



首页 >> 理学 >> 生物学 >> 细胞生物学 >>

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心欧阳波组揭示二甲双胍调控PD-L1降解的新机制(图)

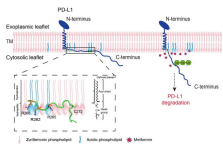
<http://www.firstlight.cn> 2021/8/26

[作者] 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

[单位] 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心

[摘要] 2021年8月24日, 国际学术期刊Nature Communications在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)欧阳波研究组的研究成果“PD-L1 degradation is regulated by electrostatic membrane association of its cytoplasmic domain”。该研究发现酸性磷脂对PD-L1胞质域(PD-L1-CD)...

[关键词] 二甲双胍 调控 PD-L1降解 新机制



2021年8月24日, 国际学术期刊Nature Communications在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心(生物化学与细胞生物学研究所)欧阳波研究组的研究成果“PD-L1 degradation is regulated by electrostatic membrane association of its cytoplasmic domain”。该研究发现酸性磷脂对PD-L1胞质域(PD-L1-CD)的上膜起着重要调控作用, 二甲双胍可以竞争性地使PD-L1-CD从膜上解离下来, 并进一步影响到PD-L1的稳定性。该研究拓展了人们对二甲双胍抗肿瘤分子机制的理解。

细胞程序化死亡配体1(PD-L1)是在肿瘤细胞表面上高表达的配体分子, 与T细胞表面细胞程序化死亡受体-1(PD-1)特异性结合后, 能使T细胞功能受到抑制, 影响T细胞的活化、增殖, 从而使T细胞失去原有的抗肿瘤杀伤作用。

以PD-1/PD-L1通路为靶点的免疫检查点抑制剂近年来取得了巨大的成功。然而近期研究发现, PD-L1除了在肿瘤细胞的细胞膜上高表达, 还大量存在于肿瘤细胞的循环内体、高尔基体和微囊泡上。肿瘤细胞还会释放富含PD-L1的外泌体, 对细胞膜表面失活的PD-L1进行补充和更新, 导致PD-L1的抗体药物无法有效地抑制不断更新的PD-L1从而失效。最新的研究发现PD-L1-CD存在各种翻译后修饰, 并在调控PD-L1稳定性和表达水平方面起着非常重要的作用。以PD-L1-CD为靶点, 可以从体内将PD-L1降解, 彻底清除肿瘤细胞表面和内部的PD-L1, 是更有效的阻断策略。因此, 了解PD-L1的降解调控机制, 将提供更多的特异性针对PD-L1的免疫疗法。

本研究中, 研究人员通过使用核磁共振和生化技术首先发现PD-L1-CD在酸性磷脂存在的情况下, N端会与膜贴合。其中近膜区的三个精氨酸, R260, R262和R265, 通过静电作用与细胞膜上的酸性磷脂结合, 对PD-L1-CD与膜的相互作用非常关键。当PD-L1-CD包埋于细胞膜中时, 会阻断翻译后修饰和下游降解通路, 使得细胞表面的PD-L1更稳定, 增加PD-L1的表达。突变R260, R262和R265三个精氨酸, 会影响PD-L1-CD和细胞膜的相互作用, 从而增强PD-L1的泛素化, 加速其降解。研究人员通过核磁滴定和细胞实验进一步发现, II型糖尿病药物二甲双胍可以竞争性破坏PD-L1-CD和酸性磷脂的静电作用, 从而达到降低PD-L1表达的效果。该研究发现酸性磷脂不仅仅是细胞膜的组成成分, 还参与了调控PD-L1稳定性和降解, 并提出了一个新的二甲双胍调控细胞中PD-L1水平的机制, 为以PD-L1为靶点的相关免疫疗法提供了新思路。

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心温茂荣助理研究员、曹云雷硕士, 张江实验室国家蛋白质科学研究(上海)设施吴斌博士为本文的共同第一作者。中国科学院分子细胞科学卓越创新中心欧阳波研究员、温茂荣助理研究员为本文的共同通讯作者。该研究得到了中国科学院和国家自然科学基金等的资金支持。该研究还得到张江实验室国家蛋白质科学研究(上海)设施核磁共振薛红娟和显微镜成像系统于洋的大力协助。

文章链接: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25416-7>

图: 酸性磷脂调控PD-L1-CD与膜相互作用并影响PD-L1降解的示意图

[原文地址](#)

原文发布时间: 2021/8/25

中国研究生教育排行榜 1095条

- 1 中山大学人类学专业
- 1 中山大学动物学专业
- 1 复旦大学发育生物学专业
- 1 中国科学技术大学神经生物学专业
- 1 西安交通大学生理学专业

中国学术期刊排行榜 18条

- 1 应用生态学报
- 2 生态学报
- 3 植物生态学报
- 4 遗传学报
- 5 生物多样性

世界大学科研机构排行榜 2788条

- 1 哈佛大学-生物学与生物化学
- 1 哈佛大学-免疫学
- 1 哈佛大学-分子生物学与遗传学
- 1 哈佛大学-神经科学与行为科学
- 1 马普学会-植物学与动物学

中国大学排行榜 924条

- 1 中国农业大学生物技术专业
- 1 东南大学生物工程专业
- 1 中山大学生物科学专业
- 1 中国农业大学动物科学专业
- 1 华东师范大学生态学专业

人物 485篇

- 南京医科大学基础医学院李正荣副...
- 南京医科大学基础医学院硕士生导...
- 南京医科大学基础医学院硕士生导...
- 南京医科大学基础医学院硕士生导...
- 海南大学生命科学学院硕士生导师...

课件 407篇

- 华北理工大学生命科学院细胞生...
- 华北理工大学生命科学院细胞生...
- 华北理工大学生命科学院细胞生...
- 华北理工大学生命科学院细胞生...
- 华北理工大学生命科学院细胞生...

研招资料 610篇

- 中国科学院大学2022年硕士研究生...
- 中国科学院大学2020年硕士研究生...
- 湖南大学生物学院2021年博士研究...
- 江苏海洋大学2021年硕士研究生入...
- 西南大学前沿交叉学科研究院生物...

知识要闻 1862篇

- 科学家综述CrRLK1L受体激酶信号...
- 按下暂停键: 窥见膜蛋白复合体组...
- 中国科学院上海有机化学研究所...
- 为寻找靶点打开机会“窗口”(图)
- 中国科学院分子细胞科学卓越创新...

引用本文:

中国科学院分子细胞科学卓越创新中心. 中国科学院分子细胞科学卓越创新中心欧阳波组揭示二甲双胍调控PD-L1降解的新机制(图). <http://www.firstlight.cn/View.aspx?inford=4227173>.
发布时间: 2021/8/25. 检索时间: 2021/8/31

国际动态 870篇

大脑类器官能发育出视杯(图)
花生吃多了会加快癌细胞扩散—研...
自然杀伤细胞有件脂质“金钟罩”
生殖细胞减数分裂百年之谜获解
什么让肝脏得以再生(图)

会议中心 321篇

中国免疫学会第十四届全国免疫学...
“细胞动力学前沿研讨会”在中国...
系统科学高端讲坛第一讲“揭开红...
第二届国家干细胞资源库创新联盟...
“生物大分子相变与细胞可塑性调...

学术指南 248篇

南京医科大学基础医学院2019年发...
厦门大学细胞应激生物学国家重点...
太原师范学院生物系2019年科研工...
南京大学模式动物研究所2018年发...
厦门大学细胞应激生物学国家重点...

学术站点 72篇

北京大学细胞增殖与分化教育部重...
青岛农业大学生命科学学院细胞生...
晋中学院生物科学与技术学院
华南农业大学生命科学学院
扬州大学生物科学与技术学院细胞...