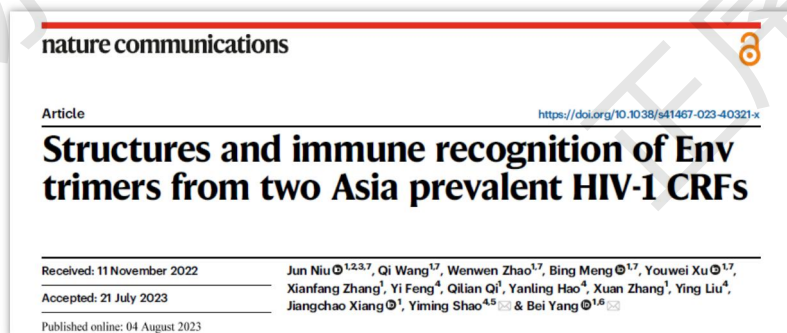


亮点 | 正序生物科学创始人团队在 *Nature Communications* 发表揭示 HIV-1 流行重组亚型的 Env 蛋白结构与免疫识别特征的研究论文

正序生物 2023/8/21

2023 年 8 月 4 日，国际学术期刊 *Nature Communications* 在线发表了正序生物科学创始人、上海科技大学免疫化学研究所杨贝教授科研团队与合作者共同完成的研究成果“*Structures and immune recognition of Env trimers from two Asia prevalent HIV-1 CRFs*”，报道了我国 HIV-1 病毒的主流亚型（即流行重组亚型 CRF01_AE 和 CRF07_BC）的 Env 蛋白结构与免疫识别特征，揭示了 CRF01_AE 亚型的 Env 蛋白在 VI 区域的独有特征及其与该亚型的广谱中和抗体逃逸能力之间的关系，并阐明了第一株分离自 CRF01_AE 感染个体的广谱中和抗体的新型中和机制。该研究拓宽了我们对于 HIV-1 流行重组亚型的认识，为后续针对我国主流 HIV-1 亚型开展免疫聚焦型疫苗设计和相关广谱中和抗体的应用开发提供了理论依据。同时，为正序生物探索 HIV 功能性治愈的基因编辑疗法，或联用中和抗体治疗提供了有效支持，也为后续针对类似感染性疾病研发基因编辑疗法提供了新思路。



▲ *Nature Communications* 发文

人类免疫缺陷病毒 I 型 (HIV-1) 是艾滋病流行的肇因。位于 HIV-1 病毒表面的 Env 蛋

白三聚体是介导病毒侵染宿主细胞的关键分子,也是病毒颗粒表面唯一可被宿主免疫系统识别的靶标,因而一直是艾滋病疫苗研发的焦点。然而, HIV-1 病毒超高的基因组变异性赋予了 Env 蛋白高度的序列多样性,同时 Env 蛋白也具有丰富多变的糖基化修饰,这些因素使得利用传统方法研发艾滋病疫苗研发遭遇了巨大困难。近年来,研究人员从极少数 HIV-1 慢性感染人群中陆续分离获得了一系列广谱中和抗体 (bNAbs),它们可以识别 Env 蛋白表面不容易发生变化的功能性区域,从而对于不同的 HIV-1 病毒株系均表现出优越的中和效力。广谱中和抗体的发现为困顿中的艾滋病疫苗研发指引了新的方向,促使了结构指导的‘免疫聚焦型疫苗策略’在艾滋病疫苗研发中的应用。该策略的核心思想是通过结构指导的反向蛋白质工程设计,在屏蔽无效表位的同时将广谱中和抗体的抗原表位特异性地呈递给宿主的免疫系统,从而使宿主的免疫应答聚焦在这些保守的‘免疫脆弱点’区域,进而引发有效和广谱的体液免疫反应来预防未来的感染。

‘免疫聚焦型疫苗策略’的开展不仅需要广谱中和抗体抗原表位的指引,也需要对 Env 蛋白的结构与抗原特征进行全面掌握。然而,在过去 40 年的全球持续传播过程中, HIV-1 已逐渐演变成十多种相互间差异巨大的不同亚型,分布于不同的国家和地区。当前,针对 Env 蛋白的结构与抗原特征研究均集中于在欧、美、非洲流行的 A、B、C 亚型,对于在亚洲尤其是我国占主导地位的流行重组亚型 CRF01_AE 和 CRF07_BC 则鲜有相关报道。同时,仅有极少数广谱中和抗体从感染流行重组亚型的个体中分离,且它们的抗原表位与中和机制也尚未得到充分阐释。上述信息的缺乏阻碍了我们对于流行重组亚型 Env 蛋白的结构与免疫原性的认识,也不利于免疫聚焦型疫苗研发策略在我国的开展及应用,在此背景下,杨贝教授科研团队与合作者团队开展了深入的研究。

联合科研团队首先利用单分子冷冻电镜技术与生物大分子质谱全面揭示了 CRF01_AE 和 CRF07_BC 代表型株系的 Env 蛋白结构与糖基化修饰。随后从上述研究中获得的线索出发,对当前数据库中六千余条不同亚型的 Env 蛋白的 V1 区域进行了跨亚型对比和分析。研究结果显示,相比于其他亚型, CRF01_AE 亚型的 V1 区域长度显著增长,且糖基化修饰位点数目显著增多。进一步对中和实验数据和 V1 区域特征的关联分析则显示 CRF01_AE 亚型在 V1 区域的上述特征会明显削弱两类广谱中和抗体(分别靶向 Env 蛋白的 apex 与 V3 区

域) 对 CRF01_AE 亚型的中和效果。上述研究结果提示, 应尽量避免在 CRF01_AE 亚型的流行区域开展靶向 Apex 或 V3 区域的免疫聚焦型疫苗或广谱中和抗体的临床试验。

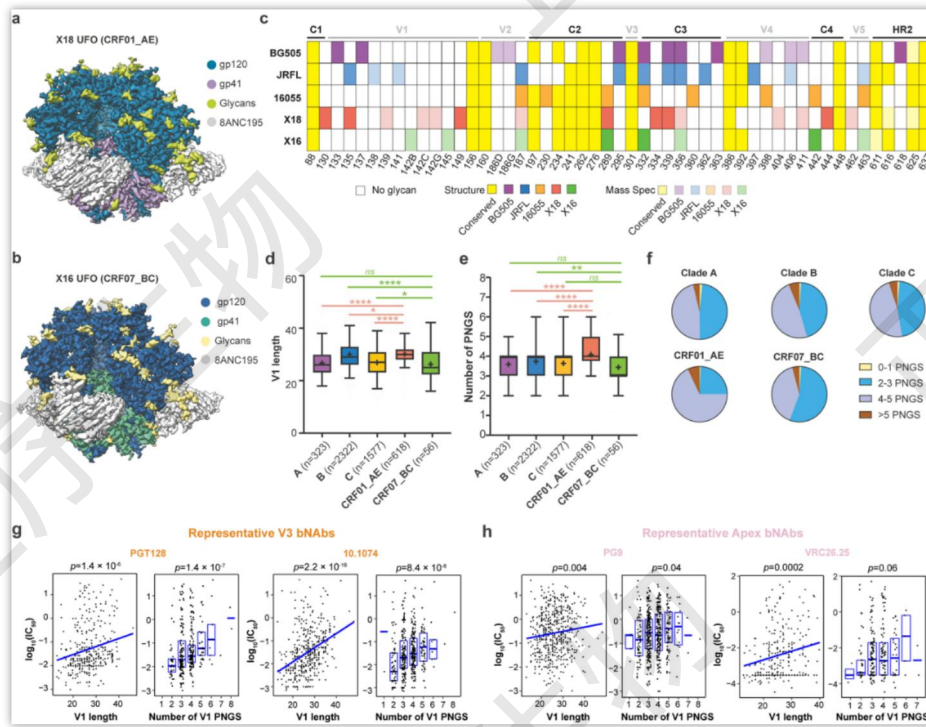


图 1、HIV-1 流行重组亚型的 Env 蛋白在 V1 区域的独有特征及其与广谱中和抗体中和效果的相关性分析。a-b、CRF01_AE (X18) 与 CRF07_BC (X16) 亚型代表株系的 Env 蛋白高分辨率电镜结构; c、CRF01_AE、CRF07_BC 亚型与 A (BG505)、B (JRFL)、C (16055) 亚型代表株系的 Env 蛋白糖基化修饰位点比较; d-f、CRF01_AE、CRF07_BC 亚型与 A、B、C 亚型在 Env 蛋白 V1 区域的长度与糖基化修饰位点数目差异分析; g-h、病毒在 V1 区域的长度与糖基化修饰位点数目与靶向 V3 (抗体 PGT128、10.1074) 和 Apex (抗体 PG9、VRC26.25) 区域的广谱中和抗体对相应病毒的中和能力之间存在显著负相关。

F6 是第一株分离自 CRF01_AE 感染个体的广谱中和抗体。科研团队还通过高分辨率冷冻电镜结构解析揭示了 F6 在 Env 蛋白上的详细抗原表位 (图 1a), 并进一步通过结构分析与功能实验验证阐明了 F6 的新型中和机制 (图 1b)。研究结果表明, F6 一方面通过变构效应扰动 Env 蛋白三聚体 Apex 区域的稳定性, 破坏 Env 蛋白与宿主 CD4 受体的结合, 另一方面通过诱导三聚体的解体来阻碍 Env 蛋白介导的病毒包膜与细胞膜的融合, 进而抑制病毒对于宿主的入侵 (图 1b)。

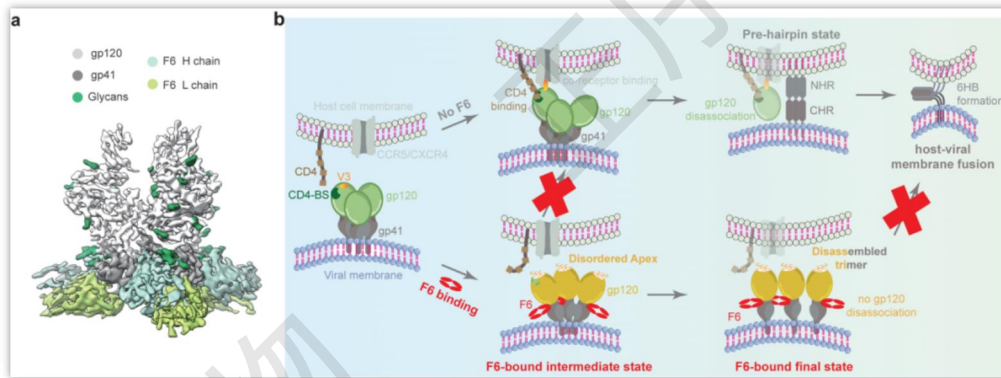


图 2、广谱中和抗体 F6 的抗原表位与中和机制模型。a、F6 与 CRF01_AE (X18) Env 蛋白的高分辨率电镜结构；b、F6 的双重中和机制示意图。

作为正序生物联合创始人,杨贝教授科研团队主要针对一系列高风险传染性疾病以及遗传性疾病开展分子病理机制方向的探索,以期鉴定出针对这些疾病的新型治疗靶点和开发相应的防治新方法,其所揭示的分子机制可应用于结构指导的免疫聚焦型疫苗设计、传染性致病的小分子或多肽类抑制剂的开发以及基因治疗药物的开发。杨贝教授科研团队此次针对 HIV-1 病毒的主流亚型的 Env 蛋白结构与免疫识别特征的新发现,将为正序生物针对 HIV 或类似高危感染性疾病开展基因编辑疗法的研发提供理论依据和新思路。

正序生物基于多项自主研发的、以变形式碱基编辑器 tBE (transformer Base Editor) 为代表的新型碱基编辑系统,融合多治疗领域开发了多种创新精准疗法。目前,已经针对遗传疾病、肿瘤、代谢疾病、感染性疾病等布局了近 10 条管线,并正在全力推进临床 IND 管线。正序生物科学创始人杨贝教授科研团队针对 HIV-1 病毒的研究成果,将助力正序生物将碱基编辑技术应用于感染类疾病的管线开发和推进,为尚未找到临床解决方案的感染类疾病带来彻底治愈的可能。

Nature Communications 论文链接:

<https://doi.org/10.1038/S41467-023-40321-X>

- 完 -

欲了解更多信息,请登录**正序生物官网**:

www.correctsequence.com

联系我们:

投资合作: IR@correctsequence.com

商务合作: BD@correctsequence.com

媒体垂询: PR@correctsequence.com



Website



WeChat