微生物所在PD-1糖基化修饰与抗体药物作用机制研究中获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/11471.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！

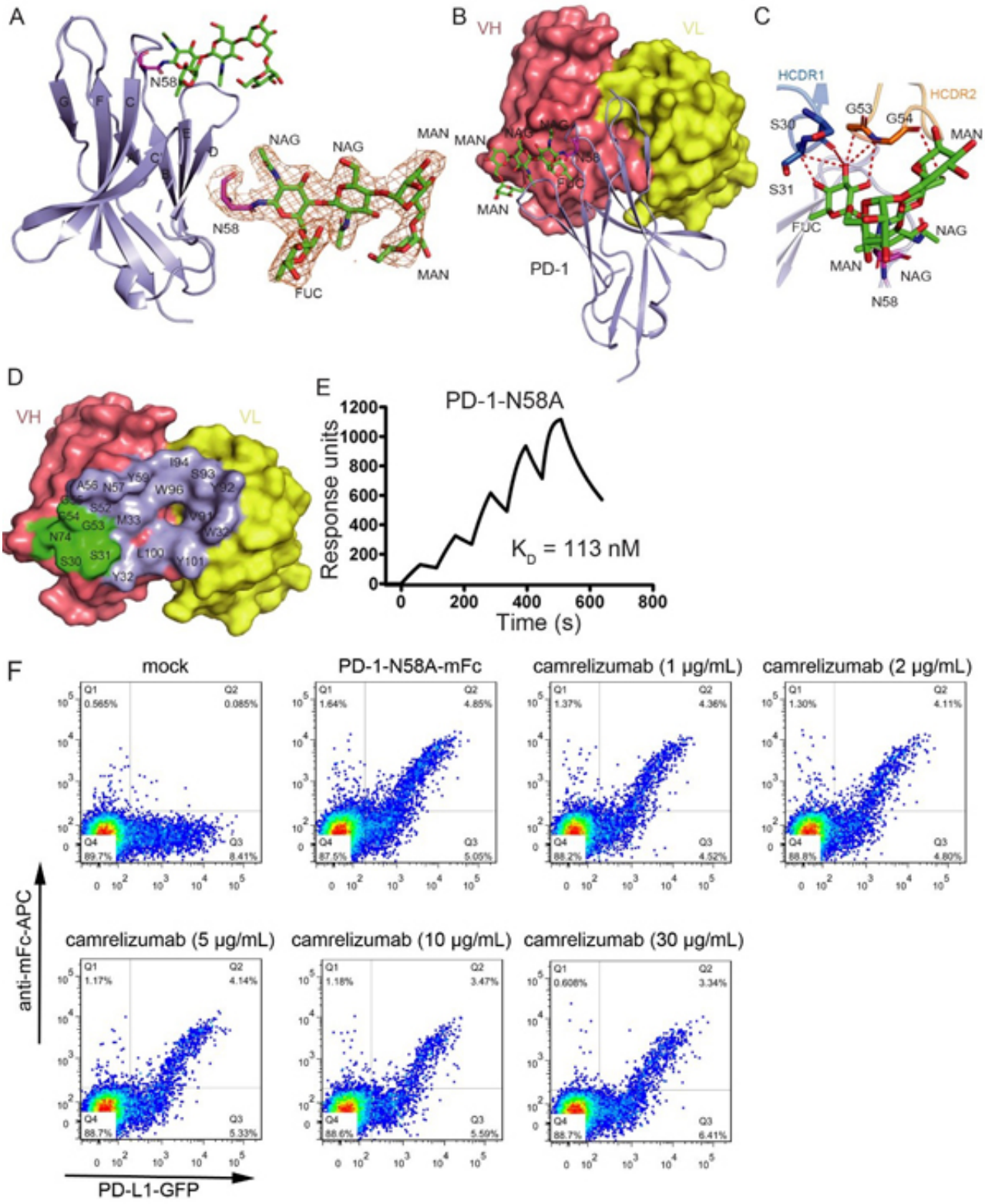
近年来，学界在以PD-1/PD-L1为靶点的单克隆抗体治疗在肿瘤免疫治疗中获进展。PD-1是一个高度糖基化的免疫分子，肿瘤的发生发展常伴随糖基化修饰的异常，且PD-1的N-糖基化位点在人群中存在一定多态性。因此，研究PD-1的糖基化修饰及其对抗体药物作用的影响，对于理解以PD-1为靶点的抗体药物作用机制及指导药物开发具有意义。camrelizumab是靶向PD-1的IgG4型人源化抗体，用于治疗复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤及肝细胞癌等，展示出较好的临床治疗效果。

近期，中国科学院院士、中科院微生物研究所研究员高福团队与澳门大学健康科学学院教授邓初夏团队合作，在*EMBO Reports*上，发表了题为*N-glycosylation of PD-1 promotes binding of camrelizumab*的研究论文。研究发现，PD-1分子N-糖基化修饰呈现多态性；不同表达系统的PD-1的蛋白稳定性评价结果表明，糖修饰对PD-1分子的稳定性具有重要影响。研究人员分别对camrelizumab与不同表达系统的PD-1的亲和力进行测定，发现相比camrelizumab与原核表达的PD-1分子的亲和力，其与昆虫或哺乳动物细胞制备的PD-1亲和力低约200倍，他们推测这种亲和力的差异可能是PD-1分子在三种表达系统中的糖基化修饰不同导致的。

研究人员进一步解析camrelizumab-scFv/PD-1的复合物结构，发现camrelizumab的重链的三个CDR区均可与PD-1结合，轻链的LCDR1和LCDR3参与PD-1的结合；camrelizumab的轻链与PD-1的结合区对PD-L1的结合形成空间位阻，可阻断PD-1与PD-L1的结合；结构分析显示，PD-1的N58位点上的N-乙酰氨基葡萄糖和海藻糖残基直接参与camrelizumab的结合。结合实验表明， N58A突变后的PD-1及用去糖基化酶PNGase消化后的哺乳动物细胞表达PD-1蛋白与camrelizumab的亲和力均显著降低。对PD-1/PD-L1作用的阻断效应是camrelizumab发挥T细胞活化和抗肿瘤作用的主要机制，而流式细胞分析发现，PD-1的N58位点突变后，camrelizumab阻断PD-1与PD-L1结合效率显著下降。

该研究阐明治疗性抗体camrelizumab与PD-1相互作用的分子机制，分析PD-1的N58位点的糖基化修饰对抗体结合及其阻断活性的影响，有利于深入理解抗体药物的作用机制及指导药物开发。澳门大学与中国科学院大学联合培养博士生刘科芳、微生物所副研究员谭曙光为论文的共同第一作者。高福、谭曙光、邓初夏为论文的共同通讯作者。研究工作得到西北大学教授王仲孚等的支持，并获得国家自然基金、中科院战略性先导科技专项和澳门大学讲席教授基金等的赞助。

论文链接



PD-1的N58位点糖基化修饰对camrelizumab结合和阻断活性的影响

研究团队单位：微生物研究所

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转发