互作。AAA特征模块又称为第二同源区(the second region of homology, SRH),在AAA家族成员中高度保守,其保守氨基酸残基突变会导致ATP酶活性降低甚至完全失活。但ATP酶活性缺陷的SRH突变体仍能发生与野生型FtsH相似的ATP诱导变构,说明SRH是在ATP水解过程中而不是在ATP结合过程中发挥作用(Karata等1999)。

AAA结构域具有ATP酶活性和分子伴侣活

性。其ATP酶活性不能独立行使功能,是FtsH水解底物的前提条件。ATP的结合和水解能够引起大肠杆菌FtsH和酵母i-AAA蛋白酶的构象变化,变构可以调节蛋白水解位点和解折叠(伸展)底物间的接近程度,便于随后的蛋白水解(Langer 2000)。同时,AAA结构域还执行分子伴侣活性(chaperone activity),一方面介导AAA结构域与解折叠蛋白的相互作用,从而确保蛋白水解的特异性(Langer 2000);另一方面,分子伴侣活性还能促进底物的解折叠,并将底物转移到蛋白水解活性中心(proteolytic core)(Chiba等2000)。因此,FtsH蛋白水解活性的发挥有赖于ATP酶活性和分子伴侣活性。在ATP结合、水解提供能量的前提下,通过AAA结构域的分子伴侣活性对底物解折叠,并将底物转移到蛋白水解活性中心,蛋白水解才能正常进行。

2.3 锌离子结合模块(zinc-binding motif) 在FtsH近C末端有一个锌离子结合模块(HEXGH),与其它锌离子金属蛋白酶活性位点(HEXXH, X为非保守氨基酸)一致,是蛋白水解活性中心(Schumann 1999),二价锌离子(Zn^{2+})结合是催化活性必需的。大肠杆菌FtsH的锌离子结合模块中保守的组氨酸(H)、谷氨酸(E)残基突变,会导致FtsH完全失去蛋白水解活性(Qu等1996; Jayasekera等2000)。

另外,大肠杆菌的FtsH的锌离子结合模块之后有一个短的环状卷曲模块(coiled-coil motif),预计能形成一个亮氨酸拉链(leucine zipper)结构(Shotland等2000),其中3个高度保守的亮氨酸残基突变会导致FtsH蛋白不能降解底物(热激转录因子 σ^{32} 和 λ 噬菌体C II蛋白),但不影响其ATP酶活性,表明环状卷曲模块也是FtsH的一个重要结构元件。

3 FtsH的生物学功能

3.1 FtsH的蛋白酶功能 FtsH广泛分布于原核生物和真核生物中,其生物学功能也多种多样(表1)。AAA蛋白酶介导细菌、线粒体和叶绿体中膜蛋白的降解,调节蛋白的质量平衡;作为AAA蛋白酶家族的一员,FtsH也是避免蛋白(或自由亚基)有害积累的质量控制体系的一部分。FtsH负责细菌原生质膜、线粒体膜、叶绿体膜上的未装配蛋

白的降解(Ostersetzer和Adam 1997; Lindahl等2000), 通过及时降解非复合体形式的自由亚基(SecY, H⁺-ATPase F₀复合体的 α 亚基)(Kihara等1995; Akiyama等1996), 避免其可能的有害积累。

3.1.1 在原核生物中的功能 FtsH是许多原核生物生长必需的能量依赖型蛋白酶(Tomoyasu等1993; Duwat等1995; Herman等1995; Beier等1997)。在大肠杆菌中 *ftsH* 缺失是致死的(Jayasekera等2000); 枯草杆菌 *ftsH* 缺失也会导致严重的生长缺陷。FtsH不仅参与生物体内正常的代谢调节过程, 而且与多种逆境胁迫响应密切相关。在大肠杆菌、枯草芽孢杆菌、乳酸乳球菌、幽门螺杆菌、酒类细菌、新月柄细菌等多种细菌中都发现了热诱导的 *ftsH* (Deuerling等1995; Herman等1995; Duwat等1995; Beier等1997; Fischer等2002; Bourdineaud等2003)。大肠杆菌和新月柄细菌的FtsH能够通过降解热激转录因子 σ^{32} 调节热激反应(Herman等1995; Fischer等2002)。枯草芽孢杆菌的 *ftsH* 能被热和高渗条件诱导(Deuerling等1995), *ftsH* 敲除的枯草芽孢杆菌表现对盐和热胁迫敏感(Deuerling等1997); 而乳酸乳球菌 *ftsH* 的插入突变体表现为对盐、热和冷胁迫敏感(Nilsson等1994)。

3.1.2 在真核生物中的功能 真核生物的FtsH同系物首先是在酵母线粒体中确定的, 酵母线粒体中有3个FtsH同系物, 它们在线粒体内膜上形成两种高分子复合体。异源六聚的m-AAA复合体由Yta10p和Yta12p组成, 功能结构域面向线粒体基质; 而同源六聚的i-AAA复合体, 由Yta11p组成, 其功能结构域面向内膜空间(Ar1t等1996)。酵母线粒体m-AAA蛋白酶失活损伤呼吸能力(Langer2000), 在缺少i-AAA蛋白酶亚基Yme1p的酵母细胞中也检测到呼吸受损和线粒体形态异常等缺陷, 表明FtsH蛋白对于正常的线粒体功能是必需的(Arnold和Langer2002)。从豌豆中分离鉴定的一种线粒体FtsH, 可能参与线粒体膜上ATP酶亚基9的累积(Kolodziejczak等2002)。在人体中也发现线粒体FtsH的同系物(AFG3L1、AFG3L2和SPG7)(Juhola等2000), *SPG7* 突变引起神经变性疾病(Casari等1998)。

叶绿体FtsH同系物最早通过免疫杂交确定存在于菠菜叶片中(Lindahl等1996), 随后从拟南芥(Lindahl等1996)、烟草(Seo等2000)、苜蓿(Ivashuta等2002)和辣椒(Huguency等1995)等植物中分离到定位于叶绿体的FtsH同系物的基因。高等植物中的叶绿体FtsH家族成员众多, 在拟南芥中已发现的12种FtsH成员中, 有9种定位于叶绿体中(Sakamoto等2003)。AtFtsH1参与D1蛋白光氧化损伤产物23 kDa肽段的降解(Lindahl等2000)。AtFtsH5 (VAR1)和AtFtsH2 (VAR2)参与光保护和类囊体发育过程(Sakamoto等2002), 两个基因突变都会引起叶片花斑和对光抑制敏感性提高。AtFtsH1、AtFtsH6和AtFtsH8的T-DNA插入突变体则没有上述两种表型(Sakamoto等2003), 表明它们具有其他未知的功能。烟草叶绿体FtsH蛋白同系物DS9表达降低能增强叶片对病毒侵染的超敏反应, 说明其与植物抗病性有一定关系(Seo等2000)。这些叶绿体FtsH有些是组成型表达(如DS9), 有些则受光(AtFtsH1、AtFtsH5、AtFtsH2)或低温(苜蓿 *ftsH*) 等因子调节(Seo等2000; Ivashuta等2002)。

3.2 FtsH的分子伴侣功能 近年来研究发现, FtsH蛋白除了作为蛋白酶发挥功能外, 还作为分子伴侣参与蛋白的装配和折叠(Akiyama等1994), 这种分子伴侣功能独立于它的蛋白酶功能之外(Jayasekera等2000)。大肠杆菌FtsH能调节脂多糖生物合成的关键调节酶LpxC [NDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylase, LpxC (envA) 基因产物] 水平稳定; FtsH缺失时, LpxC调节失衡并导致细胞死亡(Ogura等1999)。大肠杆菌FtsH突变体还能引起SecY-PhoA等杂合蛋白转运停滞[SecY的胞质结构域的末端与碱性磷酸酶成熟序列PhoA融合, SecY是一个膜内在蛋白(the integral inner membrane protein), 能与SecE和SecG形成易位子, 辅助胞质外蛋白的分泌]及一些蛋白的异常定位[外周胞质酶 β -内酰胺酶和外膜蛋白(the outer membrane protein) OmpA](Akiyama等1994), 表明FtsH参与某些输出蛋白的转运, 它可能通过扮演分子伴侣作用, 使这些蛋白在通过内膜的过程中保持一种可转运的状态。研究发现, 分子伴侣GroE的过量产生能够减轻FtsH缺

失导致的蛋白输出缺陷(Shirai等1996),进一步证实了FtsH的分子伴侣功能。另外, FtsH能与变性的碱性磷酸酶相互作用(Akiyama等1998),说明FtsH具有与变性蛋白结合的能力,且被结合蛋白不被水解,这也是分子伴侣所具有的特征。迄今为止,关于FtsH的分子伴侣功能的研究证据多来自原核生物,对高等植物中FtsH的分子伴侣功能尚未见报道。

4 FtsH的底物识别机制

在原核生物中已经鉴定了多种FtsH的底物,主要是膜蛋白(SecY蛋白,质子ATP酶F₀部分的 α 亚基, YccA等)和胞质调节蛋白(如热激转录因子 σ^{32} 、LpxC、 λ CII等)(Tomoyasu等1993; Kihara等1995; Akiyama等1996; Shotland等1997; Ogura等1999)。植物中膜蛋白复合体的未装配亚基(如细胞色素复合体的Rieske Fe-S蛋白)以及和光氧化伤害蛋白(如光系统II反应中心D1蛋白的23 kDa片段)均可作为FtsH降解(Ostersetzer和Adam 1997; Lindahl等2000)。

FtsH识别底物需要底物的N端或C端具有特定的序列。如YccA在体内被FtsH降解时需要FtsH识别其N端足够长度的序列(20个氨基酸残基或者更长)(Chiba等2000),这一识别序列在氨基酸序列上是多种多样的。Herman等(1998)研究表明,大肠杆菌FtsH能降解一个C末端被SsrA(由11个氨基酸残基组成,其中大多数是非极性的)或非极性五肽所修饰的胞质蛋白。SsrA和其它的非极性C末端能被蛋白酶或分子伴侣所识别。同样,光系统II的D1反应中心蛋白不能为FtsH降解,而其初级切割产物中23 kDa片段则可以作为降解底物,说明该片段带有的非极性C末端能被FtsH特异识别(Langer 2000)。FtsH蛋白本身也存在与底物结合的区域,如酵母FtsH的同系物Yta11p的AAA结构域的N端有一个底物结合区域(Langer 2000)。

FtsH介导的蛋白水解活性可以被调节。大肠杆菌的HflkC和YccA蛋白可以与FtsH六聚复合物结合,作为FtsH复合物的组成部分,对FtsH活性进行调节(Schumann 1999);还有一类调节子是由特定基因编码且在适宜条件下合成的小肽。 λ 噬菌体编码的CIII蛋白可以调节FtsH的蛋白水解

活性(Herman等1995),枯草芽孢杆菌*spoVM*基因编码的小肽(26个氨基酸残基)也能够抑制FtsH的蛋白水解酶活性(Cutting等1997)。Prohibitins在哺乳动物系统中是肿瘤抑制因子,在酵母中是线粒体AAA蛋白酶的蛋白水解活性的负调节子(Arnold和Langer 2002)。

5 结语

由于FtsH功能的多样性,所以其与细胞内诸多代谢活动和发育进程相联系。目前虽然对其蛋白酶活性有了一定研究,特别是在原核生物中研究比较深入,但仍然有许多问题没有解决,例如:(1) FtsH如何识别不同底物蛋白并介导其降解过程? FtsH能够识别多种类型的底物蛋白(σ^{32} 、 λ C II、 λ C III等),即使同一种底物在体内和体外降解也有很大区别。大肠杆菌 σ^{32} 在体内不能直接被FtsH降解,必须先与DnaK系统相互作用(DnaK系统是大肠杆菌中的分子伴侣系统,可能负责部分解折叠)且依赖ATP水解,但在离体条件下则不需要借助DnaK系统就可以完成蛋白水解过程(Schumann 1999)。相反, λ CII的蛋白水解仅依赖于ATP水解,而 λ C III的蛋白水解即使在DnaK分子伴侣机构和ATP水解都缺乏的情况下也能发生,表明FtsH可以介导不同的蛋白水解途径。(2) FtsH在细胞代谢和发育过程中表现出调节方式的多样性。FtsH不仅参与受损蛋白、解折叠蛋白及未组装形式的自由亚基态蛋白的质量控制,还可以通过作用于一些调节因子(如 σ^{32} 、 λ C II、LpxC等),从而控制热激反应、溶源/裂解等多种细胞活动(Tomoyasu等1993; Kihara等1995; Akiyama等1996; Shotland等1997; Ogura等1999);而且FtsH的蛋白酶活性受多种调节蛋白的调节(Schumann 1999),充分显示出FtsH的功能及作用方式的多样性、复杂性。此外,FtsH蛋白还具有ATP酶活性和分子伴侣活性,其ATP酶活性是否受其它蛋白调节? FtsH是否需要与其它分子伴侣或蛋白酶相互作用而降解一些底物蛋白?(3)许多来自原核生物和真核生物的研究都表明,FtsH与热激、高渗、光胁迫、冷诱导、病害等逆境胁迫有着不可分割的联系(Deuerling等1995; Herman等1995; Lindahl等2000; Seo等2000; Ivashuta等2002; Sakamoto等2002),说明FtsH

参与胁迫反应, 但其确切的作用机制还不清楚。

参考文献

- Akiyama Y, Ehrmann M, Kihara A, Ito K (1998). Polypeptide binding of *Escherichia coli* *ftsH* (HflB). *Mol Microbiol*, 28: 803~812
- Akiyama Y, Kihara A, Ito K (1996). Subunit a of proton ATPase F_0 sector is a substrate of the FtsH protease in *Escherichia coli*. *FEBS Lett*, 399: 26~28
- Akiyama Y, Ogura T, Ito K (1994). Involvement of FtsH in protein assembly into and through the membrane, I: mutations that reduce retention efficiency of a cytoplasmic reporter. *J Biol Chem*, 269: 5218~5224
- Arlt H, Tauer R, Feldmann H, Neupert W, Langer T (1996). The YTA10-12 complex, an AAA protease with chaperone-like activity in the inner membrane of mitochondria. *Cell*, 85 (6): 875~885
- Arnold I, Langer T (2002). Membrane protein degradation by AAA proteases in mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1592: 89~96
- Asahara Y, Atsuta K, Motohashi K, Taguchi H, Yohda M, Yoshida M (2000). FtsH recognizes proteins with unfolded structure and hydrolyzes the carboxyl side of hydrophobic residues. *J Biochem*, 127 (5): 931~937
- Beier D, Spohn G, Rappuoli R, Scarlato V (1997). Identification and characterization of an operon of *Helicobacter pylori* that is involved in motility and stress adaptation. *J Bacteriol*, 179: 4676~4683
- Bourdineaud JP, Nehme B, Tesse S, Lonvaud-Funel A (2003). The *ftsH* gene of the wine bacterium *Oenococcus oeni* is involved in protection against environmental stress. *Appl Environ Microbiol*, 69: 2512~2520
- Casari G, de Fusco M, Ciarmatori S, Zeviani M, Mora M, Fernandez P, de Michele G, Filla A, Coccozza S, Marconi R et al (1998). Spastic paraplegia and OXPHOS impairment caused by mutations in paraplegin, a nuclear-encoded mitochondrial metalloprotease. *Cell*, 93 (6): 973~983
- Chen M, Choi Y, Voytas DF, Rodermel S (2000). Mutations in the *Arabidopsis* VAR2 locus cause leaf variegation due to the loss of a chloroplast FtsH protease. *Plant J*, 22: 303~313
- Chiba S, Akiyama Y, Mori H, Matsuo E, Ito K (2000). Length recognition at the N-terminal tail for the initiation of FtsH-mediated proteolysis. *EMBO Rep*, 1 (1): 47~52
- Confalonieri F, Duguet M (1995). A 200-amino acid ATPase module in search of a basic function. *Bioessays*, 17 (7): 639~650
- Cutting S, Anderson M, Lysenko E, Page A, Tomoyasu T, Tatematsu K, Tatsuta T, Kroos L, Ogura T (1997). SpoVM, a small protein essential to development in *Bacillus subtilis*, interacts with the ATP-dependent protease FtsH. *J Bacteriol*, 179: 5534~5542
- Deuerling E, Mogk A, Richter C, Purucker M, Schumann W (1997). The *ftsH* gene of *Bacillus subtilis* is involved in major cellular processes such as sporulation, stress adaptation and secretion. *Mol Microbiol*, 23: 921~933
- Deuerling E, Paeslack B, Schumann W (1995). The *ftsH* gene of *Bacillus subtilis* is transiently induced after osmotic and temperature upshock. *J Bacteriol*, 177: 4105~4112
- Duwat P, Ehrlich SD, Gruss A (1995). The *recA* gene of *Lactococcus lactis*: characterization and involvement in oxidative and thermal stress. *Mol Microbiol*, 17: 1121~1131
- Fischer B, Rummel G, Aldridge P, Jenal U (2002). The FtsH protease is involved in development, stress response and heat shock control in *Caulobacter crescentus*. *Mol Microbiol*, 44: 461~478
- Gautsch JW, Wulff DL (1974). Fine structure mapping, complementation, and physiology of *Escherichia coli* *hfl* mutants. *Genetics*, 77: 435~448
- Granger LL, O'Hara EB, Wang RF, Meffen FV, Armstrong K, Yancey SD, Babitzke P, Kushner SR (1998). The *Escherichia coli* *mrsC* gene is required for cell growth and mRNA decay. *J Bacteriol*, 180: 1920~1928
- Herman C, Lecat S, D'Ari R, Boulouc P (1995). Regulation of the heat-shock response depends on divalent metal ions in an *hflB* mutant of *Escherichia coli*. *Mol Microbiol*, 18: 247~255
- Herman C, Thevenet D, Boulouc P, Walker GC, D'Ari R (1998). Degradation of carboxy-terminal-tagged cytoplasmic proteins by the *Escherichia coli* protease HflB (FtsH). *Genes Develop*, 12: 1348~1355
- Huguency P, Bouvier F, Badillo A, d'Harlingue A, Kuntz M, Camara B (1995). Identification of a plastid protein involved in vesicle fusion and/or membrane protein translocation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 5630~5634
- Itoh R, Ohta N, Miyagishima S-Y, Kuroiwa H, Kuroiwa T, Takano H (1999). Two *ftsH*-family genes encoded in the nuclear and chloroplast genomes of the primitive red alga *Cyanidioschyzon merolae*. *Plant Mol Biol*, 41 (3): 321~337
- Ivashuta S, Imai R, Uchiyama K, Gau M, Shimamoto Y (2002). Changes in chloroplast FtsH-like gene during cold acclimation in alfalfa (*Medicago sativa*). *J Plant Physiol*, 159: 85~90
- Jayasekera MMK, Olson ER, Holler TP, Foltin SK (2000). *Escherichia coli* requires the protease activity of *ftsH* for growth. *Arch Biochem Biophys*, 380 (1): 103~107
- Juhola MK, Shah ZH, Grivell LA, Jacobs HT (2000). The mitochondrial inner membrane AAA metalloprotease family in metazoans. *FEBS Lett*, 481 (2): 91~95
- Karata K, Inagawa T, Wilkinson AJ, Tatsuta T, Ogura T (1999). Dissecting the role of a conserved motif (the second region of homology) in the AAA family of ATPases. Site-directed mutagenesis of the ATP-dependent protease FtsH. *J Biol Chem*, 274: 26225~26232
- Kihara A, Akiyama Y, Ito K (1995). FtsH is required for pro-

- teolytic elimination of uncomplexed forms of SecY, an essential protein translocase subunit. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 4532~4536
- Kolodziejczak M, Kolaczowska A, Szczesny B, Urantowka A, Knorpp C, Kieleczawa J, Janska H (2002). A higher plant mitochondrial homologue of the yeast m-AAA protease. Molecular cloning, localization, and putative function. *J Biol Chem*, 277 (46): 43792~43798
- Krzywda S, Brzozowski AM, Karata K, Ogura T, Wilkinson AJ (2002). Crystallization of the AAA domain of the ATP-dependent protease FtsH of *Escherichia coli*. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 58: 1066~1067
- Langer T (2000). AAA proteases: Cellular machines for degrading membrane proteins. *Trends Biochem Sci*, 25: 247~251
- Lindahl M, Spetea C, Hundal T, Oppenheim AB, Adam Z, Andersson B (2000). The thylakoid FtsH protease plays a role in the light-induced turnover of the photosystem II D1 protein. *Plant Cell*, 12: 419~431
- Lindahl M, Tabak S, Cseke L, Pichersky E, Andersson B, Adam Z (1996). Identification, characterization, and molecular cloning of a homologue of the bacterial FtsH protease in chloroplasts of higher plants. *J Biol Chem*, 271: 29329~29334
- Makino S, Makino T, Abe K, Hashimoto J, Tatsuta T, Kitagawa M, Mori H, Ogura T, Fujii T, Fushinobu S et al (1999). Second transmembrane segment of *ftsH* plays a role in its proteolytic activity and homo-oligomerization. *FEBS Lett*, 460 (3): 554~558
- Mann NH, Novac N, Mullineaux CW, Newman J, Bailey S, Robinson C (2000). Involvement of an FtsH homologue in the assembly of functional photosystem I in the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803. *FEBS Lett*, 479 (1~2): 72~77
- Matsuzawa H, Ushiyama S, Koyama Y, Ohta T (1984). *Escherichia coli* K-12 *tolZ* mutants tolerant to colicins E2, E3, D, Ia, and Ib: defect in generation of the electrochemical proton gradient. *J Bacteriol*, 160: 733~739
- Nilsson D, Lauridsen AA, Tomoyasu T, Ogura T (1994). A *Lactococcus lactis* gene encodes a membrane protein with putative ATPase activity that is homologous to the essential *Escherichia coli* *ftsH* gene product. *Microbiol*, 140: 2601~2610
- Ogura T, Tatsuta T, Suzaki T, Karata K, Young K, Su LH, Fierke CA, Jackman JE, Raetz CR, Coleman J et al (1999). Balanced biosynthesis of major membrane components through regulated degradation of the committed enzyme of lipid A biosynthesis by the AAA protease FtsH (HflB) in *Escherichia coli*. *Mol Microbiol*, 31: 833~844
- Ogura T, Tomoyasu T, Yuki T, Morimura S, Begg KJ, Donachie WD, Mori H, Niki H, Hiraga S (1991). Structure and function of the *ftsH* gene in *Escherichia coli*. *Res Microbiol*, 42: 279~282
- Ostersetzer O, Adam Z (1997). Light-stimulated degradation of an unassembled Rieske FeS protein by a thylakoid-bound protease: the possible role of the FtsH protease. *Plant Cell*, 9: 957~965
- Qu JN, Makino SI, Adachi H, Koyama Y, Akiyama Y, Ito K, Tomoyasu T, Ogura T, Matsuzawa H (1996). The *tolZ* gene of *Escherichia coli* is identified as the *ftsH* gene. *J Bacteriol*, 178: 3457~3461
- Sakamoto W, Tamura T, Hanba-Tomita Y, Murata M (2002). The VARI locus of *Arabidopsis* encodes a chloroplastic FtsH and is responsible for leaf variegation in the mutant alleles. *Genes Cells*, 7: 769~780
- Sakamoto W, Zaltsman A, Adam Z, Takahashi Y (2003). Coordinated regulation and complex formation of YELLOW VARIEGATED1 and YELLOW VARIEGATED2, chloroplastic FtsH metalloproteases involved in the repair cycle of photosystem II in *Arabidopsis* thylakoid membranes. *Plant Cell*, 15: 2843~2855
- Santos D, de Almeida DF (1975). Isolation and characterization of a new temperature-sensitive cell division mutant of *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol*, 124 (3): 1502~1507
- Schumann W (1999). FtsH—a single-chain chaperonin? *FEMS Microbiol Rev*, 23: 1~11
- Seo S, Okamoto M, Iwai T, Iwano M, Fukui K, Isogai A, Nakajima N (2000). Reduced levels of chloroplast FtsH protein in tobacco mosaic virus-infected tobacco leaves accelerate the hypersensitive reaction. *Plant Cell*, 12: 917~932
- Shirai Y, Akiyama Y, Ito K (1996). Suppression of *ftsH* mutant phenotypes by overproduction of molecular chaperones. *J Bacteriol*, 178: 1141~1145
- Shotland Y, Koby S, Teff D, Mansur N, Oren DA, Tatematsu K, Tomoyasu T, Kessel M, Bukau B, Ogura T et al (1997). Proteolysis of the phage lambda CII regulatory protein by FtsH (HflB) of *Escherichia coli*. *Mol Microbiol*, 24: 1303~1310
- Shotland Y, Teff D, Koby S, Kobiler O, Oppenheim AB (2000). Characterization of a conserved alpha-helical, coiled-coil motif at the C-terminal domain of the ATP-dependent FtsH (HflB) protease of *Escherichia coli*. *J Mol Biol*, 299 (4): 953~964
- Tomoyasu T, Yuki T, Morimura S, Mori H, Yamanaka K, Niki H, Hiraga S, Ogura T (1993). The *Escherichia coli* FtsH protein is a prokaryotic member of a protein family of putative ATPases involved in membrane functions, cell cycle control, and gene expression. *J Bacteriol*, 175: 1344~1351