

30R-pm16

細菌多剤耐性化に関与する転写制御因子 RamR と多剤との共結晶構造解析
○山崎 優^{1,2}, 二階堂 英司^{1,2}, 中島 良介¹, 櫻井 啓介¹, 西野 邦彦¹(¹阪大産研,
²阪大院薬)

目的

現在、抗菌薬が効かない多剤耐性菌が臨床現場で次々と出現し、多剤耐性菌感染症は医療従事者が直面する重要な問題となっている。その原因の一つとして、複数の抗菌薬を排出する細菌異物排出ポンプが注目されている。実際に、異物排出ポンプ AcrAB の過剰発現によって多剤耐性化したサルモネラ株が分離されており、AcrAB の発現制御機構の解明が必要とされている。本研究では、サルモネラ特異的転写因子 RamR による詳細な AcrAB 発現制御機構の解明を目的としている。

方法

RamR の詳細な制御機構を解明するため、RamR が認識する化合物の探索を行った。AcrAB によって排出される化合物に着目し、AcrAB の発現量変化をレポーターアッセイにより測定した。また、AcrAB を誘導した化合物と RamR との相互作用を表面プラズモン共鳴法により確認した。RamR の詳細な発現制御メカニズムの解明には構造情報が必要となる。そこで、RamR と AcrAB 誘導化合物との共結晶化を行った。

結果・考察

RamR は AcrAB によって排出される複数の化合物に反応して AcrAB の発現抑制を解除すること、そしてそれらの化合物と RamR は直接結合することが明らかとなった。また、Dequalinium 等 5 種の抗菌薬・色素との結合構造情報から、RamR は化合物との結合によって DNA 結合ドメインが外側にシフトし、この構造変化が DNA との親和性を低下させていることが示唆された。また、RamR は様々な化合物を認識しており、その認識機構は非常に柔軟であることから、RamR は環境中の異物を認識するための環境感知センサーとして働いていることが考えられた。