

2) Relationship of structure and substrate specificity in class A  $\beta$ -lactamase

<sup>1</sup>山形大学 理学部 物質生命化学科

○井深 章子<sup>1</sup>

薬剤使用に伴う  $\beta$ -ラクタマーゼの分子進化は広く認識されており、世界中で基質特異性の変化・拡張した酵素の生産菌が報告されている。 $\beta$ -ラクタマーゼはそのアミノ酸配列に基づいてクラス A, B, C, D の 4 グループに分類されるが、ここでは特にクラス A  $\beta$ -ラクタマーゼに焦点を絞り、立体構造の面から酵素の基質特異性の違い、基質特異性拡張のメカニズムを考察する。クラス A  $\beta$ -ラクタマーゼはもともとペニシリン分解酵素 (ペニシリナーゼ) として知られていたが、近年はより広い範囲の薬剤を加水分解する基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL) が数多く報告されてきた。代表的な酵素群としては、TEM-1 から点変異で変化した TEM ファミリー、SHV-1 の変異体である SHV ファミリー、セフトキシムに対する分解活性が特徴の CTX-M などがある。各酵素群間でアミノ酸配列が一致する割合は 30~60% 程度であり、全体的な三次元構造の類似性は非常に高いが (Fig.1)、細部には各酵素の基質特異性を裏付けられると思われる差異が存在する。

“Last resort” とも言われるカルバペネムを分解する酵素 (カルバペネマーゼ) の筆頭に挙げられるのはクラス B のメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼであるが、クラス A にも同様の活性を有する酵素が存在する。*Klebsiella pneumoniae* 由来の KPC ファミリー、GES, IMI, NMC, SME など複数の  $\beta$ -ラクタマーゼが知られている。KPC-2 の結晶構造解析からは、KPC-2 の活性部位は TEM-1 や SHV-1 といった従来のクラス A 酵素と比較して “広く浅い” ためにカルバペネム系抗生物質の結合・分解が可能になると考えられている。ここでは立体構造を非カルバペネマーゼと比較し、その基質特異性をもたらす要因を考える (Fig.2) 以上に重点を置き、数多く解析されているクラス A  $\beta$ -ラクタマーゼの立体構造解析の現状、立体構造から得られる情報、結晶構造と速度論的解析結果との相関等について紹介する。



Fig. 1 Superposition of TEM-1 (white) and Tolo-1 (CTX-M-44) complexed with cefotaxime (black).

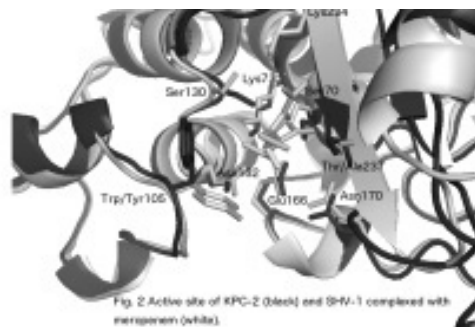


Fig. 2 Active site of KPC-2 (black) and SHV-1 complexed with meropenem (white).