



| | |
|--------------|---|
| Title | SARS-CoV-2 N-Terminal Domain-Targeting Infection-Enhancing Antibodies Crosslink Neighboring Spike Proteins |
| Author(s) | Lusiany, Tina |
| Citation | 大阪大学, 2024, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/98695 |
| rights | |
| Note | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

Abstract of Thesis

| | |
|---|--|
| Name (TINA LUSIANY) | |
| Title | SARS-CoV-2 N-Terminal Domain-Targeting Infection-Enhancing Antibodies Crosslink Neighboring Spike Proteins (SARS-CoV-2 NTDを標的とする感染増強抗体が隣接スパイクタンパク質を架橋する) |
| <p>Abstract of Thesis</p> <p>The entry of SARS-CoV-2 into host cells is mediated by the interaction between the spike receptor-binding domain (RBD) and the host angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Previous studies have shown that SARS-CoV-2 infection in humans can elicit infection-enhancing antibodies, which target the spike N-terminal domain (NTD), augment ACE2 binding, and enhance SARS-CoV-2 infection. Interestingly, these antibodies exert their effect independently of the fragment crystallizable (Fc) region, distinguishing their mode of action from canonical antibody-dependent enhancement (ADE) mechanisms. It has been proposed that these NTD-targeting infection-enhancing antibodies (NIEAs) act through the crosslinking of spike proteins, although structural evidence of spike protein crosslinking is lacking.</p> <p>In this study, I explored the possibility of SARS-CoV-2 spike protein crosslinking by NIEAs using simulation and cryo-EM structural studies. Through molecular docking, I provide evidence that a single NIEA molecule cannot bind to one trimeric spike molecule. Additionally, I present refined structural models of NIEA fragment antigen-binding region (Fab)-NTD complexes, supported by molecular dynamics simulations and hydrogen-deuterium exchange mass spectrometry (HDX-MS). Finally, this study presents the first direct evidence of NIEA-SARS-CoV-2 spike proteins. Overall, these findings advance our understanding of the molecular mechanisms underlying NIEAs infection enhancement and their impact on SARS-CoV-2 infection.</p> | |

論文審査の結果の要旨及び担当者

| | | | |
|--|---------|------|--------|
| 氏 名 (Tina Lusiany) | | | |
| | (職) 氏 名 | | |
| 論文審査担当者 | 主 査 | 特任教授 | 松浦 善治 |
| | 副 査 | 教 授 | 甲斐 歳恵 |
| | 副 査 | 教 授 | 渡邊 登喜子 |
| | 副 査 | 教 授 | 堀口 安彦 |
| 論文審査の結果の要旨 | | | |
| <p>新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) は感受性細胞にスパイク蛋白質の受容体結合ドメイン (RBD) と受容体であるアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) に結合して侵入します。SARS-CoV-2に感染すると中和抗体だけではなく、感染を促進する抗体が産生されることが報告されています。この感染増強抗体はスパイク蛋白質のRBDではなく、N末端ドメイン (NTD) に結合することでACE2との結合を増強し感染を促進すると考えられています。また、この感染増強抗体はFc領域を欠損させても機能することから、これまでの抗体依存性感染増強現象とは異なる作用機序が考えられました。Lusianyさんは、スパイク蛋白質のNTDと抗体との結合モデルを分子動力学シミュレーションやクライオ電顕観察で詳細に解析しました。彼女の成績は、SARS-CoV-2感染の理解を深めるものであり、博士の学位を授与するに値するものと認めます。なお、チェックツール “iThenticate” を使用し、剽窃、引用漏れ、二重投稿等のチェックを終えていることを申し添えます。</p> | | | |