抗基孔肯雅病毒中和抗体及作用机制研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/36670.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！

抗基孔肯雅病毒中和抗体及作用机制研究获进展
。基孔肯雅热是由基孔肯雅病毒（CHIKV）引起、经蚊媒传播的人畜共患急性病毒性疾病，该病毒归类于披膜病毒科甲病毒属。目前，已有两款CHIKV疫苗在海外获批，但全球范围内仍缺乏获批的特异性抗病毒药物。因此，在暴露后预防以及免疫受损人群治疗等方面仍存在临床需求。

近日，中国科学院微生物研究所等，从一名CHIKV感染康复者外周血记忆B细胞中，筛选获得一组人源单克隆抗体，经系统评估后鉴定出两株高效中和抗体C34与C37。两者在体外呈强中和活性，在免疫缺陷小鼠致死性攻毒模型中，治疗组（感染后24小时给药）和预防组（感染前24小时给药）均明显降低足跖肿胀，并实现100%存活。

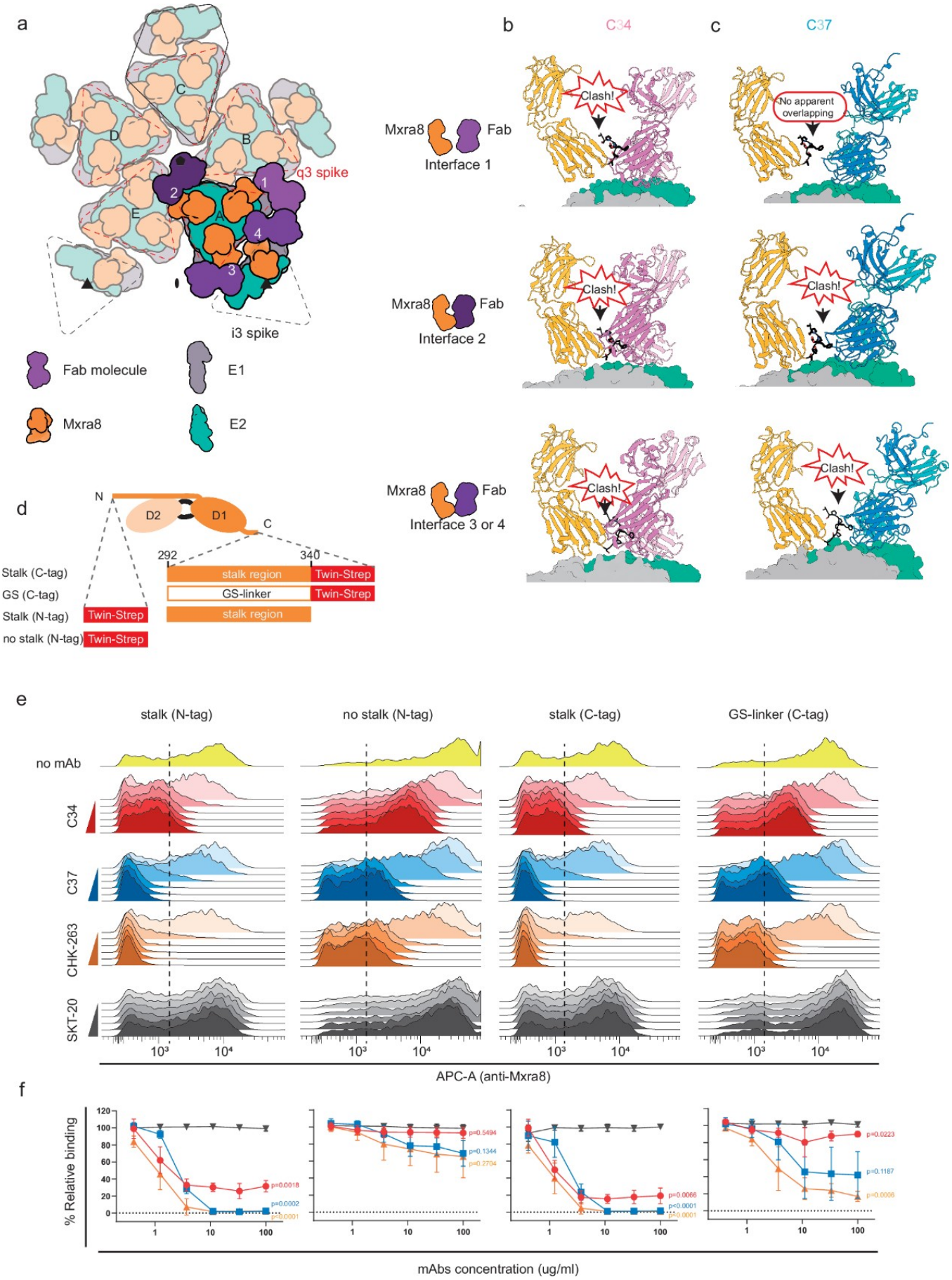
为阐明抗体的分子机制，团队采用冷冻电镜与X射线晶体学技术，解析了抗体与病毒样颗粒（VLP）或E1－E2异源二聚体的复合物结构。结果显示，抗体结合在E2的一个关键表位，该表位跨越E2的B结构域与A-B连接区域，并涉及E1残基，核心残基为D250与K252。两株抗体紧密结合该区域，解释了其高亲和力与强中和表型。

功能与结构分析揭示，抗体通过三重协同机制发挥中和作用。一是附着阻断，C34/C37在相邻刺突与Mxra8茎部产生位阻，降低VLP与Mxra8阳性细胞的结合；二是构象限制，抗体稳定E1/E2构象，限制E1融合环暴露，抑制膜融合；三是颗粒交联，IgG在二、五重轴附近交联病毒颗粒，减少病毒扩散。

研究表明，康复者来源的人源抗体通过“受体茎部阻断+融合抑制+颗粒交联”多通路策略有效拦截了CHIKV。E2 B域—A-B连接区域与E3脱落构象热点，为抗体药物优化与结构疫苗设计提供了关键靶点。同时，Mxra8茎部阻断策略为开发广谱抗体干预提供了新路径。

相关研究成果发表在《自然-通讯》（*Nature Communications*）上。

论文链接


a
C
D
B
E
A
1
2
3
4
q3 spike
i3 spike
Fab molecule
E1
Mxra8
E2
b
C34
c
C37
Mxra8
Fab
Interface 1
Clash!
No apparent overlapping
Interface 2
Interface 3 or 4
d
N
D2
D1
C
292
340
Stalk (C-tag)
stalk region
Twin-Strep
GS (C-tag)
GS-linker
Stalk (N-tag)
no stalk (N-tag)
e
stalk (N-tag)
no stalk (N-tag)
stalk (C-tag)
GS-linker (C-tag)
no mAb
C34
C37
CHK-263
SKT-20
APC-A (anti-Mxra8)
f
% Relative binding
mAbs concentration (ug/ml)

C34与C37通过受体Mxra8颈部区阻断的结构机制

研究团队单位：微生物研究所

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转发