



新冠病毒NTD特异性抗体研究现状及展望

桂琪^{1,2}, 张政^{1,2,3*}, 鞠斌^{2,3*}

1. 西南医科大学附属医院感染科, 泸州 646000

2. 深圳市第三人民医院肝病研究所, 深圳 518112

3. 南方科技大学第二附属医院, 深圳 518112

* 联系人, E-mail: zhangzheng1975@aliyun.com; jubin2013@163.com

收稿日期: 2024-06-11; 接受日期: 2024-09-09; 网络版发表日期: 2025-01-15

国家自然科学基金(批准号: 82322040, 82025022, 92169204)资助

摘要 新冠病毒N末端结构域(N-terminal domain, NTD)特异性抗体在体外实验中可以表现出截然相反的功能, 既可以中和病毒, 又可以促进病毒感染. 因此如何利用NTD抗体来对抗新冠病毒, 需要系统深入地研究和思考. 本文对当前新冠病毒NTD特异性抗体的特征和研究现状进行综述, 重点阐明NTD抗体发挥不同功能与其识别表位的对应关系. 面对新冠病毒突变株持续流行的现状, 持续研究NTD抗体特征及功能, 可进一步理解新冠病毒感染的抗体应答特征, 为制定新型抗病毒策略提供重要理论基础.

关键词 新型冠状病毒, NTD特异性抗体, 识别表位, 中和抗体, 感染增强型抗体

近20年, 高致病性人冠状病毒感染已多次引发世界范围内重大公共卫生疫情, 如2003年的严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、2012年的中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome, MERS-CoV)和2019年的新型冠状病毒(SARS-CoV-2, 简称新冠病毒), 尤其是新冠病毒在短期内造成世界范围的大规模感染和死亡^[1~4], 给全人类生命健康和全球经济发展造成严重打击. 截至2024年8月4日, 全球新冠病毒感染者已超过7.75亿, 累计死亡人数超过700万. 更为严峻的情况是, 新冠病毒的突变株不断产生, 这给新冠肺炎的治疗和疫情的防控带来巨大挑战^[5,6].

新冠病毒与SARS-CoV同属于 β -冠状病毒属的沙贝科冠状病毒亚属, 均利用人血管紧张素转换酶2 (an-

giotensin-converting enzyme 2, ACE2)作为受体进入靶细胞^[7~14]. 新冠病毒是一类具有包膜的单正链RNA病毒, 主要含有4种结构蛋白, 分别为刺突蛋白(spike protein, S蛋白)、核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, N蛋白)、膜蛋白(membrane protein, M蛋白)和包膜蛋白(envelope protein, E蛋白)^[15]. 刺突蛋白是冠状病毒重要的结构蛋白, 与病毒感染宿主细胞密切相关^[16,17]. 新冠病毒的刺突蛋白属于I型跨膜蛋白, 由1273个氨基酸组成, 弗林蛋白酶可将其切割成N端S1亚基和C端S2亚基, 刺突蛋白在空间状态下呈三聚体结构^[14,18,19]. 通过冷冻电子显微镜技术(cryo-electron microscopy, Cryo-EM)和X射线晶体技术(X-ray crystallography)对新冠病毒刺突蛋白的研究发现, 其存在“开放”和“关闭”两种结构状态^[20]. 当刺突蛋白处于“开放”状态时,

引用格式: 桂琪, 张政, 鞠斌. 新冠病毒NTD特异性抗体研究现状及展望. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 226–238

Gui Q, Zhang Z, Ju B. Progress and prospect of SARS-CoV-2 NTD-specific antibodies (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 226–238, doi: 10.1360/SSV-2024-0175

三聚体蛋白中有一个或多个受体结合结构域(receptor binding domain, RBD)呈向上“up”构象, 进而可以暴露出隐藏的受体结合基序(receptor binding motif, RBM)^[21]. 新冠病毒的S1亚基包括N末端结构域(N-terminal domain, NTD), RBDm SD1 (subdomain 1)和SD2 (subdomain 2), 主要负责病毒与宿主细胞的结合, 通过调节刺突蛋白的构象变化与ACE2受体特异性结合, 进而介导病毒的入侵^[12,22~24]. 新冠病毒的S2亚基主要包括融合肽(fusion peptide, FP)、七肽重复序列1 (heptad repeat 1, HR1)、中心螺旋(central helix, CH)、连接器结构域(connector domain, CD)、茎螺旋(stem helix, SH)、七肽重复序列2 (heptad repeat 1, HR2)、跨膜区(transmembrane anchor, TM)和胞内结构域(intracellular domain, ICD)等, 共同负责病毒与宿主细胞的膜融合过程^[11,18,25].

抗体能够特异性结合新冠病毒表面的刺突蛋白, 识别不同的刺突蛋白结构域可以发挥各异的生物学功能. 当前, 研究比较广泛的是NTD, RBD和S2特异性抗体^[22,23]. 部分RBD抗体能够直接阻断或间接干扰新冠病毒RBD与细胞受体ACE2的结合, 从而阻止病毒进入宿主细胞, 发挥中和作用. 因此, 科研人员主要靶向RBD开发抗新冠病毒抗体药物, 例如: 再生元制药公司的imdevimab (伊德单抗)和casirivimab (卡西瑞单抗)、礼来公司的etesevimab (埃特司韦单抗)和bamla-nivimab (巴尼韦单抗)、阿斯利康公司的tixagevimab (替沙格韦单抗)和cilgavimab (西加韦单抗)、葛兰素史克与Vir Biotechnology公司合作开发的sotrovimab (索托韦单抗), 以及本团队与清华大学和腾盛博药公司共同研发的amubarvimab (安巴韦单抗)和romlusevimab (罗米司韦单抗)等^[26~31]. 目前还未见靶向NTD或S2的抗体药物进入临床试验的相关报道. 部分S2抗体也能阻止新冠病毒感染细胞, 其主要靶向FP和SH区域, 通过阻止融合肽的暴露和刺突蛋白融合构象的改变来抑制病毒的膜融合过程^[32~36]. 如果以是否影响新冠病毒入侵细胞作为评估标准的话, RBD特异性抗体和S2特异性抗体的生物学功能整体来说比较明确, 分为能够阻止病毒感染的中和抗体(neutralizing antibodies, nAbs)和不能阻止病毒感染的非中和抗体. 但是, 新冠病毒NTD特异性抗体除包括中和抗体和非中和抗体之外, 还有部分抗体在体外实验中能够显著促进病毒感染宿主细胞, 即: NTD感染增强型抗体(NTD-

targeting infection-enhancing antibodies, NIEAs)^[37~41]. NTD是新冠病毒刺突蛋白的重要结构域, 参与病毒与宿主细胞间多个相互作用过程, 因此, 靶向NTD的单克隆抗体能够对新冠病毒入侵宿主细胞产生重要的影响. 然而, 相较于新冠病毒的RBD特异性抗体和S2特异性抗体, 领域内对于NTD特异性抗体的研究尚不够系统深入, 特别是中和抗体抑制病毒入侵的机制和感染增强型抗体促进病毒感染的机制尚需要更为明确的实验证据支持^[38~41].

本综述聚焦于新冠病毒NTD特异性单克隆抗体的前沿研究, 系统阐述NTD抗体多样的生物学功能、识别不同表位的特征和可能的作用机制等, 明确NTD中和抗体和NTD感染增强型抗体的生物学特征, 以期如何利用好NTD抗体对抗新冠病毒感染提供理论基础和重要思路.

1 NTD中和抗体

新冠病毒NTD中和抗体通过靶向刺突蛋白N端结构域发挥抗病毒作用. 2020年, 陈薇院士团队^[38]从新冠肺炎康复者体内分离得到一株新冠病毒NTD中和抗体4A8, 随后更多的科研人员陆续分离到多株NTD中和抗体, 如1-68, FC05和S2M28等, 部分NTD抗体的中和强度可达到0.007 $\mu\text{g/mL}$, 说明NTD是抗新冠病毒中和抗体的一个重要靶点^[42~44,46~48,52,53]. 结构分析和竞争结合实验表明, RBD特异性中和抗体能以不同角度识别RBD的不同区域^[54~56]. 同样, NTD抗体也拥有至少3大类中和表位, 包括NTD抗原超位点(NTD-antigenic supersite)、非抗原超位点和NTD近膜端等^[30,38,42~44,46~48,52,53]. 新冠病毒突变株的刺突蛋白携带大量突变, 显著逃逸当前已有的中和抗体. NTD抗体也不例外, 早期的Delta突变株就通过E156G突变和F157, R158缺失削弱4A8抗体结合病毒的亲和力^[57]. 此外, 携带G142D突变的毒株通过改变NTD表面构象, 也会影响NTD中和抗体与刺突蛋白的相互作用^[58]. 因此, 阐明NTD与抗体的相互作用机制, 明确病毒突变如何逃逸其抗体中和, 寻找NTD其他表位的中和抗体, 对于研发有效的抗新冠病毒抗体和疫苗至关重要.

1.1 生物学功能

新冠病毒NTD特异性中和抗体可以单独发挥抗病

毒作用, 也可以作为抗体鸡尾酒组合或者双特异性抗体的一部分共同发挥作用. 新冠病毒RBD特异性或S2特异性中和抗体与NTD特异性中和抗体组合能够有效对抗病毒突变逃逸, 并且在动物模型体内具有预防和保护作用^[30,50,59]. 例如, RBD中和抗体FC08与NTD中和抗体FC05组合、S2中和抗体CV3-25与NTD抗体CV3-13组合等, 这种靶向新冠病毒不同结构域的新型抗体鸡尾酒组合策略能够更大程度上抵抗病毒突变逃逸^[44,51]. 有研究将RBD中和抗体C952与NTD中和抗体C1596改造成NTD-RBD双特异性抗体CoV2-biRN5, 提高抗体对病毒的广谱性和中和能力, 也显著降低K18-hACE2感染小鼠肺内的病毒载量^[50]. 新冠病毒NTD抗体本身也具有一定的广谱中和潜力, 在一定程度上可以交叉中和其他冠状病毒. 例如, NTD中和抗体S2L28, S2M28和S2X333能够结合蝙蝠冠状病毒RaTG13, 并且有效抑制假病毒的感染^[43]. 当然, 由于不同冠状病毒的刺突蛋白在NTD区域存在序列差异, 广谱交叉的NTD中和抗体对SARS-CoV和GX/P2V/2017等其他冠状病毒的结合能力与中和能力会相对较弱^[43].

1.2 识别表位

新冠病毒的NTD在空间上位于刺突蛋白的外侧, 远离病毒膜, 可分为顶部、核心和底部三个区域. 顶部区域由两条反向平行的 β -链组成; 核心区域具有与半乳糖凝集素类似的两条反向平行 β -折叠结构, 即一个六链 β -折叠和一个七链 β -折叠; 底部区域主要由两个短的 β -片层和一个螺旋组成^[15,22]. 为了更准确地研究抗体识别表位, 陈薇院士团队^[38]将NTD区域定义为N1~N5环, N1~N5环在多数状态下的刺突蛋白结构中是无序的, 并且在与抗体结合后会重新排列. N3环和N5环是目前大多数NTD中和抗体, 包括4A8抗体的主要识别区域^[38,44,54,55]. 随后发现的其他靶向NTD区域的单克隆中和抗体, 如COV2-2676, COV2-2489, 4-8, 5-24, FC05和CM25等, 也能识别包含N1, N3和N5环的表位. 该区域位于刺突蛋白的外侧, 是NTD最大的无聚糖表面, 科研人员将这类中和表位命名为“NTD抗原超位点”^[38,44,54~56]. 该区域非常容易突变, 显著影响识别NTD超位点单克隆抗体的中和活性. 例如, NTD区域氨基酸残基242~244的缺失使中和抗体4A8, 4-8和5-24几乎完全失去中和新冠病毒相关突变株(Beta和XBC.1

等)的能力^[60,61]. 此外, 新冠病毒Y144的缺失使S2M28, S2X28和S2X333抗体丧失中和活性^[43]. 除抗原超位点外, NTD还存在其他不同的中和抗体识别表位, 这些区域相对保守, 被病毒逃逸的风险较低^[47,48]. 以5-7为代表的一类抗体, 主要识别在抗原超位点的邻近区域^[47]. N235抗体的结合表位与5-7抗体相近^[49]. 以S2L20为代表的一类抗体, 识别NTD上另一处独立的表位^[43]. 以C1717为代表的一类抗体, 主要结合在NTD的病毒膜近端处^[48]. 这些非抗原超位点的NTD抗体识别病毒的区域突变程度相对较低, 例如5-7抗体对Alpha, Beta和Lota等突变株依然具有中和作用. 说明NTD的非抗原超位点区域可能是潜在的广谱中和抗体候选靶点, 这为将来NTD广谱中和抗体的开发提供理论依据^[47].

1.3 作用机制

新冠病毒RBD特异性中和抗体主要通过阻断或干扰病毒RBD与ACE2受体的相互作用, 阻止病毒感染宿主细胞^[26,30,62,63]. 相比之下, NTD特异性抗体发挥中和作用的机制目前尚未完全阐明, 一些研究结果显示NTD抗体同样参与干扰病毒与受体结合的过程. 本综述汇总研究人员已经揭示的新冠病毒NTD中和抗体几种可能的作用机制, 主要包括: (i) NTD抗体阻断病毒与宿主细胞膜表面黏附分子的相互作用, 例如硫酸肝素、唾液酸和C型凝集素受体等^[64~66](图1A). 当病毒入侵宿主细胞时, 黏附分子可以作为辅助受体来帮助刺突蛋白RBD与ACE2受体的相互作用, 从而促进病毒的感染^[64]. 当BLN12抗体和BLN14抗体与NTD结合时, 可以阻止病毒与C型凝集素受体的相互作用, 降低RBD与ACE2受体相互作用的概率, 从而抑制新冠病毒的感染^[46]. (ii) 作用于刺突蛋白的“楔形模型”理论(图1B): NTD向刺突蛋白中心轴移动时, 会插入到RBD下方的区域, 使RBD处于向下构象; 而NTD向外移动时, RBD则会倾斜处于向上构象, 从而完成刺突蛋白构象变化的过程^[67]. 当4A8抗体与NTD结合时, 可以增强NTD的“楔形”效应, 将RBD锁定在向下的构象状态, 从而抑制病毒感染所必需的刺突蛋白构象转变^[38]. (iii) 干扰刺突蛋白的构象变化^[48](图1C). 当C1717抗体与NTD结合时, 可能通过某种方式将刺突蛋白锁定在中间构象, 干扰其构象改变; 也可能通过诱导S1亚基脱落, 阻止病毒进入宿主

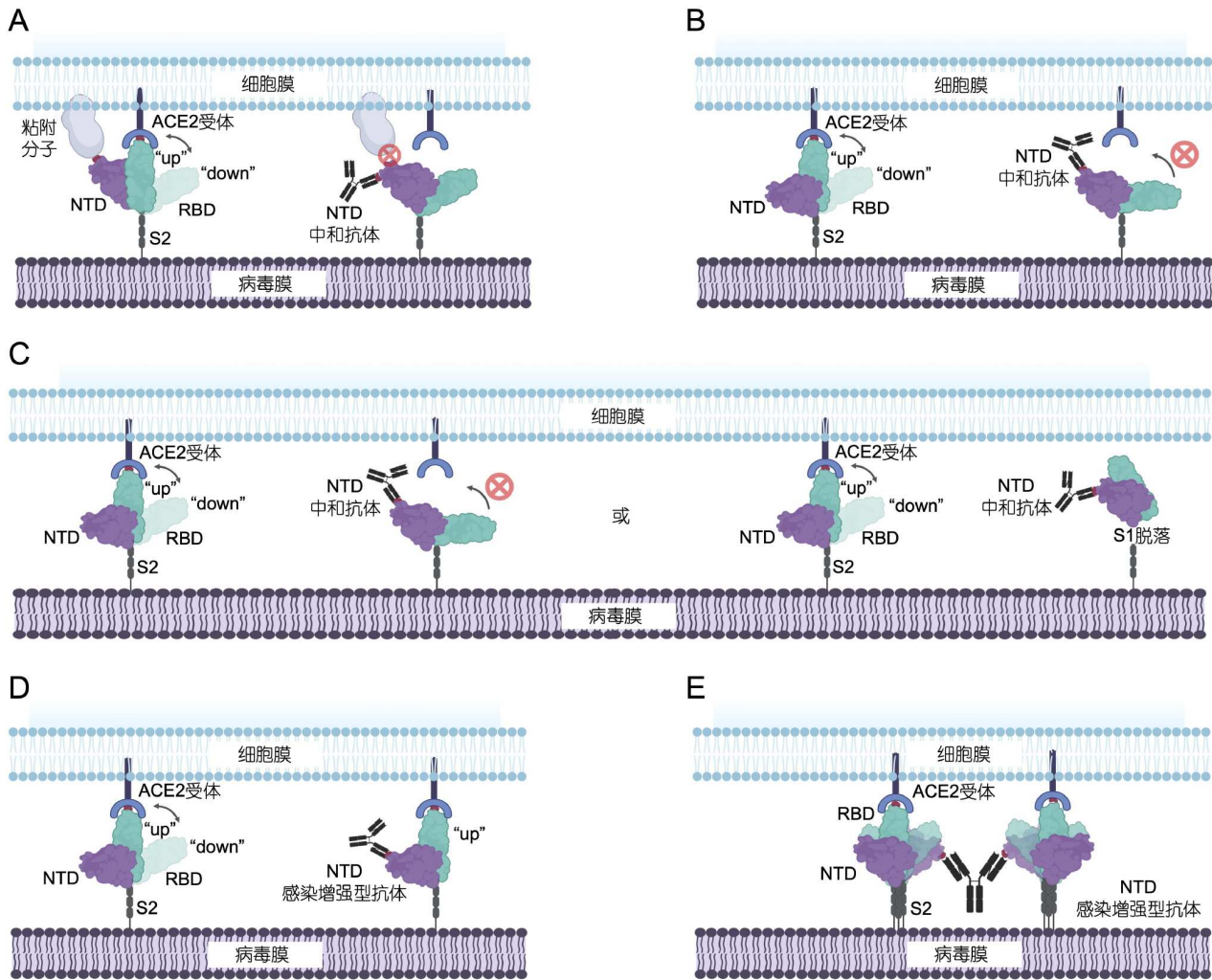


图 1 新冠病毒NTD特异性抗体的作用机制模式图。A: NTD中和抗体阻断病毒与宿主细胞膜表面黏附分子的相互作用; B: NTD中和抗体作用于刺突蛋白的“楔形模型”理论; C: NTD中和抗体干扰刺突蛋白的构象变化; D: NTD感染增强型抗体促进病毒RBD与ACE2受体结合; E: NTD感染增强型抗体与病毒刺突蛋白的三聚体交联结合模型(NTD-NIEA-NTD trimer)。注: up: 向上构象, 也叫开放构象, RBD处于该状态下, 病毒可以与细胞受体ACE2结合; down: 向下构象, 也叫关闭构象, RBD处于该状态下, 病毒不能与细胞受体ACE2结合。BioRender (<https://biorender.com>)用于模式图的绘制

Figure 1 Model of the mechanism of SARS-CoV-2NTD-specific antibodies. A: NTD-specific nAbs block the interaction between virus and adhesion molecules on the host cell; B: the theory of “wedge” effect for the NTD-specific nAbs in controlling conformational changes of spike; C: NTD-specific nAbs disturb the conformational changes of spike; D: the NTD-targeting infection-enhancing antibodies facilitate the binding capacity of RBD to the ACE2; E: the NTD-NIEA-NTD trimer model of the NTD-targeting infection-enhancing antibodies and spike. Note: up: up, or open conformation, when RBD is in the up conformation, the virus can bind to the cellular receptor ACE2; down: down or close conformation, when RBD is in the down conformation, the virus can not bind to the cellular receptor ACE2. The model diagrams were created using BioRender (<https://biorender.com>)

细胞^[48]。纳米抗体N235也可能通过干扰邻近RBD构象变化, 促使刺突蛋白解离或诱导S1亚基脱落发挥中和作用^[49]。新冠病毒NTD特异性抗体能够通过多种机制来中和病毒, 丰富科研人员对于中和抗体抗病毒机制的理解。

1.4 动物实验

新冠病毒NTD特异性中和抗体已经在多种动物模型(如K18-hACE2转基因小鼠、仓鼠和猕猴等)中证明具有预防和治疗新冠病毒感染的效果^[43,52]。例如, BLN12抗体和BLN14抗体可以帮助K18-hACE2转基

因小鼠抵抗新冠病毒感染, 防止体重下降, 降低鼻腔、肺和其他组织中的病毒滴度^[46]。S2X333抗体可以预防性地保护仓鼠抵抗新冠病毒的感染, 降低仓鼠肺部病毒滴度^[43]。COV2-2676抗体和COV2-2489抗体在体内实验中能够治疗性地保护K18-hACE2转基因小鼠, 即使通过L234A/L235A/P329G突变来消除抗体Fc介导的保护效应, 小鼠在病毒攻击下仍然能够存活, 体现抗体中和的效应对于动物的保护作用^[52]。纳米抗体N235通过与人IgM的Fc融合构建形成IgM样抗体MN235, 在Ad5-hACE2小鼠模型中能够预防性保护小鼠免受Omicron突变株的感染^[49]。将RBD中和抗体FC08与NTD中和抗体FC05组成鸡尾酒方案, 可以有效保护猕猴抵抗新冠病毒攻击^[44]。一系列动物实验结果再次证实新冠病毒的NTD是一个重要的抗病毒靶点, NTD特异性中和抗体可以作为新冠病毒抗体药物的潜在候选。

2 NTD感染增强型抗体

靶向病毒表面抗原的一部分抗体可以发挥中和作用, 直接阻止病毒感染靶细胞, 即前文所述的中和抗体, 其余抗体统称为非中和抗体。在新冠病毒的非中和抗体中, 有一部分NTD特异性抗体在体外感染实验中可以显著促进病毒感染靶细胞, 即NTD感染增强型抗体, 如8D2, COV2-2369和COV2-2490等, 当与NTD特定位点结合后, 能够促进刺突蛋白与ACE2受体的结合, 导致病毒感染增强^[38,39,68]。但是, 这种NTD抗体介导的感染增强作用与传统意义的Fc γ 受体介导的抗体依赖性增强效应(antibody-dependent enhancement, ADE)无关, 而是通过二价抗体桥接刺突蛋白的作用形式发挥感染增强作用。相反, 有些NTD感染增强型抗体也可以与中和抗体和部分非中和抗体一样, 在体内通过Fc γ RIIIa受体介导一定的非中和保护作用, 如抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(antibody dependent cell mediated cytotoxicity, ADCC)和抗体依赖的细胞介导的吞噬作用(antibody dependent cellular phagocytosis, ADCP)等^[40,68]。结构生物学等研究发现, 感染增强型抗体都识别NTD上相似的表位^[38-41,68], 与NTD中和抗体的识别表位明显不同^[41]。新冠病毒NTD感染增强型抗体是一类非常特殊的新冠病毒特异性抗体, 阐明其详细的生物学特征, 并明晰其促进病毒感染的具

体机制, 将拓宽人们对于病毒特异性抗体的理解和认知。

2.1 生物学功能

在体外实验中, 一部分新冠病毒NTD特异性抗体与病毒刺突蛋白的NTD结合后, 可以增强病毒对高表达ACE2受体细胞(如293T-ACE2细胞等)的感染。相比之下, 在ACE2表达水平较低的Calu-3和Caco-2等细胞中, 这种感染增强效应相对较弱, 表明NTD抗体介导病毒感染增强的效应可能与靶细胞上ACE2受体的表达量相关^[40,68]。另外, 有研究发现当NTD感染增强型抗体存在时, 可以导致某些RBD抗体的中和活性下降^[41]。这可能是因为NTD抗体结合病毒刺突蛋白后, 会使其构象发生改变, 影响RBD抗体的结合, 从而降低其中和活性。尽管新冠病毒NTD感染增强型抗体的具体作用机制尚不十分明确, 但是目前的证据表明这种感染增强的效应可能是由于NTD抗体影响病毒RBD与ACE2受体的相关作用。

2.2 识别表位和基因家系

竞争结合实验和丙氨酸突变扫描实验发现, 不同新冠肺炎康复者来源的感染性增强抗体都靶向NTD上的狭窄区域, 并且以相似的方式与刺突蛋白结合, 主要的作用位点包括W64, H66, K187, V213和R214等^[38-41]。这些位点发生突变后, NTD感染增强型抗体与新冠病毒刺突蛋白的结合明显降低, 但不影响NTD中和抗体的识别, 说明两类抗体的识别表位不同^[68]。结构生物学研究结果显示, NTD感染增强型抗体主要与刺突蛋白中心轴成30°角的结合^[37,68], 感染增强型抗体DH1052在靠近病毒膜的表位上结合病毒的NTD^[41]。新冠病毒原始株已经被大量的突变株取代, 这些突变株(如Alpha, Lambda和Omicron等)往往携带H69和V70缺失等突变^[68], 该区域与大多数NTD感染增强型抗体的识别表位接近, 可以导致抗体无法识别新冠病毒突变株。因此, 研究清楚感染增强型抗体与NTD的具体作用位点及其发挥增强感染效应的机制, 对于评估该类抗体在感染免疫和疫苗应答中的影响至关重要。此外, 通过抗体基因家系研究发现, 新冠病毒RBD特异性抗体和S2特异性抗体利用的重链基因家系比较集中, 如IGHV1-69和IGHV3-30等, 而NTD感染增强型抗体的基因家系分布较为广泛, 不局限于某

种特定的基因家系^[40]. NTD感染增强型抗体这种广泛的基因家系利用情况,可能反映该类抗体在机体免疫应答中的多样性和复杂性.当然,相比于其他几类抗体,目前鉴定到的NTD感染增强型抗体的数量比较有限,其基因家系等特征还有待于今后更为系统的研究确定.

2.3 作用机制

对于新冠病毒NTD感染增强型抗体的作用机制,科研人员提出一些推测和假说. Liu等人^[68]的研究推测,该类抗体的抗原结合片段(fragment of antigen binding, Fab)通过双价的形式结合不同刺突蛋白的NTD单体,使RBD处于向上的构象,增强其结合ACE2受体的能力(图1D),而单价的Fab在结合刺突蛋白时不能诱导RBD产生构象变化. Lusiany等人^[37]进一步通过冷冻电子显微镜研究发现一个刺突蛋白的两个NTD单体不能被同一个抗体所识别,提出NTD感染增强型抗体与新冠病毒刺突蛋白的三聚体交联结合模型(NTD-NIEA-NTD trimer) (图1E). 总之,NTD抗体增强病毒RBD与ACE2受体结合的主要机制可能是通过偶联两个相邻刺突蛋白的NTD来诱导RBD形成开放构象. 通过病毒与全长抗体及其Fab片段和F(ab')₂片段的感染实验发现,抗体的可结晶片段(fragment crystallizable, Fc)对于NTD抗体的感染增强作用不是必须的,因此并不依赖于Fc γ 受体^[38-41],这与传统的ADE有明显差别.

2.4 动物实验

抗体的ADE效应一直是科研人员关注的热点问题,也是抗病毒抗体在应用过程中所面对的一种潜在挑战^[69]. ADE效应是指机体内预先存在的某些非中和抗体可能会增强病毒感染细胞的能力,从而使疾病加重的现象. 目前已经证实多种抗病毒抗体在体内存在ADE效应,如登革病毒特异性抗体等^[70,71]. 那么,在体外实验中表现出增强病毒感染的NTD特异性抗体在体内是否存在ADE效应呢? 大阪大学和杜克大学两个独立研究团队分别发现,新冠病毒NTD感染增强型抗体在小鼠和猴子体内并没有增强病毒感染^[41,68],一定程度上证明该类抗体在体内可能没有ADE效应,但是明确的结论还需要更为广泛系统地研究. 值得注意的是,NTD感染增强型抗体DH1052虽然在体外实验中能够促进新冠病毒感染,但是在

动物体内反而具有一定的保护作用,这说明该类抗体可能发挥效应相反的双重作用^[41]. 在体外细胞实验中,抗体介导的增强感染效应占主导地位,而在小鼠和猴子动物实验中,抗体介导的ADCC和ADCP等抗病毒效应发挥主要作用,这两种抗体效应在体内如何相互抗衡及其具体的作用机制还需要更深入研究.

3 总结与展望

新冠病毒NTD特异性抗体如何发挥功能主要取决于其识别的NTD表位. 当前的结构生物学研究至少揭示7种NTD识别表位,主要包括5个NTD中和抗体识别区域、1个NTD感染增强型抗体识别区域和1个非中和/非感染增强型抗体识别区域(图2). 以4A8为代表的第1类NTD中和抗体成员最多,主要识别NTD抗原超位点^[38];以5-7为代表的第2类NTD中和抗体主要识别NTD抗原超位点附近的非抗原超位点^[47];以N235为代表的第3类NTD中和抗体的识别表位与5-7抗体相近^[49];以S2L20为代表的第4类NTD中和抗体主要识别以上表位的对侧区域^[43];以C1717为代表的第5类NTD中和抗体主要识别与前四类相距较远的NTD近膜端^[48];以DH1052为代表的NTD感染增强型抗体主要识别一个孤立的NTD狭窄区域^[41];以CV3-13为代表的非中和/非感染增强型抗体主要识别靠近病毒膜表面的NTD外侧区域^[51](表1).

新冠病毒NTD特异性抗体在体外实验中展现出不同的生物学功能,有的抗体可以中和病毒,有的抗体却能促进病毒感染. 如何利用好这一特性,还需要科研人员更为深入地思考和研究. 既往研究中,科研人员将大部分精力集中在寻找中和抗体,从而忽略其他不同功能抗体的研究. 因此,在后续抗体筛选工作中,应全方位评估各类抗体的功能,不遗漏每一类具有特殊功能的抗体. 在抗体药物研发方面,可以考虑开发广谱NTD中和抗体,并与靶向其他结构域表位的中和抗体联合使用,形成新型的抗体鸡尾酒组合. 在设计新型疫苗方面,可以考虑遮蔽感染增强型抗体的识别表位,最大程度地降低潜在的ADE效应的风险. 面对当前和未来新冠病毒突变株流行的局面,一方面要继续寻找更为广谱的NTD中和抗体,另一方面也要系统评估突变株诱导NTD感染增强型抗体的情况. 总之,NTD抗

表 1 新冠病毒NTD特异性抗体特征及研究现状

Table 1 The biological characteristics and current research progress of SARS-CoV-2NTD-specific antibodies

类型 ^{a)}	抗体	来源	感染毒株	识别表位 ^{b)}	结构数据 ^{c)} PDB	识别病毒的主要氨基酸残基	可能的作用机制	基因家系 重链/轻链	CDR3长度 ^{d)} 重链/轻链	IC ₅₀ ^{e)} (μg/mL)	动物实验	参考文献
中和抗体	4A8	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7C2L	145~148, 150~152, 158, 245~251, 256, 257	抑制病毒刺激蛋白构象变化	IGHV1-24/ IGKV2-24	21/9	0.61	NA	[38]
	COV2-2676	新冠康复者	野生型	抗原超位点	NA	N3 (141~156), N5 (246~260)	NA	IGHV1-69/ IGKV3-11	14/10	0.5	K18-hACE2转 基因小鼠, 保护	[30]
	COV2-2489	新冠康复者	野生型	抗原超位点	NA	N3 (141~156), N5 (246~260)	NA	IGHV4-39/ IGKV3-20	15/9	0.2	K18-hACE2转 基因小鼠, 保护	[30]
	4-8	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7LQV	12, 13, 144~148, 152, 154~158, 160~162, 246~254	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV1-69/ IGLV3-1	18/9	0.009	NA	[42]
	5-24	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7L2F	14~17, 144~148, 150, 152, 154~158, 161, 162, 246~254, 256	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV3-30/ IGKV3-20	22/10	0.008	NA	[42]
	1-68	新冠康复者	野生型	抗原超位点	NA	143~148, 150, 152, 245, 246, 248~256	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV1-24/ IGLV2-18	21/9	0.014	NA	[42]
	1-87	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7L2D	143~150, 152, 158, 245, 246, 248~256, 258	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV1-24/ IGLV2-8	21/10	0.086	NA	[42]
	2-51	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7L2C	144~148, 150, 152, 246~253	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV1-24/ IGLV2-8	14/9	0.007	NA	[42]
	4-18	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7L2E	14~19, 140, 142~148, 150, 154, 156, 158, 244~253, 256	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV3-30/ IGLV3-25	15/13	0.02	NA	[42]
	2-17	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7LQW	14~20, 67, 74~79, 140, 144, 152, 154, 156, 158, 244, 246, 247, 249	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV1-69/ IGKV3-15	17/10	0.007	NA	[42]
	S2M28	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7LY3	14~20, 140~158, 245~164	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV3-33/ IGLV3-25	12/11	0.011	NA	[43]
	S2L28	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7LXZ	14~20, 140~158, 245~164	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV3-30/ IGLV3-10	18/12	0.006	NA	[43]
	S2X333	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7LXY	14~20, 140~158, 245~164	阻碍病毒与宿主 细胞膜融合	IGHV3-33/ IGLV3-21	17/11	0.002	叙利亚仓鼠, 保护	[43]
	FC05	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7CWS	144~147, 150, 152, 246~249, 251	NA	IGHV1-24/ IGLV1-51	14/11	0.76	BALB/c小鼠, 与RBD抗体协 同保护	[44]
	CM25	新冠康复者	野生型	抗原超位点	7M8J	145~148, 150~152, 158, 245~251, 256, 257	NA	IGHV1-24/ IGLV1-51	14/NA	0.012	BALB/c小鼠, 保护	[45]
	BLN12	新冠康复者	野生型	抗原超位点	NA	N3 (145~156)	干扰病毒与L- SIGN结合	IGHV1-24/ IGKV2-24	21/9	0.07	K18-hACE2转 基因小鼠, 保护	[46]
	BLN14	新冠康复者	野生型	抗原超位点	NA	N3 (145~156)	干扰病毒与L- SIGN结合	IGHV3-30/ IGKV3-20	16/8	0.07	K18-hACE2转 基因小鼠, 保护	[46]
	5-7	新冠康复者	野生型	非抗原超位点	7RW2	104, 119, 126, 172, 175~177, 190, 192, 207, 224, 227	抑制病毒刺激蛋白构象变化	IGHV1-46/ IGKV1-9	25/9	0.033	NA	[47]
	C1520	新冠康复者	野生型	非抗原超位点	7UAQ	97~102, 122, 149, 152~158, 178~188	NA	IGHV3-48/ IGLV4-69	20/9	0.004	NA	[48]

(表1续)

类型 ^{a)}	抗体	来源	感染毒株	识别表位 ^{b)}	结构数据 ^{c)} PDB	识别病毒的主要氨基酸残基	可能的作用机制	基因家系 重链/轻链	CDR3长 度 ^{d)} 重链/轻链	IC ₅₀ ^{e)} (μg/mL)	动物实验	参考 文献	
中和抗体	N235	羊驼	野生型	非抗原超位点	8JVA	38, 41, 42, 43, 224, 227, 229, 283	抑制病毒刺突蛋白构象变化 或诱导S1亚基脱落	NA	NA	5.3	Ad5-hACE2小鼠, 与人IgM Fc区改造为抗体MN235, 保护	[48,49]	
	S2L20	新冠康复者	野生型	非抗原超位点	8JVA	17, 61, 234	NA	IGHV3-30/ IGKV1-33	15/NA	NA	NA	[43]	
	C1791	新冠康复者	野生型	非抗原超位点	NA	17, 61, 234	NA	IGHV3-32/ IGKV1-17	NA	0.842	NA	[48]	
	C1596	新冠康复者	野生型	非抗原超位点	9BJ3	22~28, 63, 65, 82~88, 108, 109, 235~237, 267, 269	NA	IGHV1-69/ IGKV3-20	21/6	NA	NA	K18-hACE2转基因小鼠, 与RBD抗体形成双特异性抗体 CoV2-biRNS, 保护	[50]
	C1717	新冠康复者	野生型	NTD近膜端	7UAR	210~218, 278, 282, 286~303	抑制病毒刺突蛋白构象变化 或诱导S1亚基脱落	IGHV1-69/ IGLV1-44	14/11	0.287	NA	NA	[48,49]
感染增强型 抗体	DH1052	新冠康复者	野生型	NTD狭窄区域	7LAB	27~32, 59~62, 211~218	诱导病毒RBD呈 开放构象	IGHV1-69/ IGKV3-20	21/10	NA	BALB/c小鼠和 食蟹猴, 保护	[41]	
	COV2-2369	新冠康复者	野生型	NTD狭窄区域	NA	30, 32, 64, 66, 68, 97, 185, 187, 211, 213, 214	诱导病毒RBD呈 开放构象	IGHV3-30/ IGKV1-5	18/9	NA	NA	NA	[39]
	COV2-2490	新冠康复者	野生型	NTD狭窄区域	7DZY	30, 32, 64, 66, 68, 97, 185, 187, 211, 213, 214	诱导病毒RBD呈 开放构象	IGHV3-7/ IGKV1-5	17/9	NA	NA	NA	[39]
	COV2-2210	新冠康复者	野生型	NTD狭窄区域	NA	30, 32, 64, 66, 68, 97, 185, 187, 211, 213, 214	诱导病毒RBD呈 开放构象	IGHV3-30/ IGKV1-12	15/9	NA	NA	NA	[39]
	COV2-2582	新冠康复者	野生型	NTD狭窄区域	NA	30, 32, 64, 66, 68, 97, 185, 187, 211, 213, 214	诱导病毒RBD呈 开放构象	IGHV7-4/ IGKV2-29	18/9	NA	NA	NA	[39]
	COV2-2660	新冠康复者	野生型	NTD狭窄区域	NA	30, 32, 64, 66, 68, 97, 185, 187, 211, 213, 214	诱导病毒RBD呈 开放构象	IGHV3-13/ IGKV3-20	19/10	NA	NA	NA	[39]
非中和/非感 染增强型 抗体	8D2	新冠康复者	野生型	NTD狭窄区域	7DZX	64, 66, 187, 213, 214	诱导病毒RBD呈 开放构象	IGHV3-7/ IGKV3-17	19/9	NA	NA	NA	[38]
	CV3-13	新冠康复者	野生型	靠近病毒膜表 面的外侧区域	7RQ6	95~104, 144~145	通过抗体Fc介导 保护作用	IGHV3-7/ IGKV3-17	14/9	NA	NA	K18-hACE2转 基因小鼠, 与S2 抗体协同保护	[51]

a) 体外细胞实验结果. b) 部分代表性抗体在图2中具体展示. c) 蛋白质结构数据库(Protein Data Bank, PDB). d) 互补性决定区(complementarity determining region, CDR). e) 抗体在体外假病毒实验中的中和能力(IC₅₀: 50% inhibitory concentration). NA: 无数据

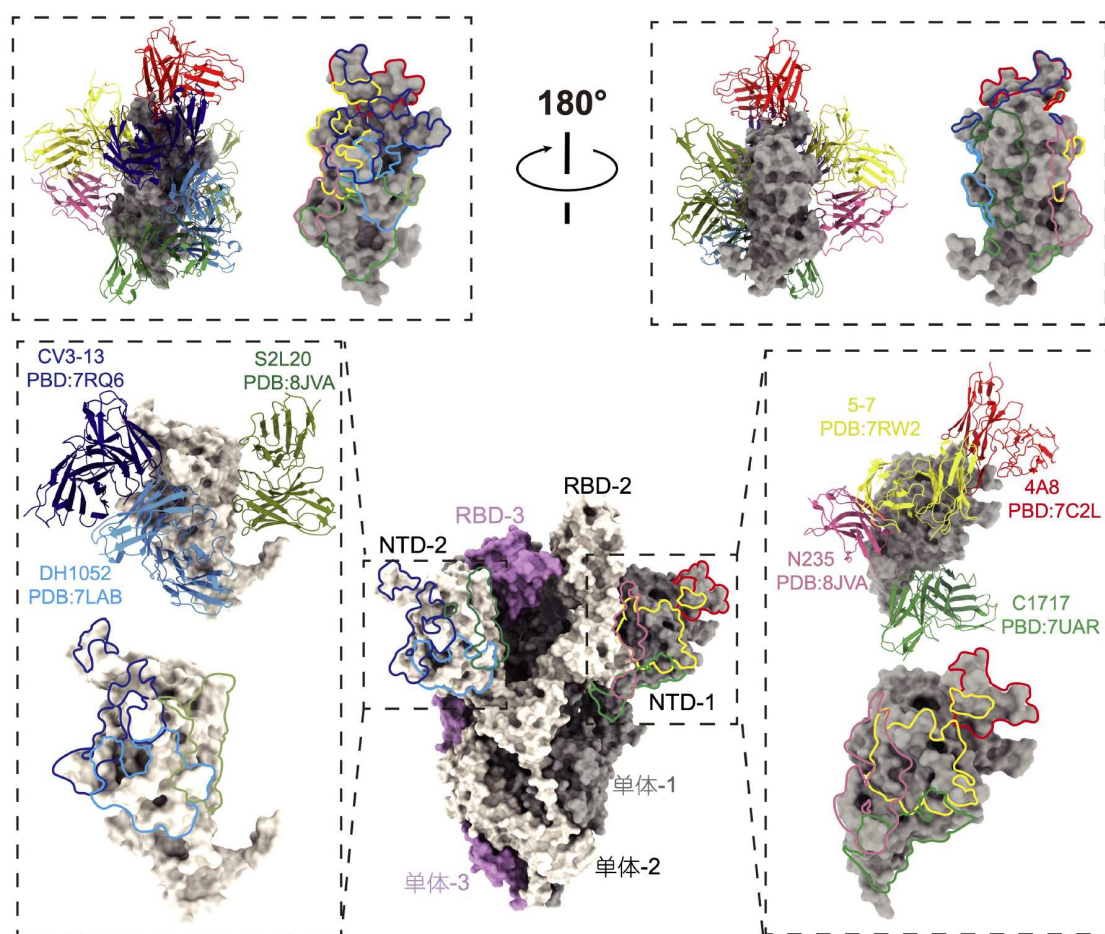


图 2 新冠病毒NTD特异性抗体识别表位分类. 单体1~3: 新冠病毒刺突蛋白三聚体. 以4A8为代表的第1类NTD中和抗体^[38]; 以5-7为代表的第2类NTD中和抗体^[47]; 以N235为代表的第3类NTD中和抗体^[49]; 以S2L20为代表的第4类NTD中和抗体^[43]; 以C1717为代表的第5类NTD中和抗体^[48]; 以DH1052为代表的NTD感染增强型抗体^[41]; 以CV3-13为代表的NTD非中和/非感染增强型抗体^[51]. 不同抗体与新冠病毒NTD蛋白复合物的结构数据PDB: 7C2L(4A8), 7RW2(5-7), 8JVA(N235), 8JVA(S2L20), 7UAR(C1717), 7LAB(DH1052), 7RQ6 (CV3-13)来源于蛋白质结构数据库(Protein Data Bank, PDB: <https://www.rcsb.org>). PyMol (<http://www.pymol.org>)和ChimeraX (<http://www.cgl.ucsf.edu/chimerax>)用于结构图的绘制

Figure 2 Classification of binding epitopes recognized by NTD-specific antibodies. Monomer 1~3: SARS-CoV-2 spike trimer. Representative Class 1 NTD-specific nAbs: 4A8^[38]; representative Class 2 NTD-specific nAbs: 5-7^[47]; representative Class 3 NTD-specific nAbs: N235^[49]; representative Class 4 NTD-specific nAbs: S2L20^[43]; representative Class 5 NTD-specific nAbs: C1717^[48]; representative NTD-targeting infection-enhancing antibodies: DH1052^[41]; representative NTD-targeting non-neutralizing/non-infection-enhancing antibodies: CV3-13^[51]. The structural data of different antibodies complexed with SARS-CoV NTD were derived from the Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>). The structure figures were prepared using PyMol (<http://www.pymol.org>) and ChimeraX (<http://www.cgl.ucsf.edu/chimerax>)

体是新冠病毒特异性抗体的重要组成部分, 对其进行全面、系统的研究可以帮助人们更深入地理解新冠病

毒感染的抗体应答特征, 为研发新型抗病毒策略提供重要理论基础.

参考文献

- 1 Mackay I M, Arden K E. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J*, 2015, 12: 222
- 2 Stadler K, Masignani V, Eickmann M, et al. SARS—beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol*, 2003, 1: 209–218
- 3 Zhou P, Yang X L, Wang X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, 579: 270–273

- 4 Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 2020, 579: 265–269
- 5 Han X, Ye Q. The variants of SARS-CoV-2 and the challenges of vaccines. *J Med Virol*, 2022, 94: 1366–1372
- 6 Meng H, Mao J, Ye Q. Booster vaccination strategy: necessity, immunization objectives, immunization strategy, and safety. *J Med Virol*, 2022, 94: 2369–2375
- 7 Li W, Moore M J, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2003, 426: 450–454
- 8 Kuhn J H, Li W, Choe H, et al. What's new in the renin-angiotensin system? *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61: 2738–2743
- 9 Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*, 2005, 11: 875–879
- 10 Dimitrov D S. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus. *Cell*, 2003, 115: 652–653
- 11 Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 2020, 581: 215–220
- 12 Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020, 367: 1444–1448
- 13 Shang J, Ye G, Shi K, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, 581: 221–224
- 14 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, 181: 271–280.e8
- 15 Zhang J, Xiao T, Cai Y, et al. Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Curr Opin Virol*, 2021, 50: 173–182
- 16 Gallagher T M, Buchmeier M J. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*, 2001, 279: 371–374
- 17 Simmons G, Zmora P, Gierer S, et al. Proteolytic activation of the SARS-coronavirus spike protein: cutting enzymes at the cutting edge of antiviral research. *Antiviral Res*, 2013, 100: 605–614
- 18 Walls A C, Park Y J, Tortorici M A, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020, 181: 281–292.e6
- 19 Walls A C, Park Y J, Tortorici M A, et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*, 2020, 183: 1735
- 20 Huang Y, Yang C, Xu X, et al. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41: 1141–1149
- 21 Barnes C O, West Jr. A P, Huey-Tubman K E, et al. Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2 spike reveal common epitopes and recurrent features of antibodies. *Cell*, 2020, 182: 828–842.e16
- 22 Chen Y, Zhao X, Zhou H, et al. Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23: 189–199
- 23 Qi H, Liu B, Wang X, et al. The humoral response and antibodies against SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*, 2022, 23: 1008–1020
- 24 Benton D J, Wrobel A G, Xu P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. *Nature*, 2020, 588: 327–330
- 25 Wrapp D, Wang N, Corbett K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367: 1260–1263
- 26 Ju B, Zhang Q, Ge J, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2020, 584: 115–119
- 27 Shi R, Shan C, Duan X, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, 584: 120–124
- 28 Liu L, Iketani S, Guo Y, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*, 2022, 602: 676–681
- 29 Hansen J, Baum A, Pascal K E, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*, 2020, 369: 1010–1014
- 30 Zost S J, Gilchuk P, Case J B, et al. Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, 584: 443–449
- 31 Pinto D, Park Y J, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, 2020, 583: 290–295
- 32 Dacon C, Tucker C, Peng L, et al. Broadly neutralizing antibodies target the coronavirus fusion peptide. *Science*, 2022, 377: 728–735
- 33 Low J S, Jerak J, Tortorici M A, et al. ACE2-binding exposes the SARS-CoV-2 fusion peptide to broadly neutralizing coronavirus antibodies. *Science*, 2022, 377: 735–742
- 34 Sun X, Yi C, Zhu Y, et al. Neutralization mechanism of a human antibody with pan-coronavirus reactivity including SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*, 2022, 7: 1063–1074
- 35 Shi W, Wang L, Zhou T, et al. Vaccine-elicited murine antibody WS6 neutralizes diverse beta-coronaviruses by recognizing a helical stem

- supersite of vulnerability. *Structure*, 2022, 30: 1233–1244.e7
- 36 Zhou P, Yuan M, Song G, et al. A human antibody reveals a conserved site on beta-coronavirus spike proteins and confers protection against SARS-CoV-2 infection. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabi9215
- 37 Lusiany T, Terada T, Kishikawa J, et al. Enhancement of SARS-CoV-2 infection via crosslinking of adjacent spike proteins by N-terminal domain-targeting antibodies. *Viruses*, 2023, 15: 2421
- 38 Chi X, Yan R, Zhang J, et al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the spike protein of SARS-CoV-2. *Science*, 2020, 369: 650–655
- 39 Zost S J, Gilchuk P, Chen R E, et al. Rapid isolation and profiling of a diverse panel of human monoclonal antibodies targeting the SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Med*, 2020, 26: 1422–1427
- 40 Connor R, Sakharikar M, Rappazzo G, et al. Characteristics and functions of infection-enhancing antibodies to the N-terminal domain of SARS-CoV-2. *Pathog Immun*, 2024, 9: 1–24
- 41 Li D, Edwards R J, Manne K, et al. *In vitro* and *in vivo* functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. *Cell*, 2021, 184: 4203–4219.e32
- 42 Liu L, Wang P, Nair M S, et al. Potent neutralizing antibodies against multiple epitopes on SARS-CoV-2 spike. *Nature*, 2020, 584: 450–456
- 43 McCallum M, De Marco A, Lempp F A, et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell*, 2021, 184: 2332–2347.e16
- 44 Zhang L, Cao L, Gao X S, et al. A proof of concept for neutralizing antibody-guided vaccine design against SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*, 2021, 8: nwab053
- 45 Voss W N, Hou Y J, Johnson N V, et al. Prevalent, protective, and convergent IgG recognition of SARS-CoV-2 non-RBD spike epitopes. *Science*, 2021, 372: 1108–1112
- 46 Noy-Porat T, Mechaly A, Levy Y, et al. Therapeutic antibodies, targeting the SARS-CoV-2 spike N-terminal domain, protect lethally infected K18-hACE2 mice. *iScience*, 2021, 24: 102479
- 47 Cerutti G, Guo Y, Wang P, et al. Neutralizing antibody 5-7 defines a distinct site of vulnerability in SARS-CoV-2 spike N-terminal domain. *Cell Rep*, 2021, 37: 109928
- 48 Wang Z, Muecksch F, Cho A, et al. Analysis of memory B cells identifies conserved neutralizing epitopes on the N-terminal domain of variant SARS-Cov-2 spike proteins. *Immunity*, 2022, 55: 998–1012.e8
- 49 Liu B, Liu H, Han P, et al. Enhanced potency of an IgM-like nanobody targeting conserved epitope in SARS-CoV-2 spike N-terminal domain. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9: 131
- 50 Rubio A A, Baharani V A, Dadonaite B, et al. Bispecific antibodies with broad neutralization potency against SARS-CoV-2 variants of concern. *bioRxiv*, 2024, 2024.05.05.592584
- 51 Beaudoin-Bussi eres G, Chen Y, Ullah I, et al. A Fc-enhanced NTD-binding non-neutralizing antibody delays virus spread and synergizes with a nAb to protect mice from lethal SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep*, 2022, 38: 110368
- 52 Suryadevara N, Shrihari S, Gilchuk P, et al. Neutralizing and protective human monoclonal antibodies recognizing the N-terminal domain of the SARS-CoV-2 spike protein. *Cell*, 2021, 184: 2316–2331.e15
- 53 Cerutti G, Guo Y, Zhou T, et al. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite. *Cell Host Microbe*, 2021, 29: 819–833.e7
- 54 Barnes C O, Jette C A, Abernathy M E, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*, 2020, 588: 682–687
- 55 Wang Q, Zhang Y, Wu L, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 2020, 181: 894–904.e9
- 56 Yuan M, Wu N C, Zhu X, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*, 2020, 368: 630–633
- 57 Chaudhari A, Kumar D, Joshi M, et al. E156G and Arg158, Phe-157/del mutation in NTD of spike protein in B.1.617.2 lineage of SARS-CoV-2 leads to immune evasion through antibody escape. *bioRxiv*, 2021, 2021.06.07.447321v2
- 58 Shen L, Triche T, Bard J D, et al. Spike Protein NTD mutation G142D in SARS-CoV-2 Delta VOC lineages is associated with frequent back mutations, increased viral loads, and immune evasion. *medRxiv*, 2021, 2021.09.12.21263475
- 59 Baum A, Fulton B O, Wloga E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual

- antibodies. [Science](#), 2020, 369: 1014–1018
- 60 Wang P, Nair M S, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. [Nature](#), 2021, 593: 130–135
- 61 Liu C, Zhou D, Nutalai R, et al. The antibody response to SARS-CoV-2 Beta underscores the antigenic distance to other variants. [Cell Host Microbe](#), 2022, 30: 53–68.e12
- 62 Rogers T F, Zhao F, Huang D, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. [Science](#), 2020, 369: 956–963
- 63 Seydoux E, Homad L J, MacCamy A J, et al. Analysis of a SARS-CoV-2-infected individual reveals development of potent neutralizing antibodies with limited somatic mutation. [Immunity](#), 2020, 53: 98–105.e5
- 64 Clausen T M, Sandoval D R, Spliid C B, et al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulfate and ACE2. [Cell](#), 2020, 183: 1043–1057.e15
- 65 Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro L D, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. [Science](#), 2020, 370: 856–860
- 66 Wielgat P, Rogowski K, Godlewska K, et al. Coronaviruses: is sialic acid a gate to the eye of cytokine storm? from the entry to the effects. [Cells](#), 2020, 9: 1963
- 67 Li Y, Wang T, Zhang J, et al. Exploring the Regulatory Function of the N-terminal domain of SARS-CoV-2 spike protein through molecular dynamics simulation. [Advd Theor Sims](#), 2021, 4: 2100152
- 68 Liu Y, Soh W T, Kishikawa J, et al. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. [Cell](#), 2021, 184: 3452–3466.e18
- 69 Lee W S, Wheatley A K, Kent S J, et al. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. [Nat Microbiol](#), 2020, 5: 1185–1191
- 70 Takada A, Kawaoka Y. Antibody-dependent enhancement of viral infection: molecular mechanisms and *in vivo* implications. [Rev Med Virol](#), 2003, 13: 387–398
- 71 Wang T T, Sewatanon J, Memoli M J, et al. IgG antibodies to dengue enhanced for FcγRIIIA binding determine disease severity. [Science](#), 2017, 355: 395–398

Progress and prospect of SARS-CoV-2 NTD-specific antibodies

GUI Qi^{1,2}, ZHANG Zheng^{1,2,3*} & JU Bin^{2,3*}

¹ Department of Infectious Diseases, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

² Institute for Hepatology, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112, China

³ The Second Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518112, China

* Corresponding authors, E-mail: zhangzheng1975@aliyun.com; jubin2013@163.com

The SARS-CoV-2 N-terminal domain (NTD)-specific antibody exhibits quite different characteristics *in vitro*, aimed at combating viral infections. It can act either as a neutralizer, inhibiting virus entry into target cells, or as a helper, facilitating virus entry. Therefore, it is crucial to make good use of NTD-specific antibodies against SARS-CoV-2 infection. This review summarized the biological characteristics and current progress of NTD-specific antibodies, and addressed the relationship between their different functions and diverse binding epitopes. With the continuous emergence of various SARS-CoV-2 variants, it is very necessary to deeply study the NTD-specific antibodies. These studies will be useful for understanding the characteristics of antibody responses to SARS-CoV-2 infection, and provide theoretical basis for the development of antiviral strategies.

SARS-CoV-2, NTD-specific antibody, binding epitope, neutralizing antibody, infection-enhancing antibody

doi: [10.1360/SSV-2024-0175](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0175)



鞠斌, 南方科技大学博士研究生导师, 国家自然科学基金优秀青年科学基金获得者。主要从事抗病毒中和抗体研究, 紧密围绕病毒感染与抗体中和的几个博弈阶段, 系统阐明抗体如何对抗病毒感染及其发挥作用的分子机制。以第一作者/通讯作者(含共同)发表SCI文章26篇, 包括*Nature*, *Nature Immunology*, *Immunity*, *Cell Research*, *Cell Reports*, *Science Advances*, *Nature Communications*等。以共同发明人授权专利10项, 获批中国首款具有自主知识产权的新冠病毒中和抗体联合药物安巴韦单抗注射液及罗米司韦单抗注射液。先后主持国家自然科学基金优秀青年科学基金、广东省自然科学基金杰出青年项目、深圳市优秀科技创新人才培养优秀项目等9项。获得中国免疫学会青年学者奖、深圳市青年科技奖、深圳市国家级领军人才、深圳市青年五四奖章、深圳市抗击新冠肺炎疫情先进个人、深圳市优秀共产党员、博士后创新人才支持计划等科技和人才奖励9项。现任中国性病艾滋病防治协会艾滋病病毒学专业委员会委员。