
研究揭示胆固醇调控PD-L1稳定性的分子机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/19871.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26日，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）欧阳波研究组与天津医科大学科研人员合作，在Science Advances上，在线发表了题为Regulation of PD-L1 through direct binding of cholesterol to CRAC motifs的研究论文。该研究发现胆固醇分子可以直接与PD-L1跨膜段的两个CRAC基序结合，形成类似于“三明治”样的结构，来调控细胞膜上PD-L1的稳定性和降解。

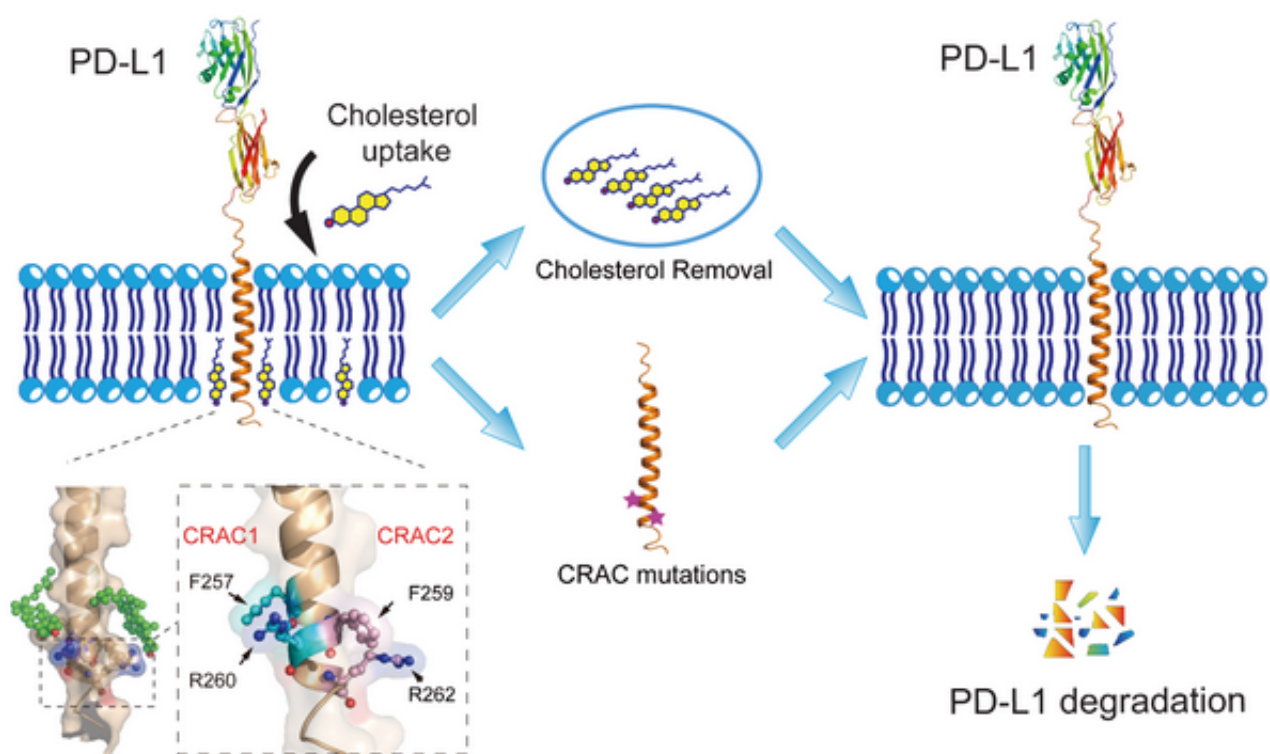
胆固醇是人体细胞膜的主要成分之一，可以调节细胞膜的流动性和通透性。胆固醇也是体内合成类固醇激素的重要原料。正常情况下细胞中的胆固醇水平在多个不同层次受到严格调控，以维持身体正常生理功能。而肿瘤细胞中胆固醇水平往往比较高，胆固醇代谢异常活跃，以满足肿瘤细胞快速增殖、侵袭及转移的需求。

近年来，较多研究表明，胆固醇可以通过直接与膜蛋白结合，参与调控许多膜蛋白的结构和功能，并鉴定出多个胆固醇结合的基序。PD-L1是肿瘤细胞中高表达的配体分子，与T细胞中的PD-1抑制受体结合后，能够抑制T细胞功能，达到肿瘤免疫逃逸。蛋白序列分析表明人源PD-L1的跨膜区域包含两个经典的CRAC胆固醇结合基序。那么，肿瘤细胞中高水平的胆固醇和高表达的PD-L1之间是否存在直接联系，以及胆固醇是否对PD-L1起到调控作用？

研究通过生化和细胞功能实验证明了胆固醇可以稳定细胞膜上的PD-L1，降胆固醇药物辛伐他汀和胆固醇清除剂甲基 β 环糊精的加入均会降低细胞膜上PD-L1的水平，增强PD-L1的降解。研究解析了PD-L1跨膜和胞内段（PD-L1-TC）的结构，利用核磁滴定鉴定了PD-L1-TC与胆固醇结合的位点，发现胆固醇可以直接结合在PD-L1跨膜段的两个CRAC基序上。分子动态模拟进一步确认了PD-L1-TC可以稳定地与两分子胆固醇结合。功能实验表明，去除胆固醇和突变胆固醇的结合位点都会导致PD-L1更易降解，细胞中PD-L1的水平下降。该研究提出了新的调控PD-L1稳定性的分子机制，为以PD-L1为靶点的相关肿瘤免疫疗法提供了新思路。

研究工作得到科技部、中科院和国家自然科学基金等的支持，并获得张江实验室国家蛋白质科学研究（上海）设施核磁系统和显微镜成像系统的协助。

[论文链接](#)



胆固醇调控PD-L1稳定性和降解的示意图

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](https://www.iikx.com)转发