



[首页](#)
[概况简介](#)
[机构设置](#)
[人才队伍](#)
[研究生/博士后](#)
[院地合作](#)
[国际交流](#)
[科研平台](#)
[学术出版物](#)
[党建](#)
[文化](#)
[科学传播](#)
[信息公开](#)

新闻中心

- [近期要闻](#)
- [头条新闻](#)
- [科研进展](#)

您现在的位置: [首页](#) > [新闻中心](#) > [科研进展](#)

## 严景华研究组与高福院士团队合作揭示PD-1靶向性肿瘤治疗抗体药物nivolumab作用机制

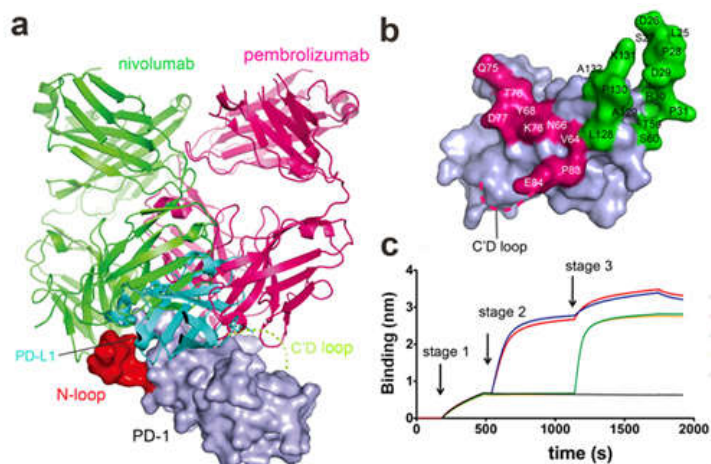
2017-02-08 | 作者: | [【大】](#) [【中】](#) [【小】](#) [【打印】](#) [【关闭】](#)

2017年2月6日, Nature Communications杂志在线发表了中国科学院微生物研究所微生物生理与代谢工程国家重点实验室严景华研究员与病原微生物与免疫学院重点实验室高福院士合作的题为“An unexpected N-terminal loop in PD-1 dominates binding by nivolumab”的研究论文。

近年来, 癌症免疫疗法研究为人类征服癌症带来了新的希望, 其中最受关注的PD-1/PD-L1免疫疗法通过阻断PD-1/PD-L1信号通路, 激活T 细胞活性, 利用人体自身的免疫系统来控制癌症。百时美-施贵宝公司开发的PD-1靶向性抗体药物nivolumab在临床应用中获得了令人鼓舞的疗效, 2014年12月获得美国食品药品监督管理局(FDA)加速批准, 用于黑色素瘤及非小细胞肺癌等恶性肿瘤的治疗。为阐明nivolumab详细的作用位点及作用机制, 指导nivolumab临床应用及新的靶向PD-1药物研发, 本研究对nivolumab阻断PD-1/PD-L1相互作用模式以及PD-1蛋白糖基化修饰对其结合nivolumab的影响进行了系统研究, 并比较了目前仅有的两个已上市PD-1靶向性抗体药物nivolumab和pembrolizumab在与PD-1相互作用中的竞争/协同作用。

通过解析nivolumab与PD-1复合物晶体结构, 发现位于PD-1分子胞外免疫球蛋白功能域外的N端loop区域(N-loop)介导了其与nivolumab主要的氢键相互作用, 而通过表面等离子共振技术(SPR)分析nivolumab与PD-1的亲合力, 发现N-loop缺失的PD-1完全丧失了与nivolumab结合的能力, 因此, N-loop在PD-1与nivolumab相互作用中发挥了至关重要的作用。 Nivolumab的临床前研究报告表明其与PD-1的结合可能依赖于PD-1的糖基化修饰, 而肿瘤细胞内源性表达的PD-1可能会由于糖基转移酶功能异常而导致PD-1糖基化修饰异常, 从而使得nivolumab治疗效果受到影响, 因此, 我们对PD-1的糖基化修饰情况及其对nivolumab相互作用的影响进行了研究。在PD-1的结构中能够观察到其第58位天冬酰胺糖基化修饰位点的糖链修饰, 然而通过SPR实验对nivolumab与PD-1的4个N-糖基化位点分别突变后蛋白的亲合力检测显示其与野生型PD-1蛋白亲合力并无显著差异。不仅如此, nivolumab与无糖基修饰能力的原核细胞及差异性糖基修饰的昆虫细胞表达的PD-1之间相互作用的亲合力与哺乳动物细胞表达产生的PD-1无显著差异, 表明nivolumab与PD-1的相互作用并不依赖于PD-1的糖基化修饰。通过nivolumab和pembrolizumab与PD-1相互作用模式的比较发现, 二者结合PD-1不同区域, 尽管其在PD-1上的结合面相互紧邻, 但二者并未发生交互重叠。通过OCTEC对二者竞争/协同结合特性进行分析表明, PD-1结合nivolumab后不能再有效结合pembrolizumab, 反之亦然。因此, 尽管nivolumab和pembrolizumab结合PD-1的不同区域, 其结合PD-1后产生的空间位阻对于进一步结合另一个抗体具有一定空间位阻效应。

本文第一作者是微生物研究所谭曙光、柴彦博士, 微生物研究所与安徽大学联合培养硕士研究生张浩。



图注：nivolumab与PD-1的相互作用及其与pembrolizumab作用模式比较

文章链接：<http://www.nature.com/articles/ncomms14369>



---

1996-2014 中国科学院微生物研究所 版权所有 备案序号：京ICP备05064432号 文保网安备案号：110402500054  
地址：北京市朝阳区北辰西路1号院3号 邮编：100101 电话：86-10-64807462 传真：86-10-64807468 Email:office@im.ac.cn