

Myrtucommulone A は HSP60 の働きを阻害する

佐竹 華子

Myrtucommulone A (MC)は、1974 年に *Myrtus communis*(ギンバイカ)の葉から単離された化合物である。これまでに、抗菌作用や抗酸化作用、抗炎症作用、抗がん作用など多くの生物活性が見出されてきた。がん細胞においては、MC がミトコンドリアに直接作用することによってその機能不全を引き起こし、アポトーシスを誘導することが報告されていた(Treiakova, et al., 2008)。しかし、そのメカニズムや分子標的は不明であったため、筆者らはメカニズム解明を目的に研究を行った。MC 固定化ビーズを用いてミトコンドリアライゼートから結合タンパク質を探索したところ、HSP60 であることを同定した。さらに LONP と LRP130 といったミトコンドリアタンパク質を制御していることを見出した。

紹介論文

Mitochondrial Chaperonin HSP60 Is the Apoptosis-Related Target for MyrtucommuloneKatja Wiechmann¹, Hans Muller², Stefanie Konig¹, Natalie Wielsch³, Ales Svatos³, Johann Jauch², and Oliver Werz^{1*}

1.Pharmaceutical/Medicinal Chemistry, Institute of Pharmacy, University of Jena, Philosophenweg 14, 07743 Jena, Germany, 2.Organic Chemistry II, Saarland University, Campus C 4.2, 66123 Saarbrücken, Germany, 3.Research Group Mass Spectrometry and Proteomics, Max Planck Institute for Chemical Ecology, Hans-Knoll-Straße 8, 07745 Jena, Germany

Cell Chemical Biology. (2017) **24**, 614-623

Abstract

The acylphloroglucinol myrtucommulone A (MC) causes mitochondrial dysfunctions by direct interference leading to apoptosis in cancer cells, but the molecular targets involved are unknown. Here, we reveal the chaperonin heat-shock protein 60 (HSP60) as a molecular target of MC that seemingly modulates HSP60-mediated mitochondrial functions. Exploiting an unbiased, discriminative protein fishing approach using MC as bait and mitochondrial lysates from leukemic HL-60 cells as target source identified HSP60 as an MC-binding protein. MC prevented HSP60-mediated reactivation of denatured malate dehydrogenase in a protein refolding assay. Interference of MC with HSP60 was accompanied by aggregation of two proteins in isolated mitochondria under heat shock that were identified as Lon protease-like protein (LONP) and leucine-rich PPR motif-containing protein (LRP130). Together, our results reveal HSP60 as a direct target of MC, proposing MC as a valuable tool for studying HSP60 biology and for evaluating its value as a target in related diseases, such as cancer.