

## 王文见等发现外膜蛋白由 BAM 复合物插入的结构基础

### Wenjian Wang Found the Structural Basis of Outer Membrane Protein Insertion by the BAM Complex

3月3日 Nature 以中山大学王文见教授和英国 East Anglia 大学的董长江教授为共同通讯作者，发表了外膜蛋白如何由 BAM 复合物插入的结构基础的文章。

所有的革兰氏阴性细菌、线粒体和叶绿体的外膜蛋白执行很多基本的生物学过程。它们不仅能够维持外膜的通透性、组成细胞外膜结构框架、调节细胞相关物质合成、运输细胞代谢产物，而且某些细菌外膜蛋白具有致病性。革兰氏阴性细菌的外膜蛋白由  $\beta$  桶状复合物 BAM 介导插入外膜。因此 BAM 复合物的三维机构和生物学功能的研究有助于揭示外膜蛋白的运输机制，并以此寻找药物设计的靶点，抑制致病菌的存活。

目前晶体结构和 NMR 研究已经对 BAM 复合物亚基做出解析：BAM 复合物包含五个蛋白，BamA-E。BamA 为外膜蛋白，BamB, C, D, E 是四个脂蛋白。四个脂蛋白辅助 BamA 完成外膜蛋白组装和分泌。

由于缺乏整个 BAM 复合物的结构，BAM 复合物如何介导外膜蛋白折叠插入外膜过程涉及的机制知之甚少。在 2 月 22 日 Nature 在线报导的文章中报告了两个不同的大肠杆菌 BAM 复杂晶体结构：BamABCDE 和 BamACDE。反应了两种不同组成状态：向内打开状态和横向打开状态。该研究运用第三代同步辐射光源 DIAMOND 来调查 BAM 复合物的结构。钻石光源比任何 X 光机或显微镜都要强大数百万倍。它所产生的光线可以帮助科学家看清更微小物体(如原子)的内部结构。其结果揭示了 BamA 的五个多肽转运相关域在周质中和四个脂蛋白 BamB–BamE 形成环状结构。这是第一次报告的有着横向开放构象的膜内桶装晶体结构。

分子结构、功能研究和分子动态模拟表明了这些亚基相应整合到膜上的 BamA 旋转导致  $\beta$ -桶装链的活动并允许新生 OMP 的插入。大肠杆菌 BAM 复合物的环状结构对于组装所有亚基和促使外膜蛋白插入外膜是关键的。

为了允许插入，外膜的胞质脂基必须被未折叠或部分折叠的外膜蛋白环绕。几个现在倾向于的关于外膜蛋白如何插入的机制是“BamA 支持模型”或者“出芽模型”。而这篇文章揭示了胞质环状结构旋转 30 度，直接和外膜的脂基相互作用。这样的旋转可能配合着 BamA  $\beta$ 1C– $\beta$ 6C 链的 65 度扭转和  $\beta$ 1C 和  $\beta$ 16C 形成的横向门的分离。这将桶状的腔暴露给了外膜中心，同时引起膜的不稳定促进外膜蛋白插入。

在线粒体中，BamA 的同源物 SAM50 可能会运用相似的桶状结构剪刀一样的运动促进外膜蛋白插入线粒体外膜。但这是在没有胞质环状结构状况下执行的。

总的来说这些结果将对不运用 ATP 的状况下 BAM 亚基如何在一起起作用，将未折叠的外膜蛋

白插入外膜做出解释。也将为未来外膜蛋白的生物合成以及潜在新疗法的开发（比如抑制复合物合成）提供了重要的研究平台。



## Structural basis of outer membrane protein insertion by the BAM complex

外膜蛋白由 BAM 复合物插入的结构基础

中山大学 王文见

2016 年 3 月 3 日

doi:10.1038/nature17199

All Gram-negative bacteria, mitochondria and chloroplasts have outer membrane proteins (OMPs) that perform many fundamental biological processes. The OMPs in Gram-negative bacteria are inserted and folded into the outer membrane by the  $\beta$ -barrel assembly machinery (BAM). The mechanism involved is poorly understood, owing to the absence of a structure of the entire BAM complex. Here we report two crystal structures of the *Escherichia coli* BAM complex in two distinct states: an inward-open state and a lateral-open state. Our structures reveal that the five polypeptide transport-associated domains of BamA form a ring architecture with four associated lipoproteins, BamB–BamE, in the periplasm. Our structural, functional studies and molecular dynamics simulations indicate that these subunits rotate with respect to the integral membrane  $\beta$ -barrel of BamA to induce movement of the  $\beta$ -strands of the barrel and promote insertion of the nascent OMP.