
研究发现纤毛和鞭毛中PDCD5促进TRiC复合物的底物释放

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/37791.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究发现纤毛和鞭毛中PDCD5促进TRiC复合物的底物释放

。蛋白质需要正确折叠以发挥其生物学功能。TRiC (CCT) 是真核生物中特有的II型分子伴侣素，负责协助折叠约10%的胞质蛋白。TRiC在ATP的驱动下通过“开放—闭合”的构象循环，完成底物蛋白的招募、折叠与释放。但是，TRiC在完成底物折叠后如何释放底物，一直是该领域内悬而未决的问题。有研究发现，程序性细胞死亡蛋白5 (PDCD5) 能够与开环构象的TRiC结合，但二者结合的精确分子机制和生理意义仍不清楚。

近日，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心等，揭示了PDCD5在精子鞭毛与纤毛生物发生过程中的功能，阐明了PDCD5为TRiC功能循环中的调控因子，并在分子层面阐明了PDCD5调控TRiC底物释放的分子机制，为理解蛋白质稳态调控及相关男性不育症的精准诊疗，提供了新的理论依据和研究视角。

研究显示，小鼠生殖细胞或体细胞特异性敲除Pdc5

基因，导致精子鞭毛和体细胞纤毛结构畸形，引发雄性不育和纤毛发生缺陷。研究进一步验证了PDCD5与TRiC在小鼠睾丸中的相互作用，并解析了小鼠睾丸来源的TRiC结合PDCD5的高分辨冷冻电镜结构。结构分析显示，PDCD5如同一把“钥匙”，结合于开环状态TRiC的腔内，主要与CCT1、CCT3和CCT4亚基的赤道结构域相互作用。高分辨冷冻电镜分析显示，PDCD5以剂量依赖的方式提升TRiC处于开环构象的比例，通过与TRiC的关键变构网络元件互作，协同稳定TRiC的开放构象。

研究进一步揭示，PDCD5与PhLP2A在TRiC开环腔内存在竞争性结合，且结合位点空间重叠。机制上，PDCD5缺失导致延长型精子细胞中底物释放延迟，鞭毛/纤毛相关蛋白滞留TRiC内部，引发精子鞭毛畸形及体细胞纤毛发育缺陷。结构分析显示，PDCD5羧基末端的6个氨基酸是其与TRiC结合的关键，该区域突变可破坏相互作用并导致底物滞留。因此，PDCD5 – TRiC相互作用介导鞭毛和纤毛相关底物的释放，促进鞭毛生物发生和纤毛生成。

为阐释PDCD5潜在的诊疗价值，研究开发了睾丸靶向脂质纳米颗粒递送策略，将编码野生型PDCD5的mRNA直接注射至Pdc5敲除小鼠的睾丸中。结果显示，注射野生型PDCD5 mRNA的小鼠，其睾丸大小、精子数量以及鞭毛畸形比例均得到改善，初步验证了该递送策略在男性不育治疗中的应用潜力。

这一研究揭示了PDCD5在鞭毛与纤毛发生过程中的生物学功能，并阐明了其作为TRiC功能循环的调控因子调控TRiC介导的底物释放。这一发现不仅为理解蛋白质稳态失衡相关疾病的发病机理提供了理论依据，还为此类疾病的干预治疗提供了潜在的新靶点和技术储备。

相关研究成果在线发表在《分子细胞》(Molecular Cell)上。研究工作得到科学技术部、国家自然科学基金委员会和中国科学院等的支持。

PDCD5在鞭毛和纤毛中促进TRiC复合体底物释放作用的工作模型

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发