
S蛋白易变异，N蛋白能否扛起新冠抗体药物重任

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14161.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

S蛋白易变异，N蛋白能否扛起新冠抗体药物重任。自新冠疫情暴发以来，国内外研究机构已经广泛开展了针对新冠病毒中和抗体和针对细胞因子风暴的抗体研究工作，其研发策略主要集中在S蛋白，即采用针对S蛋白或ACE2蛋白的中和抗体结合病毒颗粒表面的S蛋白或ACE2受体来阻断S蛋白与ACE2的结合，从而阻断病毒进入细胞。

但S蛋白很容易受到环境压力而发生变异。近来，全球各地出现的新冠病毒变种即产生于新冠病毒S蛋白的变异。

也正是由于变异所导致的病毒耐药性增强及单药治疗失败风险增高，美国食品药品监督管理局于今年4月撤销了礼来公司新冠抗体药物LY-CoV555的紧急使用授权。

近日，《自然通讯》刊发的一项由中山大学附属第五医院、暨南大学及泰诺麦博等研究机构联手的研究成果有望打破上述窘境。

研究人员基于已经治愈出院的恢复期新冠患者的血浆筛选并分离出了首个靶向新冠病毒N蛋白的全人源N蛋白抗体nCoV396，确定了该抗体识别N蛋白的抗原表位，并通过离体的补体激活试验确定了nCoV396与N蛋白及其N末端结构域之间的变构调节机制在抑制N蛋白诱导的补体过度激活中的重要作用。

N蛋白抗体的优势

文章中，研究人员通过试验证实了经过筛选的N蛋白抗体可以像S蛋白抗体一样激活机体对于病毒感染的初次免疫应答，且在二次免疫应答效果上优于S蛋白抗体。

通过测序研究的结果也显示，N蛋白抗体具备的更高突变频率，使其可以刺激宿主产生比S蛋白抗体更强的免疫反应。

研究人员称：nCoV396对于N蛋白诱导的补体过度激活有效抑制，可能为存在补体过度激活现象的新冠患者提供更好的治疗效果。

并且，另一项发表于《纳米尺度》的研究表明，N蛋白的结构在不同冠状病毒及不同COVID-19变异毒株中具有很高的相似性，由于N蛋白自身的保守特性，其在新冠病毒的演化及变异中仍然处于保守状态，N蛋白被包裹在病毒中的特点，也使其能够免受导致S蛋白产生变化的环境压力影响。

随后，研究人员对N蛋白及蛋白抗体结合位点的三维计算成像显示，N蛋白的抗体结合部位在不同毒株中具有高度一致性，使得N蛋白具备成为广谱新冠病毒抗体的巨大潜力。

据了解，SARS-CoV-2属于冠状病毒 β 属，由日冕状包膜和单链RNA基因组成。基因组RNA和核蛋白（N）被包裹于磷脂双层中，其包膜结构蛋白主要包括基质蛋白（M）、病毒包膜（E）和刺突蛋白（S），M蛋白和E蛋白位于S蛋白之间，在病毒的装配中起重要作用。

S蛋白通过与肺部上皮细胞表面的血管紧张素转化酶2（ACE2）的膜蛋白结合，ACE2随后会发生形状结构上的变化从而介导病毒进入细胞，并利用细胞自身的氨基酸分子、核苷酸分子以及脂类分子，通过化学反应合成新的病毒颗粒，这些新的病毒颗粒释放到细胞外，采取同样的方式感染周围正常细胞。论文并列第一作者、暨南大学王月明告诉《中国科学报》。

而当宿主的免疫系统监测到外来病原体后，就会激活人体天然免疫系统，从而使大量免疫细胞进入感染部位，并释放细胞因子形成因子风暴攻击被感染的细胞，最终导致肺炎和急性呼吸窘迫症的产生。

为新冠抗体药研发提供思路

所谓的抗体药物是指含有全抗、抗体片段、或基因工程改造抗体的蛋白药物，因其与靶抗原结合的特异性、高效性和安全性等特点，在恶性肿瘤等重大疾病领域应用广泛。

抗体是受到抗原（一般为外来蛋白质）刺激后，由免疫细胞产生的、能与抗原发生特异性反应的免疫球蛋白，由单一B细胞克隆产生的，针对某一特定抗原簇起作用的抗体称为单克隆抗体（单抗），单抗结构主要包含两条轻链（L）和两条重链（H），分别为Fab片段和Fc片段，抗原结合位点在Fab片段上，抗体依赖性的细胞介导的细胞毒性作用（ADCC）和补体依赖的细胞毒效应（CDC）主要由Fc片段介导并发挥作用。

据了解，按照结构的不同，抗体药物可以分为全抗、抗体片段、双特异性或多特异性抗体、抗体偶联物、抗体融合蛋白等多种类型。抗体药物的技术开发经历了鼠源抗体药物、人-鼠嵌合和人源化抗体药物、全人源抗体药物、天然全人源抗体药物4个阶段。

采访中，记者了解到，国内外最新的研究结果已经揭示了甘露糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶2（MASP-2）与N蛋白之间的关系，新冠病毒的核衣壳蛋白（N蛋白）是SARS-CoV-2感染后表达量最大的蛋白，在病毒的装配过程中位于病毒颗粒的核心部分，以和基因组RNA结合的形式存在，并在病毒RNA的转录和复制过程中与RNA相互作用。

但N蛋白相较于其他的如S、M蛋白更保守，N蛋白不仅能够诱导体液免疫应答，也能诱导细胞免疫应答。研究人员表示，正是新冠病毒的N蛋白与MASP-2的结合导致了补体的过度激活，进而加剧患者的肺部损伤。

业内专家认为，此项结果弥补了靶向病毒N蛋白的大分子特异性药物研发及N蛋白介导补体异常激活方面的研究空白，也为全球新冠抗体药物的研发提供了新的思路与方向。（来源：中国科学报张思玮）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-021-23036-9>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：王月明等 来源：《自然—通讯》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发