**2024年度陕西省科学技术奖提名项目公示内容**

**一、项目名称：猪重要病毒病病原–宿主互作关键因子发掘及功能解析**

二、**提名者及提名意见**

提名者：杨凌农业高新技术产业示范区管理委员会

“猪粮安天下”，健康的生猪养殖业对我国国民经济发展和社会稳定具有重要意义。近年来，猪的疫病特别是病毒病的广泛流行严重威胁着生猪养殖业的安全，揭示猪病毒病的病原复制和致病机制，发掘病原–宿主互作关键因子并进行功能解析，进一步研发针对猪病毒病的新型防控技术，对促进生猪养殖业的健康发展具有重要的理论意义和实践应用价值。该项目紧密围绕国家在防控猪病毒病方面的实际需求，以研发新型防控技术为目标，建立了筛选病原–宿主互作关键因子的理论方法和技术体系，发掘出病原–宿主互作关键因子18个，解析了这些病原–宿主互作关键因子在病毒复制和致病过程中的作用及机制，构建了基于关键因子互作位点的新型疫苗研发和抗病育种新靶点筛选的方法和技术，创制了一批新型疫苗候选株和抗病育种新靶点细胞材料，为猪病毒病的防控提供了理论、技术和材料支撑。该项目授权国家发明专利4项，发表学术论文41篇，其中SCI论文35篇，5篇代表性论文共被他引192次，研究成果得到国内外相关研究机构和专家团队的高度评价与积极肯定。

提名该项目为陕西省自然科学奖一等奖。

三、**项目简介**

生猪养殖业是攸关国计民生和社会稳定的战略性产业。然而，由于防控技术和体系不完善，导致猪的疫病特别是病毒病的广泛流行，严重制约了我国生猪养殖业的健康、稳定和可持续发展。建立筛选猪重要病毒病的病原–宿主互作关键因子的理论方法和技术，发掘并解析这些关键因子在病毒复制和致病过程中的作用及机制，构建基于关键因子互作位点的新型疫苗研发和抗病育种新靶点筛选的方法和技术，创制新型疫苗候选株和抗病育种新靶点细胞材料，从而研发出新型疫苗和培育抗病新品种，是高效、及时、精准防控猪病毒病的关键之所在。

该项目自2014年实施以来，在5项国家自然科学基金面上项目的持续资助下，发掘出猪重要病毒病病原–宿主互作关键因子18个，解析了这些关键因子在病毒复制和致病过程中的作用及机制，建立了互作关键因子筛选的理论方法和技术体系，构建了基于互作位点的新型疫苗研发和抗病育种新靶点筛选的方法和技术，创制了一批新疫苗候选株和抗病育种新靶点细胞材料。研究成果为高效、及时、精准防控猪病毒病提供了理论、技术和材料支撑。

该项目在PLoS Pathogens，Journal of Virology，Journal of Immunology，BMC Genomics等期刊共发表高水平学术论文41篇，其中SCI论文35篇，授权国家发明专利4项。该项目5篇代表性论文分别被Nature Immunology，Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America（PNAS），Trends in Biochemical Sciences，Autophagy，Emerging Microbes & Infections，PLoS Pathogens，Journal of Virology，Veterinary Quarterly，Veterinary Research，Veterinary Microbiology等100多个国际知名期刊引用，共被引用232次，其中他引192次，单篇最高他引48次。该项目5篇代表性论文得到美国、意大利、澳大利亚、匈牙利、法国、捷克、德国、瑞典、加拿大和荷兰等14个国家的相关研究机构和专家团队的高度评价与积极肯定。该项目培养博士研究生28人、硕士研究生76人，其中2人获陕西省优秀博士学位论文，5人获西北农林科技大学优秀博士学位论文，7人获西北农林科技大学优秀硕士学位论文。

**四、客观评价（包括该项目科技成果鉴定意见、国内外对本项目研究成果的引用情况）**

该项目在PLoS Pathogens等期刊共发表高水平学术论文41篇，授权国家发明专利4项。5篇代表性论文被Nature Immunology等100多个国际知名期刊引用，他引192次，单篇最高他引48次，得到美国、意大利和澳大利亚等14个国家的相关研究机构和专家团队的高度评价与积极肯定。

（一）建立了猪重要病毒病病原–宿主互作关键因子筛选的理论方法和技术体系，发掘出病原-宿主互作关键因子18个，为多种病毒病的研究提供了重要的理论方法和技术支撑。

1.美国纽约Weill Cornell医学院Lorenzo Galluzzi教授发表在Nature Immunology（2022, 23(4):487-500）的论文积极肯定并引用了代表性论文1的研究成果，用以佐证“多数病毒蛋白均可抑制病原相关模式识别受体PRR的信号转导，这反映了病原体与宿主的共同进化压力，包括双链RNA感受器、双链DNA感受器以及对外来核酸做出反应的宿主转录因子IRF3和IRF7”。

2.上海海洋大学徐田军教授发表在PLoS Pathogens（2021, 17(3): e1009438）的论文积极肯定并引用了代表性论文5的研究成果，认为“circRNAs在先天免疫反应中的具有重要的调节作用，其可通过靶向小鼠脂肪组织中的miR-103/TRAF3减轻线粒体自噬介导的炎症”。

3.香港大学Kwok-Yung Yuen教授发表在Emerging Microbes & Infections（2020, 9(1): 733-746）的论文积极肯定并引用了代表性论文5的研究成果，认为“RNA病毒如TGEV感染可干扰circRNA的表达，并且目前TGEV感染后的circRNA图谱分析是关键数据”。

（二）揭示了猪重要病毒病病原–宿主互作关键因子参与了调控病毒复制机制，为深入探索病原–宿主互作调控病毒复制机制奠定了理论基础，为新型疫苗研发提供了潜在的新靶点。

1.美国佛罗里达大学斯克里普斯生物医学研究所免疫学和微生物学系Susana T. Valente教授发表在PNAS（2023, 120(1):e2217476120）的论文积极肯定并引用了代表性论文2的研究成果，认为“该论文揭示的分子机制与其研究结果一致，p32通过类似的富含精氨酸的基序（24RRR26）与猪圆环病毒Cap蛋白的N末端相互作用”。

2.浙江大学周继勇教授和顾金燕研究员在Journal of Virology（2019, 93(3):e01899-18; 2022, 96(23):e0152222）发表的2篇论文积极肯定并引用了代表性论文4的研究成果，认为“泛素化参与了多种病毒的生命周期，其中就包括PCV2”。

3.德国Friedrich-Alexander大学临床和分子病毒学研究所Manfred Marschall教授发表在Viruses（2020, 12(11):1322）的论文积极肯定并引用了代表性论文2的研究成果，认为“p32/gC1qR晶体结构的解析及其生化特性表明，p32/gC1qR具有明显的二聚化、寡聚化能力，并能与多种病毒蛋白相互作用，因此它被推测为多组分NEC中的桥接因子，并得到了独立报告数据的证实”。

（三）解析了猪重要病毒病病原–宿主互作关键因子在病毒致病过程中的作用及机制，为深入探索病原–宿主互作调控病毒致病机制奠定了理论基础，为猪的抗病育种提供了潜在的新靶点。

1.兰州大学郑海学研究员和中国农业大学李鑫教授分别发表在PLoS Pathogens（2023, 19(2):e1011132；2023, 19(9):e1011641）的论文积极肯定并引用了代表性论文1的研究成果，认为“为了抵消宿主的抗病毒反应并维持病毒复制，各种DNA病毒已经进化出拮抗cGAS-STING信号通路激活的机制，而cGAS位于DNA和RNA病毒传感网络的交叉点上”，“PCV2感染通过gC1qR介导的磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K）/AKT信号通路引起猪cGAS的磷酸化，以消除cGAS催化活性，并促进cGAS泛素化降解”。

2.匈牙利布达佩斯兽医研究所Krisztián Bányai高级研究员发表在Veterinary Quarterly（2023, 43(1):1-18）的论文积极肯定并引用了代表性论文3的研究成果，认为“基于细胞过表达试验发现Cap和Rep均可以拮抗宿主免疫应答”。

3.美国科罗拉多州立大学微生物学、免疫学和病理学系[Jeffrey Wilusz](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?sort=pubdate&term=Wilusz+J&cauthor_id=32638509)教授发表在Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA（2020, 11(5):e1614）的论文积极肯定并引用了代表性论文5的研究成果，认为“下一代测序（NGS）显示，在TGEV、IBV和SARS-CoV感染后，数十种miRNA的表达出现差异，表达谱有增有减”。

（四）构建了基于猪重要病毒病病原–宿主关键因子互作位点的新型疫苗研发和抗病育种新靶点筛选的方法和技术，创制了一批猪重要病毒病新疫苗候选株和抗病育种新靶点细胞材料。

1.美国普林斯顿大学分子生物学系Ileana M Cristea教授发表在Cell子刊Trends in Biochemical Sciences（2021, 46(10):832-847）的论文积极肯定并引用了代表性论文2的研究成果，认为“核复制病毒，包括杆状病毒和PCV2，依赖于通过S22磷酸化的局部椎板破裂来有效产生病毒”。

2.浙江大学周继勇教授发表在Autophagy（2022, 18(12):2781-2798）的论文积极肯定并引用了代表性论文4的研究成果，认为“泛素化在PCV2生命周期中发挥了重要作用”。

3.瑞典乌普萨拉大学医学生物化学和微生物学系Tanel Punga副教授发表在Viruses（2020, 12(11):1322）的论文积极肯定并引用了代表性论文4的研究成果，认为“pMKRN1可诱导PCV2 Cap蛋白的泛素化和蛋白酶体降解，从而减少子代病毒的产生”。

**五、应用情况（发明奖和进步奖填写)**

无。

1. **代表性论文专著目录(自然奖填写，不超过8条，其中，代表性论文不超过5篇，代表性专著不超过3部，按重要程度排序)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 论文专著名称  | 刊名 | 作者 | 年卷页码（xx年xx卷xx页） | 发表时间（年月 日） | 通讯作者（含共同） | 第一作者（含共同） | 国内作者 | 他引总次数 | 检索数据库 | 知识产权是否归国内所有 |
| 1 | PCV2 targets cGAS to inhibit type I interferon induction to promote other DNA virus infection | PLOS Pathogens | Wang Zhenyu，Chen Jing，Wu Xingchen，Ma Dan，Zhang Xiaohua，Li Ruizhen，Han Cong， Liu Haixin，Yin Xiangrui，Du Qian，Tong Dewen，Huang Yong | 2021年17（9）卷e1009940页 | 2021年09月20日 | 童德文，黄勇 | 王振宇，陈璟 | 王振宇，陈璟，武星辰，马丹，张小华，李瑞珍，韩聪，刘海鑫，尹祥瑞，杜谦，童德文，黄勇 | 47 | Web of science和CNKI数据库 | 是 |
| 2 | Cellular p32 Is a Critical Regulator of Porcine Circovirus Type 2 Nuclear Egress | Journal of Virology | Wang Tongtong，Du Qian，Niu Yingying，Zhang Xiaohua，Wang Zhenyu，Wu xingchen，Yang Xuefeng，Zhao Xiaomin，Liu Shan-Lu，Tong Dewen，Huang Yong | 2019年93(23)卷e00979-19页 | 2019年11月13日 | 童德文，黄勇 | 王彤彤，杜谦 | 王彤彤、杜谦、牛颖颖、张小华、王振宇、武星辰、杨雪枫、赵晓民、童德文、黄勇 | 26 | Web of science和CNKI数据库 | 是 |
| 3 | Porcine Circovirus Type 2 Suppresses IL-12p40 Induction via Capsid/gC1qR-Mediated MicroRNAs and Signalings | Journal of Immunology | Du Qian，Wu Xingchen，Wang Tongtong，Yang Xuefeng，Wang Zhenyu，Niu Yingying，Zhao Xiaomin，Liu Shan-Lu，Tong Dewen，Huang Yong | 2018年201(2)卷533-547页 | 2018年07月15日 | 童德文，黄勇 | 杜谦，武星辰，王彤彤 | 杜谦、武星辰、王彤彤、杨雪枫、王振宇、牛颖颖、赵晓民、童德文、黄勇 | 36 | Web of science和CNKI数据库 | 是 |
| 4 | Porcine MKRN1 Modulates the Replication and Pathogenesis of Porcine Circovirus Type 2 by Inducing Capsid Protein Ubiquitination and Degradation | Journal of Virology | Wang Tongtong，Du Qian，Wu Xingchen，Niu Yingying，Guan Lijuan，Wang Zhenyu，Zhao Xiaomin，Liu Shan-Lu，Tong Dewen，Huang Yong | 2018年92(21)卷e01351-18页 | 2018年06月01日 | 童德文，黄勇 | 王彤彤，杜谦 | 王彤彤、杜谦、武星辰、牛颖颖、官丽娟、王振宇、赵晓民、童德文、黄勇 | 35 | Web of science和CNKI数据库 | 是 |
| 5 | Differentially expressed non-coding RNAs induced by transmissible gastroenteritis virus potentially regulate inflammation and NF-κB pathway in porcine intestinal epithelial cell line | BMC Genomics | Ma Xuelian，Zhao Xiaomin，Zhang Zhichao，Guo Jianxiong，Guan Lijuan，Li Juejun，Mi Mi，Huang Yong，Tong Dewen | 2018年19(1)卷747页 | 2018年10月12日 | 童德文 | 马雪莲，赵晓民 | 马雪连、赵晓民、张智超、郭建雄、官丽娟、李珏珺、米咪、黄勇、童德文 | 48 | Web of science和CNKI数据库 | 是 |

**七、主要完成人情况**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **姓名** | **排名** | **行政/技术职称** | **工作单位/完成单位** | **对本项目技术创造性贡献** |
| 童德文 | 1 | 教授 | 西北农林科技大学/西北农林科技大学 | 负责项目总体研究方案设计与组织实施 |
| 黄勇 | 2 | 院长/教授 | 西北农林科技大学/西北农林科技大学 | 协助项目第1完成人组织实施有关猪圆环病毒病和猪细小病毒病等猪病研究 |
| 赵晓民 | 3 | 系主任/教授 | 西北农林科技大学/西北农林科技大学 | 协助项目第1完成人实施有关猪传染性胃肠炎等猪病研究 |
| 杜谦 | 4 | 副教授 | 西北农林科技大学/西北农林科技大学 | 协助项目第1完成人实施有关猪圆环病毒病和猪细小病毒病等猪病研究 |
| 王彤彤 | 5 | 副教授 | 聊城大学/西北农林科技大学 | 协助项目第1完成人实施有关猪圆环病毒复制机制方面研究 |
| 王振宇 | 6 | 系副主任/副教授 | 安徽农业大学/西北农林科技大学 | 协助项目第1完成人实施有关猪圆环病毒致病机制方面研究 |

**八、主要完成单位情况及创新推广贡献**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **单位名称** | **排名** | **主要贡献** |
| 西北农林科技大学 | 1 | 负责支撑项目的立项申报和经费争取；对项目的实施给予试验条件、设施、经费、人力、物资等方面的保障和支持。同时，负责项目进展总体管理，包括计划制订、实施、总结等的跟踪督促、检查，保证了项目任务顺利实施和目标的全面实现。 |

**九、完成人合作关系情况**

|  |
| --- |
| **完成人合作关系情况表** |
| **序号** | **合作方式** | **合作者/项目排名** | **合作时间** | **合作成果** | **证明材料** |
| **1** | 论文合著 | 童德文/1、黄勇/2 | 2011年04月至今 | 论文 | 代表性论文1、2、3、4、5 |
| **2** | 论文合著 | 童德文/1、赵晓民/3 | 2005年09月至今 | 论文 | 代表性论文2、3、4、5 |
| **3** | 论文合著 | 童德文/1、杜谦/4 | 2009年09月至今 | 论文 | 代表性论文1、2、3、4 |
| **4** | 论文合著 | 童德文/1、王彤彤/5 | 2014年9月至2018年12月 | 论文 | 代表性论文2、3、4 |
| **5** | 论文合著 | 童德文/1、王振宇/6 | 2014年9月至2022年6月 | 论文 | 代表性论文1、2、3、4 |
| **完成人合作关系说明（限1000字）**该项目第1、2、3、4完成人分别是童德文、黄勇、赵晓民、杜谦，均属于第1完成人童德文教授领衔的陕西省重点科技创新团队“动物重大疫病新型疫苗研发创新团队”的核心成员，在项目实施、学术论文发表和科技成果登记等方面进行了长期的合作。该项目第2完成人黄勇教授于2011年加入“动物重大疫病新型疫苗研发创新团队”，从事该项目的相关研究工作。该项目第3完成人赵晓民教授于2005～2012年攻读第1完成人童德文教授的硕士、博士研究生，在“动物重大疫病新型疫苗研发创新团队”从事该项目相关研究工作。该项目第4完成人杜谦副教授于2009～2016年硕博连读攻读第1完成人童德文教授的博士研究生，于2016年毕业留校加入“动物重大疫病新型疫苗研发创新团队”从事该项目相关研究工作。该项目第5完成人王彤彤副教授于2014～2018年攻读第1完成人童德文教授的博士研究生，从事该项目相关研究工作。该项目第6完成人王振宇副教授于2014～2017年攻读第1完成人童德文教授的硕士研究生，于2017～2022年攻读第2完成人黄勇教授的博士研究生，从事该项目相关研究工作。 |