



- 要闻
- 科研进展
- 通知公告
- 工作动态
- 媒体聚焦
- 科技动态
- 专家视野
- 区域新政

首页 > 科研进展

分子细胞科学卓越创新中心发现一种独特的流感病毒广谱中和抗体识别抗原的模式

文章来源：分子细胞科学卓越创新中心 | 发布时间：2022-05-09 | 【打印】 【关闭】

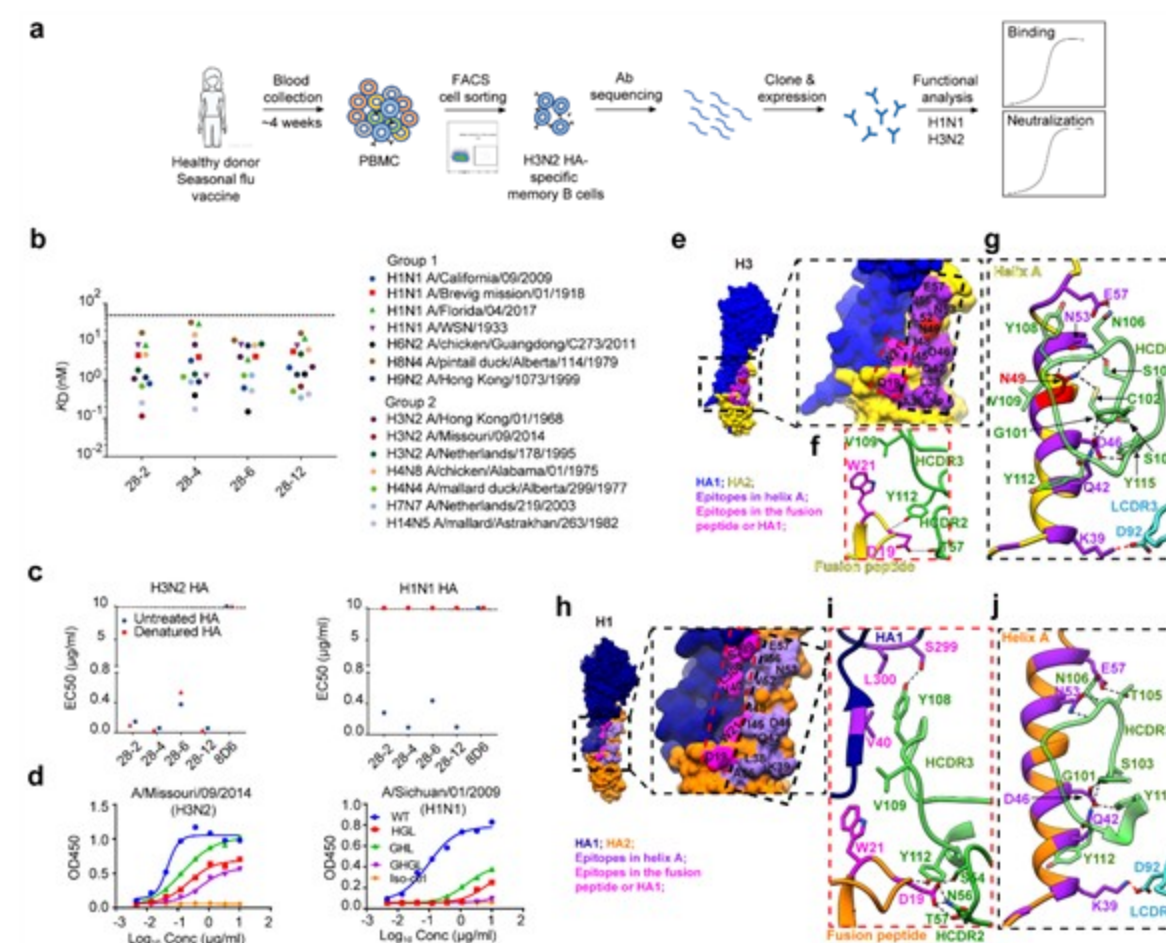
5月2日，国际学术期刊Nature Communications在线发表了中国科学院分子细胞科学卓越创新中心（生物化学与细胞生物学研究所）孙兵研究员与丛尧研究员及中国疾病预防控制中心国家流感中心王大燕研究员的合作研究成果“Unique binding pattern for a lineage of human antibodies with broad reactivity against influenza A virus”。该研究发现了一类新的胚系基因编码的流感病毒广谱中和抗体，其可以中和Group1及Group2流感病毒，利用冷冻电镜和生化分析揭示了该类抗体通过不同的抗原识别模式结合不同亚型的HA蛋白，并阐释了这类抗体获得广谱中和活性的进化路径，提升了人们对流感抗体广谱中和表位和分子机制的理解，并为广谱流感疫苗和抗病毒药物的开发提供新思路。

流感病毒一直是人类健康的重大威胁，世界范围内每年约有5%-15%的人口受季节性流感病毒感染，其中有25-50万人死亡。不可预测的大流行以及不断爆发的高流感疫情严重威胁人类健康及社会稳定。突变毒株、新型重组毒株和耐药性毒株的不断出现对现有疫苗和小分子药物的应用造成重大威胁。因此，开发有效的广谱抗流感病毒的疫苗和药物是我国乃至全球的重要需求。单克隆抗体在预防和治疗病毒感染方面有成功的应用。流感病毒表面血凝素蛋白（hemagglutinin, HA）是介导病毒感染宿主细胞的关键蛋白，也是中和抗体和疫苗作用的关键靶点。HA茎杆部相对于HA头部更加保守，是广谱流感抗体和疫苗的主要靶点，但在不同HA亚型中也表现出一定的差异性，这在一定程度上限制了广谱疫苗和抗体的研发。深入研究广谱流感抗体如何克服不同HA亚型差异化的抗原决定簇，以广泛中和不同亚型流感病毒的分子机制，将有助于开发通用流感疫苗和广谱流感抗体药物。

研究人员从一名接种过季节性流感疫苗的志愿者体内分离出多株针对流感病毒HA的中和抗体，发现了一类来自相同胚系基因（VH3-48/DH2-2/JH6 and VK1-12/JK5）的广谱中和抗体。亲和力实验表明该类抗体可广谱结合流感病毒Group1 H1、H6、H8、H9以及Group2 H3、H4、H7、H14等多种亚型的HA蛋白。中和实验进一步验证了该类抗体具有对H1、H3、H4、H7等亚型流感病毒的广谱中和能力。其中28-12表现出较优的结合及中和活性，被用来进行进一步的体内保护活性及表位研究。在小鼠模型上的攻毒实验表明28-12在较低的剂量下能够有效地预防和治疗H1N1和H3N2亚型流感病毒的感染，提示该抗体有潜在的临床应用价值。有趣的是，28-12对异型抗原的识别模式比较独特。研究人员通过冷冻电镜、丙氨酸突变及ELISA实验发现28-12主要结合H3 HA蛋白上helix A的连续性线性表位。而对于H1，28-12的表位涉及一级序列上相距较远的HA1、融合肽和helix A，这导致其在H1上的表位更加依赖于HA高级构象。N49HA2是决定28-12识别H3 HA连续性线性表位特性的关键位点，而该位点在H1上是T49HA2，其作用显著弱化。28-12的另一特点是具有较长的HCDR3，赋予其较高的灵活性，使其能够采用不同的构象来适应结构不同的HA抗原。与其他已报道抗体不同的是，28-12特别依赖于HCDR3与HA形成更多更重要的相互作用，因此28-12的HCDR3，是开发抗流感病毒小蛋白或多肽药物的潜在蛋白质设计模板。进一步的研究发现，28-12的胚系抗体最初是由Group2 H3亚型流感病毒选择而来，并通过体细胞超突变不断进化，从而增强了对H3的中和性，并同时获得对Group1 H1病毒的交叉中和活性，该研究提示通用流感疫苗开发过程中应深入评估不同流感病毒亚型之间的表位特征差异。

分子细胞卓越中心孙晓玉博士后、刘彩璇博士、卢晓博士后、凌志洋副研究员和伊春艳副研究员为该论文的共同第一作者。孙兵研究员、丛尧研究员、王大燕研究员以及凌志洋副研究员为本文共同通讯作者。该项研究得到了国家自然科学基金委、科技部、中科院等经费支持。感谢国家蛋白质科学（上海）设施冷冻电镜系统的支持。

文章链接<https://www.nature.com/articles/s41467-022-29950-w>



a. 流感病毒特异性抗体筛选策略 b. VH3-48/VK1-12类抗体对不同HA亚型蛋白的亲和力检测 c. VH3-48/VK1-12类抗体结合变性的H3 HA蛋白，但不结合变性的H1 HA蛋白 d. 28-12不同形式的胚系抗体对H3及H1亚型HA蛋白结合活性 e. 28-12抗体在H3 HA上的表位展示 f-g. 28-12抗体与H3 HA的相互作用 h. 28-12抗体在H1 HA上的表位展示 i-j. 28-12抗体与H1 HA的相互作用

