

· 疫苗、抗体与小分子药物研发 ·

抗新型冠状病毒中和抗体研究现状及展望

鞠斌^{1,2} 周兵^{1,2} 张政^{1,2*}

1. 深圳市第三人民医院肝病研究所,深圳 518112

2. 南方科技大学第二附属医院,深圳 518112

[摘要] 中和抗体是一种卓越的抗病毒“特效药”,在对抗新型冠状病毒肺炎疫情中被寄予厚望,然而新冠病毒变异株不断出现,完全或者部分逃逸了中和抗体,显著降低了中和抗体的抗病毒作用。本文综述了当前新冠中和抗体的研发现状,重点阐明了这些抗体的作用靶点、机制以及分类特征等;并在新冠病毒变异株全球大流行的背景下,探讨中和抗体面临的严峻挑战和未来可能的发展方向,旨在为研发更加广谱中和抗体对抗病毒突变提供重要思路。

[关键词] 新型冠状病毒;中和抗体;受体结合区域;ACE2受体;病毒突变;免疫逃逸;广谱中和抗体

由新型冠状病毒(简称“新冠病毒”)感染引起的2019冠状病毒病(Coronavirus Disease 2019, COVID-19, 也称“新冠肺炎”)全球暴发流行超过两年^[1],不仅严重危害人类生命健康,也给社会带来巨大负担。截至2022年7月,全球新冠肺炎累计确诊病例超过5.5亿,累计死亡人数超过630万。新冠病毒是一种包膜病毒,其基因序列与严重急性呼吸综合征冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV)相似,同属于 β -冠状病毒;国际病毒分类委员会将其命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)。新冠病毒感染靶细胞是通过其表面的刺突蛋白(Spike Protein, S蛋白)与细胞受体血管紧张素转化酶2(Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2)特异性结合而完成的^[2,3]。因此,阻断新冠病毒S蛋白与ACE2的结合是一个重要的抗病毒干预手段。

中和抗体能够有效阻止病毒进入易感细胞,并阻断新产生子代病毒的再次感染,在对抗各类病毒性感染疾病时发挥重要作用。新冠病毒被鉴定后,全球科研人员立即启动了抗新冠病毒中和抗体的研发工作。由于靶向S蛋白的抗体可能会直接阻断或有效干扰病毒与受体的结合,因此大多数研究均靶



张政 深圳市第三人民医院研究所所长,研究员,博士生导师。国家杰出青年科学基金获得者、全国创新争先奖章获得者,入选国家百千万人才工程,国家有突出贡献中青年专家,国家传染病重大专项和重点研发计划课题负责人。中国研究型医院学会肝病学会分会和结核病学分会副主任委员,爱思唯尔2020、2021年中国高被引学者(生物学)。主要研究方向为病原感染免疫致病机制和免疫治疗策略。获国家科技进步奖二等奖、广东省科技进步奖特等奖、中华医学科技奖等。以通讯作者(含共同通讯)在*Nature*、*Cell*和*Nature Medicine*等杂志发表SCI论文100多篇,H指数55。



鞠斌 深圳市第三人民医院特聘研究员,深圳市国家级领军人才,广东省自然科学基金杰出青年基金获得者、深圳市优秀青年基金获得者,曾获中国免疫学会青年学者奖、广东省医学科学技术奖、深圳市青年科技奖、深圳市科技进步奖和深圳青年五四奖章等荣誉。主要从事抗病毒中和抗体研究,获得多个自主知识产权的抗病毒治疗性抗体候选药物。主持国家自然科学基金等课题7项,以第一作者和通讯作者(含共同通讯)在*Nature*等杂志发表18篇SCI论文,共同发明人申请11项抗体相关专利。

向S蛋白来寻找高效中和抗体。S蛋白包含N端的S1和C端的S2两个亚单位,前者特异性识别和结

收稿日期:2022-06-13;修回日期:2022-07-27

* 通信作者,Email:zhangzheng1975@aliyun.com

本文受到国家自然科学基金项目(82025022,92169204,82002140,82171752,82101861)的资助。

合宿主细胞的受体,后者负责介导膜融合过程^[2, 4]。S1 蛋白可以分为 N 端结构域(N-terminal Domain, NTD)和 C 端的受体结合区域(Receptor Binding Domain, RBD);其中 RBD 主要行使与受体结合功能,因此,靶向该区域最有可能发现理想的候选中和抗体^[5, 6]。病毒的 NTD 也可诱导出高活性中和抗体,但由于其自身高度糖基化等特性,中和抗体表位多集中在有限的相似区域,导致该类抗体抵抗新冠病毒突变逃逸的能力较差^[7-9]。S2 蛋白同样可诱导出中和抗体,并且显示出较好的广谱抗病毒能力,但是由于该类抗体中和病毒的机制并不是直接阻断或干扰病毒与细胞受体的结合,所以中和活性普遍较弱^[10, 11]。相比之下,兼具中和活性与广谱性的 RBD 抗体更适合于当前新冠候选抗体药物的研发。

本文将聚焦新冠病毒 RBD 中和抗体,详细综述了该类抗体的发现、中和机制和识别位点等,并提出新冠肺炎中和抗体药物研发面临的挑战和未来发展方向;结合我们团队过去两年部分新冠病毒中和抗体研究成果,以期为研发广谱抗新冠病毒单克隆中和抗体药物提供重要思路。

1 新冠中和抗体的发现和机制探索

在新冠肺炎流行早期,多数研究是从康复者体内直接分离全人源的单克隆中和抗体,或者通过免疫动物来快速获得候选抗体^[5, 12, 13]。我们团队在国际上率先从新冠康复者外周血 B 细胞中快速分离到 206 株识别新冠病毒 RBD 蛋白的单克隆抗体及其编码基因,并联合清华大学张林琦教授和王新泉教授课题组最早为全球科研人员提供了大规模的新冠抗体应答特征^[14],鉴定了高效的中和抗体并解析其抗病毒分子机制^[5]。随后,国内外其他团队开始陆续报道大量的 RBD 抗体及其序列^[15-17]。目前,全球已经公开报道了超过 5 000 株新冠病毒 RBD 抗体^[18]。高通量病毒中和实验发现 RBD 抗体中和活性强弱不等,其原因尚不明确,但主要是与细胞受体 ACE2 的竞争程度不同有关。我们与合作团队共同解析了 3 株中和抗体的晶体结构,阐明了抗体通过不同角度识别病毒 RBD 蛋白的中和机制^[19];随后又进一步解析了 10 株中和抗体的识别表位,大大丰富了对 RBD 抗体中和机制的理解^[20]。此外,部分抗体还能够诱导病毒 S1 蛋白脱落或双价结合病毒蛋白而发挥抗病毒作用,以协同提高抗体竞争结合 ACE2 的中和活性。

2 新冠中和抗体的识别位点和特征分类

近年来,结构生物学的快速发展和广泛应用极大地推进了新冠中和抗体的研究。新冠病毒 RBD 蛋白具有“up”(向上)和“down”(向下)两种不同状态。只有在 RBD 处于“up”构象时,ACE2 受体结合位点(Receptor Binding Site, RBS)才暴露出来^[4],从而介导病毒侵染细胞,并能被免疫系统有效识别并诱导出特异性抗体。RBS 在病毒 RBD 蛋白上占据了较大区域,可以被很多抗体识别。由于 RBS 发挥着与 ACE2 受体识别和结合的关键作用,大量中和抗体都以不同角度接近病毒 RBD 蛋白,直接靶向该位点或者附近区域。由于 RBS 抗体可与 ACE2 受体竞争,故中和活性较强。随着越来越多的抗体结构得到解析,很多学者提出依据不同识别表位可进行抗体分类。Burton 课题组和 Wilson 课题组将该区域抗体细分成 4 类,即 RBS-A、B、C、D^[16, 21]。在 RBD 蛋白的非 RBS 区域也含有 3 类中和抗体识别位点,分别是 S309-site、CR3022-site 和 S2H97-site,它们分布于 RBD 蛋白的侧面,与 ACE2 受体存在较少的竞争^[13, 22-24]。Bjorkman 课题组则简化了 RBD 抗体分类^[25],如图 1 所示,以 ACE2 位于 RBD 蛋白左上为参照,他们将最大程度竞争 ACE2 受体的 RBS-A 抗体和部分 RBS-B 抗体统一归为 Class 1 抗体(如 CB6),位于 RBD 蛋白“左上”位置;将 RBS-C 抗体和部分 RBS-B 抗体统一归为 Class 2 抗体(如 BD-368-2),位于 RBD 的“右上”;以 REGN10987 为代表的 RBS-D 抗体与靶向 S309-site 的抗体统一归为 Class 3 抗体,位于 RBD 的“右下”;以 CR3022-site 区域为识别位点的抗体命名为 Class 4 抗体(如 H014),位于 RBD 的“左下”;以 S2H97 为代表的 Class 5 抗体则识别一个新的独立表位,位于 RBD 的“背后”^[24]。上述基于 RBD 不同识别位点的抗体分类方法,对于理解抗体中和活性和作用机制具有重要的意义。

3 新冠病毒的逃逸突变及中和抗体面临的挑战

新冠病毒是一种 RNA 病毒,在复制过程中会不断发生突变。最先流行并受到广泛关注的 S 蛋白突变是 D614G,该位点不直接与 RBD 抗体接触,因此未对抗体的中和活性产生影响。但是在体外抗体选择压力下,新冠病毒会发生逃逸突变^[26]。我们与清华大学张林琦教授和王新泉教授课题组共同阐明了新冠病毒“3-53/3-66 公共抗体”的共性和特性,并

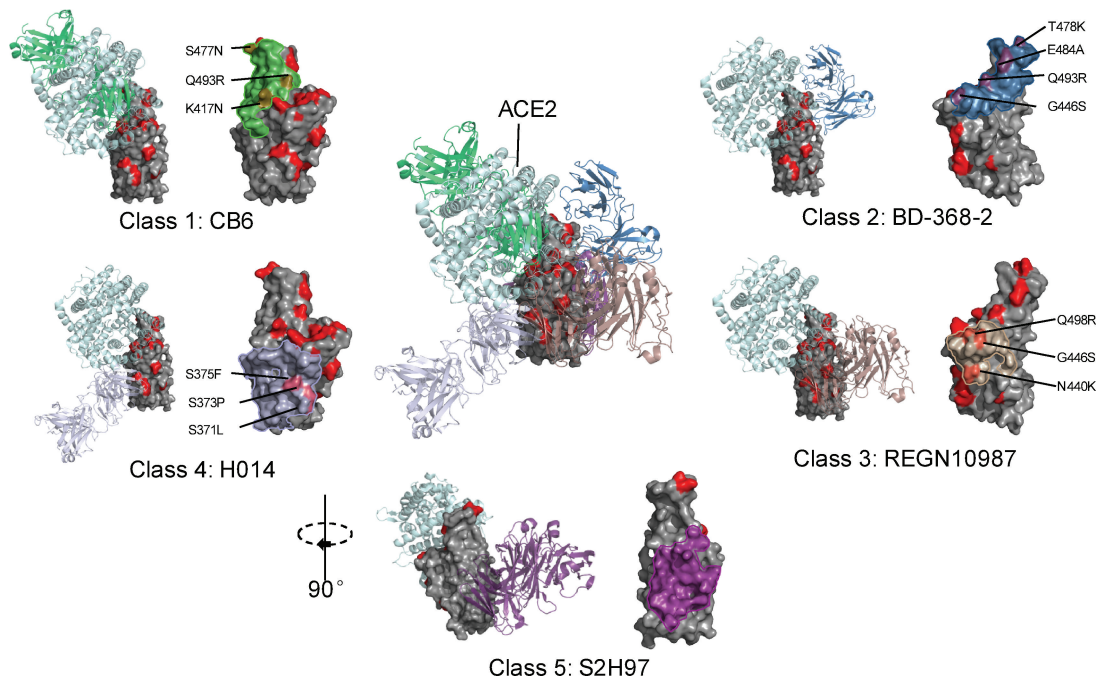


图1 新冠病毒 RBD 抗体分类及 Omicron 关键突变位点展示^①

前瞻性地探索了在该类抗体选择压力下病毒突变逃逸的方向,预警了新冠病毒 RBD 蛋白 K417 位点突变可显著逃逸该类抗体中和活性^[27]。自 2021 年初,世界各地就陆续报道了各种新冠病毒变异株,并迅速取代了原始病毒株,造成不同程度的局部或者世界范围内大流行,根据其传播能力和免疫逃逸等情况可分为需关注的变异株 (Variant of Concern, VOC)、需留意的变异株 (Variant of Interest, VOI) 和监测中的变异株 (Variant under Monitoring, VUM)^[28]。我们团队持续探索了新冠病毒变异株逃逸中和抗体的能力和分子机制。Alpha 株 (B. 1. 1. 7) 在 RBD 区域仅携带 N501Y 单点突变,对大部分抗体的中和活性影响较小^[29];但额外携带 K417 和 E484 突变的 Beta 株 (B. 1. 351) 或 Gamma 株 (P. 1) 却能够显著逃逸 Class 1 和 Class 2 中和抗体^[21, 30, 31]。Delta 株 (B. 1. 617. 2) 和 Kappa 株 (B. 1. 617. 1) 的出现进一步增加了病毒突变的逃逸能力,其携带的 L452R 突变可引起部分 Class 3 中和抗体失活^[32]。同样逃逸 Class 3 中和抗体的还有 Lambda 变异株 (C. 37), 其中值得注意的是, F490S 等新突变还在持续出现^[28]。大部分变异株只引起散发或者局部区域流行,而 Delta 株却凭借其较高的传播能力,引起全球范围内的大流行^[33, 34]。但

2021 年底突然暴发流行的 Omicron 变异株 (B. 1. 1. 529), 以其高传播性迅速取代 Delta 变异株而成为全球各地的主要流行株。分析发现, Omicron 变异株 RBD 区域携带突变位点多达 15 个, 能够显著逃逸抗体的中和作用; 其中 K417、E484、G446 和 S371 突变位点分别介导了 Class 1-4 类抗体的逃逸 (图 1)。特别是 Class 4 类抗体首次被变异株逃逸, 使得新冠肺炎康复者和疫苗接种者血浆中和能力显著下降^[31, 35, 36]。因此, 中和抗体研发将面临不断出现的新冠病毒 RBD 蛋白突变位点的挑战。

4 广谱中和抗体的希望和未来发展方向

尽管新冠病毒变异株已经逃逸了大多数已有的中和抗体; 但无论是病毒自然感染康复者, 还是新冠疫苗接种者, 部分样本中和活性并未完全消失, 甚至能够有效中和 Omicron 变异株, 说明原始病毒感染和基于原始病毒序列设计的疫苗可以诱导出广谱中和抗体, 而且这类抗体可以通过疫苗加强免疫而富集起来^[35-40]。我们团队从 1 名新冠肺炎早期流行时的康复者外周血分离到一株 Class 4 类抗体 STS165, 能够中和包括 Delta 和 Omicron 在内的 10 种以上新冠病毒变异株^[41]; 并从灭活疫苗接种者中

^① 数据来源于蛋白质结构数据库 PDB (Protein Data Bank), CB6 (PDB: 7C01)、ACE2 (PDB: 7DMU)、BD-368-2 (PDB: 7CHH)、H014 (PDB: 7CAD)、REGN10987 (PDB: 6XDG) 和 S2H97 (PDB: 7M7W)。

分离到一株 Class 1/4 类抗体 VacW-209, 同样能够高效中和 Omicron 等变异株^[31, 32]。并且, STS165 和 VacW-209 这两株抗体还能够交叉中和 SARS 病毒, 展现了抗冠状病毒的广谱中和能力。

当前, 新冠病毒依旧在持续变异, 在全世界广泛流行的 Omicron 变异株已经衍生出多种亚类, 例如 BA. 1、BA. 1. 1、BA. 2、BA. 2. 12. 1、BA. 3、BA. 4 和 BA. 5 等, 大幅度逃逸了当前报道的抗体^[42, 43]。随着新冠病毒 RBD 区域突变位点的逐渐增加, 保守表位越来越少, 目前仅剩 Class 5 抗体识别区域尚未发生关键的逃逸突变; 该类抗体可以被新冠病毒自然感染诱导出来, 可以从抗原免疫的小鼠中分离得到, 目前公开报道的该表位抗体较少, 如 S2H97、7D6 和 6D6 等^[24, 36, 44]; 该类抗体中和活性较弱, 将来是否会被逃逸尚未知, 因此开发新一代单克隆广谱中和抗体作为候选抗体药物迫在眉睫。根据 RBD 中和抗体的作用机制来看, 直接阻断病毒与 ACE2 受体结合的 Class 1 抗体往往具有较高的中和活性。由于该区域被病毒高频逃逸, Class 1 类抗体极易因为 K417 等突变失活, 无法有效对抗病毒变异株^[31, 35, 36]。然而 Veesler 课题组的一项研究又给高效广谱中和抗体的研发带来了希望。他们分离到一株单克隆广谱中和抗体-S2K146, 不同于其他已发表的 Class 1 抗体, S2K146 抗体可以高效中和多种新冠病毒变异株及 SARS 病毒, 展现出超高的广谱性; 结构解析发现该抗体是通过模仿 ACE2 受体识别并结合病毒 RBD 蛋白^[45]。由于 ACE2 区域的突变可能导致病毒与受体的结合活性变弱、甚至无法识别受体而难以生存, 因此, 靶向 ACE2 受体结合区域可能是超广谱中和抗体的理想靶点。有理由相信, 未来更多超广谱中和抗体的发现及其结构生物学解析将为中和抗体药物和广谱疫苗设计提供更多的候选靶标。

此外, 在积极开发更广谱中和抗体的同时, 探索更优的给药途径和新型的抗体类型将进一步促进新冠抗体药物的发展和应用。新冠病毒经呼吸道途径传播, 其感染主要集中在肺部, 提高抗体药物递送至呼吸道和肺部的效率对于阻止病毒感染至关重要, 将有助于提高抗体的保护效率, 目前在动物模型中已经证明, 新冠抗体药物通过雾化吸入和滴鼻途径可获得良好的预防和治疗新冠肺炎的效果^[46, 47]。从抗体药物的表达形式来看, 传统的抗体药物为蛋白类产品, 生产周期较长, 生产成本较高, 阻碍和限

制了其快速发展和应用。新型的 mRNA 类新冠抗体药物在研发速度和成本等方面显著优于传统的蛋白类抗体, 并且能够提供更长效的抗体保护^[48]。当前流行的新冠 Omicron 变异株传播迅速, 依然在持续发生突变, 抗体药物可能面临着更新换代的问题, mRNA 类抗体将凭借其自身优势在应对新冠病毒持续变异方面发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020, 579(7798): 270—273.
- [2] Lan J, Ge JW, Yu JF, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 2020, 581(7807): 215—220.
- [3] Yan RH, Zhang YY, Li YN, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020, 367(6485): 1444—1448.
- [4] Wrapp D, Wang NS, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 2020, 367(6483): 1260—1263.
- [5] Ju B, Zhang Q, Ge JW, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2020, 584(7819): 115—119.
- [6] Shi R, Shan C, Duan XM, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature*, 2020, 584(7819): 120—124.
- [7] Cerutti G, Guo YC, Zhou TQ, et al. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite. *Cell Host & Microbe*, 2021, 29(5): 819—833. e7.
- [8] McCallum M, de Marco A, Lempp FA, et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell*, 2021, 184(9): 2332—2347. e16.
- [9] Graham C, Seow J, Huettner I, et al. Neutralization potency of monoclonal antibodies recognizing dominant and subdominant epitopes on SARS-CoV-2 Spike is impacted by the B. 1. 1. 7 variant. *Immunity*, 2021, 54(6): 1276—1289. e6.
- [10] Pinto D, Sauer MM, Czudnochowski N, et al. Broad Betacoronavirus neutralization by a stem helix-specific human antibody. *Science*, 2021, 373(6559): 1109—1116.
- [11] Zhou PP, 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. *Science Translational Medicine*, 2022, 14(637): eab9215.

- [12] Hansen J, Baum A, Pascal KE, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science*, 2020, 369(6506): 1010–1014.
- [13] Lv Z, Deng YQ, Ye Q, et al. Structural basis for neutralization of SARS-CoV-2 and SARS-CoV by a potent therapeutic antibody. *Science*, 2020, 369 (6510): 1505–1509.
- [14] Ju B, Zhang Q, Ge JW, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature*, 2020, 584: 115–119.
- [15] Cao YL, Su B, Guo XH, et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell*, 2020, 182(1): 73–84. e16.
- [16] Rogers TF, Zhao FZ, Huang DL, et al. Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science*, 2020, 369: 956–963.
- [17] Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature*, 2020, 584(7821): 437–442.
- [18] Wang YQ, Yuan M, Lv HB, et al. A large-scale systematic survey reveals recurring molecular features of public antibody responses to SARS-CoV-2. *Immunity*, 2022, 55 (6): 1105–1117. e4.
- [19] Ge JW, Wang RK, Ju B, et al. Antibody neutralization of SARS-CoV-2 through ACE2 receptor mimicry. *Nature Communications*, 2021, 12: 250.
- [20] Yan RH, Wang RK, Ju B, et al. Structural basis for bivalent binding and inhibition of SARS-CoV-2 infection by human potent neutralizing antibodies. *Cell Research*, 2021, 31(5): 517–525.
- [21] Yuan M, Huang DL, Lee CCD, et al. Structural and functional ramifications of antigenic drift in recent SARS-CoV-2 variants. *Science*, 2021, 373(6556): 818–823.
- [22] Pinto D, Park YJ, Beltramello M, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, 2020, 583(7815): 290–295.
- [23] Yuan M, Wu NC, Zhu XY, et al. A highly conserved cryptic epitope in the receptor binding domains of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Science*, 2020, 368 (6491): 630–633.
- [24] Starr TN, Czudnochowski N, Liu ZM, et al. SARS-CoV-2 RBD antibodies that maximize breadth and resistance to escape. *Nature*, 2021, 597(7874): 97–102.
- [25] Barnes CO, Jette CA, Abernathy ME, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody structures inform therapeutic strategies. *Nature*, 2020, 588(7839): 682–687.
- [26] Baum A, Fulton BO, Wloga E, et al. Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science*, 2020, 369(6506): 1014–1018.
- [27] Zhang Q, Ju B, Ge JW, et al. Potent and protective IGHV₃-53/3-66 public antibodies and their shared escape mutant on the spike of SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 2021, 12: 4210.
- [28] Guo H, Fan Q, Song S, et al. Increased resistance of SARS-CoV-2 Lambda variant to antibody neutralization. *Journal of Clinical Virology*, 2022, 150/151: 105162.
- [29] Cheng L, Song S, Zhou B, et al. Impact of the N501Y substitution of SARS-CoV-2 Spike on neutralizing monoclonal antibodies targeting diverse epitopes. *Virology Journal*, 2021, 18(1): 87.
- [30] Wang RK, Zhang Q, Ge JW, et al. Analysis of SARS-CoV-2 variant mutations reveals neutralization escape mechanisms and the ability to use ACE2 receptors from additional species. *Immunity*, 2021, 54(7): 1611–1621. e5.
- [31] Ju B, Zheng QB, Guo HM, et al. Immune escape by SARS-CoV-2 Omicron variant and structural basis of its effective neutralization by a broad neutralizing human antibody VacW-209. *Cell Research*, 2022, 32(5): 491–494.
- [32] Cheng L, Song S, Fan Q, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 Kappa and Delta variants by inactivated vaccine-elicited serum and monoclonal antibodies. *Cell Discovery*, 2021, 7: 112.
- [33] Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*, 2021, 596(7871): 276–280.
- [34] Liu C, Ginn HM, Dejnirattisai W, et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B. 1. 617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*, 2021, 184 (16): 4220–4236. e13.
- [35] Liu LH, Iketani S, Guo YC, et al. Striking antibody evasion manifested by the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Nature*, 2022, 602(7898): 676–681.
- [36] Cameroni E, Bowen JE, Rosen LE, et al. Broadly neutralizing antibodies overcome SARS-CoV-2 Omicron antigenic shift. *Nature*, 2022, 602(7898): 664–670.
- [37] Wang K, Jia ZJ, Bao L, et al. Memory B cell repertoire from triple vaccinees against diverse SARS-CoV-2 variants. *Nature*, 2022, 603(7903): 919–925.

- [38] Muecksch F, Wang ZJ, Cho A, et al. Increased memory B cell potency and breadth after a SARS-CoV-2 mRNA boost. *Nature*, 2022, 607(7917): 128–134.
- [39] Zhang Z, Ju B, Zhou XR, et al. The SARS-CoV-2 inactivated vaccine enhances the broad neutralization against variants in individuals recovered from COVID-19 up to one year. *Emerging Microbes & Infections*, 2022, 11(1): 753–756.
- [40] Ju B, Zhou B, Song S, et al. Potent antibody immunity to SARS-CoV-2 variants elicited by a third dose of inactivated vaccine. *Clinical and Translational Medicine*, 2022, 12(2): e732.
- [41] Li YN, Fan Q, Zhou B, et al. Structural and functional analysis of an inter-Spike bivalent neutralizing antibody against SARS-CoV-2 variants. *iScience*, 2022, 25(6): 104431.
- [42] Ai JW, Wang X, He XY, et al. Antibody evasion of SARS-CoV-2 Omicron BA. 1, BA. 1. 1, BA. 2, and BA. 3 sub-lineages. *Cell Host & Microbe*, 2022, 30(8): 1077–1083. e4.
- [43] Wang Q, Guo YC, Iketani S, et al. SARS-CoV-2 Omicron BA. 2. 12. 1, BA. 4, and BA. 5 subvariants evolved to extend antibody evasion. *bioRxiv*, 2022, doi:10.1101/2022.05.26.493517.
- [44] Li TT, Xue WH, Zheng QB, et al. Cross-neutralizing antibodies bind a SARS-CoV-2 cryptic site and resist circulating variants. *Nature Communications*, 2021, 12: 5652.
- [45] Park YJ, de Marco A, Starr TN, et al. Antibody-mediated broad sarbecovirus neutralization through ACE2 molecular mimicry. *Science*, 2022, 375(6579): 449–454.
- [46] Lu J, Yin QL, Pei RJ, et al. Nasal delivery of broadly neutralizing antibodies protects mice from lethal challenge with SARS-CoV-2 delta and Omicron variants. *Virologica Sinica*, 2022, 37(2): 238–247.
- [47] Li C, Zhan WQ, Yang ZL, et al. Broad neutralization of SARS-CoV-2 variants by an inhalable bispecific single-domain antibody. *Cell*, 2022, 185(8): 1389–1401. e18.
- [48] Deng YQ, Zhang NN, Zhang YF, et al. Lipid nanoparticle-encapsulated mRNA antibody provides long-term protection against SARS-CoV-2 in mice and hamsters. *Cell Research*, 2022, 32(4): 375–382.

Current Status and Prospect of Anti-SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies

Bin Ju^{1, 2} Bing Zhou^{1, 2} Zheng Zhang^{1, 2*}

1. *Institute for Hepatology, Shenzhen Third People's Hospital, Shenzhen 518112*

2. *The Second Affiliated Hospital, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518112*

Abstract Neutralizing antibody (nAb) is a kind of excellent drug to fight against the virus infection, which is considered as a good candidate for preventing and controlling the COVID-19. However, with the emerging of various variants, SARS-CoV-2 totally or partially escapes the neutralization of nAbs, largely reducing their antiviral effects. In this review, we summarize the current status of anti-SARS-CoV-2 nAbs, focusing on their binding epitopes, neutralizing mechanisms, and classification features. Meanwhile, we discuss the stark challenge faced by nAbs under the global pandemic of SARS-CoV-2 variants and the possible developments of nAbs in future, with the aim of providing some important options to design the next-generation broader nAbs against the SARS-CoV-2 mutation and evolution.

Keywords SARS-CoV-2; neutralizing antibody; receptor binding domain; ACE2 receptor; virus mutation; immune evasion; broadly neutralizing antibody

(责任编辑 刘敏 姜钧译)

* Corresponding Author, Email: zhangzheng1975@aliyun.com