

コロナウイルスの感染機構と宿主細胞におけるレセプターの性質を利用した新型コロナウイルス治療薬

萩原真^{1*}

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染によって引き起こされる感染症であり、2019年11月に初めて確認されてから2021年12月現在まで世界的な大流行（パンデミック）となっている。新型コロナウイルスは、新型でない以前より知られているコロナウイルスと同様に、ウイルス側のスパイクタンパク質が宿主細胞側のレセプターに結合することを発端として細胞に感染する。現在までに、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質と宿主細胞のレセプターとのタンパク質-タンパク質相互作用に関する研究など新型コロナウイルスに関する研究論文が多数発表されている。このような研究は、学術的に意義深いだけでなく、治療薬開発のために重要な情報となる。本稿では、コロナウイルスの特徴や性質ならびに宿主細胞への侵入機構などについて概説した後、宿主細胞表面に発現する新型コロナウイルスのレセプターであるACE2の性質を応用した新しい新型コロナウイルスに対する薬剤について紹介する。

キーワード： 新型コロナウイルス、感染、スパイクタンパク質、レセプター、ACE2

はじめに

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染によって引き起こされる感染症である。新型コロナウイルス感染症は、2019年11月に中華人民共和国武漢市で初めて確認され、世界的流行（パンデミック）を引き起こしている。免疫力が低下している高齢者や基礎疾患を有する患者では重篤な肺炎の原因となり死に至ることもある。また、新型コロナウイルスは、呼吸器系の細胞だけではなく、血管内皮細胞にも感染し、炎症を引き起こすことによって、血栓を形成すると考えられている。高血圧、糖尿病、心臓病や動脈硬化などの疾患がある人や肥満者では、新型コロナウイルスに感染すると血管が詰まりやすく、胸痛、呼吸困難、血圧

低下、心筋梗塞、脳梗塞などを引き起こしやすい。新型コロナウイルスは、風邪を引き起こすコロナウイルスとは異なり、後遺症として、倦怠感、息苦しい、喀痰・咳嗽、味覚障害、嗅覚障害などが報告されている。従って、感染を予防することや感染後できるだけ早くウイルスを体から排除することが極めて重要であると考えられる。

コロナウイルスの感染において、ウイルス側のスパイクタンパク質と宿主細胞側のレセプターが結合することが感染に重要なステップとなる。本論文では、コロナウイルスの特徴や性質ならびに宿主細胞への侵入機構などを概説した後、宿主細胞表面に発現している新型コロナウイルスのレセプターの性質を利用した新しい新型コロナウイルス感染症に対する薬剤について紹介する。

¹ 新潟県立大学人間生活学部健康栄養学科

* 責任著者 連絡先：hagimako@unii.ac.jp

利益相反：なし

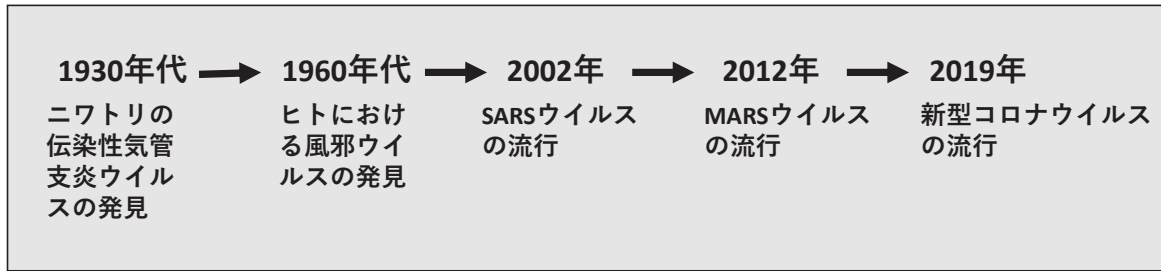


図1 コロナウイルスの歴史（コロナウイルスの発見から新型コロナウイルスの流行まで）

コロナウイルスの分類と歴史

コロナウイルスは、一本鎖陽方向鎖 RNA ウィルスであり、コロナウイルス科に属する。さらに、コロナウイルス科は、コロナウイルス亜科とトロウイルス亜科に分類される。コロナウイルス亜科は、 α -コロナウイルス (α 属)、 β -コロナウイルス (β 属)、 γ -コロナウイルス (γ 属)、デルタコロナウイルス (δ 属) の 4 つの属に分類される。

コロナウイルス科の生物学の分類における上位階級は、コルニドウイルス目であり、さらにその上位階級は、ニドウイルス目である。ニドウイルス目は、脊椎動物に感染するウイルスである。コロナウイルス科のヒトに風邪を引き起こすウイルスは、主に腸管や呼吸器における症状を引き起こす。また、風邪ウイルスは、稀に肝炎や多臓器不全を引き起こすこともある。

図1 にコロナウイルスの簡易な歴史を図示した。コロナウイルスは、1930 年代に初めて発見さ

れた¹⁾。その後、1960 年代には様々なヒトの風邪を引き起こすコロナウイルスが発見され、2002 年から 2003 年に流行した SARS（重症急性呼吸器症候群）の原因となる SARS コロナウイルスが発見され、2012 年には、MERS（中東呼吸器症候群）の原因となる MERS コロナウイルスが発見された²⁾。2019 年 11 月に中華人民共和国で初めて感染が確認された新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の原因となるウイルスは、SARS コロナウイルス-2（SARS-CoV-2）と名付けられ、通称新型コロナウイルスと呼ばれている。この新型コロナウイルスは、 β -コロナウイルス (β 属) に分類されている。表1 に新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のウイルス学上の分類を記載した。

コロナウイルスの侵入、複製

コロナウイルスは、直径がおおよそ 80-120nm の球形のウイルスである。表面にエンベロープと

表1 新型コロナウイルスのウイルス学上の分類

目	ニドウイルス目
亜目	コルニドウイルス亜目
科	コロナウイルス科
亜科	コロナウイルス亜科
属	ベータ(β)属
種	SARS関連コロナウイルス (SARSr-CoV)
株	SARSコロナウイルス-2 (SARS-CoV-2): 新型コロナウイルス

呼ばれる脂質二重膜があり、膜を貫通したスパイクタンパク質が存在する。このスパイクタンパク質は、宿主細胞への侵入に重要であり、コロナウイルスのスパイクタンパク質が宿主細胞の表面にあるレセプターに結合することによって感染が引き起こされる（吸着）。そして、コロナウイルスは、細胞内部に侵入し、ウイルス粒子が分解され、ゲノム RNA が露出して宿主細胞の細胞質（サイトゾル）に放出される（脱殻）。この侵入の過程は、宿主細胞表面から直接コロナウイルスが細胞質に侵入する機構であるが、これとは別にエンドサイトーシスを利用した侵入経路もあり、コロナウイルスが初期エンドソームを経て、後期エンドソーム/リソソーム経路において、細胞質に放出される感染経路もあるとされている³⁻⁵⁾。エンドサイトーシス初期は低分子量 G タンパク質 Rab5 が⁶⁻²⁰⁾、後期エンドソーム/リソソーム経路では低分子量 G タンパク質 Rab7 が重要な役割を担っており^{14-16,20-22)}、新型コロナウイルスの感染においても Rab5 と Rab7 が感染に関わると考えられている^{3,23,24)}。

コロナウイルスのゲノム RNA は、mRNA としてはたらくことができる(+)鎖 RNA であるのでタンパク質翻訳が起こり、RNA ポリメラーゼが合成される。ゲノム RNA を鋳型として、ウイルスの RNA ポリメラーゼにより、(-)鎖 RNA が合成され、それを鋳型として、子孫ウイルスの(+)鎖ゲノム RNA が作られる³⁾。上記の(-)鎖 RNA からは、これを鋳型としてウイルスの RNA ポリメラーゼの作用によって、様々なウイルスタンパク質の転写が起こり、ウイルスタンパク質が合成される。合成されたタンパク質のうちエンペローブタンパク質であるスパイク S タンパク質、E タンパク質、M タンパク質は小胞体膜上に集まる。一方、ウイルスゲノム RNA に N タンパクが結合し、ヌcleoカプシドを形成する。この過程には、E タンパク質と M タンパク質が重要であると考えられている。そして、エンペローブタンパク質が組み込まれた小胞体膜がちぎれて、形成されたヌク

レオカプシドはその膜に包み込まれ、小胞体内に子孫ウイルスが形成される。つまり、ウイルスのエンペローブタンパク質は、宿主細胞の小胞体膜に由来していることとなる。形成されたウイルスは、ゴルジ体を経由して、エキソサイトーシスによって細胞外へと放出され、別の細胞に吸着すると感染し、増殖する³⁾。

コロナウイルスのスパイクタンパク質と宿主細胞のレセプター

上記にも記載したように、コロナウイルスが宿主細胞のレセプターに結合することは、コロナウイルスが細胞に感染するために、極めて重要なステップとなる。これまでに、様々なコロナウイルスが同定されているが、結合するレセプターはウイルスによって異なっている。コロナウイルスの種類によってレセプターが異なる理由は、コロナウイルス表面のスパイクタンパク質のアミノ酸配列がウイルスによって異なっているためである。

コロナウイルスのスパイクタンパク質は、膜貫通クラス I タンパク質に分類されており、おおよそ 1160~1400 のアミノ酸より成り立っており、21~35 の N-グリコシル化部位が存在する。ウイルスの膜貫通クラス I タンパク質は、構造的に、エクトドメイン（ウイルス外側のドメイン）、シングルパス膜貫通アンカードメイン、ショート細胞内テイル(IC)と大きく 3 つのドメインより成り立っている²⁵⁾。コロナウイルスのスパイクタンパク質のエクトドメインは、S1(N 末端)ドメインと S2(C 末端)ドメインの一部より成り立っている²⁵⁾。S1 は、宿主細胞表面のレセプターと結合し、コロナウイルスが宿主細胞表面に吸着するために重要なドメインである。S2 は、感染において、膜融合に関わるドメインである。この S2 は、大部分のコロナウイルスにおけるスパイクタンパク質のコンサーブドメイン（保存された配列）であり、様々なコロナウイルスのスパイクタンパク質

表 2 各コロナウイルスの標的細胞、感染に関わる宿主細胞のレセプターとコロナウイルスのスパイクタンパク質のドメインならびに引き起こされる病気（文献 25 を参考に作成）

分類	コロナウイルスの名前	Tropism (標的細胞への親和性)	感染に関わる 宿主細胞のレセプターとスパイクタンパク質のドメイン	引き起こされる病気
α コロナウイルス属	NL63	II 型肺胞上皮細胞, 血管内皮細胞, 繊毛気管支細胞	ACE2 – S1-CTD	ヒトにおける風邪
	229E	I 型肺胞上皮細胞, 肺胞マクロファージ	APN – S1-CTD	ヒトにおける風邪
	TGEV	非繊毛気管支細胞	APN – S1-CTD, sugar – S1-NTD	ブタ伝染性胃腸炎 ※家畜伝染病
	PRCoV	非繊毛気管支細胞	APN – S1-CTD	不顕性のブタ呼吸器感染症 ※家畜伝染病
β コロナウイルス属	OC43	上皮細胞, 神経細胞	9-O-acetylated sialic acid – S1-NTD domain A	ヒトにおける風邪
	HKU1	繊毛気道上皮細胞, II 型肺胞上皮細胞	9-O-acetylated sialic acid – S1-NTD domain A	ヒトにおける風邪
	MHV	白血球, 上皮細胞, 内皮細胞	CEACAM1 – S1-NTD, distal loops domain A	マウス肝炎 ※実験動物施設において被害
	BCoV	非腸管上皮細胞	9-O-acetylated sialic acid- S1-NTD domain A	牛下痢症 ※家畜伝染病
	MERS	内皮細胞, 内皮組織	DPP4 – S1-CTD, β-motif, domain B	ヒトにおける中東呼吸器症候群 (MERS: マーズ)
	SARS-CoV-1	I 型肺胞上皮細胞, II 型肺胞上皮細胞, 内皮細胞, 繊毛気管支細胞	ACE2 – S1-CTD, β-motif, domain B	ヒトにおける重症急性呼吸器症候群 (SARS: サーズ)
	SARS-CoV-2	I 型肺胞上皮細胞, II 型肺胞上皮細胞, 内皮細胞, 繊毛気管支細胞	ACE2 – S1-CTD, β-motif, domain B	ヒトにおける新型コロナウイルス感染症 (COVID-19: コヴィット・ナインティーン)
γ コロナウイルス属	IBV	上皮細胞	sugar – S1-NTD	鶏伝染性気管支炎 ※家畜伝染病

において類似したアミノ酸配列である。S2 は、融合ペプチド(FP)、7 アミノ酸繰り返しドメイン-1(HR1)、7 アミノ酸繰り返しドメイン-2(HR2)、膜貫通ドメイン(TM)、ショート細胞内テイルに分けられる^{5,25,26)}。

コロナウイルスのスパイクタンパク質の S1 ドメインは、N 末端側のドメイン (S1-NTD) と C 末端側のドメイン(S1-CTD)のサブドメインに分けられる。S1-NTD と S1-CTD は、糖やタンパク質などの分子と結合することができるドメイン

である。コロナウイルスによって異なるが、S1-NTD と S1-CTD のどちらかが宿主細胞のレセプターと結合できるレセプター結合ドメイン (receptor binding domain: RBDs)となる^{3,5,26)}。スパイクタンパク質の RBDs は、RBDs に対する抗体を体の中で産生させるために、体内に接種することによって、コロナウイルス感染症に対するワクチンとして利用できる²⁷⁻³²⁾。

詳細については省略するが、スパイクタンパク質の S1-NTD と S1-CTD は、コロナウイルスによ

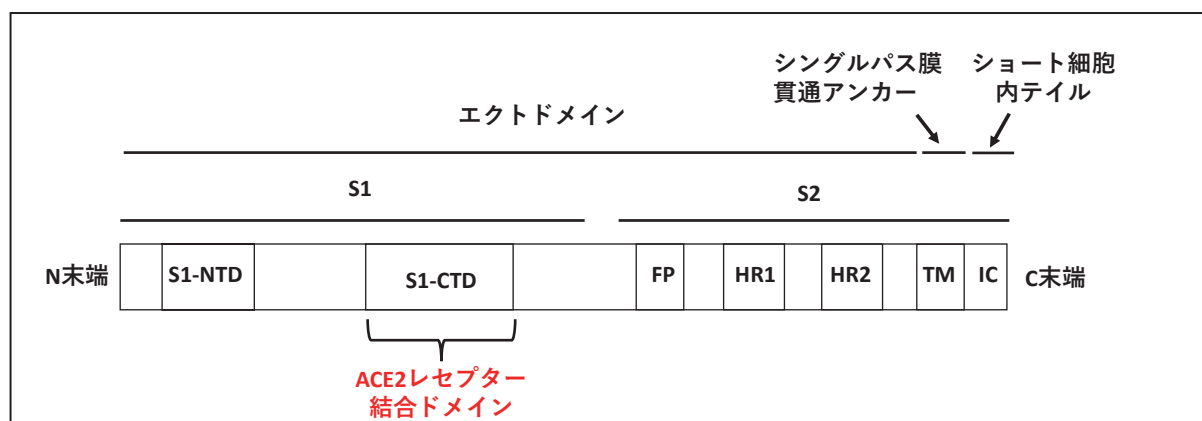


図2 新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）表面に発現するスパイクタンパク質のドメイン（文献26を参考に作成）

ってアミノ酸配列が異なるため立体的な構造もコロナウイルスによって違う。従って、宿主細胞側のレセプターは、レセプターとなる分子がコロナウイルスごとに異なっている。各コロナウイルスの標的細胞、感染に関わる宿主細胞のレセプターとコロナウイルスのスパイクタンパク質のドメインの組合せならびに引き起こされる病気を表2に示した。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のレセプターとしてはACE2が同定されている。新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のスパイクタンパク質のS1-CTDがレセプター結合ドメインとなり、S1-CTDとACE2が結合し、感染に深く関わっている。図2には、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）におけるスパイクタンパク質のドメインを示した。

新型コロナウイルスのレセプターであるACE2と治療薬

これまでに、ヒトのコロナウイルスのレセプターとして同定されているものは、エクトペプチダーゼという一群のタンパク質である²⁵⁾。エクトペプチダーゼは、タンパク質やペプチドの非末端領域のペプチド結合を加水分解するタンパク質分解酵素である。しかし、ウイルスの宿主細胞への侵入には、その触媒作用は関係がない。コロナウ

イルスの細胞への侵入には、宿主細胞における他のプロテアーゼが重要で、例えば、膜貫通セリンプロテアーゼであるHATとTMPRSS2は、MERS感染症を引き起こすMERSやSARS感染症を引き起こすSARS-CoV-1のスパイクタンパク質を切断し、ウイルスの活性化に関与する^{5,33)}。

ACE2は、アンジオテンシンIIというホルモンを分解するエクトペプチダーゼの一種である。ACE2は、血圧を下げる作用を有する酵素だが、上述のように、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）のレセプターでもあり、新型コロナウイルス感染症において、重要なタンパク質である^{25,26)}。ACE2は、風邪を引き起こすNL63やSARS感染症を引き起こすウイルスであるSARS-CoV-1とも共通のレセプターである。風邪ウイルスは、感染力が弱く、症状が軽いことより、SARS-CoV-1や新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）と比べて、ACE2への結合力が弱い可能性も考えられる。ACE2は新型コロナウイルスと結合することより、この性質を利用して新型コロナウイルス感染症の薬剤として応用するための研究が行われている。

ACE2を利用した、新型コロナウイルスに対する薬剤の開発において、ACE2のアミノ酸配列を改変することによってウイルスとの結合を100倍にした改変ACEが開発された³⁴⁾。その論文で

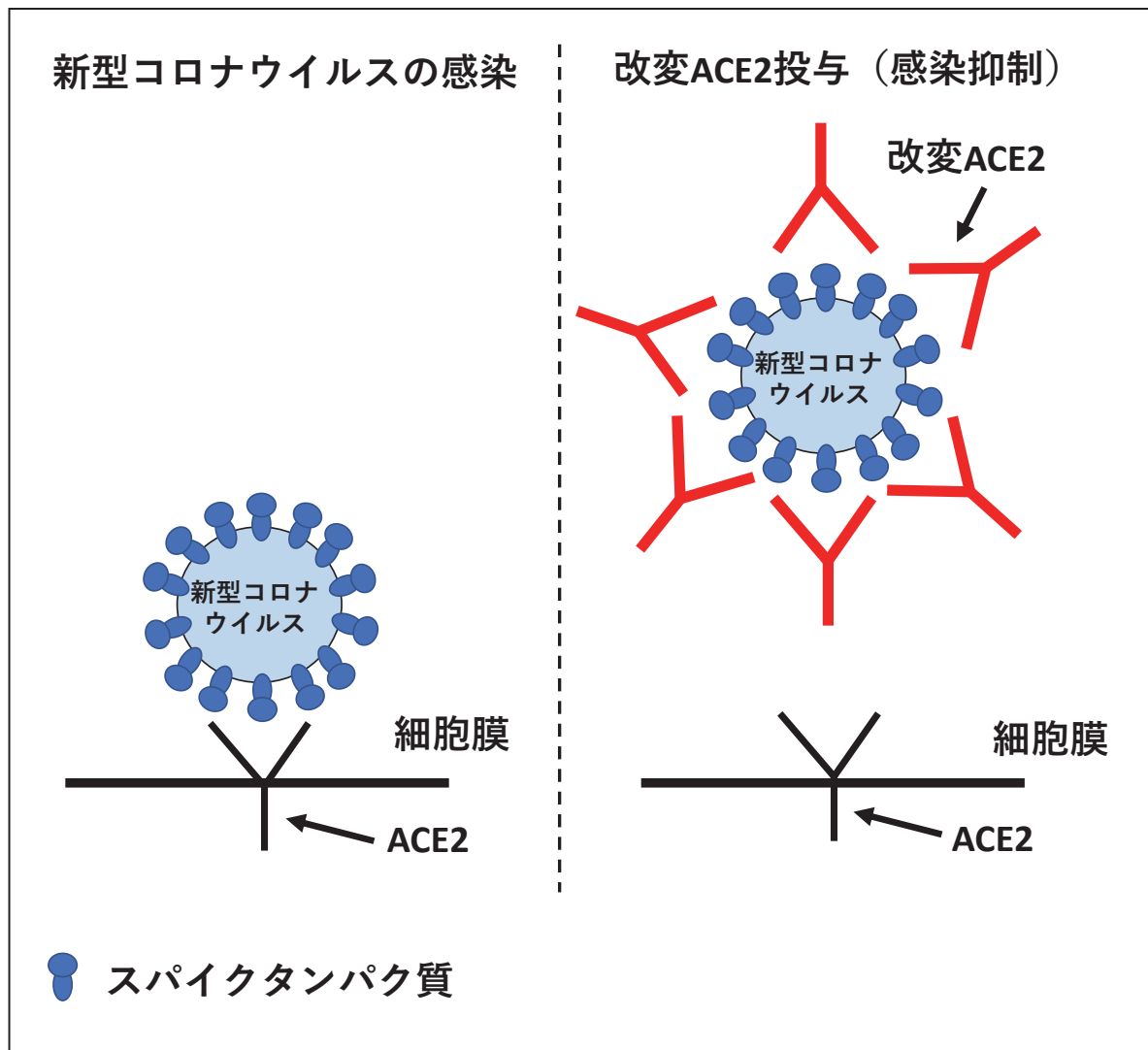


図3 改変 ACE2 による新型コロナウイルスの感染抑制

新型コロナウイルスの感染は、新型コロナウイルスのスパイクタンパク質と宿主細胞表面の ACE2 とが結合することによって始まる（左）。改変した ACE2 を投与すると改変 ACE2 が新型コロナウイルスのスパイクタンパク質と結合し、感染が抑制される（右）。

は、ハムスターにウイルスを感染させ、改変 ACE2 を投与すると肺でのウイルス量が低下するなど顕著な効果が認められ、症状が改善した³⁴⁾。この改変 ACE2 は、問題となっている新型コロナウイルスの変異株にも効果を示す。改変 ACE2 は、感染力が強いスパイクタンパク質の 501 番目のアミノ酸がアスパラギンからチロシンに置き換わった N501Y 変異株（イギリス株、WHO 分類：α 株）に対しても有効である。また、ワクチンや一部のモノクローナル抗体が効きにくい免疫逃避型であるスパイクタンパク質の 484 番目のア

ミノ酸がグルタミン酸からリジンに置き換わった E484K 変異株（南アフリカ株、WHO 分類：β 株）に対しても効果がある。E484K 変異株は、アメリカ合衆国で使用されている REGN10933 抗体（リジェネロン社）が、変異前の武漢株と比較して、中和活性が低く、薬剤としての効果が得られにくいといった問題点があった。しかし、改変 ACE2 は、E484K 変異株に対して中和活性は良好であった。このように、改変 ACE2 は、免疫逃避型の新型コロナウイルスに対しても効果があり、新型コロナウイルス感染症の治療薬として期待

されている。また、2021 年 12 月には、感染力が高いとされているオミクロン株に感染した日本人が初めて報告された。オミクロン株は、コンピューターによるシミュレーションでは、免疫逃避型であり³⁵⁾、実験的にも免疫逃避型である可能性が示されている³⁶⁾。改変 ACE がオミクロン株にも効果を示すのか興味深いところである。図 3 に改変 ACE2 による新型コロナウイルスの感染抑制について図示した。

結語

2021 年 12 月までに、新型コロナウイルスに感染した患者数は世界で 2 億 6 千万人以上であり、死亡者は、500 万人を超えている。日本ではワクチンの接種が進んでおり感染者数が減少傾向にあるが、オミクロン株などの変異株が報告されており、今後の感染状況を注視していく必要がある。また、新型コロナウイルス感染症が終息しても、将来、コロナウイルスが変異し、未知のコロナウイルスによる将来の新型感染症が発生することもありうる。改変 ACE2 の論文では、改変 ACE2 とスパイクタンパク質複合体の立体構造も明らかにしており³⁴⁾、将来の未知の感染症が発生した場合、迅速且つ効率的に薬剤を開発するための手がかりとなる可能性を秘めている。コロナウイルスの感染に関わるタンパク質の基礎的な知見が、世界中の新型コロナウイルス感染症患者の早期回復や死亡率低下に貢献することを願い結語とする。

倫理的配慮

本論文は、様々な学術的文献をまとめたものであり、倫理委員会等の審査は不要である。

文献

- 1) Hudson CB, Beaudette FR. Infection of the Cloaca with the Virus of Infectious Bronchitis. *Science*. 1932; 76: 34.
- 2) Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D, et al. A new threat from an old enemy: Reemergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med*. 2020; 45: 1631-43.
- 3) Tiwari R, Mishra AR, Gupta A, et al. Structural similarity-based prediction of host factors associated with SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *J Biomol Struct Dyn*. 2021: 1-12.
- 4) Yang YL, Liu J, Wang TY, et al. Aminopeptidase N Is an Entry Co-factor Triggering Porcine Deltacoronavirus Entry via an Endocytotic Pathway. *J Virol*. 2021; 95: e0094421.
- 5) Heald-Sargent T, Gallagher T. Ready, set, fuse! The coronavirus spike protein and acquisition of fusion competence. *Viruses*. 2012; 4: 557-80.
- 6) Hagiwara M, Kobayashi K, Tadokoro T, et al. Rab5 affinity chromatography without nonhydrolyzable GTP analogues. *Z Naturforsch C J Biosci*. 2009; 64: 303-6.
- 7) Hagiwara M, Kokubu E, Sugiura S, et al. Vinculin and Rab5 complex is required [correction of required]for uptake of *Staphylococcus aureus* and interleukin-6 expression. *PLoS One*. 2014; 9: e87373.
- 8) Hagiwara M, Komatsu T, Sugiura SS, et al. POT1b regulates phagocytosis and NO production by modulating activity of the small GTPase Rab5. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 439: 413-7.
- 9) Hagiwara M, Matsushita K. Epigallocatechin gallate suppresses LPS endocytosis and nitric oxide production by reducing Rab5-caveolin-1 interaction. *Biomed Res*. 2014; 35: 145-51.
- 10) Hagiwara M, Matsushita K. Synthetic cell-

- permeable caveolin-1 scaffolding domain peptide activates phagocytosis of *Escherichia coli* by regulating Rab5 activity. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2020; 75: 333-7.
- 11) Hagiwara M, Shinomiya H, Kashihara M, et al. Interaction of activated Rab5 with actin-bundling proteins, L- and T-plastin and its relevance to endocytic functions in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011; 407: 615-9.
 - 12) Hagiwara M, Shirai Y, Nomura R, et al. Caveolin-1 activates Rab5 and enhances endocytosis through direct interaction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 378: 73-8.
 - 13) Kato Y, Hagiwara M, Ishihara Y, et al. TNF-alpha augmented *Porphyromonas gingivalis* invasion in human gingival epithelial cells through Rab5 and ICAM-1. *BMC Microbiol.* 2014; 14: 229.
 - 14) Zerial M, McBride H. Rab proteins as membrane organizers. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2: 107-17.
 - 15) Stenmark H. Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009; 10: 513-25.
 - 16) Hutagalung AH, Novick PJ. Role of Rab GTPases in membrane traffic and cell physiology. *Physiol Rev.* 2011; 91: 119-49.
 - 17) 萩原 真, 小林 謙一, 田所 忠弘, et al. Rab5 結合因子同定のための迅速且つ簡便な Far-western blotting. *東京農業大学農学集報.* 2009; 53: 322-6.
 - 18) 萩原 真, 松下 健二. 低分子量Gタンパク質 Rab5 によるエンドサイトーシス制御機構. *人間生活学研究.* 2021: 39-47.
 - 19) 萩原 真, 松下 健二. 細胞膜透過性 caveolin-1 スキャフォールドリングドメインペプチドによるファゴサイトーシスの活性化. *人間生活学研究.* 2021: 49-57.
 - 20) Dowler BC. Endocytosis : structural components, functions and pathways. Chapter 11 Rab5 Mediated Caveolae Endocytosis. Yuji Yamamoto, Tadahiro Tadokoro, Makoto Hagiwara,,: Nova Science publishers; 2010: 211-221.
 - 21) Hanafusa H, Yagi T, Ikeda H, et al. LRRK1 phosphorylation of Rab7 at S72 links trafficking of EGFR-containing endosomes to its effector RILP. *J Cell Sci.* 2019; 132.
 - 22) Guerra F, Bucci C. Multiple Roles of the Small GTPase Rab7. *Cells.* 2016; 5.
 - 23) Jung J, Baek J, Tae K, et al. Structural mechanism for regulation of Rab7 by site-specific monoubiquitination. *Int J Biol Macromol.* 2021.
 - 24) Kim ES, Jeon MT, Kim KS, et al. Spike Proteins of SARS-CoV-2 Induce Pathological Changes in Molecular Delivery and Metabolic Function in the Brain Endothelial Cells. *Viruses.* 2021; 13.
 - 25) Wedrowska E, Wandtke T, Senderek T, et al. Coronaviruses fusion with the membrane and entry to the host cell. *Ann Agric Environ Med.* 2020; 27: 175-83.
 - 26) Shang J, Wan Y, Luo C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117: 11727-34.
 - 27) Du L, He Y, Zhou Y, et al. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 226-36.
 - 28) Du L, Zhao G, Yang Y, et al. A conformation-dependent neutralizing monoclonal antibody specifically targeting receptor-binding domain in Middle East respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol.* 2014; 88: 7045-53.
 - 29) Zhou H, Chen Y, Zhang S, et al. Structural definition of a neutralization epitope on the N-terminal domain of MERS-CoV spike glycoprotein. *Nat Commun.* 2019; 10: 3068.
 - 30) Ying T, Du L, Ju TW, et al. Exceptionally potent

- neutralization of Middle East respiratory syndrome coronavirus by human monoclonal antibodies. *J Virol*. 2014; 88: 7796-805.
- 31) Jiang L, Wang N, Zuo T, et al. Potent neutralization of MERS-CoV by human neutralizing monoclonal antibodies to the viral spike glycoprotein. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 234ra59.
- 32) Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020; 181: 281-92 e6.
- 33) Bosch BJ, Smits SL, Haagmans BL. Membrane ectopeptidases targeted by human coronaviruses. *Curr Opin Virol*. 2014; 6: 55-60.
- 34) Higuchi Y, Suzuki T, Arimori T, et al. Engineered ACE2 receptor therapy overcomes mutational escape of SARS-CoV-2. *Nat Commun*. 2021; 12: 3802.
- 35) Chen J, Wang R, Gilby NB, et al. Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance. *ArXiv*. 2021.
- 36) Zhang L, Li Q, Liang Z, et al. The significant immune escape of pseudotyped SARS-CoV-2 Variant Omicron. *Emerg Microbes Infect*. 2021: 1-11.

