

李哲,王卫. HIV广谱中和抗体研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(10): 107-113.

Li Z, Wang W. Research progress of HIV broadly neutralizing antibodies [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(10): 107-113.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2021.10.016

## HIV 广谱中和抗体研究进展

李哲,王卫\*

(北京协和医学院比较医学中心,中国医学科学院医学实验动物研究所,新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室,卫健委人类疾病比较医学重点实验室,北京 100021)

**【摘要】** HIV病毒在全球广泛流行,导致严重传染性疾病——艾滋病(AIDS),对人类生命健康及社会发展造成严重影响。高效抗逆转录病毒疗法(HAART)虽可抑制HIV病毒复制,但无法清除体内病毒。预防性疫苗是对抗HIV的重要工具,但由于该病毒具有遗传多样性和强变异性,此类疫苗必需能诱导出有效中和多种HIV病毒株的广谱中和抗体(bNAbs)。针对HIV-1 bNAbs诱导和产生的研究面临许多挑战,需要加强相关方向的科技攻关力度。本文综述了HIV-1 bNAbs生物特征、产生机制、诱导策略等方面的最新进展,希望为后续研究提供基础信息和可能方向。

**【关键词】** HIV-1;广谱中和抗体;生物特征;产生机制;诱导策略

**【中图分类号】** R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2021) 10-0107-07

### Research progress of HIV broadly neutralizing antibodies

LI Zhe, WANG Wei\*

(Comparative Medicine Center, Peking Union Medical College (PUMC). Institute of Medical Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS). Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious. NHC Key Laboratory of Human Disease Comparative Medicine, Beijing 100021, China)

**【Abstract】** The HIV virus is widespread worldwide, leading to the serious and infectious acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), and serious impacts on human life, health and social development. Although highly active antiretroviral therapy can inhibit HIV virus replication, it is not able to eliminate virus from the body. Preventive vaccines are an important tool against HIV, but because the virus has genetic diversity and strong variability, such vaccines must be able to induce broadly neutralizing antibodies (bNAbs) that broadly and effectively neutralize HIV strains. Research targeting the induction and generation of bNAbs for the prevention of HIV has many challenges, and it is necessary to further strengthen the scientific and technological efforts in related research directions. This review summarizes the latest progress in HIV bNAbs, including biological characteristics, production mechanisms, induction strategies and other aspects, with the goal to provide basic information and possible directions for subsequent research.

**【Keywords】** HIV-1; Broadly neutralizing antibodies; Biological characteristics; Production mechanism; Induction strategy

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染导致细胞免疫功能缺陷,继发严重

感染或肿瘤并致命,被称之为艾滋病(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)。根据2020年联

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(81873963);国家科技重大专项课题(2017ZX10304402-001-022)。

**【作者简介】** 李哲(1996—),女,硕士研究生,研究方向:比较医学专业。E-mail: lizhelzx@163.com

**【通信作者】** 王卫(1981—),副研究员,硕士生导师,研究方向:病原生物学。E-mail: wangw@cnilas.org

联合国艾滋病规划署公布数据,截止 2019 年底,全球 HIV 感染者 3800 万人,新感染 HIV 170 万人,因 AIDS 死亡 69 万人<sup>[1]</sup>。在过去一段时间,科研人员从 HIV“精英控制者”体内分离出能中和多种遗传差异 HIV 病毒株的广谱中和抗体(broadly neutralizing antibodies, bNAbs)。基于动物实验和临床研究数据,bNAbs 不仅可阻断 HIV 病毒复制,还有助于清除感染细胞及增强机体免疫反应,成为 HIV 疫苗研究一个关键而重要的方向。

## 1 bNAbs 的分离及鉴定

### 1.1 bNAbs 的分离

根据中和活性和分离时间,可将 bNAbs 大致分为两代。第一代 bNAbs 在 20 世纪 90 年代分离,具有有限的中和能力;自 2009 年以来,科研人员分离出中和活性更高的广谱中和抗体,被称为第二代广谱中和抗体。

#### 1.1.1 第一代广谱中和抗体

1994 年, Burton 等<sup>[2]</sup>使用噬菌体展示技术,从 HIV-1 B 亚型患者体内分离识别 gp120 CD4bs 的广谱中和抗体 b12。1994 年, Buchacher 等<sup>[3]</sup>将 HIV 感染者 PBMC 与杂交瘤细胞 CB-F7 电融合后获得识别 gp120 聚糖(2G12)、gp41 MPER(2F5、4E10)<sup>[4-5]</sup>的 bNAbs。尽管第一代 bNAbs 在动物模型上取得不错的结果,但临床试验显示这些 bNAbs 并不能有效抑制人体内的 HIV-1 病毒<sup>[6]</sup>。

#### 1.1.2 第二代广谱中和抗体

利用特异性单个 B 细胞分选技术、B 细胞受体测序技术、及高通量中和抗体检测等新技术,新一代高效广谱 bNAbs 陆续被分离,且有更显著的中和宽度<sup>[7]</sup>。科研人员利用 B 细胞分选、高通量筛选以及微量中和实验从 A 亚型 HIV 病毒感染者 PBMC 中获得针对 V1/V2 区且中和广度不同的两个抗体 PG9 和 PG16<sup>[8]</sup>。其他 bNAbs 如 CH01-CH04<sup>[9]</sup>、PGT141-PGT145<sup>[10]</sup>、CAP256-VRC26.01-12<sup>[11]</sup>也用类似的方法获得。后来 Sok 等<sup>[12]</sup>使用重组 HIV 包膜三聚体 BG505 SOSIP.664 gp140 作为钓饵蛋白分离慢性感染者 PBMC,发现新的广谱中和抗体 PGDM1400-1412。

### 1.2 bNAbs 的中和作用

bNAbs 直接与 Env 三聚体结合,阻断 Env-CD4 受体结合或病毒与宿主细胞融合。根据抗原-抗体复合物的序列定位和结构分析,已确定 bNAbs 7 个

中和位点:(1)针对包膜蛋白 Env 三聚体的第一及第二可变区(V1/V2 variable domain)(如抗体 PG9, PGT145);(2)针对第三可变区(V3 variable domain)(如抗体 PGT121, 10-1074);(3)针对 CD4bs(如抗体 VRC01, N6, 3BNC117);(4)针对 gp120/gp41 的交界区域(如抗体 35022, 8ANC195);(5)针对融合肽(如抗体 VRC34.01, ACS202);(6)针对 gp120 的“沉默”面(如抗体 VRC-PG05, SF12);(7)针对 gp41 上近膜侧外部区(MPER)(如抗体 10E8)。

#### 1.2.1 针对 V1/V2 的 bNAbs

Env 蛋白 V1/V2 区被聚糖和可变环所掩盖<sup>[13]</sup>,结构分析显示针对 V1/V2 区的特异性抗体,如 PG9、PG16、CH01-04、PGT141-145、PGDM1400-1412,和 CAP256-VRC26.01-33,利用 CDRH3(complementarity-determining region 3 loops of heavy chain, CDRH3)穿透聚糖屏障,与 V1/V2、N156/N160 聚糖形成的四元表位相互作用<sup>[8-12]</sup>。对类似于 PGT141-145 的重轻链序列进行富集,克隆获得 13 个 PGT145 抗体变异体,命名为 PGDM1400-1412,其中 PGDM1400 中和宽度为 83%, $IC_{50}$ 为 0.003  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[12]</sup>。

#### 1.2.2 针对 V3 的 bNAbs

针对 V3 区的 bNAbs,如 PGT121、PGT128 抗体,通过不同角度突出环与 V3 区聚糖作用<sup>[10,14]</sup>。10-1074 对 B 亚型病毒的中和宽度为 67%, $IC_{50}$ 为 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[14]</sup>。

#### 1.2.3 针对 CD4bs 的 bNAbs

细胞表面 CD4 受体是 Env gp120 的主要结合靶点,gp120 上与 CD4 结合的区域被称为 CD4 结合部位(CD4-binding site, CD4bs)。在 HIV-1 感染中,CD4bs 在序列和结构上表现出良好的异质性,已诱导出数量最多的 bNAbs<sup>[15]</sup>。CD4bs 抗体包括 VRC01、VRC07、N6、3BNC117、N49P 可中和 90% 以上的 HIV-1 毒株<sup>[16-19]</sup>。但很多毒株已对这类抗体产生抗性,必须克服这种耐药性才能获得最佳的临床效果<sup>[20]</sup>。

#### 1.2.4 针对 MPER 的 bNAbs

2012 年, Huang 等<sup>[21]</sup>分离出 MPER 特异性抗体 10E8,识别 MPER 区 C 端螺旋结构,中和宽度为 98%, $IC_{50}$ 值为 0.352  $\text{mg}/\text{mL}$ 。有研究证明针对 MPER 的免疫原刺激幼稚 B 细胞可产生 4E10、10E8 样抗体<sup>[22]</sup>。因此,该抗体及相关的疫苗接种策略一直是研究热点。

### 1.2.5 针对 gp120/gp41 交界区的 bNAbs

针对 gp120/gp41 交界区的 35022 是 Huang 等<sup>[23]</sup>人于 2014 年分离得到,中和宽度为 62%, $IC_{50}$  值为 0.033 mg/mL,是迄今为止针对 gp120/gp41 交界区最有效力的 bNAbs。

### 1.2.6 针对融合肽的 bNAbs

gp41 亚基 N 端有 15~20 个疏水残基,称为融合肽,是 bNAbs 特异性识别的表位,融合肽序列具有高度保守性和特异性<sup>[24]</sup>。VRC34.01、PGT151、ACS202 可以从不同的角度结合融合肽,并在融合肽多种构象中发挥作用。ACS202 的 CDRH3 与融合肽形成的“ $\beta$  链”相互作用,并识别 gp120 N88 位保守的 N-连接聚糖,中和宽度为 45%<sup>[25]</sup>。

### 1.2.7 针对 gp120 的“沉默”面的 bNAbs

“沉默面”不受聚糖改变的影响,可保持对抗体识别和中和的敏感性。VRC-PG05 是迄今为止唯一从患者体内分离的与 gp120 结合的抗体,中和宽度 27%, $IC_{50}$  值为 0.8  $\mu$ g/mL。此外由 VRC-PG05 与 gp120 复合物结合片段的共晶体结构可看出,沉默面中心表位主要由 N262、N295 和 N448 位聚糖组成<sup>[26]</sup>。

## 1.3 bNAbs 的分子特点

bNAbs 具有许多共同的分子特征,首先,bNAbs 要获得中和广度,需要发生多次体细胞高频突变 (somatic hypermutation, SHM);其次,bNAbs 通常有较长的 CDR3Hs<sup>[10,27]</sup>,拥有更长的 CDR3Hs 通常被认为与穿透 Env 蛋白糖链屏障的能力有关<sup>[28-29]</sup>;最后,HIV bNAbs 通常具有多反应性/自身反应性,多反应性抗体一个结合位点能够与 HIV-gp140 高亲和力结合,此外还存在其他结合位点与病毒表面其他配体低亲和力结合。能够结合不同种类的抗原,即为多反应性。多反应性抗体通过异源配体结合或杂合作用增加其对病毒的整体表观亲和力<sup>[30]</sup>。

但 bNAbs 也有各自的特点。针对 V1/V2 区的 bNAbs 有 24~32 个氨基酸组成的 CDR3Hs<sup>[31]</sup>,这与穿透 V1/V2 区糖基屏障有关<sup>[32]</sup>。这类抗体  $V_H$  突变频率为 11%~18%, $V_K/V_L$  突变频率为 9%~16%<sup>[9]</sup>。针对 V3 区的 bNAbs 有 18~24 个氨基酸组成的中等长度 CDRH3, $V_H$  突变频率为 15%~23%, $V_K/V_L$  突变频率为 9%~24%,突变通常涉及碱基的插入或删除<sup>[10]</sup>。CD4bs 抗体表现出高亲和力成熟, $V_H$  和  $V_K$  基因突变频率分别为 32%和 20%<sup>[33]</sup>。针对 MPER 区的 bNAbs 有 17~22 个氨基酸组成的中等长度 CDRH3s,具有中高度的亲和力, $V_H$  突变频

率为 13%~21%, $V_K/V_L$  突变频率为 6%~14%<sup>[33]</sup>。针对 gp120/gp41 交界区的抗体种系基因为 *IGHV-1-18\*02*-和 *IGLV-2-14\*02*, $V_H$ 、 $V_L$  突变频率分别为 35%、24%,35022 具有 14 个氨基酸长度的 CDRH3<sup>[23]</sup>,这类抗体的诱导需用与 Env 结构相似的免疫原。针对融合肽的 ACS202 具有 22 个氨基酸长度的 CDRH3,尽管 VRC34.01 与 ACS202 和 PGT151 有相同的 IgHJ 种系基因 *J6\*02*,有由 13 个氨基酸组成的相对较短的 CDRH3<sup>[25]</sup>。VRC-PG05 重链和轻链种系基因为 *IGHV3-7\*01* 和 *IGKV4-1\*01*,其体细胞超突变的频率分别为 9%、6%<sup>[26]</sup>,SF12 的  $V_H$ 、 $V_K$  突变频率分别为 17%~25%、15%~21%<sup>[34]</sup>。其他第二代广谱中和抗体性质信息见表 1。

## 2 bNAbs 产生机制

深入探讨促进或抑制 bNAbs 进化的机制,可对 HIV 疫苗的设计开发带来启示。在自然感染期间,bNAbs 有两种不同的进化机制。

### 2.1 病毒进化驱动机制

HIV-1 毒株多样性的产生,已被证实是诱导 bNAbs 进化的重要因素。例如,bNAbs VRC26,针对于 V1/V2 区 N160 糖基表位的中和抗体,研究发现 VRC26 抗体的谱系是由带有 N160 聚糖的 SI 病毒 (superinfecting virus, SI) 所诱导<sup>[11]</sup>,T/F 病毒 (transmitted-Founder virus, T/F) 因无 N160 聚糖而无诱导抗体产生的能力。而后 SI 病毒和 T/F 病毒重组促进 *env* 多样性增高,刺激该类抗体继续发生体细胞高频突变,产生广谱中和抗体。

### 2.2 谱系协同进化机制

T/F Env 与 B 细胞未突变共同前体 (unmutated common ancestor, UCA) 结合诱导自体中和抗体。受抗体中和作用影响,病毒变异发生免疫逃逸,协同谱系选择对 bNAbs 谱系更为敏感的逃逸突变体,从而为 bNAbs B 细胞前体和亲和力成熟提供持续刺激<sup>[40]</sup>。因此,通过分析病毒-抗体协同进化过程,利用不同 Env 三聚体免疫 bNAbs 中间体促进抗体亲和力成熟,就可能产生广谱中和抗体。

### 2.3 其他影响因素的作用

除上述两种机制外,还有其他因素影响 bNAbs 进化。宿主因素 (种族、HLA 亚型、性别、年龄、传输),抗原特异性因素 (病毒载量、抗原暴露时间、*env* 多样性),免疫环境 (免疫细胞、抗体效应功能、免疫球蛋白亚型) 等因素都可能影响 bNAbs 的产生<sup>[41]</sup>。

表 1 第二代广谱中和抗体性质信息表  
Table 1 Information of second-generation bNAbs

广谱中和抗体 Broadly neutralizing antibodies	识别表位 Recognition epitope	分离方法 Isolation method	中和宽度 (%) Neutralization breadth	测试病毒数 Number of viruses tested	V <sub>H</sub> 突变 (nt%) V <sub>H</sub> mutation	CDRH3 长度 (aa) CDRH3 length	分离时间 Isolation time	参考文献 References
PGDM1400		B 细胞分选/高通量中和筛选 B cell sorting/High-throughput screening of neutralization	83	106	24.3	34	2014	[12]
PG9		B 细胞培养/高通量中和筛选 B cell culture/High-throughput screening of neutralization	79	162	13	28	2009	[8]
PGT145	V1/V2 可变区 V1/V2-variable loops	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/Neutralization assays	78	162	18	31	2011	[10]
PG16		B 细胞培养/高通量中和筛选 B cell culture/High-throughput screening of neutralization	73	162	12	28	2009	[8]
VRC26.25		B 细胞培养、分选/中和实验 B cell culture, sorting/ Neutralization assays	63	200	12	36	2015	[27]
PGT128		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/Neutralization assays	72	162	19	19	2011	[10]
PGT121		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/Neutralization assays	70	162	17	24	2011	[10]
10-1074	V3 区 V3-glycan	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	67	178	26.7	24	2012	[14]
BG18		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	62	119	21.2	21	2017	[35]
N49-P7		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	100	117	24.1	21	2018	[16]
N6		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assay	98	181	31	15	2016	[18]
VRC07-523		基因合成/定点诱变/中和实验 Gene synthesis/Site-directed mutagenesis/Neutralization assay	96	179	23.5	18	2014	[19]
VRC01	CD4 结合位点 CD4 binding site	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	90	208	32	14	2010	[17]
3BNC117		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	88	120	29.7	12	2011	[36]
NIH45-46		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	86	120	32.8	18	2011	[36]
DH511.11P	膜近端外侧区 (MPER) Membrane proximal external region	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	100	210	10.6	23	2017	[37]
10E8		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	98	180	21	22	2012	[21]



续表 1

广谱中和抗体 Broadly neutralizing antibodies	识别表位 Recognition epitope	分离方法 Isolation method	中和宽度 (%) Neutralization breadth	测试病毒数 Number of viruses tested	V <sub>H</sub> 突变 (nt%) V <sub>H</sub> mutation	CDRH3 长度 (aa) CDRH3 length	分离时间 Isolation time	参考文献 References
8ANC195	gp120-gp41 交界区域	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	68	120	28	22	2011	[36]
35O22	gp120-gp41 interface	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	62	181	35	16	2014	[23]
PGT151		抗体分离/中和实验 Antibodies isolation/ Neutralization assays	66	117	20	28	2014	[38]
VRC34.01	融合肽 Fusion peptide	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	49	208	15	13	2016	[24]
ACS202		B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	45	75	16.1	22	2016	[39]
SF12	gp120 沉默面	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	62	119	17	23	2019	[34]
VRC-PG05	Silent face of gp120	B 细胞分选/中和实验 B cell sorting/ Neutralization assays	27	208	9	17	2018	[26]

### 3 基于 bNAbs 的 HIV 疫苗设计策略

#### 3.1 聚焦保守表位的设计策略

由于部分中和抗体 (antibodies that neutralize only a narrow range of viruses, nNAbs) 和 bNAbs 靶向病毒包膜糖蛋白 Env 相同区域, nNAbs 表位暴露可能会阻碍抗原与具有广谱中和潜力 B 细胞的结合<sup>[42]</sup>, 阻碍 bNAbs 的诱导。因此驱动抗体识别 Env 保守表位的一种方法是阻碍 nNAbs 表位的暴露。另一种方法是将抗体应答集中在 Env 保守表位, 例如 CD4bs, 需要优化的免疫原方案包括选择性去除聚糖, 筛选单克隆抗体, 然后再逐步恢复去除的聚糖, 从而诱导抗体的宽度<sup>[43]</sup>。

#### 3.2 序贯免疫设计策略

为了克服 HIV-1 病毒多样性的问题, 可能需要不同的 Env 抗原来引导体液反应朝着高中和广度方向发展。基于 HIV A、B 和 C 进化支序列设计的 SOSIP 三聚体分别以单独、组合鸡尾酒疗法以及依次顺序形式给予家兔<sup>[44]</sup>, 结果表明, 不同 Env 三聚体依次顺序诱导的情况下, 中和抗体反应得到促进。克服 HIV-1 多样性的另一种方法是使用镶嵌抗原<sup>[43]</sup>, 通过设计针对 Env 三聚体多个靶点的嵌合

免疫原, 引发机体免疫反应, 以解决 HIV 病毒遗传多样性的问题。

#### 3.3 模仿自然感染的设计策略

HIV-1 T/F 病毒与 HIV-1 bNAbs 共进化的研究表明, 中和宽度的发展依赖于病毒 env 多样性的增加<sup>[11]</sup>。极少数慢性 HIV-1 感染者会产生针对大多数病毒亚型广谱和强效的中和抗体, 这证明人类 B 细胞谱系可以克服 HIV-1 病毒极端多样性的问题。通过研究“精英中和者”体内病毒抗体共进化, bNAbs 的产生机制, 寻找诱导产生 bNAbs 的免疫原, 可促进 HIV 疫苗的研发进展。由此概括出 B 细胞谱系疫苗设计策略为: 利用特异性 B 细胞分选技术将 bNAbs 和 bNAbs 前体分离, 根据 bNAbs 和 bNAbs 前体序列推断 bNAbs 中间体序列 (intermediate antibodies, IA)、UCA 序列, 并设计出 IA、UCA 免疫原。

#### 3.4 靶向 bNAbs B 细胞前体的设计策略

HIV-1 Env 和基于 Env 设计的免疫原通常不会与 bNAbs 的推断种系前体相互作用, 这可能是 Env 和基于 Env 设计的免疫原无法有效诱导 bNAbs 原因<sup>[45]</sup>。“种系靶向”策略旨在激活表达未突变前体 B 细胞, 然后进一步免疫引导 bNAbs 成熟<sup>[43]</sup>。由于

CD4bs 在 HIV-1 毒株中相对保守,成为种系靶向疫苗研究的热点。此外,也开发出胚系免疫原,以诱导 bNAbs 靶向 Env 不同表位<sup>[43]</sup>。

#### 4 总结

近来,抗体分离技术的进步促使大量 bNAbs 被发现,随后科研人员对于 bNAbs 的功能特性进行了诸多研究,但控制 bNAbs 进化产生的关键因素仍然未知,无法通过疫苗接种获得 bNAbs,限制了 HIV 疫苗研发。目前无用于 HIV bNAbs 研究的小动物模型,SHIV 感染恒河猴是 HIV 相关研究的理想模型。但此模型在研究 bNAbs 反应生成机制存在一些缺陷:实验周期长,体液免疫反应不确定等。因此,为深入研究 bNAbs 进化生成机制,探索影响 bNAbs 发生发展过程的关键因素,必须建立 HIV bNAbs 发生发展研究平台,特别是动物模型平台。因此,继续开发和完善动物疾病模型对于开发预防 HIV 感染的有效疫苗同样至关重要。

#### 参考文献:

- [ 1 ] UNAIDS 2021 Epidemiological Estimates. Global HIV & AIDS statistics [ EB/OL ]. [ 2021-07-14 ]. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- [ 2 ] Burton DR, Pyati J, Koduri R, et al. Efficient neutralization of primary isolates of HIV-1 by a recombinant human monoclonal antibody [ J ]. Science, 1994, 266(5187): 1024-1027.
- [ 3 ] Buchacher A, Predl R, Strutzenberger K, et al. Generation of human monoclonal antibodies against HIV-1 proteins; electrofusion and Epstein-Barr virus transformation for peripheral blood lymphocyte immortalization [ J ]. AIDS Res Hum Retroviruses, 1994, 10(4): 359-369.
- [ 4 ] Muster T, Steindl F, Purtscher M, et al. A conserved neutralizing epitope on gp41 of human immunodeficiency virus type 1 [ J ]. J Virol, 1993, 67(11): 6642-6647.
- [ 5 ] Zwick MB, Labrijn AF, Wang M, et al. Broadly neutralizing antibodies targeted to the membrane-proximal external region of human immunodeficiency virus type 1 glycoprotein gp41 [ J ]. J Virol, 2001, 75(22): 10892-10905.
- [ 6 ] Gruell H, Klein F. Antibody-mediated prevention and treatment of HIV-1 infection [ J ]. Retrovirology, 2018, 15(1): 73.
- [ 7 ] Julg B, Barouch DH. Neutralizing antibodies for HIV-1 prevention [ J ]. Curr Opin HIV AIDS, 2019, 14(4): 318-324.
- [ 8 ] Walker LM, Phogat SK, Chan-Hui PY, et al. Broad and potent neutralizing antibodies from an African donor reveal a new HIV-1 vaccine target [ J ]. Science, 2009, 326(5950): 285-289.
- [ 9 ] Bonsignori M, Hwang KK, Chen X, et al. Analysis of a clonal lineage of HIV-1 envelope V2/V3 conformational epitope-specific broadly neutralizing antibodies and their inferred unmutated common ancestors [ J ]. J Virol, 2011, 85(19): 9998-10009.
- [ 10 ] Walker LM, Huber M, Doores KJ, et al. Broad neutralization coverage of HIV by multiple highly potent antibodies [ J ]. Nature, 2011, 477(7365): 466-470.
- [ 11 ] Doria-Rose NA, Schramm CA, Gorman J, et al. Developmental pathway for potent V1V2-directed HIV-neutralizing antibodies [ J ]. Nature, 2014, 509(7498): 55-62.
- [ 12 ] Sok D, van Gils MJ, Pauthner M, et al. Recombinant HIV envelope trimer selects for quaternary-dependent antibodies targeting the trimer apex [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(49): 17624-17629.
- [ 13 ] Julien JP, Lee JH, Cupo A, et al. Asymmetric recognition of the HIV-1 trimer by broadly neutralizing antibody PG9 [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(11): 4351-4356.
- [ 14 ] Mouquet H, Scharf L, Euler Z, et al. Complex-type N-glycan recognition by potent broadly neutralizing HIV antibodies [ J ]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(47): E3268-E3277.
- [ 15 ] Zhou T, Lynch RM, Chen L, et al. Structural repertoire of HIV-1-neutralizing antibodies targeting the CD4 supersite in 14 donors [ J ]. Cell, 2015, 161(6): 1280-1292.
- [ 16 ] Sajadi MM, Dashti A, Rikhtegaran Tehrani Z, et al. Identification of near-pan-neutralizing antibodies against HIV-1 by deconvolution of plasma humoral responses [ J ]. Cell, 2018, 173(7): 1783-1795.
- [ 17 ] Wu X, Yang ZY, Li Y, et al. Rational design of envelope identifies broadly neutralizing human monoclonal antibodies to HIV-1 [ J ]. Science, 2010, 329(5993): 856-861.
- [ 18 ] Huang J, Kang BH, Ishida E, et al. Identification of a CD4-binding-site antibody to HIV that evolved near-pan neutralization breadth [ J ]. Immunity, 2016, 45(5): 1108-1121.
- [ 19 ] Rudicell RS, Kwon YD, Ko SY, et al. Enhanced potency of a broadly neutralizing HIV-1 antibody in vitro improves protection against lentiviral infection *in vivo* [ J ]. J Virol, 2014, 88(21): 12669-12682.
- [ 20 ] Wang Q, Zhang L. Broadly neutralizing antibodies and vaccine design against HIV-1 infection [ J ]. Front Med, 2020, 14(1): 30-42.
- [ 21 ] Huang J, Ofek G, Laub L, et al. Broad and potent neutralization of HIV-1 by a gp41-specific human antibody [ J ]. Nature, 2012, 491(7424): 406-412.
- [ 22 ] Krebs SJ, Kwon YD, Schramm CA, et al. Longitudinal analysis reveals early development of three MPEP-directed neutralizing antibody lineages from an HIV-1-infected individual [ J ]. Immunity, 2019, 50(3): 677-691.
- [ 23 ] Huang J, Kang BH, Pancera M, et al. Broad and potent HIV-1 neutralization by a human antibody that binds the gp41-gp120 interface [ J ]. Nature, 2014, 515(7525): 138-142.
- [ 24 ] Kong R, Xu K, Zhou T, et al. Fusion peptide of HIV-1 as a site of vulnerability to neutralizing antibody [ J ]. Science, 2016, 352(6287): 828-833.
- [ 25 ] Yuan M, Cottrell CA, Ozorowski G, et al. Conformational

- plasticity in the HIV-1 fusion peptide facilitates recognition by broadly neutralizing antibodies [J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(6): 873-883.
- [26] Zhou T, Zheng A, Baxa U, et al. A neutralizing antibody recognizing primarily N-linked glycan targets the silent face of the HIV envelope [J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 500-513.
- [27] Doria-Rose NA, Bhiman JN, Roark RS, et al. New member of the V1V2 - directed CAP256 - VRC26 lineage that shows increased breadth and exceptional potency [J]. *J Virol*, 2016, 90(1): 76-91.
- [28] Julien JP, Sok D, Khayat R, et al. Broadly neutralizing antibody PGT121 allosterically modulates CD4 binding via recognition of the HIV-1 gp120 V3 base and multiple surrounding glycans [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9(5): e1003342.
- [29] Pejchal R, Doores KJ, Walker LM, et al. A potent and broad neutralizing antibody recognizes and penetrates the HIV glycan shield [J]. *Science*, 2011, 334(6059): 1097-1103.
- [30] Mouquet H, Scheid JF, Zoller MJ, et al. Polyreactivity increases the apparent affinity of anti-HIV antibodies by heterologation [J]. *Nature*, 2010, 467(7315): 591-595.
- [31] Wu X, Zhou T, Zhu J, et al. Focused evolution of HIV-1 neutralizing antibodies revealed by structures and deep sequencing [J]. *Science*, 2011, 333(6049): 1593-1602.
- [32] McLellan JS, Pancera M, Carrico C, et al. Structure of HIV-1 gp120 V1/V2 domain with broadly neutralizing antibody PG9 [J]. *Nature*, 2011, 480(7377): 336-343.
- [33] Kwong PD, Mascola JR. Human antibodies that neutralize HIV-1: identification, structures, and B cell ontogenies [J]. *Immunity*, 2012, 37(3): 412-425.
- [34] Schoofs T, Barnes CO, Suh-Toma N, et al. Broad and potent neutralizing antibodies recognize the silent face of the HIV envelope [J]. *Immunity*, 2019, 50(6): 1513-1529.
- [35] Freund NT, Wang H, Scharf L, et al. Coexistence of potent HIV-1 broadly neutralizing antibodies and antibody-sensitive viruses in a viremic controller [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(373): 2144.
- [36] Scheid JF, Mouquet H, Ueberheide B, et al. Sequence and structural convergence of broad and potent HIV antibodies that mimic CD4 binding [J]. *Science*, 2011, 333(6049): 1633-1637.
- [37] Williams LD, Ofek G, Schätzle S, et al. Potent and broad HIV-neutralizing antibodies in memory B cells and plasma [J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(7): 2200.
- [38] Falkowska E, Le KM, Ramos A, et al. Broadly neutralizing HIV antibodies define a glycan-dependent epitope on the prefusion conformation of gp41 on cleaved envelope trimers [J]. *Immunity*, 2014, 40(5): 657-668.
- [39] van Gils MJ, van den Kerkhof TL, Ozorowski G, et al. An HIV-1 antibody from an elite neutralizer implicates the fusion peptide as a site of vulnerability [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 2: 16199.
- [40] Bonsignori M, Liao HX, Gao F, et al. Antibody-virus co-evolution in HIV infection: paths for HIV vaccine development [J]. *Immunol Rev*, 2017, 275(1): 145-160.
- [41] Subbaraman H, Schanz M, Trkola A. Broadly neutralizing antibodies: What is needed to move from a rare event in HIV-1 infection to vaccine efficacy? [J]. *Retrovirology*, 2018, 15(1): 52.
- [42] McGuire AT, Dreyer AM, Carbonetti S, et al. HIV antibodies. Antigen modification regulates competition of broad and narrow neutralizing HIV antibodies [J]. *Science*, 2014, 346(6215): 1380-1383.
- [43] van Schooten J, van Gils MJ. HIV-1 immunogens and strategies to drive antibody responses towards neutralization breadth [J]. *Retrovirology*, 2018, 15(1): 74.
- [44] Torrents de la Peña A, de Taeye SW, Slieden K, et al. Immunogenicity in rabbits of HIV-1 SOSIP trimers from Clades A, B, and C, given individually, sequentially, or in combination [J]. *J Virol*, 2018, 92(8): e01957-e02017.
- [45] Slieden K, Medina-Ramírez M, Yasmeeen A, et al. Binding of inferred germline precursors of broadly neutralizing HIV-1 antibodies to native-like envelope trimers [J]. *Virology*, 2015, 486: 116-120.

[收稿日期]2020-12-08