



メタロβ-ラクタマーゼ-阻害剤複合体のX線結晶構造解析

和知野 純一

名古屋大学大学院医学系研究科分子病原細菌学・耐性菌制御学講座

1. 背景と研究目的

Metallo-β-lactamase (以下 MBL)は細菌が産生するカルバペネム系薬分解酵素である。カルバペネム系薬は細菌感染症治療の切り札として重用されている抗菌薬であるため、カルバペネムを分解する MBL の存在は治療上大きな問題となる。MBL 産生菌による諸問題を克服するためには、MBL 産生菌に著効する新たな抗菌薬や MBL 阻害剤の開発が有効な手立てとなる。そこで本研究では、MBL 阻害剤の開発を目標に、MBL-阻害剤複合体の X 線結晶構造解析を行った。

2. 実験内容

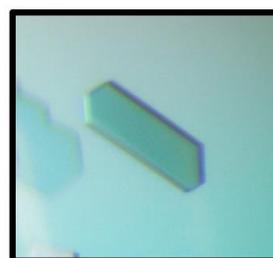
MBL の 1 つである IMP-1 の結晶を作製し、その結晶を阻害剤 X が溶解したリザーバー溶液 (10 mM 阻害剤 X, 0.1 M HEPES [pH 7.5], 0.2 M Sodium acetate, 25% PEG4000)に 24 時間浸潤した。作製した共結晶を BL2S1 ビームラインに持ち込み、回折測定を行った。Native IMP-1 の立体構造をモデルとし初期位相を決定、さらに、精密化およびモデル構築を行った。

3. 結果および考察

最終的に、1.7 Å 分解能で阻害剤 X-IMP-1 複合体の構造を取得することができた。精密化後の R 値は 15.9% となった。結晶学的統計値を表 1 に示す。阻害剤 X の官能基 1 および官能基 2 が、IMP-1 の活性中心に存在する亜鉛に配位している様子が見られた。その他、活性中心付近にある Lys や Asn といったアミノ酸を標的に、水素結合を介し、阻害剤 X が結合しているものと考えられた。今後、今回得られた構造情報をベースに、阻害剤 X を化学改変し、さらに強力な阻害剤を創出する予定である。

表 1. 結晶学的データの統計値

空間群	$P2_12_12_1$
格子定数 [Å]	$a = 35.9, b = 56.6, c = 100.6$
格子定数 [°]	$\alpha = \beta = \gamma = 90.0$
波長 [Å]	1.1200
分解能	56.6-1.68 (1.77-1.68)
独立反射数	24088 (3462)
完全性	99.7 (99.9)
R_{merge}	0.067 (0.281)
mean I/σ	18.9 (6.2)
冗長性	8.8 (8.9)



IMP1 crystal
[1.7 Å resolution]