



面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康，率先实现科学技术跨越发展，率先建成国家创新人才高地，率先建成国家高水平科技智库，率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

[首页](#)[组织机构](#)[科学研究](#)[成果转化](#)[人才教育](#)[学部与院士](#)[科学普及](#)[党建与科学文化](#)[信息公开](#)

首页 > 科研进展

## 科学家发展出针对柯萨奇病毒A16型的中和抗体并揭示其分子机制

2023-01-10 来源：分子细胞科学卓越创新中心

【字体：大 中 小】



语音播报



2022年12月21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）丛尧研究与上海巴斯德研究所黄忠研究组合作，在《自然-通讯》（Nature Communications）上，在线发表了题为Molecular mechanism of antibody neutralization of coxsackievirus A16的研究论文。该研究开发了两个针对柯萨奇病毒A16型（CVA16）的特异性单克隆抗体9B5和8C4，同时，基于冷冻电镜及生化分析，阐明了上述特异性抗体所介导的中和保护的功能和结构基础，为设计和开发CVA16疫苗和抗体疗法提供了重要信息。

CVA16是小核糖核酸病毒科肠道病毒属成员，是婴幼儿手足口病（HFMD）的主要病原体之一。CVA16感染可致轻微和自限性症状以及严重的临床并发症，如脑炎、心肌炎、肺炎，甚至死亡。然而，目前尚无疫苗和治疗药物。中和抗体在抗病毒保护免疫中起着关键作用。因此，开发CVA16特异性中和抗体并确定其功能、结合表位和工作机制颇为重要，有助于抗CVA16疫苗和药物的开发。

黄忠团队制备了两个CVA16特异性的单克隆抗体9B5和8C4。上述抗体具有强的体外中和活性，且在CVA16小鼠感染模型中显示出有效的预防和治疗效果（图a、b）。生化研究表明，两个抗体具有不同的中和机制：9B5通过阻断CVA16与吸附受体硫酸肝素的结合从而抑制病毒吸附到细胞表面；而8C4在病毒吸附后的阶段发挥作用，阻碍病毒和脱衣壳受体SCARB2的结合（图c）。丛尧团队解析了CVA16病毒颗粒分别结合抗体9B5和8C4所形成复合体的冷冻电镜结构。两个体系均获得了三个不同的构象，并被命名为C1、C2、C3（图d-o），其中CVA16-9B5-C1和CVA16-8C4-C2的分辨率均达到2.9埃。C1中的CVA16呈现成熟病毒构象（图d、g、j、m）；C2中的CVA16为紧凑空壳构象，无病毒RNA（图e、h、k、n）；C3中的CVA16为膨胀空壳构象，显示出明显的构象差异，包括衣壳的膨胀、二次轴孔洞的打开、病毒RNA缺失（图f、i、l、o）。结构分析表明，9B5结合在CVA16的五重轴上，每个单体结合一个9B5 Fab（图d）。9B5与CVA16峡谷区（canyon）北侧结合，且9B5在病毒衣壳上的结合足迹（footprint）可掩盖吸附受体硫酸肝素的结合位点（图p），从而抑制CVA16病毒与硫酸肝素受体结合。8C4结合在CVA16的三重轴上（图j）。8C4只结合紧凑构象的C1和C2状态，而不结合膨胀构象C3（图j-o）。此外，研究发现8C4与SCARB2在衣壳上的结合位点和空间上均有冲突（图q），揭示了8C4抗体抑制CVA16与SCARB2结合的结构基础。叠加CVA16-9B5-C1和CVA16-

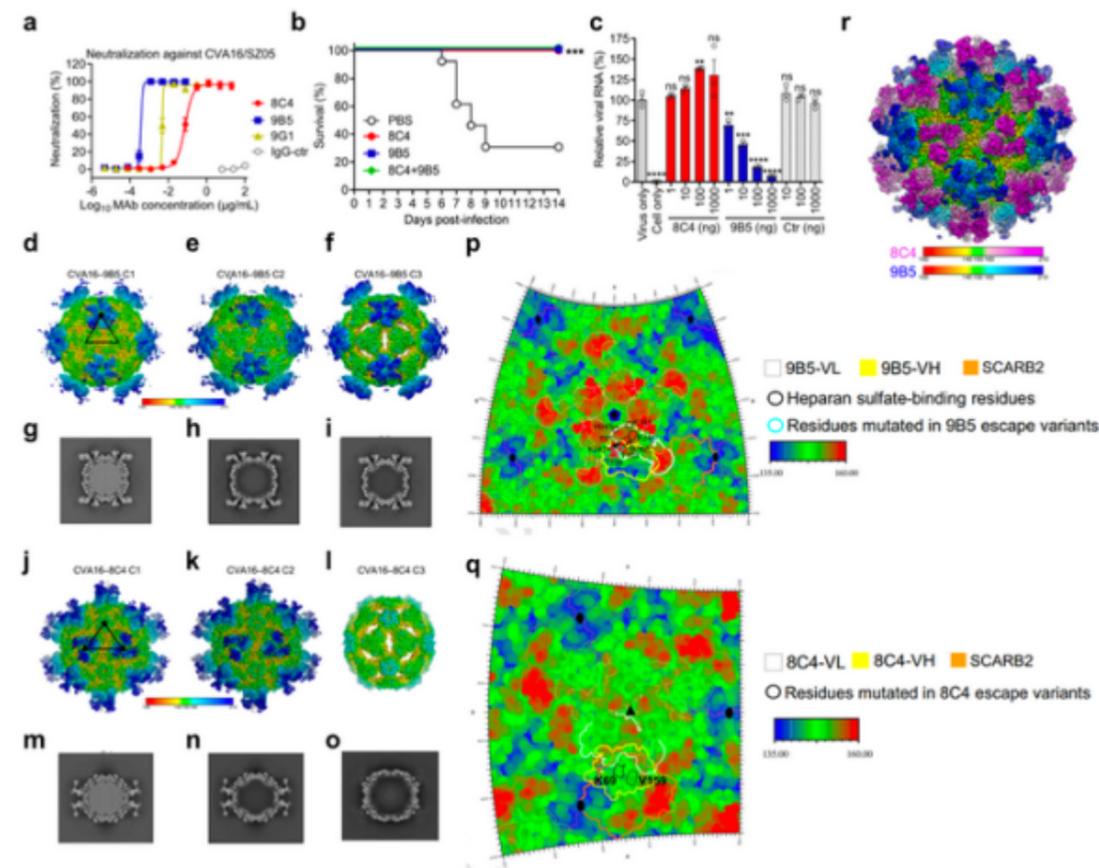


8C4-C1的冷冻电镜结构显示，8C4和9B5识别不同的、不重叠的表位（图r），因此这两种抗体可同时结合同一个CVA16病毒衣壳，组成非竞争性的抗体对。进一步分析表明，该抗体对显示出比单个抗体更强的中和能力，并展现出阻止病毒逃逸的能力。与此相对的是，当使用单个抗体时，病毒逃逸容易发生。

综上，该研究研发了一对独特的CVA16中和性单抗，并揭示了它们不同的结合表位以及中和作用机制。这对抗体的组合可作为抗人类CVA16感染的广谱治疗剂展开进一步开发，具有重要的理论意义和潜在的临床转化价值。

研究工作得到中科院、科技部、国家自然科学基金、上海市科学技术委员会等的支持，并获得国家蛋白质科学研究（上海）设施冷冻电镜系统的协助。

[论文链接](#)



a-b: CVA16单抗8C4和9B5对CVA16活病毒的中和活性 (a) 及体内治疗效果 (b)。c、9B5而非8C4的预处理可以剂量依赖地抑制CVA16活病毒对宿主细胞的吸附。d-f、j-l: CVA16-9B5 (d-f) 及CVA16-8C4 (j-l) 复合体的系列冷冻电镜结构。C1和C2中CVA16为紧凑构象，C3中CVA16为膨胀构象。g-i、m-o: CVA16-9B5 (g-i) 和CVA16-8C4 (m-o) 三种状态电镜密度图的中央切片。显示C2和C3状态CVA16腔内不含病毒RNA。p、9B5在病毒衣壳上的结合足迹。q、8C4在病毒衣壳上的结合足迹。r、叠加CVA16-9B5-C1和CVA16-8C4-C1的冷冻电镜结构，显示8C4和9B5识别不同的、不重叠的表位。

- » 上一篇: 脑智卓越中心发现钾离子通道调控新机制
- » 下一篇: 研究发现驯化选择水稻DNA寒害损伤修复机制及优异模块



扫一扫在手机打开当前页

© 1996 - 2023 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号-1 京公网安备110402500047号 网站标识码bm4800002

地址: 北京市西城区三里河路52号 邮编: 100864

电话: 86 10 68597114 (总机) 86 10 68597289 (总值班室)

编辑部邮箱: casweb@cashq.ac.cn

