
分子细胞卓越中心揭示二甲双胍调控PD-L1降解的新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15396.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！

8月24日，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）研究员欧阳波研究组的研究成果PD-L1 degradation is regulated by electrostatic membrane association of its cytoplasmic

domain。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PD-L1的稳定性。该研究拓展了对于二甲双胍抗肿瘤分子机制的理解。

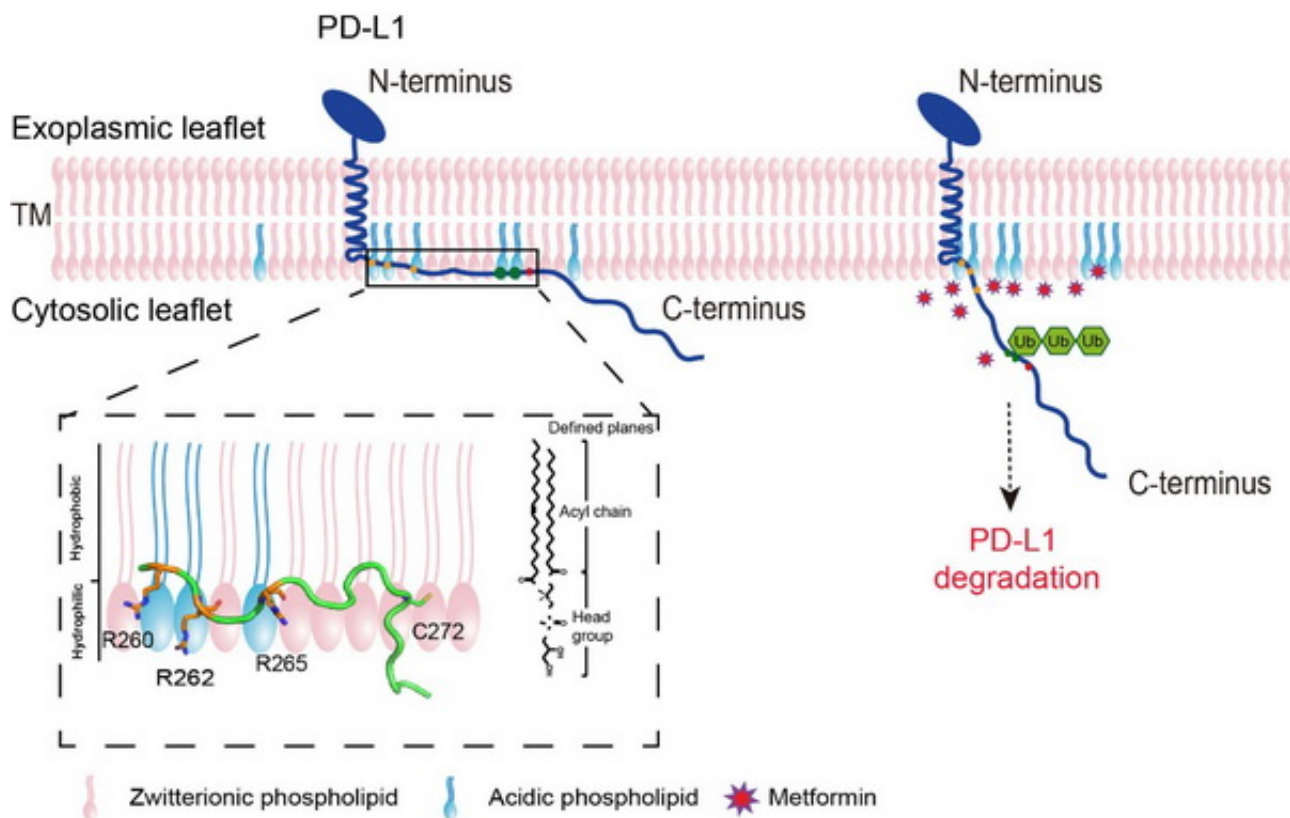
细胞程序化死亡配体1（PD-L1）是在肿瘤细胞表面上高表达的配体分子，与T细胞表面细胞程序化死亡受体-1（PD-1）特异性结合后，使T细胞功能受到抑制，影响T细胞的活化、增殖，从而使T细胞失去原有的抗肿瘤杀伤作用。

近年来，以PD-1/PD-L1通路为靶点的免疫检查点抑制剂研究取得进展。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关键作用。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，科研人员使用核磁共振和生化技术，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，这对PD-L1-CD与膜的相互作用较为关键。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。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。研究显示，酸性磷脂是细胞膜的组成成分，参与调控PD-L1稳定性和降解。该研究提出了新的二甲双胍调控细胞中PD-L1水平的机制，并为以PD-L1为靶点的相关免疫疗法提供了新思路。

研究工作得到中科院和国家自然科学基金委员会的支持。

[论文链接](#)



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

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