

## 多薬剤トランスポーターの結晶構造から機能が循環する機構が示された。

齋藤 臣雄

感染症は、衛生設備に問題のある発展途上の国々だけでなく、我が国のような先進国においても、近年そして将来にわたる重要な社会問題である。特に、これまで有効であると考えられてきた抗生物質に対する耐性菌の出現は、我々が直面する脅威となる。薬剤耐性の原因は、薬剤を不活性化する変換、薬剤の標的タンパク質の変異、薬剤の物理的排除などが考えられる。今回は、大腸菌における薬剤排出に重要な役割を果たしている膜タンパク質、AcrB-TolC 複合体の作用機構を、阪大の村上らが結晶構造をもとに明らかにした研究報告について紹介する。

### 紹介論文：

Crystal structures of a multidrug transporter reveal a functionally rotating mechanism.

Satoshi Murakami<sup>1,2,3,4,6</sup>, Ryosuke Nakashima<sup>1</sup>, Eiki Yamashita<sup>5</sup>, Takashi Matsumoto<sup>1,3</sup> & Akihito Yamaguchi<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Cell Membrane Biology, Institute of Scientific and Industrial Research, Osaka University, Ibaraki, Osaka 567-0047, Japan.

<sup>2</sup>PRESTO, and <sup>3</sup>CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan. <sup>4</sup>Faculty of Pharmaceutical Science, and <sup>5</sup>Institute for Protein Research, Osaka University, Suita, Osaka 565-0871, Japan.

<sup>6</sup>SOSHO Inc., Hommachi, Osaka 541-0053, Japan.

Nature advance online publication 16 August 2006 | doi:10.1038/nature05076;

(Received 10 April 2006; Accepted 11 July 2006; Published online 16 August 2006)

### 要旨：

AcrB は大腸菌における主要な多薬剤排出装置であり、外膜チャンネルタンパク質 TolC および膜融合タンパク質 AcrA と協調して働く。ここでは、基質（薬剤）の存在下、非存在下における結晶構造について記述する。AcrB-薬剤複合体はそれぞれ異なるコンフォメーションをとる3つのプロトマーから成り、その各々が排出サイクルの3つの機能の1つに対応している。薬剤は、3つのプロトマーの1つの、ペリプラズム領域に結合していることが示された。結合ポケットはゆったりと大きく、芳香族アミノ酸から成っていて、多くの結合部位を持っている。結晶構造は、薬剤が3段階に機能が循環する機構により排出されること、そこでは基質（薬剤）の結合（形態）が決められた順に変化すること、を示している。