



北京大學
PEKING UNIVERSITY

PGK1激活PD-1的分子机制

The mechanism of PGK1 activating PD-1

汇报人：吴构汕

PPT制作：李昕然、林影、阿依迪娜

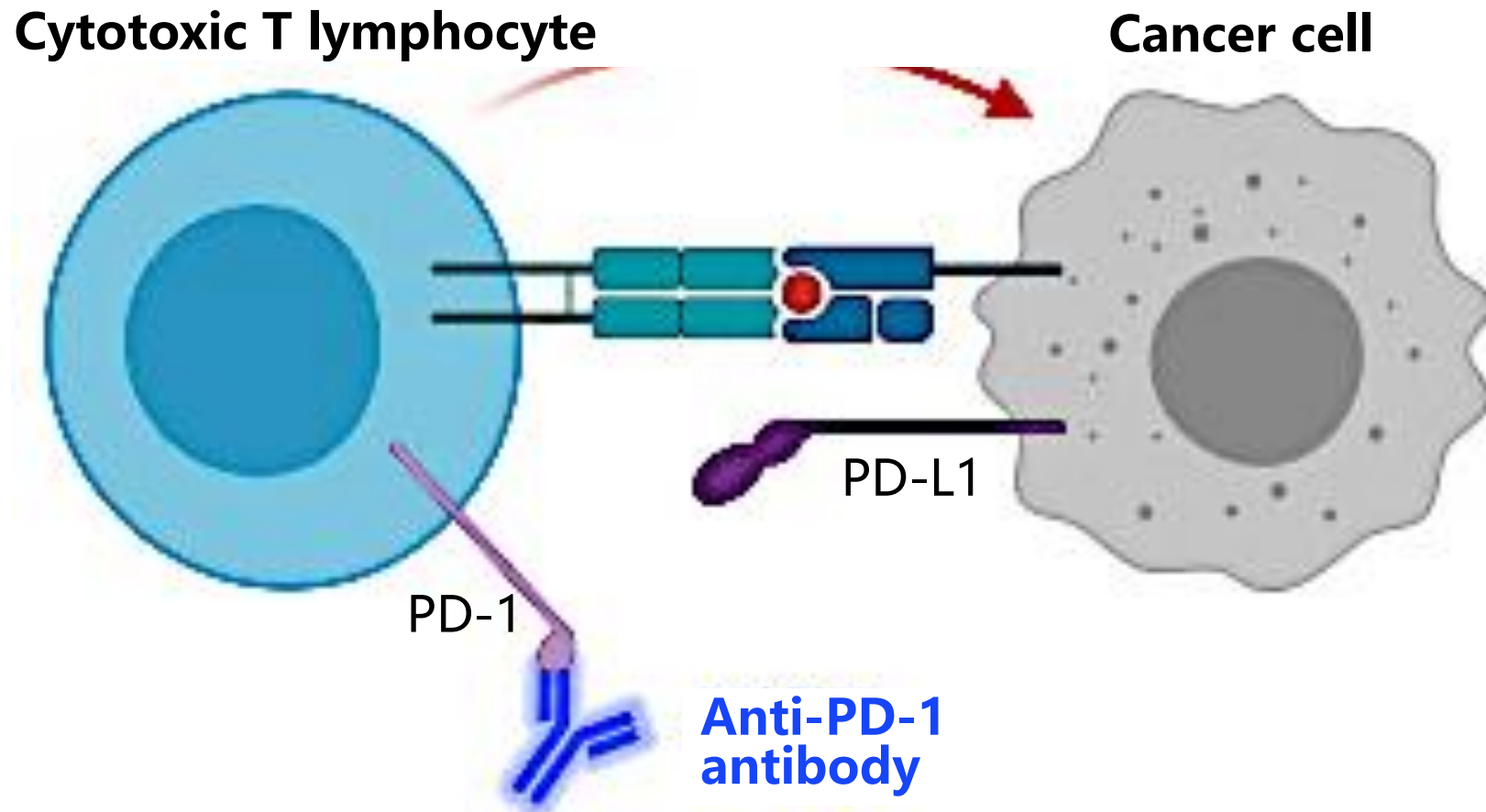
2025.12.24



组员靓照 (林影 吴构汕 阿依迪娜 李昕然)

PD-1和PD-L1

PD-1: 细胞编程性死亡受体, 是T细胞表面的抑制性受体, 在自身免疫耐受的诱导与维持中发挥关键作用, 通常与配体 CD274/PDCD1L1 (PD-L1) 和 CD273/PDCD1LG2 (PD-L2) 结合后传递抑制信号。配体结合后, PDCD1 的 ITSM 基序发生磷酸化进而活化。



PD-1简介 (uniprot讯息)

胞外区 (1–170 aa)：含 1 个 IgV 样结构域 (35–145 aa)，为与配体 (PD-L1/PD-L2) 结合的核心区域；1-24aa是信号肽 (signal)，翻译后被酶切除，引导PD-1定位至膜上。25-34则是纳武单抗结合区。

跨膜区 (171–191 aa)：疏水性氨基酸组成，锚定细胞膜；

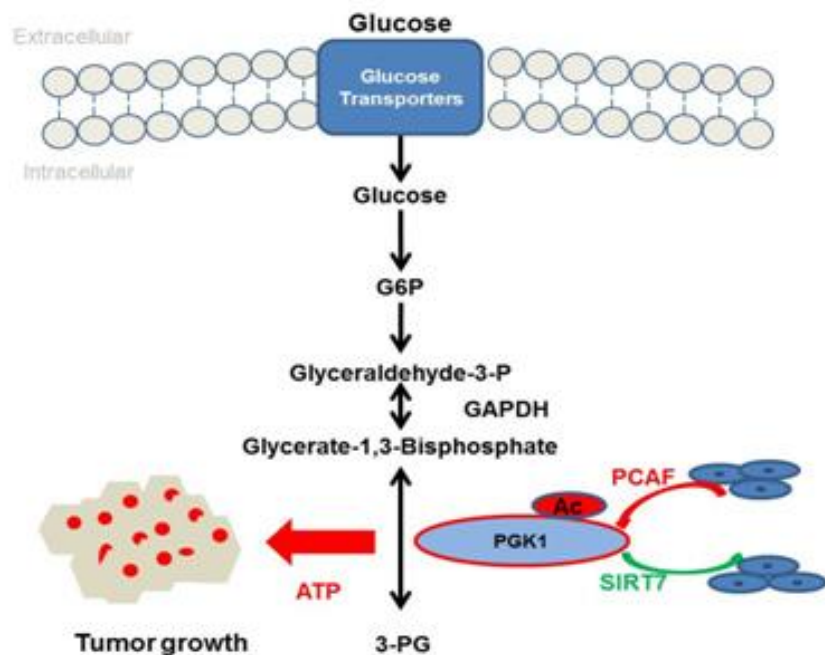
胞内区 (192–288 aa)：含 2 个酪氨酸残基，分别构成 ITIM (免疫受体酪氨酸抑制基序, Y223) 和 ITSM (免疫受体酪氨酸转换基序, Y248)，为信号转导核心结构。

PD-1简介 (uniprot讯息)

免疫负调控：PD-1 与配体 PD-L1/PD-L2 结合后，通过胞内 ITIM 和 ITSM 招募磷酸酶（如 SHP-1、SHP-2），抑制 TCR 下游 PI3K/Akt、MAPK 等信号通路，减少细胞因子（如 IL-2、IFN- γ ）分泌，抑制免疫细胞增殖与活化，防止自身免疫损伤。

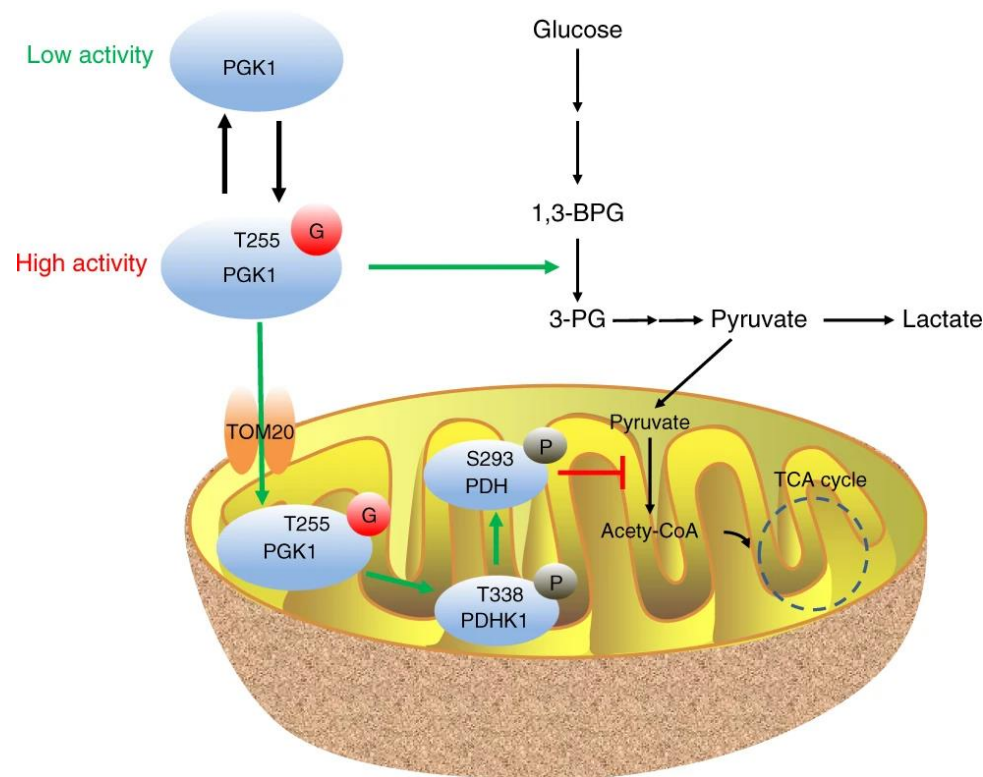
肿瘤免疫逃逸：肿瘤细胞高表达 PD-L1，与 T 细胞表面 PD-1 结合，诱导 T 细胞耗竭，使肿瘤细胞逃避免疫监视。

PGK1



磷酸甘油酸激酶1 (phosphoglycerate kinase 1, PGK1) 是糖酵解过程中的一个关键酶, 催化1,3-二磷酸甘油酸生成3-磷酸甘油酸, 并同时生成ATP。

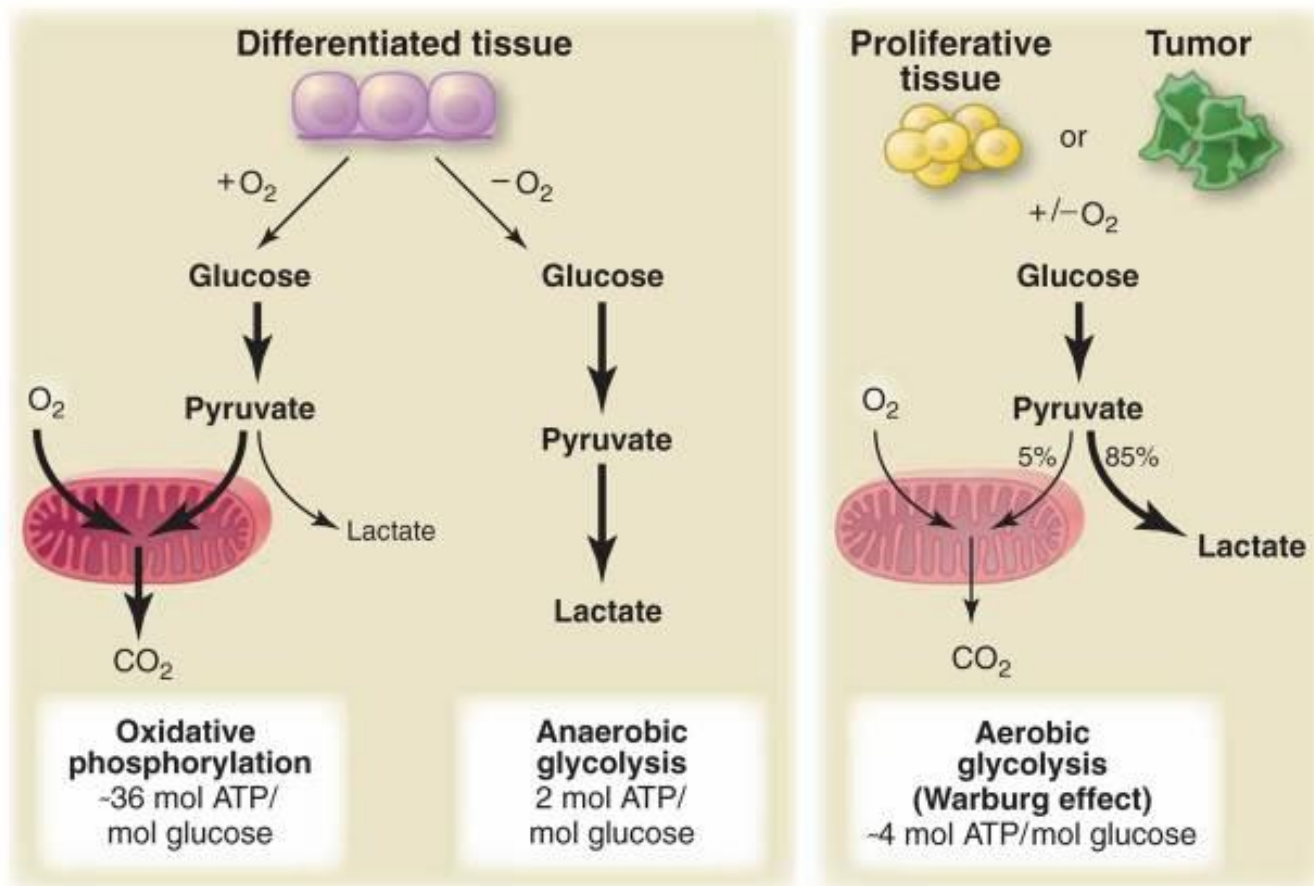
Hu H. et al., *Hepatology*(2017)



PGK1发生线粒体易位, PGK1在线粒体中并发挥蛋白激酶作用, 对丙酮酸脱氢酶激酶1(PDHK1)进行磷酸化, 进而抑制TCA循环。

Nie H. et al., *Nature communications*(2020)

Warburg effect



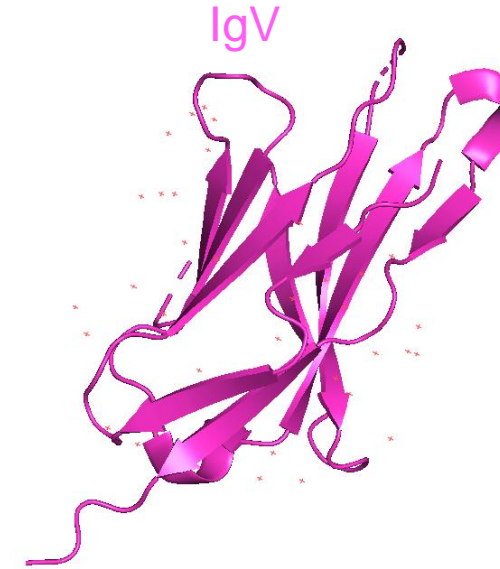
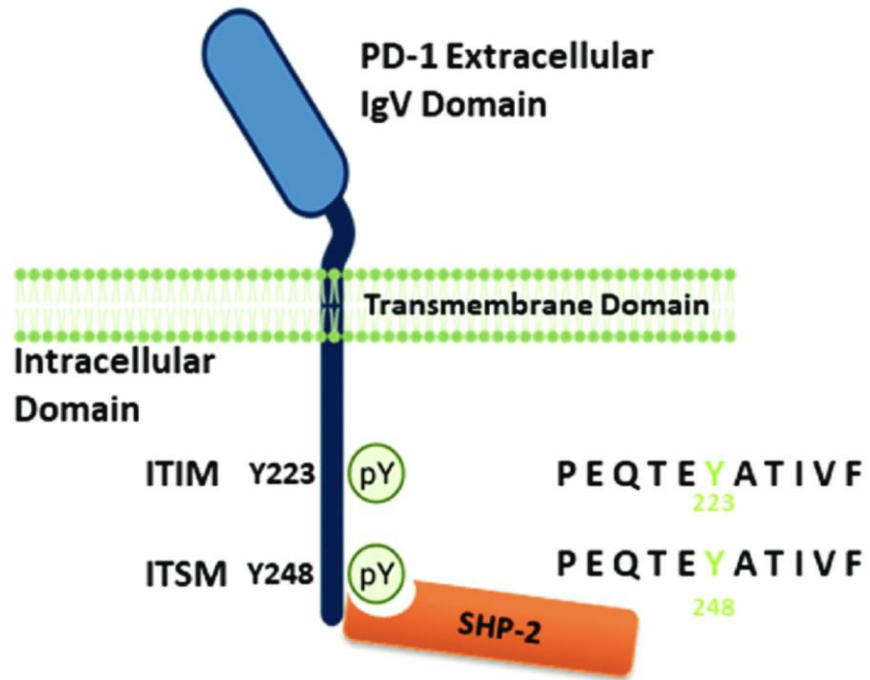
有氧糖酵解

Warburg 发现，与大多数正常组织不同，肿瘤细胞即使在氧气充足的情况下，也倾向于将葡萄糖“发酵”成乳酸。

Vander Heiden M. G. et al., *Science*(2009)

PD-1的亚细胞定位和结构

- 细胞膜

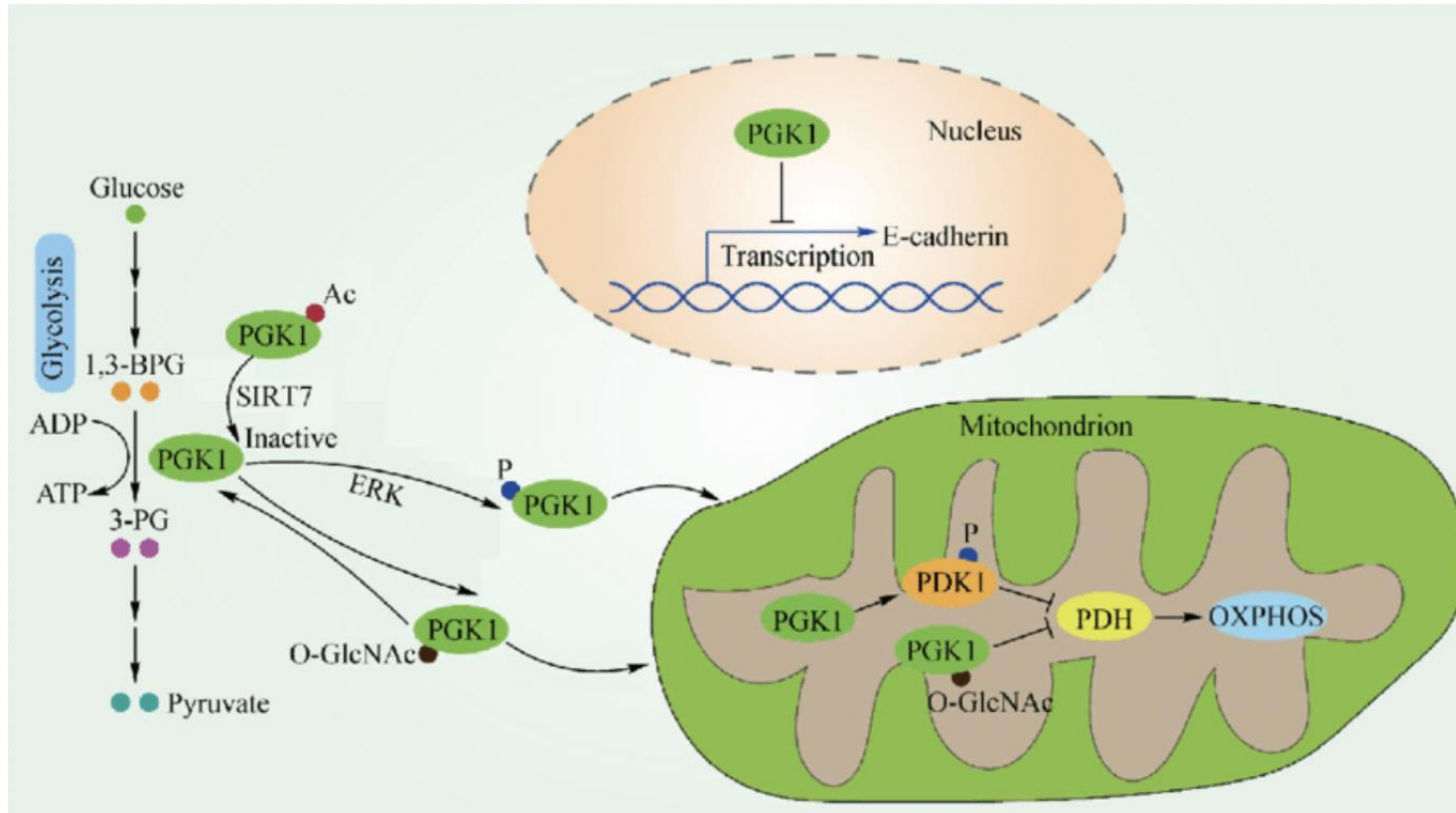


PDB: 3RRQ

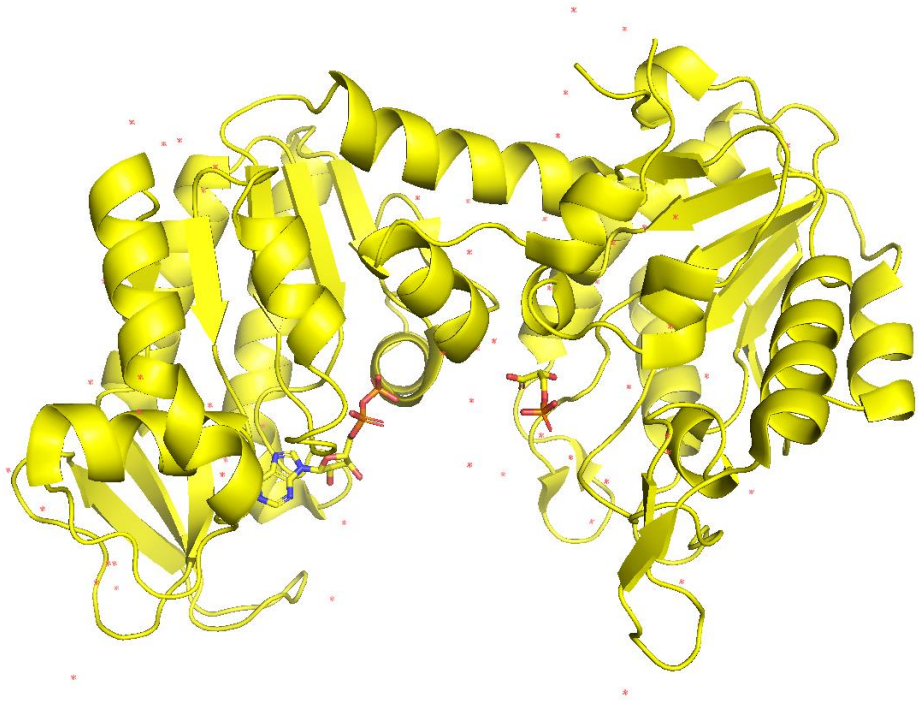
Crystal Structure of PD-1 ECD (Extracellular Domain)

PGK1的亚细胞定位

- 细胞质 :参与糖酵解
- 分泌型 :在多种肿瘤细胞中, PGK1 可被分泌到细胞外。
- 线粒体/细胞核: 在特定条件下(如缺氧、自噬), PGK1 可转位至线粒体(调节丙酮酸代谢)或细胞核(作为蛋白激酶磷酸化PDK1等)。

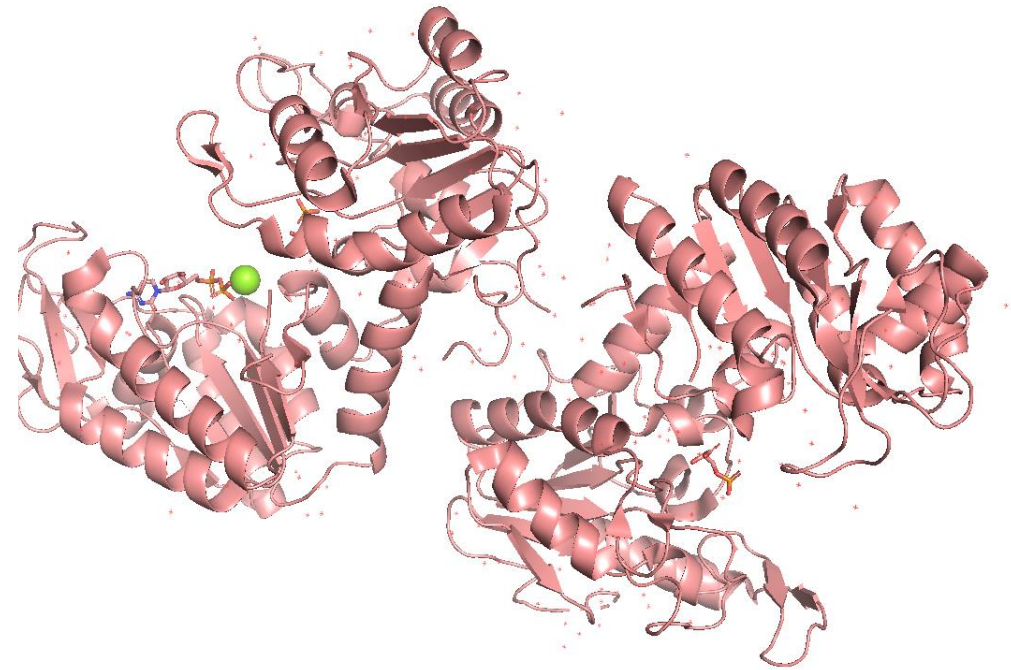


PGK1结构



PDB: 2XE7

3 - 磷酸甘油酸 (3PG) 和腺苷二磷酸 (ADP) 的、处于开放构象的磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1)



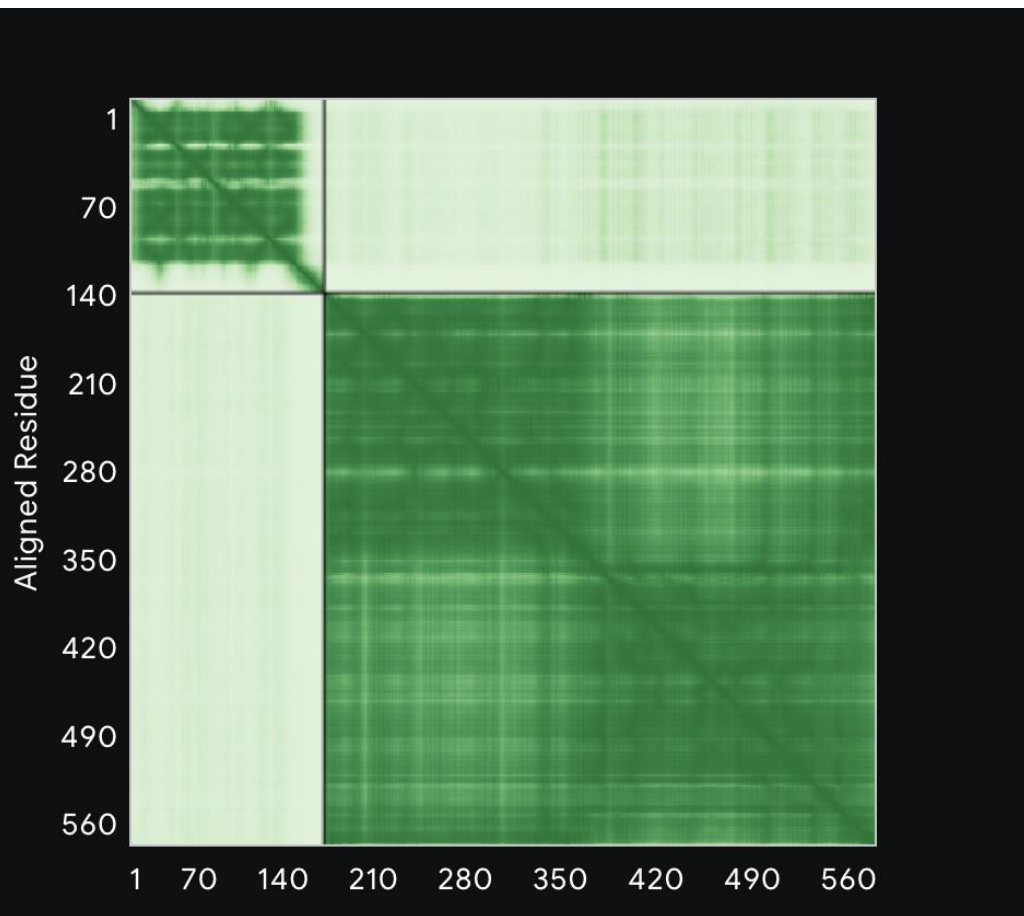
PDB: 3C3C

结合了 3 - 磷酸甘油酸和 L-CDP 的磷酸甘油酸激酶 1 (PGK1)

PD-1 与 PGK1的结合位点

ipTM = 0.12

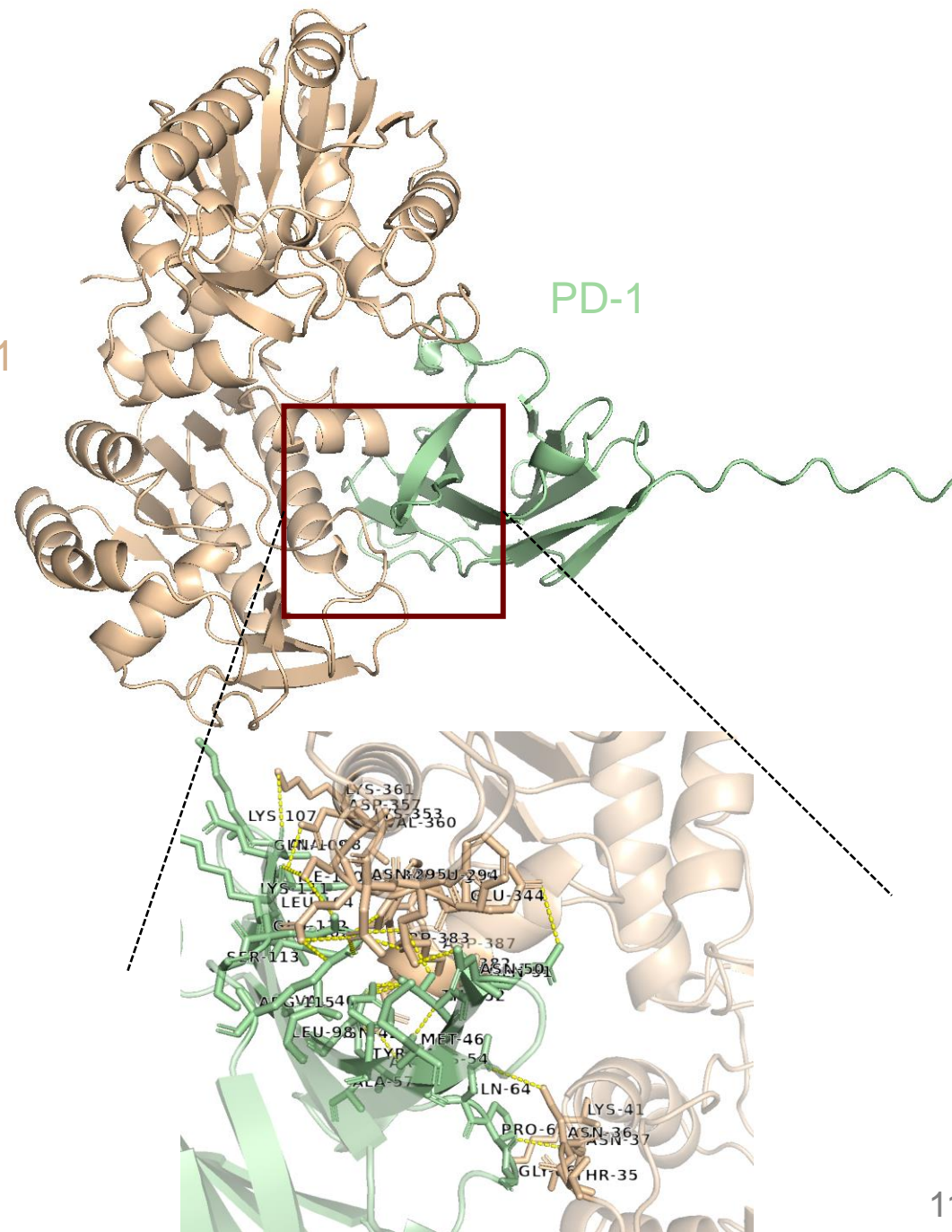
pTM = 0.65



Predicted by AlphaFold

PGK1

PD-1



PDK1磷酸化位点前后20氨基酸与PD-1比对

```

sp|Q15118|PDK1_HUMAN ----- 0
sp|Q15116|PDCD1_HUMAN MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTS 60

```

磷酸化位点

```

sp|Q15118|PDK1_HUMAN ---LFNYMYSTAP----- 10
sp|Q15116|PDCD1_HUMAN ESFVLNW-YRMSPSNQTDKLAAFPEDRSQPGQDCRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSG 119

```

:*: * :*

```

sp|Q15118|PDK1_HUMAN -----RPRVETS----- 17
sp|Q15116|PDCD1_HUMAN TYLCGAISLAPKAQIKESLRAELRVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLG 179

```

: ::: *

```

sp|Q15118|PDK1_HUMAN -----RA-----V----- 20
sp|Q15116|PDCD1_HUMAN SLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVDYGELDFQWREKTPEPPV 239

```

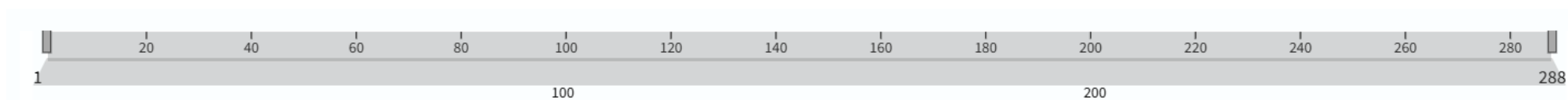
*: *

```

sp|Q15118|PDK1_HUMAN ----- 20
sp|Q15116|PDCD1_HUMAN PCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL 288

```

Future plan: 结构预测



- ▶ PDBe 3D structure coverage
- ▶ AlphaFoldⁱ

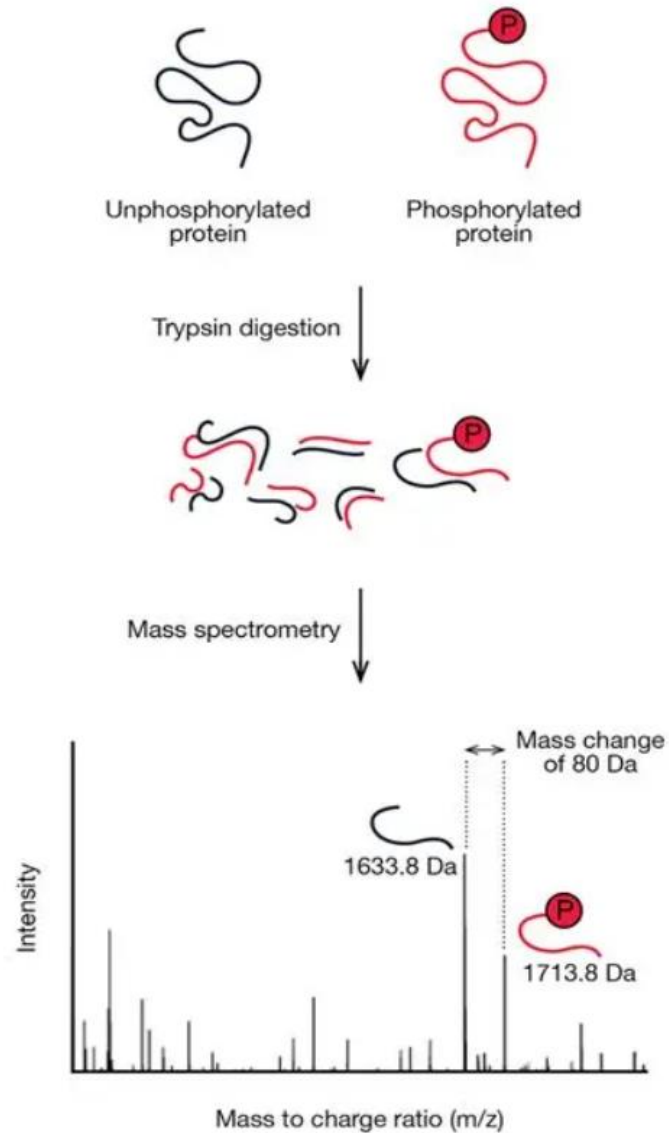


PGK1与PD-1相互作用的PyMOL对接及可视化

AlphaFold3 预测细胞内结构



Future plan: 磷酸化位点的识别



构建突变体 (磷酸化位点 S/T/Y → Ala 去磷酸化)

↓
细胞表达

↓
蛋白提取&WB检测磷酸化

↓
比较 WT vs Mutant 的磷酸化信号
是否丢失或显著下降



Thanks for your attention!

