

· 平台与临床管理体系建设助力新冠肺炎疫情防控 ·

平急一体化传染病防控平台在新冠肺炎疫情中的应用

王奇慧^{1,2} 齐建勋^{1,2} 严景华^{1,2} 高福^{1,2,3*}

1. 中国科学院微生物研究所病原微生物与免疫学重点实验室,北京 100101
2. 中国科学院大学,北京 100049
3. 国家自然科学基金委员会,北京 100085

[摘要] 以新冠肺炎为代表的传染病对人类健康和经济发展造成重大威胁。疫情暴发时的应急科研攻关是开发抗击疫情有力武器的关键,而有机结合了平时研究和应急攻关为一体的传染病防控平台是抗击疫情的基础。新冠肺炎疫情暴发以来,高福院士团队基于长期的研究积累,利用平急一体传染病防控平台,在新冠病毒的基础研究和应用研究两方面取得了重要成果,鉴定出新冠病毒的受体,揭示了新冠病毒以及变异株的入侵机制,跨种传播能力,基于入侵机制的理论基础开发出国际上第一个获批临床使用的新冠病毒重组亚单位疫苗以及在美国等十余国紧急使用的新冠肺炎治疗性抗体药物,迅速开发靶向3CL蛋白酶药物以及靶向入侵的多肽抑制剂,为中国以及世界新冠肺炎疫情的防控做出了重大贡献。

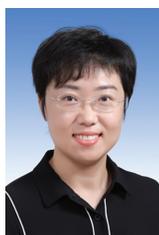
[关键词] 新冠病毒;亚单位疫苗;中和抗体;多肽药物;受体结合域;变异株

长期以来,传染病一直是人类健康和经济发展的重大威胁。当传染病暴发时,需要对其病原的传播特征、致病机理等进行快速研究,以服务疫情防控;同时,需要快速开发安全有效的预防和治疗手段,如疫苗、抗体和药物等。然而,平时的研究和积累是疫情暴发时快速攻关的基础,因此需要传染病防控领域有机结合平时与应急的研究内容与平台建设。高福院士团队(以下简称“团队”)以病原跨种传播与入侵机制为理论创新核心,宿主免疫干预与防控手段关键技术研发为导向,建立了平急一体、结合基础研究与应用研究的传染病防控科技平台。近年来,此平台为全球防控高致病性禽流感、埃博拉病毒病、寨卡病毒病、中东呼吸综合征(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)等新发突发传染病做出了杰出的理论与应用贡献。

2019年底暴发的新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2;简称为“新冠病毒”)在两年后依然在全世界传播,



高福 中国科学院院士、美国国家科学院外籍院士、国家自然科学基金委员会副主任、中国科学院微生物研究所研究员。是研发全球首个临床获批使用的新冠病毒中和抗体和第一个获批使用的重组蛋白新冠病毒疫苗的先驱者。主要从事病原微生物跨宿主传播、感染机制与宿主细胞免疫及公共卫生政策与全球健康策略研究。曾获第三世界科学院基础医学奖、日本日经亚洲奖、俄罗斯 Gamaleya 奖章、香港求是杰出科技成就集体奖等荣誉。



王奇慧 中国科学院微生物研究所研究员,博士生导师。先后解析了 MERS-CoV、SARS-CoV-2 等病毒受体识别机制及跨种传播机制;建立了关键技术平台,揭示了病毒感染后抗体应答规律,相关成果发表在 *Cell*、*Nature* 等杂志;申请专利 30 余项;以核心骨干开发的新冠肺炎治疗性抗体曾获得美国等十余国紧急使用授权;参加中国—WHO 新型冠状病毒溯源联合研究。荣获全国科技系统抗击新冠肺炎疫情先进个人、2021 年度中国科学院青年科学家奖、第一届中国科学院青年五四奖章等奖励。

收稿日期:2022-07-10;修回日期:2022-07-29

* 通信作者,Email:gaof@im.ac.cn

本文受到国家自然科学基金优秀青年科学基金项目(81922044)、专项项目(82041047)、重大研究计划项目(92169208)和重点项目(81830050)的资助。

对人类健康造成重大威胁。截止到2022年7月,全球已有超过5.3亿新冠确诊病例以及600多万人死亡^①。新型冠状病毒病(Coronavirus Disease 2019, COVID-19;简称为“新冠肺炎”)疫情暴发至今,团队利用平急一体的传染病防控平台,在多个方面对新冠病毒进行了研究,取得了一系列重要成果,包括病毒的入侵机制解析、跨种传播评估、疫苗开发、抗体和多肽药物研发等,为中国和世界新冠肺炎疫情的防控做出了重要贡献。

1 新冠病毒的受体和入侵机制研究

病毒入侵宿主的第一步是结合宿主细胞表面的受体,且其结合宿主受体的蛋白往往具有免疫原性和中和抗体识别表位。因此,对新冠病毒的受体及入侵机制的研究是开发疫苗、抗体等病毒预防和治疗手段的基础。团队在新冠病毒出现之前,利用结构生物学研究平台,对同为冠状病毒的中东呼吸综合征冠状病毒(MERS Coronavirus, MERS-CoV)进行了一系列研究,首次解析了MERS-CoV受体结合域(Receptor-binding Domain, RBD)和宿主受体CD26复合物的结构,在分子层面揭示了MERS-CoV的受体和入侵机制^[1]。同时,利用冷冻电镜技术,解析了高分辨率严重急性呼吸综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus, SARS-CoV)冠状病毒(SARS-CoV)和MERS-CoV刺突蛋

白(Spike Protein, S蛋白)胞外段的结构。该结构揭示了S蛋白RBD区域具有柔性,可以呈现出站立和躺倒两种状态,且只有站立状态RBD才能与受体结合^[2]。

基于以上的研究基础和平台,新冠肺炎疫情暴发后,团队及国内外其他研究组迅速鉴定出新冠病毒的受体为血管紧张素转化酶2(Angiotensin-converting Enzyme 2, ACE2)^[3-5],并解析了新冠病毒RBD与人ACE2的复合物结构(图1A),鉴定了新冠病毒RBD中结合受体的关键氨基酸。同时发现,与SARS-CoV的RBD相比,一些关键氨基酸残基的突变加强了新冠病毒RBD与人ACE2的相互作用,导致了新冠病毒与人ACE2结合的亲和力更高,这可能是新冠病毒具有较高的传播能力的原因之一^[3]。随着新冠病毒的持续传播,不同的变异株层出不穷。由于变异株RBD上不断出现各种突变,其与人ACE2的相互作用也持续发生着变化,需要通过结构解析不断认识当前流行株的RBD与ACE2的结合机制。因此,团队围绕几株受关注的变异株(Variant of Concern, VOC),包括Alpha、Beta、Gamma、Delta、Omicron以及水貂来源的变异株等,检测了其RBD结合人ACE2的亲和力变化^[6,7],证明了Alpha、Beta、Gamma以及两株水貂来源的变异株RBD相比原型株RBD具有更高的对人ACE2的亲和力,而Delta和Omicron变异株的

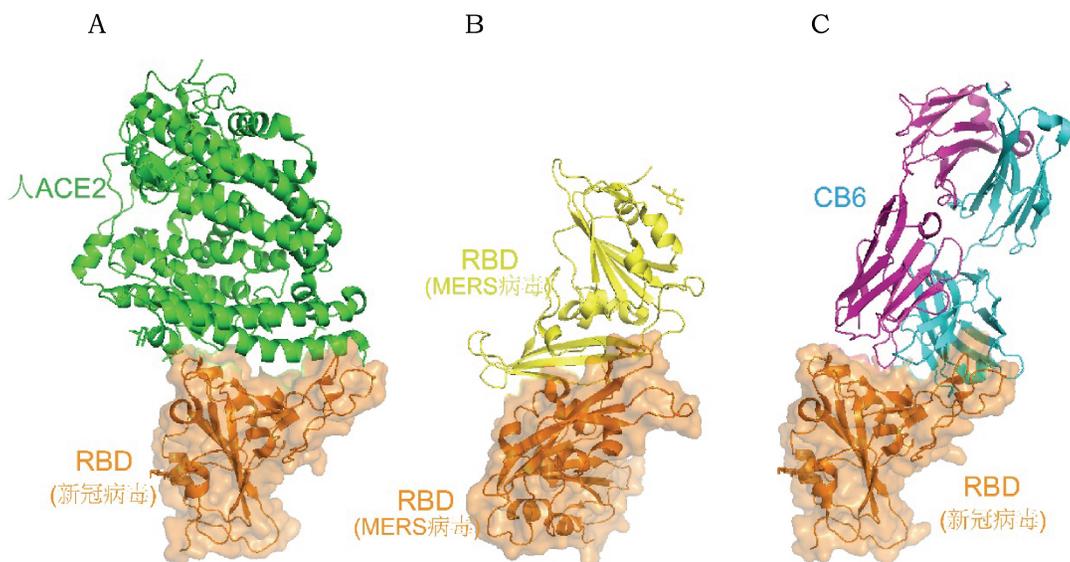


图1 冠状病毒RBD与人ACE2、RBD、CB6抗体的晶体结构:

A. 新冠病毒RBD与人ACE2, B. MERS病毒RBD二聚体, C. 新冠病毒RBD与CB6抗体

① 数据来源于 covid19. who. int.

RBD 与人 ACE2 的亲合力与原型株类似。综合以上多个复合物结构的数据, 团队揭示了新冠病毒 RBD 上的 417、446、493、496、498、501 和 505 位点的突变能影响与人 ACE2 的结合, 为开发针对新冠病毒的疫苗或药物提供了重要信息^[6-8]。

2 新冠病毒的跨种传播研究

新冠病毒能够感染除人之外的多种动物。通过对新冠病毒结合不同动物受体的研究, 评估新冠病毒的跨种传播能力, 不但能够指导疫情防控, 还能够发现新冠病毒潜在的自然宿主和中间宿主, 为病毒的溯源提供线索。利用平急一体的研究平台, 在新冠病毒疫情暴发前, 团队就通过对蝙蝠冠状病毒 HKU4 和 HKU5 等的研究, 发现 HKU4 可结合 MERS-CoV 的受体 CD26。同时, 通过对 HKU4 RBD 与人 CD26 复合物的晶体结构的解析, 发现 HKU4 RBD 不但具有与 MERS RBD 相似的结构, 还通过与 MERS RBD 相似的机制结合同一个受体 CD26。以上信息揭示了 MERS-CoV 与蝙蝠冠状病毒的相似性, 提示 MERS-CoV 可能起源于蝙蝠冠状病毒^[9]。进一步的研究表明, MERS-CoV 的 RBD 可结合多种不同种类蝙蝠的 CD26, 且与受体的结合可直接介导 MERS-CoV 假病毒进入细胞。同时, 结构分析表明, 与人 CD26 相比, 由于这些蝙蝠 CD26 上关键氨基酸残基及其相邻氨基酸的替换, 导致其与 MERS RBD 的结合亲合力相比人 CD26 更低, 表明 MERS-CoV 对蝙蝠受体结合的适应性更低。以上研究暗示了 MERS-CoV 可能起源于蝙蝠^[10]。

新冠肺炎疫情暴发后, 为了揭示新冠病毒的自然宿主与中间宿主, 团队检测了 26 种动物 ACE2 与新冠病毒 RBD 的结合能力, 包括宠物、家畜和多种野生动物, 发现小鼠、大鼠、欧洲刺猬、马铁菊头蝠、菲菊头蝠、中华菊头蝠、鸡等动物 ACE2 不能结合新冠病毒的 RBD, 初步排除了这些动物传播新冠病毒原型株的可能^[11]。然而, 其他 17 种动物的 ACE2 都能结合新冠病毒 RBD, 需要通过对 ACE2-RBD 复合物结构的研究揭示其结合机制。利用平急一体的结构生物学平台, 团队研究发现狗、猫、马和大耳菊头蝠 ACE2 与新冠病毒 RBD 的结合模式与人 ACE2 结合 RBD 的模式类似^[11-14], 但这些复合物中的作用力少于人 ACE2 与 RBD 之间的作用力(包括氢键、盐桥等)。以上研究揭示了狗、猫和大耳菊头蝠等动物 ACE2 结合新冠病毒 RBD 时, 相比人 ACE2 具有更低的适应力。

为了对新冠病毒进行进一步溯源, 团队聚焦在进化关系上与新冠病毒相近的蝙蝠来源冠状病毒 RaTG13 以及穿山甲来源冠状病毒 GD/1/2019 和 GX/P2V/2017^[15, 16], 发现这 3 种冠状病毒的 RBD 均能够结合人 ACE2, 且其假病毒可以入侵人细胞。团队还解析了这 3 种冠状病毒的 RBD 与人 ACE2 结合的复合物结构, 发现 3 种病毒均以类似新冠病毒 RBD 的模式结合人 ACE2, 且比新冠病毒具有更广泛的受体结合谱。这些结果为新冠病毒的溯源提供了初步线索。

3 疫苗研发

面对重大传染病疫情, 广泛接种疫苗、构筑群体免疫屏障是最经济有效的防疫手段。团队利用平急一体的研究平台, 早在 2014 年就针对当时在国外暴发的 MERS 疫情, 开展了 MERS-CoV 疫苗的研发。为了克服 MERS-CoV 抗原的免疫原性限制, 团队构建了 MERS-CoV RBD 二聚体抗原(图 1B)。研究发现, RBD 二聚体与传统的单体形式相比, 能诱导产生更高的中和抗体, 并保护小鼠抵御 MERS-CoV 的感染, 显著缓解肺损伤, 表明这种免疫原性改造设计策略在 MERS 疫苗开发中取得了成功, 并且有应用到其他冠状病毒疫苗设计的潜力。

新冠肺炎疫情暴发后, 团队迅速将这一设计策略应用于新冠病毒疫苗的研发中, 设计了基于二聚化改造的新冠病毒 RBD 重组蛋白疫苗 ZF2001[®]。该疫苗能够诱导产生较单体形式疫苗高约 10~100 倍的中和抗体滴度^[17], 通过 I/II 期多中心双盲随机临床研究展示了安全性和免疫原性^[18], 在 III 期临床试验中对新冠肺炎的整体保护效力达到 81.4%^[19]。面对新冠病毒变异株, 该疫苗接种者血清具备对 Alpha、Beta 和 Delta 变异株假病毒的中和能力, 提示其能很好地保护接种者抵抗这些变异株的感染^[20]。III 期临床结果也表明, ZF2001[®] 疫苗对 Alpha、Delta 变异株的保护效率分别达到了 92.9% 和 81.4%^[19]。目前, 该疫苗已经在我国附条件上市, 在乌兹别克斯坦、印度尼西亚和哥伦比亚获批紧急使用, 在国内 31 个省(自治区、直辖市)进行接种, 累计在全球供应 3 亿剂次。Omicron 变异株虽然在一定程度上能逃逸该疫苗诱导的中和抗体, 但是通过优化免疫程序, 延长第二、三针之间的时间间隔, 依然可以对 Omicron 变异株实现较好的交叉中和^[19, 21, 22]。此外, 作为灭活疫苗的加强针, ZF2001[®] 疫苗可以诱导比灭活疫苗本身作为加强针

更高的中和抗体水平和对各变异株的交叉中和能力^[23]。目前,该疫苗已经获批作为灭活疫苗的加强针使用。面对层出不穷的新冠病毒变异株,团队基于RBD二聚体的设计理念继续设计了新一代嵌合二聚体新冠重组蛋白疫苗:原型-Beta RBD二聚体、Delta-Omicron RBD二聚体。与同源二聚体疫苗相比,嵌合疫苗能够诱导更广谱的、针对多种新冠病毒变异株的中和抗体,并更好地保护小鼠抵抗包括Alpha、Beta、Delta和Omicron在内的变异株^[24]。目前,新一代嵌合疫苗正在进行临床前研究开发。

除了亚单位疫苗,研究团队同时还开展了其他类型疫苗的研发,包括mRNA疫苗、DNA疫苗、病毒载体疫苗等。在mRNA疫苗方面,团队分别开发了基于新冠病毒RBD单体和二聚体的mRNA疫苗,均实现在小鼠体内对新冠病毒原型株感染近乎完全的保护^[25]。针对变异株,基于新冠病毒嵌合二聚体的构型设计的mRNA疫苗也实现了对多种新冠病毒变异株的广谱免疫原性。目前,针对变异株的mRNA疫苗正与相关企业进行联合开发。DNA疫苗方面,研究团队基于新冠病毒二聚体RBD研发的新型疫苗在小鼠水平上实现了理想的保护效果,正在与相关公司开展合作研发。病毒载体疫苗方面,团队同样基于新冠病毒二聚体RBD,开发了以7型黑猩猩腺病毒(AdC7)为载体的新冠病毒疫苗(AdC7-IMCAsnCoV)^[26],在鼠和恒河猴的动物实验中都显示出良好的安全性和免疫原性,体内攻毒实验也显示疫苗可以发挥显著的保护作用,目前正在进行临床试验申报。同时,利用水泡性口炎病毒(Vesicular Stomatitis Virus, VSV)为载体,团队还构建了新冠病毒和埃博拉病毒(Ebolavirus)二联VSV活载体疫苗、新冠病毒单价VSV活载体疫苗。小鼠模型实验显示,这些疫苗可以快速诱导宿主产生免疫保护作用。目前该疫苗处于临床前研究阶段。

4 抗体、小分子和多肽药物研发

药物是治疗病毒感染患者、抗击疫情的有力武器。药物包括以抗体为代表的大分子药物、小分子药物以及多肽药物等。利用平急一体的研发平台,团队近年来在抗体研发方面开展了多项工作,包括多种流感广谱中和抗体CT149^[27]、MERS-CoV中和抗体4C2h^[28]、多种寨卡病毒中和抗体^[29, 30]、对多种黄病毒都有保护效果的靶向NS1的单克隆抗体

1G5.3^[31]、多种有效的裂谷热病毒的中和抗体^[32]等。这些抗体的研发成为病毒防控的重要战略储备物质资源。

新冠肺炎疫情暴发之后,团队迅速从新冠病毒感染康复患者体内筛选出四种特异性人源单克隆中和抗体(称为CA1、CB6、B38和H4)^[33],在体外对新冠病毒均表现出较强的特异性中和活性。其中,CB6还表现出了对恒河猴感染新冠病毒的预防和治疗效果。进一步的结构研究表明,CB6识别的新冠病毒RBD表位与ACE2结合位点重叠(图1C),因此可以通过空间位阻和竞争结合RBD来干扰病毒与受体之间的相互作用。CB6(又名JS016、LY-CoV016、Etesevimab)成为国内首个进入临床试验的新冠病毒中和抗体,通过君实公司与礼来公司的全球合作,CB6获得了包括美国在内的16个国家的紧急使用授权。此外,B38和H4抗体能够非竞争性结合RBD的不同区域^[34],团队基于此特征进一步开发了B38和H4的双特异性抗体^[35],相比单独的B38或H4具有更高效、更广谱的中和效果,在小鼠和灵长类动物新冠病毒感染模型中具有显著的治疗效果。此外,团队还分离并人源化了一株名为h11B11的靶向ACE2的单克隆抗体^[36]。复合物结构分析表明该抗体和新冠病毒RBD竞争性结合ACE2,从而阻断病毒和受体的结合。在小鼠模型中进行治疗性或预防性给药时,该抗体能减轻和预防新冠病毒的复制和病毒诱导的病理综合症状。面对新冠病毒变异株的传播,可起到预防作用的广谱型抗体是目前重大需求。团队基于康复病人血液样本筛选广谱抗体的基础上,建立和完善了不依赖于人血液样本的广谱抗体筛选技术,获得多株交叉反应性的人源抗体与纳米抗体,通过靶向不同表位的多特异性抗体与多价抗体的构建,成功获得了多种可抑制Omicron变异株在内的广谱高效中和抗体,并通过动物实验进一步筛选出可通过雾化给药产生显著预防效果的候选抗体。

在小分子药物方面,团队在新冠肺炎疫情暴发后,基于研究积累,迅速建立了3-胰凝乳蛋白酶样蛋白酶(3-Chymotrypsin-like Protease, 3CLpro)的高通量药物筛选体系,从已上市和在研的蛋白酶抑制剂化合物库筛选到了已上市的丙肝病毒(Hepatitis C Virus, HCV)丝氨酸蛋白酶共价抑制剂博赛泼维(Boceprevir)和在研药物GC376。团队发现,这两种药物对新冠病毒的半数抑制浓度(Half Maximal

Effective Concentration, EC_{50}) 分别达到 15.57 μM 和 0.7 μM , 均具有良好的抗新冠病毒活性。通过分别解析 Boceprevir 或 GC376 与 3CL_{pro} 的复合物结构, 团队发现两种药物均占据了蛋白酶的酶活中心位点, 从而阻止了 3CL_{pro} 水解其底物, 为研发新的抗新冠病毒药物提供了基础^[37]。

除了抗体和小分子化合物, 多肽也可以成为抑制病毒感染的药物。囊膜病毒感染过程中的一个关键步骤是病毒囊膜与宿主细胞膜的融合, 多肽膜融合抑制剂可以阻断该过程的发生, 因而具有抗病毒感染的作用。团队在前期对 SARS-CoV 和 MERS-CoV 的多肽膜融合抑制剂的研究基础上, 发现衍生自新冠病毒 S 蛋白上七肽重复序列 2(HR2) 的多肽也同样具有抑制病毒感染的效果^[38]。基于此研究, 团队根据新冠病毒融合核心 HR1 与 HR2 的结构进一步对多肽进行优化改造, 获得了能够广谱抑制多种新冠病毒变异毒株的修饰肽, 对当下流行的 Omicron 变异株感染具有显著的抑制效果。此外, 通过滴鼻给药的方式, 多肽在小鼠模型体内对 Delta 和 Omicron 感染具有显著的预防效果。这些结果表明, 该多肽抑制剂具有抵抗现有及未来的新冠病毒变异株感染的潜力。目前, 团队已授权公司开发基于新冠病毒膜融合抑制剂的多肽鼻喷药物并已获得临床批件, 开展临床试验。

5 结 语

在人类文明史上, 传染病一直如影随形, 对人类的健康和社会发展造成重大威胁, 并数次改变历史的进程。近现代以来, 生物学和医学的发展, 大大提高了人类对病原微生物的认识, 也使人类逐渐具备了抵御传染病的研究能力。但是, 传染病容易突然暴发的特性并没有改变, 这要求研究者在疫情暴发的第一时间完成对病原体的认识, 并尽可能快速地研发出有针对性的疫苗和药物, 以有效地预防疾病传播并治疗患者(图 2)。然而, “台上一分钟, 台下十年功”, 应急攻关的众多成果离不开对平急一体化传染病防控平台的长期投入、建设以及对人才的长期培养(图 2)。面对不断出现的新发再发传染病, 团队将继续有机结合平时和应急的研究, 持续完善平台建设, 增强面对传染病暴发的应急科研攻关能力, 做好人民健康的守护者。

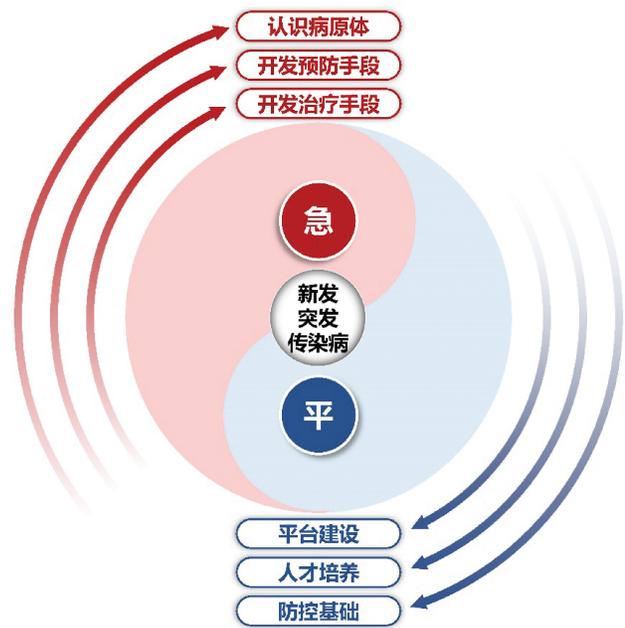


图 2 平急一体化传染病防控平台在平时和应急时的策略

参 考 文 献

- [1] Lu GW, Hu YW, Wang QH, et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature*, 2013, 500(7461): 227—231.
- [2] Yuan Y, Cao DF, Zhang YF, et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nature Communications*, 2017, 8: 15092.
- [3] Wang QH, Zhang YF, Wu LL, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*, 2020, 181(4): 894—904. e9.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Han PC, Su C, Zhang YF, et al. Molecular insights into receptor binding of recent emerging SARS-CoV-2 variants. *Nature Communications*, 2021, 12: 6103.
- [7] Han PC, Li LJ, Liu S, et al. Receptor binding and complex structures of human ACE2 to spike RBD from omicron and delta SARS-CoV-2. *Cell*, 2022, 185(4): 630—640. e10.
- [8] Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*, 2020, 586(7830): 567—571.
- [9] Wang QH, Qi JX, Yuan Y, et al. Bat origins of MERS-CoV supported by bat coronavirus HKU₄ usage of human receptor CD26. *Cell Host & Microbe*, 2014, 16(3): 328—337.

- [10] Yuan Y, Qi JX, Peng RC, et al. Molecular basis of binding between middle east respiratory syndrome coronavirus and CD26 from seven bat species. *Journal of Virology*, 2020, 94(5): e01387—e01319.
- [11] Wu LL, Chen Q, Liu KF, et al. Broad host range of SARS-CoV-2 and the molecular basis for SARS-CoV-2 binding to cat ACE2. *Cell Discovery*, 2020, 6: 68.
- [12] Liu K, Tan S, Niu S, et al. Cross-species recognition of SARS-CoV-2 to bat ACE2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, 2021, 118(1): e2020216118.
- [13] Zhang ZY, Zhang YF, Liu KF, et al. The molecular basis for SARS-CoV-2 binding to dog ACE2. *Nature Communications*, 2021, 12: 4195.
- [14] Xu ZP, Kang XR, Han P, et al. Binding and structural basis of equine ACE2 to RBDs from SARS-CoV, SARS-CoV-2 and related coronaviruses. *Nature Communications*, 2022, 13: 3547.
- [15] Liu KF, Pan XQ, Li LJ, et al. Binding and molecular basis of the bat coronavirus RaTG13 virus to ACE2 in humans and other species. *Cell*, 2021, 184(13): 3438—3451. e10.
- [16] Niu S, Wang J, Bai B, et al. Molecular basis of cross-species ACE2 interactions with SARS-CoV-2-like viruses of pangolin origin. *The EMBO Journal*, 2021, 40(16): e107786.
- [17] Dai LP, Zheng TY, Xu K, et al. A universal design of *Betacoronavirus* vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. *Cell*, 2020, 182(3): 722—733. e11.
- [18] Yang SL, Li Y, Dai LP, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF₂₀₀₁) against COVID-19 in adults: two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(8): 1107—1119.
- [19] Dai LP, Gao LD, Tao LF, et al. Efficacy and safety of the RBD-dimer-based covid-19 vaccine ZF2001 in adults. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(22): 2097—2111.
- [20] Zhao X, Li DD, Ruan WJ, et al. Effects of a prolonged booster interval on neutralization of *Omicron variant*. *The New England Journal of Medicine*, 2022, 386(9): 894—896.
- [21] Zhao X, Zheng AQ, Li DD, et al. Neutralisation of ZF2001-elicited antisera to SARS-CoV-2 variants. *The Lancet Microbe*, 2021, 2(10): e494.
- [22] Huang BY, Dai LP, Wang H, et al. Serum sample neutralisation of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y. V2. *The Lancet Microbe*, 2021, 2(7): e285.
- [23] Zhang R, Li DD, Xu K, et al. A protein subunit vaccine booster following two doses of inactivated SARS-CoV-2 vaccine provides high neutralisation of SARS-CoV-2 and its variants in mice. *The Lancet Microbe*, 2022, 3(3): e165—e166.
- [24] Xu K, Gao P, Liu S, et al. Protective prototype-beta and delta-omicron chimeric RBD-dimer vaccines against SARS-CoV-2. *Cell*, 2022, 185(13): 2265—2278. e14.
- [25] Huang QR, Ji K, Tian SY, et al. A single-dose mRNA vaccine provides a long-term protection for hACE2 transgenic mice from SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 2021, 12: 776.
- [26] Xu K, An YL, Li QL, et al. Recombinant chimpanzee adenovirus AdC7 expressing dimeric tandem-repeat spike protein RBD protects mice against COVID-19. *Emerging Microbes & Infections*, 2021, 10(1): 1574—1588.
- [27] Wu Y, Cho M, Shore D, et al. A potent broad-spectrum protective human monoclonal antibody crosslinking two haemagglutinin monomers of influenza A virus. *Nature Communications*, 2015, 6: 7708.
- [28] Li Y, Wan YH, Liu PP, et al. A humanized neutralizing antibody against MERS-CoV targeting the receptor-binding domain of the spike protein. *Cell Research*, 2015, 25(11): 1237—1249.
- [29] Dai LP, Song J, Lu XS, et al. Structures of the zika virus envelope protein and its complex with a *Flavivirus* broadly protective antibody. *Cell Host & Microbe*, 2016, 19(5): 696—704.
- [30] Wang QH, Yang HB, Liu XQ, et al. Molecular determinants of human neutralizing antibodies isolated from a patient infected with Zika virus. *Science Translational Medicine*, 2016, 8(369): 369ra179.
- [31] Modhiran N, Song H, Liu LD, et al. A broadly protective antibody that targets the *Flavivirus* NS₁ protein. *Science*, 2021, 371(6525): 190—194.
- [32] Wang QH, Ma T, Wu Y, et al. Neutralization mechanism of human monoclonal antibodies against Rift Valley fever virus. *Nature Microbiology*, 2019, 4(7): 1231—1241.
- [33] 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.
- [34] Wu Y, Wang FR, Shen CG, et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science*, 2020, 368(6496): 1274—1278.
- [35] Li ZH, Li SH, Zhang G, et al. An engineered bispecific human monoclonal antibody against SARS-CoV-2. *Nature Immunology*, 2022, 23(3): 423—430.
- [36] Du YY, Shi R, Zhang Y, et al. A broadly neutralizing humanized ACE2-targeting antibody against SARS-CoV-2 variants. *Nature Communications*, 2021, 12: 5000.
- [37] Fu LF, Ye F, Feng Y, et al. Both Boceprevir and GC376 efficaciously inhibit SARS-CoV-2 by targeting its main protease. *Nature Communications*, 2020, 11: 4417.
- [38] Sun H, Li Y, Liu PP, et al. Structural basis of HCoV-19 fusion core and an effective inhibition peptide against virus entry. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 1238—1241.

Application of an Integrated Platform for Basic and Applied Research in the Prevention and Control of the COVID-19 Pandemic

Qihui Wang^{1, 2} Jianxun Qi^{1, 2} Jinghua Yan^{1, 2} George Fu Gao^{1, 2, 3*}

1. CAS Key Laboratory of Pathogen Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences (CAS), Beijing 100101
2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049
3. National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085

Abstract Viral pandemics, such as coronavirus disease 2019 (COVID-19), pose major threats to both human health and economies. Based on the accumulated knowledge from basic and applied research, specific antiviral countermeasures can be developed rapidly, providing a crucial platform for the control and prevention of infectious diseases during public health emergencies. Since the outbreak of COVID-19, its causative agent being quickly discovered as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the research team led by George F. Gao, academician of the Chinese Academy of Sciences, has made a series of important contributions to both basic and applied research against this devastating pathogen. The group very quickly identified the virus receptor as human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2). They showed the receptor-mediated virus entry and inter-species transmission of SARS-CoV-2 and its variants on a structural level. Based on knowledge gained from viral entry studies, they developed the world's first COVID-19 recombinant protein subunit vaccine authorized for clinical use, therapeutic antibody drugs authorized under emergency use authorization (EUA) in the USA and over 10 other countries, as well as small molecule drugs targeting the 3CL protease and peptide-based inhibitor. The work has made a significant contribution to the prevention and control of COVID-19 in China and globally.

Keywords SARS-CoV-2; subunit vaccine; neutralizing antibody; polypeptide drug; receptor-binding domain; variant

(责任编辑 张强)

* Corresponding Author, Email: gaof@im.ac.cn