

复旦大学应天雷/宋元林/杨振霖团队报道靶向新冠病毒新型表位的全人源单域中和抗体

生命科学前沿2021-11-04 00:20

全球范围的新冠大流行对世界公共卫生安全和人民生命健康造成了巨大的威胁，其变异株的不断出现给疫情防控带来了新的挑战。针对新冠病毒的疫苗和广谱中和抗体研发具有重大的科学意义和临床应用价值。

2021年11月3日，复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室**应天雷**团队联合复旦大学附属中山医院呼吸内科**宋元林**、**杨振霖**团队在 Signal Transduction and Targeted Therapy 杂志 (IF=18.19) 在线发表了题为 “A non-ACE2 competing human single-domain antibody confers broad neutralization against SARS-CoV-2 and circulating variants” 的研究论文。**研究报道了靶向新冠病毒新型表位的全人源单域抗体，该抗体在感染新冠病毒的小鼠体内具有良好的保护效果，且对目前的流行株与变异株均未发生逃逸，具有较好的成药潜力。**在前期研究中，应天雷团队以 SARS-CoV-2 的受体结合区 RBD 为靶点，**利用高通量的全人源单域抗体筛选平台获得了靶向新冠病毒多种不同表位的全人源单域抗体** (Cell Host Microbe, 2020)。由于全人源单域抗体的抗体基因全部来源于人类，与经典的羊驼来源的纳米抗体相比具有更好的安全性与成药性。此次，研究团队聚焦其中一株中和抗体 n3113，通过对 n3113 开展抗体工程改造，获得了能够高效中和 SARS-CoV-2 的 n3113.1、n3113.1-Fc 等新型抗体。在感染新冠病毒的小鼠模型体内，无论是治疗或预防给药方式，抗体均具有减缓小鼠体重下降、降低病毒拷贝数、减轻肺部损伤症

状的保护作用。进一步，研究人员测定了 n3113.1 对新冠流行株的中和活性，发现其对 SARS-CoV-2 变异株 Alpha、Beta 和 Gamma 均维持了高效的中和活性，而基于结构设计的第 58 位酪氨酸突变为亮氨酸的 n3113.1-Y58L 则保持了对目前全球流行株与变异株，包括 Alpha、Beta、Gamma、Delta 和 Lambda 等的广谱中和活性。通过解析 n3113 与 RBD 的高精度三维晶体结构，研究人员发现 n3113 结合在三聚体 S 蛋白 RBD 的外表面的新型表位，与天然受体 ACE2 不存在竞争作用。有意思的是，与已报道的绝大部分抗体不同，冷冻电镜结构显示 n3113 只结合在 S 蛋白中处于开放状态的 RBD。结合细胞膜融合抑制实验和氘氘交换质谱分析，研究人员提出 n3113 可能通过锁定 RBD 处于开放状态，引起 S 蛋白中 S1 和 S2 连接区域（SD）的动态构象变化，抑制 S 蛋白由成熟前向膜融合所需成熟态的转变，从而抑制膜融合。以上发现拓展了对于新冠抗体中和机制的认识。研究论文的第一作者是复旦大学附属中山医院杨振霖青年研究员、复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室汪雨露博士研究生、靳羽嘉博士、朱园飞博士和吴艳玲青年副研究员。复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室应天雷研究员、复旦大学附属中山医院呼吸内科宋元林研究员和杨振霖青年研究员为论文的共同通讯作者。该项研究的参与者还包括复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室夏帅青年副研究员、国家蛋白质中心彭超副主任和田晓旭老师等。复旦大学医学分子病毒学教育部/卫健委重点实验室姜世勃教授、陆路教授、谢幼华教授和复旦大学生物医学研究院的孙蕾教授对课题进行了悉心指导并给予了大力支持。该项研究获得了来自科技部、国家自然科学基金委员会和上海市科委的资助。