



科学研究

- ▶ 科研进展 — 2023年
- ▶ 科研成果
- ▶ 科研项目
- ▶ 科研季刊

2021年

首页 > 科学研究 > 科研进展 > 2021年

孙蕾/陈振国团队与合作者在《Protein & Cell》报道超广谱强效的抗新冠病毒全人源中和抗体

发表时间: 2021-09-28 | 阅读次数: 1037 次 | 字体大小 [小 中 大]

SARS-CoV-2 (新冠病毒) 变异株例如B.1.1.7 (Alpha)、B.1.351 (Beta)、P.1 (Gamma) 以及B.1.617.2 (Delta) 的不断出现给新冠疫情的防控带来了新的挑战。因此, 急需开发高效广谱的中和抗体, 特别是需要寻找到识别保守抗原表位的广谱抗体, 从而应对这些已知和未来即将出现的新冠病毒突变体, 并为设计广谱疫苗奠定理论基础。

2021年9月23日, 复旦大学生物医学研究院的孙蕾团队、陈振国团队与复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室王乔、陆路等团队, 联合中科院生物物理所王祥喜团队在《Protein & Cell》杂志在线发表了题为 “An ultrapotent pan-β-coronavirus lineage B (β-CoV-B) neutralizing antibody locks the receptor-binding domain in closed conformation by targeting its conserved epitope” 的研究论文。在前期研究中, 王乔、陆路团队从一位新冠感染后康复的志愿者体内分离出了48株针对新冠病毒S蛋白的单克隆抗体。这些抗体能够识别SARS-CoV-2表面蛋白的各个结构域 (包括NTD, RBD和S2结构域), 但是其血清中和效力主要来源于那些识别受体结合结构域 (RBD) 的单克隆抗体。实验数据显示, RBD结构域上有4组非重叠的抗原表位, 并揭示了RBD不同抗原表位与抗体功能 (病毒中和效力、ADE效应) 之间的相关性 (Cell Reports, 2021)。而在本工作中, 研究团队进一步研究了其中一株抗体XG014, 明确了其高效广谱的病毒中和效力, 同时通过结构研究阐明了其广谱性和无ADE性的分子机制。

Protein Cell
https://doi.org/10.1007/s13238-021-00871-6

Protein & Cell



RESEARCH ARTICLE

An ultrapotent pan-β-coronavirus lineage B (β-CoV-B) neutralizing antibody locks the receptor-binding domain in closed conformation by targeting its conserved epitope

Zezhong Liu¹, Wei Xu¹, Zhenguo Chen¹, Wangjun Fu², Wuqiang Zhan¹, Yidan Gao¹, Jie Zhou¹, Yunjiao Zhou¹, Jianbo Wu¹, Qian Wang¹, Xiang Zhang¹, Aihua Hao¹, Wei Wu¹, Qianqian Zhang¹, Yaming Li¹, Kaiyue Fan², Ruihong Chen², Qiaochu Jiang¹, Christian T. Mayer³, Till Schoofs⁴, Youhua Xie¹, Shibo Jiang¹, Yumei Wen¹, Zhenghong Yuan^{1,5}, Kang Wang^{2,6}, Lu Lu^{1,5}, Lei Sun^{1,5}, Qiao Wang^{1,5}

XG014不但可以强效地中和野生型SARS-CoV-2 (IC50: 0.007-0.008 μg/ml), 还对目前流行的SARS-CoV-2变异株包括Alpha、Beta、Gamma以及Delta的假病毒都展示了强效的中和作用 (IC50: 0.017-0.059 μg/ml)。同时, XG014还可以强效地中和其它冠状病毒β属B亚群, 对SARS-CoV的IC50为0.016 μg/ml。此外, XG014对蝙蝠来源的SARS相关病毒, 例如WIV1和Rs3367假病毒, 都展示了强效的广谱中和作用。结构分析表明, XG014与现有大部分报道的抗体作用机制不同, 该抗体识别ACE2结合位点之外的一个非常保守的空间表位。通过结合该表位, XG014可将SARS-CoV-2 S蛋白三聚体中的三个RBD都锁定在“向下”的关闭状态, 从而阻断SARS-CoV-2结合ACE2受体, 抑制其入侵细胞。同时, 通过比较XG014与目前报道的可锁定SARS-CoV-2 S蛋白为关闭状态的其它中和抗体, 研究者发现XG014与这些抗体不同, 具有独特的作用靶点。例如XG014同时具有强效广谱的中和活性、作用表位与ACE2的结合位点完全不重叠、作用表位不覆盖N501、E484以及K417等常见突变位点、能将三个RBD锁在“向下”的关闭状态、并同时结合两个RBD等。

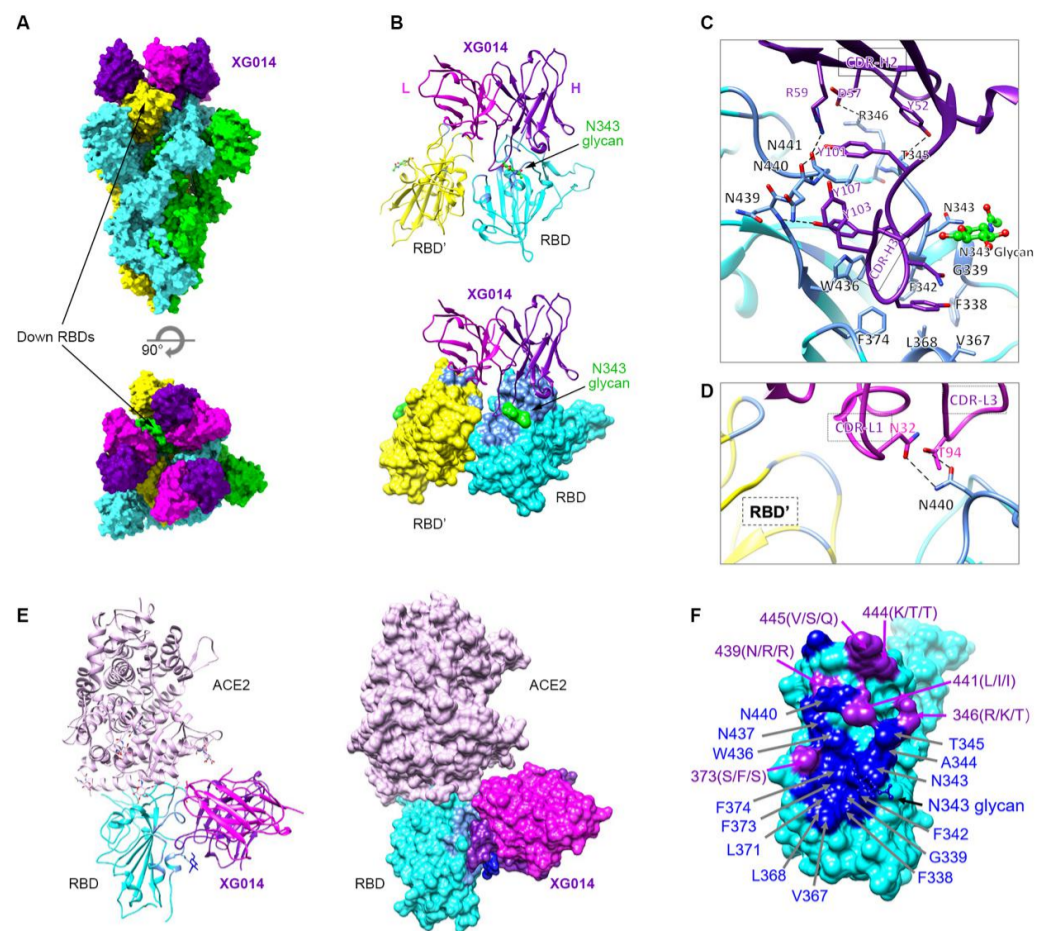


Table 1. Comparison of antibodies that bind all-Down SARS-CoV-2 S trimers. N/D, not determined

	IC ₅₀		Cross-neutralization activities	Overlapping with RBM region	Overlapping with escape mutations such as E484	Block all RBD in the down conformation	Interaction with 1 or 2 RBDs simultaneously
S2M11 (Torionici MA, 2020)	SARS-CoV-2 3 ng/mL	SARS-CoV	-	Yes	Yes	Yes	Two
		SARS-CoV WIV1	N/D				
		B.1.351	-				
		P.1	-				
C144 (Barnes et al., 2020)	SARS-CoV-2 2.55 ng/mL	SARS-CoV	-	Yes	Yes	Yes	Two
		SARS-CoV WIV1	-				
		B.1.351	-				
		P.1	-				
COVOX-316 (Dejnirattisai et al., 2021)	SARS-CoV-2 10 ng/mL	SARS-CoV	N/D	Yes	Yes	Yes	One
		SARS-CoV WIV1	N/D				
		B.1.351	-				
		P.1	-				
2-4 (Liu et al., 2020a)	SARS-CoV-2 57 ng/mL	SARS-CoV	N/D	Yes	Yes	Yes	One
		SARS-CoV WIV1	N/D				
		B.1.351	-				
		P.1	-				
1-57 (Cerutti et al., 2021)	SARS-CoV-2 8 ng/mL	SARS-CoV	N/D	Yes	Weak interaction	Yes	One
		SARS-CoV WIV1	N/D				
		B.1.351	+				
		P.1	+				
S309 (Pinto et al., 2020)	SARS-CoV-2 79 ng/mL	SARS-CoV	+	No	No	No	One
		SARS-CoV WIV1	+				
		B.1.351	+				
		P.1	N/D				
XG014 (Zhou et al., 2021b)	SARS-CoV-2 7 ng/mL	SARS-CoV	+	No	No	Yes	Two
		SARS-CoV WIV1	+				
		B.1.351	+				
		P.1	+				

该工作还发现XG014不能促使SARS-CoV-2 S蛋白介导与含有Fc受体的Raji细胞进行膜融合。而与XG014具有部分重叠表位的XG005抗体，虽然对SARS-CoV-2具有中和作用，但对SARS-CoV以及SARS相关病毒没有广谱的中和作用，而且还可以促使SARS-CoV-2 S蛋白介导与Raji细胞进行膜融合。通过结构分析发现，XG005虽然结合的区域与XG014较为相似，但与XG014不同的是，其促使SARS-CoV-2 S蛋白中的RBD更加趋向于“向上”的开放状态。因此，该结果提示了抗体靶点细微的差别可能导致大相径庭的抗体特性。同时，XG014在人源化ACE2转基因小鼠模型上还展现了有效的预防和治疗效果。

总之，该研究发现了一株对目前流行的SARS-CoV-2变异株以及SARS相关病毒具有超强效广谱抑制潜力的中和抗体，并通过结构分析揭示了该抗体独特的作用机制，有望开发成为针对新冠变异株以及未来可能出现的SARS相关病毒的广谱候选药物。同时，该研究所揭示的XG014靶向的广谱中和表位为后续新冠广谱疫苗的设计提供了新思路。

复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室刘泽众、徐巍、高一丹、周洁，复旦大学生物医学研究院的陈振国青年研究员、詹屋强以及中科院生物物理所付望骏为该论文共同第一作者，王乔研究员、孙蕾研究员、陆路研究员、中科院生物物理所王祥喜课题组成员王康博士、袁正宏研究员为共同通讯作者。闻玉梅院士、姜世勃教授、谢幼华教授对课题进行了悉心指导并给予了大力支持。

原文链接：

<https://link.springer.com/article/10.1007/s13238-021-00871-6>

