

向焯等发现能中和埃博拉病毒的抗体结构

Ye Xiang Found the Structural basis for Ebola Virus Neutralization by Antibodies

埃博拉病毒会导致出血热，死亡率奇高，而且没有经证实的治疗方法。2014-2015 年在西非爆发的埃博拉病毒造成了 11000 人死亡。3 月 18 日 *Science* 发表的文章报告了两个人源单克隆抗体，mAb100 和 mAb114 对非人类的灵长类动物的所有埃博拉病毒症状，包括病毒血症起保护作用。此外单独用 mAb114 静脉注射治疗治疗，即使是感染 5 天后，也可以对猕猴起保护作用防止其染病和死亡。而对照的猕猴显示出埃博拉病毒症的特征，九天后死亡。清华大学医学院的向焯研究员和 NIH 的 Nancy J. Sullivan 为文章的共同通讯作者。

研究显示 mAb114 与埃博拉病毒核心的糖蛋白结合而中和病毒。埃博拉病毒的糖蛋白，被称为受体结合域，先前被认为用抗体对此区域是遥不可及的。因为它被病毒其它的部分很好地保护起来，只在病毒进入细胞内部后暴露。这是第一个被证实的通过和病毒的细胞受体结合而中和病毒的抗体。

埃博拉病毒的糖蛋白是一类由二硫键连接亚基 GP1 和 GP2 的融合蛋白，会形成一个酒杯状的三聚体。其中 GP1 和病毒受体 NPC1 结合允许了 GP2 介导的病毒和宿主细胞膜的融合。GP1 亚基含有一个核心域和糖帽结构，被高度糖基化的黏蛋白样结构域屏蔽（MLD）。运用免疫沉淀法，研究发现 mAb114 和 mAb100 可以识别没有 MLD 的 GP 亚基。

为了进一步鉴定这些抗体的决定簇，对抗体 mAb114 和 mAb100 的晶体结构进行了研究。研究结果表明 mAb100 识别埃博拉病毒糖蛋白三聚体，阻断组蛋白酶裂解的循环，并防止病毒进入需要的糖蛋白的蛋白水解酶裂解。研究发现 mAb114 和多糖的帽结构以及糖蛋白的颈部的内侧作用，保持相关蛋白的多糖帽结构的去除，并抑制糖蛋白和其受体结合。

该研究建议 mAb114 可以作为一种有效的疗法，值得进一步探索。这些结果表述了这两个保护性抗体作用的基础，并可能促进治疗和疫苗的发展。



Structural and molecular basis for Ebola virus neutralization by protective human antibodies

中和埃博拉病毒的人保护性抗体的结构和分子基础

清华大学 向焯

3 月 18 日

DOI: 10.1126/science.aad6117

Ebola virus causes hemorrhagic fever with a high case fatality rate for which there is no approved therapy. Two human monoclonal antibodies, mAb100 and mAb114, in combination, protect nonhuman primates against all signs of Ebola virus disease, including viremia.

Here, we demonstrate that mAb100 recognizes the base of the Ebola virus glycoprotein (GP) trimer, occludes access to the cathepsin-cleavage loop, and prevents the proteolytic cleavage of GP that is required for virus entry. We show that mAb114 interacts with the glycan cap and inner chalice of GP, remains associated after proteolytic removal of the glycan cap, and inhibits binding of cleaved GP to its receptor. These results define the basis of neutralization for two protective antibodies and may facilitate development of therapies and vaccines.