

科学基金资助 RNA 病毒相关项目统计分析

杜全生^{1*}, 祖岩², 洪伟³, 魏伟⁴

¹国家自然科学基金委员会生命科学部, 北京 100085

²北方工业大学机械与材料工程学院, 北京 100144

³贵州医科大学地方病与少数民族疾病教育部重点实验室, 贵州 贵阳 550004

⁴吉林大学第一医院艾滋病与病毒研究所, 吉林 长春 130021

摘要: 国家自然科学基金资助 RNA 病毒相关基础研究, 主要包括病毒溯源、结构与功能、遗传与演化、以及与宿主相互作用等方面, 以揭示病毒产生、传播与致病的物质基础与作用机制, 为相关疾病的诊断、预防和治疗提供理论基础。本文主要从项目类型、资助经费、人才培养、资助成果等方面, 统计了国家自然科学基金 RNA 病毒相关获资助项目情况, 分析本领域项目资助存在的问题, 尝试提出未来发展建议。

关键词: 国家自然科学基金, RNA 病毒, 项目资助, 统计分析

Statistics and analysis of NSFC projects in RNA virus

Quansheng Du^{1*}, Yan Zu², Wei Hong³, Wei Wei⁴

¹Department of Life Sciences, Natural Science Foundation of China, Beijing 100085, China

²School of Mechanical and Material Engineering, North China University of Technology, Beijing 100144, China

³Key Laboratory of Endemic and Ethnic Diseases, Guizhou Medical University, Ministry of Education, Guiyang 550004, Guizhou Province, China

⁴Institute of Virology and AIDS Research, First Hospital, Jilin University, Changchun 130021, Jilin Province, China

Abstract: The National Natural Science Foundation of China (NSFC) supports basic research on RNA virus. The projects include virus tracing, structure and function, genetics and evolution, as well as, interaction with the host. The research reveals the material basis and mechanism of virus production, transmission and pathogenicity. It provides a theoretical basis for disease diagnosis, prevention and treatment. This article mainly counts the status of projects funded by NSFC in terms of project types, talent training and funding achievements, etc. It analyzes the problems of project funding in the field and attempts to provide suggestions for future development.

Keywords: NSFC, RNA virus, project funding, statistical analysis

*通信作者。E-mail: duqs@nsfc.gov.cn

RNA 病毒个体微小结构简单, 需在宿主细胞内寄生并复制增殖的非细胞生命形式, 其遗传物质是核糖核酸。本文拟通过统计 RNA 病毒相关领域的科学基金资助项目, 分析项目资助与管理成效, 提出未来工作思考。

1 资助项目及成果情况统计

2001-2020 年国家自然科学基金共资助 RNA 病毒项目 4300 余项(截止 2020 年 8 月 31 日, 以下同), 经费 23.21 亿元, 依托单位共计 400 余家, 其中高等院校 270 多家。项目类型包括面上类项目 3800 项, 资助金额 14.79 亿元; 人才类项目 96 项, 资助金额 2.29 亿元; 重点类项目 128 项, 资助金额 3.20 亿元; 国际合作类项目 94 项, 资助金额 1.08 亿元; 应急专项和联合基金等项目共 254 项, 资助金额 1.82 亿元; 其中生命科学部和医学科学部资助项目总数 4010 项, 占比 91.39%。

数据来源与统计方法: 科学基金网络信息系统(ISIS)以“病毒”、“virus”为关键词检索, 剔除了非生物病毒项目及 DNA 病毒项目, 撤销与终止项目不予统计。

1.1 面上类项目的资助情况

按照国家自然科学基金项目定位, 面上类项目在支持科研人员自主开展 RNA 病毒相关领域的基础研究方面起主要作用。据统计, 共资助面上项目 2038 项, 经费 10.47 亿元, 青年科学基金项目 1473 项, 经费 3.19 亿元, 地区科学基金项目 289 项, 经费 1.12 亿元。

1.1.1 各科学部资助 RNA 病毒研究项目情况:

RNA 病毒相关面上类项目在全委八个科学部都有资助, 其中生命科学部资助 2102 项、医学科学部资助 1467 项, 分别占总资助项目的 55.32%和 38.61%。整体来看(如图 1 所示), 2011 年以前 RNA 病毒项目的资助项目数均在 200 项以下, 资助数量最低仅有 28 项, 资助金额最低 454.5 万元; 2011 年之后资助项目呈现波动递增趋势。生命科学部资助 RNA 病毒项目最多, 2015 年度资助量最高为 210 项, 医学科学部 2014 年度资助量最高为 142 项, 2015 年起由于受到面上项目连续两年不予资助暂停申请一年的政策影响, 资助量稍有下降。

这些项目按照研究对象和内容的不同分散在各分支学科中。其中, 生命科学部资助项目在所

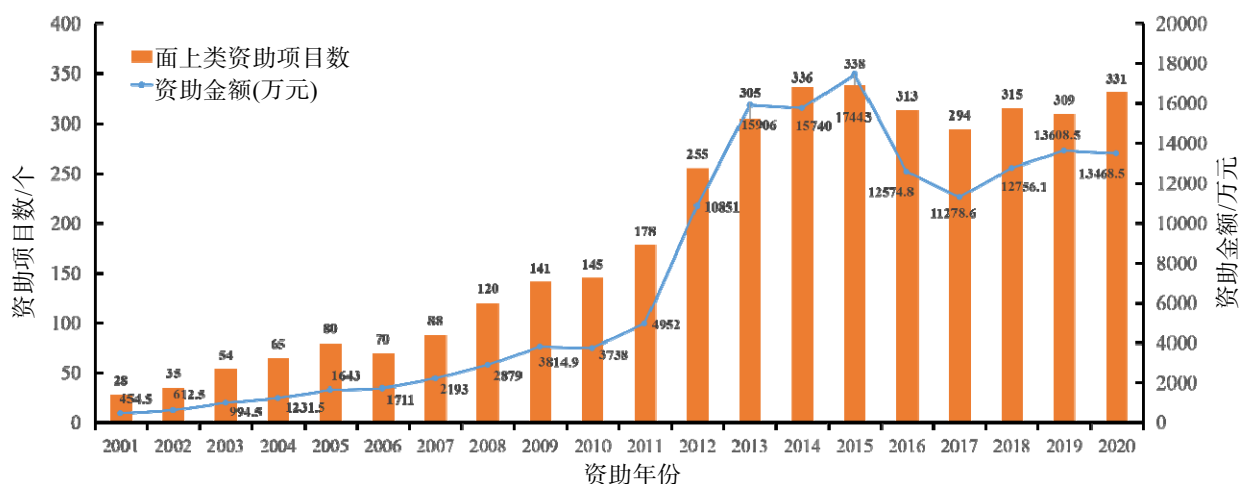


图 1 资助 RNA 病毒相关面上类项目-按资助年份统计

有分支学科都有分布,资助量超过 100 项的有 4 个学科: C01 微生物学科共计资助 472 项, C08 免疫学学科 161 项, C14 植物保护学学科 263 项, C18 兽医学学科 769 项。医学科学部除 H21 特种医学、H22 放射医学和 H25 老年医学无项目资助以外,其他代码下均有资助项目。其中,资助量超过 100 项的有 3 个学科: H10 医学免疫学 196 项, H19 医学病原生物与感染 576 项, H26 预防医学 118 项。化学科学部共资助 142 项,主要集中在 B07 化学生物学代码下 83 项,其中 B0705 药物化学生物学 37 项,主要涉及抗病毒药物的研究。地球科学部共资助 42 项,其中 20 项申报在 D0604 生物海洋学与海洋生物资源,研究内容主要与海洋病毒或水产致病病毒学相关。

1.1.2 依托单位情况: 据统计,面上类项目依托单位共计 442 家,其中高等院校 261 家、科研院所等 181 家。依托单位获资助项目数前 10 的单位分别是: 解放军军事科学院军事医学研究院 157 项, 武汉大学 115 项, 中国农业科学院哈尔滨兽医研究所 92 项, 华中农业大学 91 项, 吉林大学 88 项, 中国人民解放军第四军医大学 87 项, 复旦大学 84 项, 中国科学院武汉病毒研究所 79 项, 浙江大学 73 项, 中国农业大学 72 项。

从依托单位行政隶属关系分析, RNA 病毒领域面上类项目在我国 23 个省、5 个自治区和 4 个直辖市均有资助(港澳台未统计在内)。主要分布在北京市 61 家依托单位(765 项)、广东省 32 家依托单位(301 项)、湖北省 26 家依托单位(387 项)和上海市 22 家依托单位(312 项)等区域,西藏、青海和山西地区依托单位较少,项目数也均在 10 项以下。

1.1.3 资助项目研究内容分析: 按照 RNA 病毒领域的研究对象统计,植物 RNA 病毒相关项目 503 项,金额 1.99 亿元,主要包括烟草花叶病毒、水稻

相关病毒等,分布于 128 家依托单位(科研院所类 47 家,高等院校 81 家);动物 RNA 病毒(含人类 RNA 病毒)相关项目 3297 项,金额 12.79 亿元,主要包括艾滋病毒、流感相关病毒等,分布于 397 家依托单位(科研院所类 153 家,高等院校 244 家)。动物源 RNA 病毒资助项目数整体呈上升趋势,2014 年获资助项目最多达到 298 项。植物源 RNA 病毒项目资助量显著低于动物源 RNA 病毒项目资助量。

按照 RNA 病毒项目所属研究领域统计,病毒分类、溯源与演化方面资助 479 项金额逾 1.73 亿元,病毒感染与传播机制方面资助 719 项金额 2.92 亿元,病毒复制与增殖方面资助 917 项金额 3.55 亿元,病毒与宿主相互作用方面资助 987 项金额 4.01 亿元,抗病毒药物与疫苗抗体领域方面资助 524 项金额 2.04 亿元,病毒防控新技术及其他基础研究方面资助 1092 项金额 4.22 亿元。其中,在病毒起源、分类、溯源与演化资助项目相对较少,研究力量与经费投入方面均比较薄弱,应在未来工作中予以关注。

1.2 人才类项目的资助情况

国家自然科学基金委共支持 RNA 病毒学相关人才类项目 96 项,资助金额 2.29 亿元,涉及依托单位共计 41 家,包括高等院校 23 家,科研院所等 18 家。其中,国家杰出青年科学基金项目 42 项,资助金额 10050 万元;优秀青年科学基金项目 43 项,资助金额 5140 万元;创新研究群体项目 11 项,资助金额 8725 万元。统计显示,2020 年资助 RNA 病毒学相关项目数最高共计 12 项,包括创新研究群体项目 1 项、国家杰出青年基金项目 4 项、优秀青年科学基金项目 7 项。总体来看,人才类项目获资助总量不多且年度起伏较大,提示了本领域的人才储备尤其是高水平研究人才与创新团队培养方面还有待加强(图 2)。

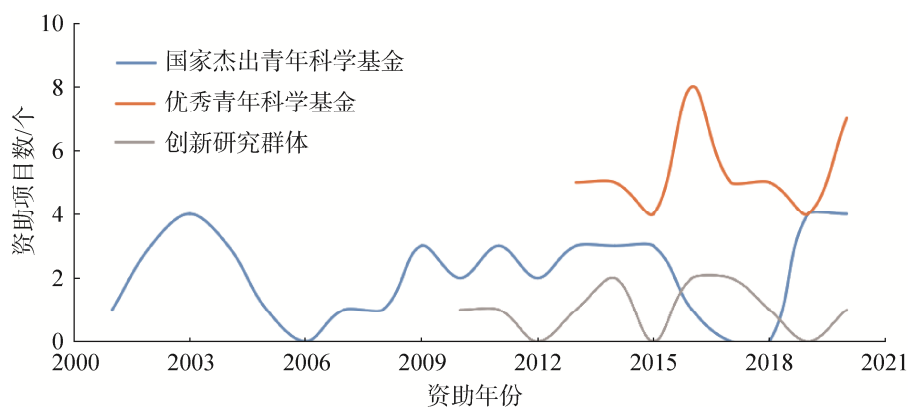


图 2. 获资助的 RNA 病毒相关人才类项目情况

此类项目主要分布于生命科学部和医学科学部, 项目研究内容涉及 RNA 病毒流行病学、遗传免疫基础、医学与药学、病毒与疾病的关系及分子机制、高分子材料及冷冻电镜技术等, 代表性工作成果如下。

在创新研究群体项目资助下, 中国科学院微生物研究所高福团队研究了囊膜病毒侵入、释放与跨种间传播的分子机制, 发现宿主细胞内与病毒相互作用的宿主因子(蛋白、microRNA 等), 推动了新型疫苗的研制, 相关研究成果发表在 *Cell*, *Science*, *PNAS* 等国际期刊上^[1-4]。中国农业科学院哈尔滨兽医研究所陈化兰团队研究动物流感病毒入侵宿主机理, 以及创制新型流感疫苗, 相关研究成果发表在 *Journal of Virology*, *Nature Communications*, *Cell Research*, *Cell Host and Microbe* 等杂志上^[5-9]。中国科学院武汉病毒研究所胡志红团队围绕病毒与宿主相互作用研究主线, 在病毒感染的分子机理、宿主机体与病毒的相互作用等方面取得重要进展, 相关研究成果在 *Nature*, *Journal of Virology* 等杂志上发表^[10-11]。

国家杰出青年科学基金资助下, 动物病毒研究项目取得重要进展, 清华大学程功教授发现多

种蚊媒病毒感染传播的重要机制, 提出阻断登革热、寨卡热传播的创新性策略, 研究成果在 *Nature Immunology*, *Nature Microbiology* 等杂志上发表^[12-13]; 华中农业大学曹胜波教授解析了乙型肝炎病毒(JEV)通过 NS5 蛋白和调控宿主 miRNA-22 抑制 I 型干扰素表达的新机制, 发现了猪乙脑抗体检测靶蛋白, 成果发表于 *Journal of General Virology* 等杂志^[14-15]。植物病毒研究项目取得系列成果, 中国科学院微生物研究所郭惠珊研究员阐明了黄瓜花叶病毒卫星 RNA 编码的小 RNA 以及 2b 蛋白抑制基因沉默的分子机制, 研究成果发表在 *Journal of Virology* 上^[16]; 中国农业大学李大伟教授发现了一种新病毒—甜菜黑色焦枯病毒(BBSV)及其卫星 RNA 序列, 在大肠杆菌中高效表达并纯化出水稻黑条矮缩病毒(FBSDV)的外壳蛋白 P10, 首次制备的抗体已广泛应用于田间该病毒的检测, 成果发表在 *Virus Genes* 等期刊上^[17-18]; 北京大学李毅教授发现了水稻矮缩病毒细胞间运动蛋白基因, 确定了该病毒编码的 RNA 沉默抑制因子, 研究成果发表在 *Journal of Virology* 等杂志上^[19]。

在优秀青年科学基金项目资助下, 我国科学

家在多个领域取得重要进展。其中动物病毒研究方面,中国农业科学院哈尔滨兽医研究所王晓钧研究员揭示了马属动物天然免疫限制因子 TRIM5 α 和 APOBEC 促进了 EIAV 的进化过程,相关成果发表在 *Journal of Virology* 等期刊上^[20];清华大学娄智勇教授研究了尼维尔病毒核蛋白与 RNA 复合体、人手足口病病毒 EV71 转录复制复合体等重要 RNA 病毒转录复制复合体的结构与功能,相关成果发表在 *Nature* 等期刊上^[21];厦门大学张锐教授研究酸化对海洋病毒的生态功能及其介导的生物地球化学效应的影响,成果发表在 *Viruses* 等杂志上^[22];中国科学院微生物研究所施一研究员对流感和埃博拉病毒等重要病毒性传染病病原的侵入过程进行了研究,成果发表在 *The EMBO Journal* 等杂志上^[23]。植物病毒研究方面,南京农业大学陶小荣教授在植物多分体负义链 RNA 病毒 TSWV 核衣壳的胞内移动机制、RSV NSvc2 蛋白在植物细胞中的亚细胞定位进行了研究,相关成果发表在 *Journal of Virology* 等期刊上^[24];中国农业大学王献兵教授揭示了寄主植物 RNA 指导的 RNA 聚合酶直接参与病毒次级 siRNAs 的高通量扩增,相关结果发表在 *Virology* 等杂志上^[25];中国科学院微生物研究所叶健研究员研究了虫传病毒调控植物代谢的差异和共有规律,相关成果发表在 *Science Advances* 等杂志上^[26-27]。

1.3 重点类项目的资助情况

国家自然科学基金通过重点类项目,支持已有较好研究基础的领域方向或学科成长点开展深入、系统的创新性研究,促进 RNA 病毒若干重要领域或科学前沿取得突破。目前,资助 RNA 病毒学相关重点类项目共 128 项,资助金额 3.20 亿元,项目依托单位 55 家,其中高等院校 33 家,科研

院所等 22 家。包括重点项目 80 项,资助金额 2.02 亿元;重大项目 13 项,资助金额 7632 万元;重大研究计划项目 34 项,资助金额 3509 万元;国家重大科研仪器研制项目 1 项,资助金额 715 万元。

在重点项目资助下,清华大学刘玉乐教授发现烟草 NbERD2a/2b 具有 ER 滞留蛋白受体功能,并且参与了植物免疫反应中的 HR PCD 过程,研究成果发表在 *PLoS Pathogens* 等杂志上^[28]。首都医科大学王辰教授同李兰娟院士、钟南山院士发现 T 淋巴细胞、NK 细胞及 IFN- γ 等过度免疫在重症甲流发病中的作用机制,为临床重症流感早期诊断和防控提供了理论依据和可行方案,成果发表在 *New England Journal of Medicine* 等杂志上^[29]。中国科学院上海巴斯德研究所钟劲研究员研究了肝细胞 RIG-I 样模式识别受体分子(RLR)识别 HCV 感染的分子机制以及宿主固有免疫应答抑制 HCV 感染的新机制^[30]。湖南大学朱海珍教授研究阐明 NLRX1 在 HCV 逃逸人肝细胞先天免疫应答中的作用,有助于深入了解 HCV 持续感染及致病机理^[31]。

国家自然科学基金先后启动了两个重大项目资助病毒相关领域研究。2006 年,生命科学部设立重大项目“禽流感关键基础科学问题研究”,在禽流感病毒三维结构、与细胞的亲和机制以及病毒感染对免疫系统影响等方面取得一系列成果。主要包括:通过病毒全基因组测序与分析,阐明禽流感病毒的生物学遗传信息;禽流感病毒结构功能研究,包括蛋白 PA 结构与功能、NS1 对 PKR 信号的影响、M2 与 Hsp 相互作用等;查明炎症因子等在 H5N1 感染和免疫中的分子基础,阐明禽流感病毒感染与免疫的机制;发现自噬抑制剂可以抑制流感病毒的复制;鉴定了第一个具生物学

功能的 H5N1 病毒 CTL 表位; 发现了 H5N1 病毒可以通过胎盘进行母婴传播等。在本项目资助下成果发表在 *Nature*, *Science*, *Cell*, *PNAS*, *Journal of Virology*, *Nucleic Acids Research* 等杂志上^[32]。2013 年, 医学科学部启动了“动物源病原体的发现及其对人类致病性研究”重大项目, 在标本采集、微生物及病原体的发现与鉴定、微生物的进化与致病性等多个方面取得进展。如发现并鉴定未来可能具有重要公共卫生意义的新病毒; 首次揭示了我国蝙蝠、喜马拉雅旱獭、广西猕猴等野生动物的病毒谱; 提出我国存在新发传染病的风险, 包括西尼罗病毒、寨卡病毒、SARS 样冠状病毒等; 获得了 SARS 病毒可能来源于蝙蝠的更有说服力的证据; 重新界定无脊椎动物 RNA 病毒圈; 发现 RNA 病毒从单链进化为双链的新机制等。研究成果发表在 *Nature*, *Science*, *New England*, *Lancet Infectious Diseases*, *PNAS*, *PLoS Pathogens* 等期刊上^[33]。

目前, 有 34 个重大研究计划项目资助了 RNA 病毒相关研究。按照项目类型统计, 包括培育项目 29 项、重点支持项目 5 项。包括“组织器官区域免疫特性与疾病”资助 7 项; “微进化过程的多基因作用机制”、“基因信息传递过程中非编码 RNA 的调控作用机制”和“高性能科学计算的基础算法与可计算建模”各 3 项。主要研究内容是化学小分子对病毒体内转录等过程影响、AFM 等技术对病毒组装过程物理特性变化研究、病毒传播及抗病毒机制研究等。在相关项目支持下, 复旦大学黄强教授对禽流感病毒血凝素(HA)蛋白与宿主细胞受体结合的自由能形貌进行可计算模拟, 相关成果发表在 *Nature Communications* 上^[34]。南京大学陈建群团队选取大豆花叶病毒和大豆胞囊

线虫为病原, 研究在差异化的病原胁迫环境中, 两个不同种群的野生大豆多个相关 R 基因位点的演化历史和抗病特性的变化, 相关研究成果发表在 *Nature* 等期刊上^[35]。然而, 这些项目是以病毒作为研究材料, 尚缺少以病毒研究为主题的重大研究计划项目。此外, 在重大科研仪器项目资助下, 华中科技大学黄振立教授团队研制出适用于嗜神经病毒入侵与跨突触传播机理研究的长时程、大视场和超分辨定位的成像仪器, 相关成果发表在 *Optics Express* 等杂志上^[36]。

1.4 国际(地区)合作研究与交流类项目的资助情况

国际合作类项目通过开展实质性合作研究与学术交流, 以提高我国科学研究水平和国际竞争力, 共资助 RNA 病毒相关项目 94 项, 资助金额 1.08 亿元, 依托单位共计 44 家。包括重点国际(地区)合作研究项目 10 项资助金额 2493 万元、组织间国际(地区)合作研究与交流项目 56 项资助金额 8110 万元。此外, 合作交流、出国(境)参加双(多)边会议、在华召开国际(地区)学术会议等 28 项。统计显示, 国际合作类项目受到合作双方共同资助领域的影响, 资助项目数量年度波动较大, 2011 年以前资助数量均未超过十项, 部分年度无资助项目, 2011 年以后此类项目每年均有资助, 2014 年最高达到 19 项, 资助金额 2880 万元。

从合作对象来看, 我们共与 16 个国家(地区)合作开展研究, 中美合作最多共计 37 项(包括 NSFC-NIH 项目 35 项, NSFC-BMGF 项目 1 项, NSFC-TAMU 项目 1 项), 主要研究领域包括 HIV/艾滋病领域、病毒相关肿瘤致病性机理等; 中英合作次之, 共计 8 项(包括 NSFC-RS 项目 5 项, NSFC-RCUK_BBSRC 项目 2 项, NSFC-RCUK 项目 1 项), 主要研究领域涉及病毒结构解析、病毒

感染宿主细胞蛋白质组学研究等,内地与港澳台合作共计7项(NSFC-RGC项目5项,NSFC-FDCT项目1项,两岸合作项目1项),主要研究领域包括冠状病毒流感病毒等致病机制及抗病毒药物研究。

1.5 联合基金及专项项目等资助情况

联合基金是自然科学基金委与有关部门、地方政府和企业共同投入经费支持基础研究。目前,共资助RNA病毒相关联合基金项目45项,资助金额7138万元,依托单位30家。从合作对象分析,NSFC-广东联合基金10项,主要围绕健康养殖和食品安全等关键目标,开展华南地区重要畜禽疫病与机体互作的分子机理研究,揭示病原致病、宿主免疫以及机体抗性遗传的机制;NSFC-河南联合基金涉及8项,工作针对小麦、玉米产量与抗病、农业害虫绿色防控以及畜禽健康养殖进行相关研究;NSFC-新疆联合基金5项,重点支持人畜共患病病原生态学与分子流行病学研究、艾滋病、耐药结核病等新疆高发流行特征、发病机制及防治研究等;NSFC-云南联合基金2项,主要包括云南农林重要有害生物成灾机理与防控策略、特色实验动物资源和跨境传播病原体开展疫苗和药物研究等。

为有效应对病毒引发的重大传染性疫病疫情,增强新发突发疫病的防控能力设立应急和专项项目,目前共资助209项,资助金额1.1亿元,依托单位102项,高等院校65家科研院所等37家。包括应急管理项目31项,资助金额868.5万元;专项项目178项,资助金额1.02亿元。资助受到病毒引发疫情影响,波动较大。代表项目包括:2019年医学科学部发布“人类疾病大动物模型构建”专项,主要针对人类重大脑疾病、心血管疾病和代谢性疾病,支持大型动物疾病模型建立、表

型分析和表型数据平台等研究,为揭示重大疾病发病机制、发现疾病诊断和治疗药物靶点、开展药物筛选和细胞治疗等提供平台与支撑;2020年为应对新型冠状病毒疫情,国家自然科学基金委员会及时发布了专项项目指南,共资助110项专项项目(资助金额9064万元)。尽管应急管理项目、专项项目的平均资助强度较低,但是项目资助方式和周期比较灵活(从半年到三年期不等),在应对病毒引发的重大传染性疾病等突发公共卫生事件上具有很强的针对性、时效性,较好地补充了其他类型资助项目立项滞后的问题。

2 RNA病毒学相关研究存在的不足

从RNA病毒学相关资助项目统计结果,可以看出病毒学相关研究仍存在不足。由于历史原因,病毒学相关科学研究在我国长期重视程度不够,此外其学科自身要求高、风险高、门槛高的“三高”特性,使得病毒学成为生物学和基础医学研究中的“冷门学科”。主要表现在以下几个方面。

2.1 病毒学研究布局比较分散,学科发展受到限制

在国家自然科学基金资助体系中病毒学是微生物学科下设的二级代码,而在我国的学科门类设置中,病毒学是三级学科,由于学科定位较低,在人才教育与培养与各类科研项目中病毒学的发展空间被严重挤压。据统计,病毒学相关资助项目涉及的自然科学基金申请代码700多个,全委各个科学部均在不同层面进行资助,研究方向和科研力量比较分散,很难形成优势研究领域和前沿方向。

2.2 病毒学领域研究人员不足,领军人才与创新团队缺乏

开展病毒学研究的基础设施要求高、研究内

容风险高、从业人员门槛高的特点以及学科布局等原因,使得病毒学研究成为生物学和基础医学研究中的弱势领域。过去 20 年,科学基金资助了 1300 余名从事 RNA 病毒研究的科研人员。此外,在优青、杰青、创新研究群体等领军人才与创新团队方面,相比于其他研究领域更显颓势。

2.3 经费投入偏低,支持力度不够

不完全统计,过去二十年间科学基金共资助 RNA 病毒相关项目经费 23 亿元。此外,缺少重大研究计划项目、基础科学中心等项目支持,对于具有显著学科交叉特点的病毒学研究极为不利。近年来的严重急性呼吸综合征冠状病毒、埃博拉病毒、中东呼吸综合征冠状病毒以及此次 2019 新型冠状病毒感染导致的传染病,无一不是微生物、人、动物及生态系统相互作用失衡引发的严重结果,人类对病毒的认知还非常匮乏,因此加强相关领域基础研究尤为迫切,需要进一步加大对病毒学研究的投入。

3 关于推动病毒学研究发展的思考

病毒研究具有关乎人民健康、经济社会稳定和国家安全等特殊性和重要性,需要进一步加强其来源、传染规律和药物研发等领域的基础研究,不断充实本领域的科研队伍,提升我国病毒学科研水平。

3.1 完善资助格局,强化支持病毒学领域基础研究

在病毒学研究领域科学制订和实施资助计划,不断完善资助格局,高效配置源头创新资源。保持面上项目、青年科学基金和地区科学基金等项目类型的合理资助规模,持续营造鼓励自由探

索宽容失败的创新环境。通过谋划优先发展领域,加强重点类项目部署,探索以项目群等机制优化资助管理。围绕国家重大战略需求和重大科学前沿,通过重大研究计划等项目加强顶层设计,推动交叉融合,增强创新能力,建设科学高地,提升我国病毒学领域基础研究的原始创新能力。

3.2 发现培养创新人才,稳步推进病毒学科研队伍建设

瞄准病毒学研究的前沿热点,依托各类科研项目和研究平台、国际(地区)学术交流合作项目,加强对关键共性技术、前沿引领技术和颠覆性技术的攻关创新,在科研攻关过程中发现和培养创新人才,逐步形成科研人才衔接有序、梯次配备的合理结构,进一步提升我国在病毒学基础研究方面的人才储备。根据病毒学研究跨学科交叉的特点,推动组建强有力的交叉科技攻关团队,加强学科之间协同创新,加强对原创性、系统性、引领性研究的支持,逐步培养造就一批病毒学领域具有国际水平的战略科技人才、科技领军人才和高水平创新团队,力争实现前瞻性基础研究、引领性原创成果的重大突破。

3.3 积极探索病毒学研究的新范式

当前病毒学基础研究面临的重大挑战是解决病毒学研究中跨尺度与介尺度层次的知识断层问题,特别是涉及病毒溯源、存在方式、遗传变异、传播规律,感染、发病和宿主免疫等科学问题。首先,病毒作为介于生命与非生命之间的寄生生物,应更加关注病毒在不同生境下的状态转换机制、环境适应机制、遗传调控机制以及在生命起源和物种演化过程中的作用等;从宿主角度要关注病毒感染进程的动态、时空、生态和途径变化相对应的特异性免疫,以及免疫激活与免疫抑制

之间的转化调节。其次，病毒学相关研究要遵循可模拟、可重现、可影响“真实世界”和“临床现象”的原则，定向选择工具手段、模式细胞和模式动物等研究策略。

当前，科学研究范式正处于深刻变革中，研究内容已由局部现象发展到系统行为，应该针对病毒和宿主两个系统之间的寄生、利用、抵抗和致病关系等层面开展多维研究。研究内容方面，在深入了解病毒生命周期的基础上，进一步认识这些细节相互作用及其与整体的病毒致病行为的关系，重点关注由此产生的宿主体内复杂动态变化。研究方法方面由传统的定性分析向定量预测过渡，从传统的病毒学、免疫学、分子生物学和细胞生物学等少数生命医学领域二级学科的简单交联，不断发展成数学、物理学、化学、人工智能、管理学等跨学科交叉融通。研究范畴方面也由传统病毒学的知识区块拓展到病毒生态链的知识体系，从追求病毒复制传播细节发展到病毒、宿主、生态和社会发展等多尺度关联，从多层次的病毒专科知识演变到探索传染病理学的共性原理。总之，随着基础研究、应用研究、技术创新的界限越来越模糊，病毒学基础研究与新兴工程技术研究的非线性互动应当得到更大的重视和关注。

参 考 文 献

- [1] Gao GF. From "A" IV to "Z"IKV: Attacks from Emerging and Re-emerging Pathogens. *Cell*, 2018, 172: 1157–1159.
- [2] Yuan Y, Cao D, Zhang Y, Ma J, Qi J, Wang Q, Lu G, Wu Y, Yan J, Shi Y, Zhang X, Gao GF. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nature Communications*, 2017, 8: 15092–15092.
- [3] Zhang W, Shi Y, Lu X, Shu Y, Qi J, Gao GF. An Airborne Transmissible Avian Influenza H5 Hemagglutinin Seen at the Atomic Level. *Science*, 2013, 340: 1463–1467.
- [4] Li Q, Sun X, Li Z, Liu Y, Vavricka CJ, Qi J, Gao GF. Structural and functional characterization of neuraminidase-like molecule N10 derived from bat influenza A virus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109: 18897–18902.
- [5] Ma SJ, Zhang B, Shi JZ, Yin X, Wang GW, Cui PF, Liu LL, Deng GH, Jiang YP, Li CJ, Chen HL. The amino acid mutations A286V and T437M in the nucleoprotein attenuate H7N9 viruses in mice. *Journal of Virology*, 2020, 94: e01530–19.
- [6] Wang Z, Yang H, Chen Y, Tao S, Liu L, Kong H, Ma S, Meng F, Suzuki Y, Qiao C, Chen H. A single-Amino-acid substitution at position 225 in hemagglutinin alters the transmissibility of eurasian avian like H1N1 swine influenza virus in guinea pigs. *Journal of Virology*, 2017, 91: e00800–17.
- [7] Wang WS, Sun XY, Li YB, Su JP, Ling ZY, Zhang TL, Wang F, Zhang H, Chen HL, Ding JP, Sun Bing. Human antibody 3E1 targets the HA stem region of H1N1 and H5N6 influenza A viruses. *Nature Communications*, 2016, 7: 13577–13577.
- [8] Shi J, Deng G, Kong H, Gu C, Ma S, Yin X, Zeng X, Cui P, Chen Y, Yang H, Wan X, Wang X, Liu L, Chen P, Jiang Y, Liu J, Guan Y, Suzuki Y, Li M, Qu Z, Guan L, Zang J, Gu W, Han S, Song Y, Hu Y, Wang Z, Gu L, Yang W, Liang L, Bao H, Tian G, Li Y, Qiao C, Jiang L, Li C, Bu Z, Chen HL. H7N9 virulent mutants detected in chickens in China pose an increased threat to humans. *Cell Research*, 2017, 27: 1409–1421.
- [9] Shi JZ, Deng GH, Ma SJ, Zeng XY, Yin X, Li M, Zhang B, Cui PF, Chen Y, Yang HL, Wan XP, Liu LL, Chen PC, Jiang YP, Guan YT, Liu JX, Gu WL, Han SH, Song YM, Liang LB, Qu ZY, Hou YJ, Wang XR, Bao HM, Tian GB, Li YB, Jiang L, Li CJ, Chen HL. Rapid evolution of H7N9 highly pathogenic viruses that emerged in China in 2017. *Cell Host and Microbe*, 2018, 24: 558–568.e7.
- [10] Ning Y, Feng K, Min Y, Cao W, Wang M, Deng F, Hu Z, Wang H. Disruption of Type I Interferon Signaling by the Nonstructural Protein of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus via the Hijacking of STAT2 and STAT1 into Inclusion Bodies. *Journal of Virology*, 2015, 89(8): 4227–4236.
- [11] Ge X, Li J, Yang X, Chmura A, Zhu G, Epstein JH., Mazet JK., Hu B, Zhang W, Peng C, Zhang Y, Luo C, Tan B, Wang N, Zhu Y, Cramer G, Zhang S, Wang L, Daszak P, Shi Z. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 2013, 503(7477): 535–538.
- [12] Du S, Liu Y, Liu J, Zhao J, Champagne C, Tong L, Zhang R, Zhang F, Qin CF, Ma P, Chen CH, Liang G, Liu Q, Shi PY, Cazelles B, Wang P, Tian H, Cheng G. Aedes mosquitoes acquire and transmit Zika virus by breeding in contaminated aquatic environments. *Nature Communications*, 2019, 10: 1324.
- [13] Zhu Y, Tong L, Nie K, Wiwatanaratanaabutr I, Sun P, Li Q, Yu X, Wu P, Wu T, Yu C, Liu Q, Bian Z, Wang P, Cheng G. Host serum iron modulates dengue virus acquisition by mosquitoes. *Nature Microbiology*, 2019, 4: 2405.

- [14] Zhao Z, Tao MY, Han W, Fan ZJ, Imran M, Cao SB, Ye J. Nuclear localization of Zika virus NS5 contributes to suppression of type I interferon production and response. *Journal of General Virology*, 2019, 100.
- [15] Huang S, Gu J, Ye J, Fang B, Wan S, Wang C, Ashraf U, Li Q, Wang X, Shao L, Song Y, Zheng X, Cao F, Cao S. Benzoxazine monomer derived carbon dots as a broad-spectrum agent to block viral infectivity. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2019, 542: 198–206.
- [16] Du QS, Duan CG, Zhang ZH, Fang YY, Fang RX, Xie Q, Guo HS. DCL4 targets Cucumber mosaic virus satellite RNA at novel secondary structures. *Journal of Virology*, 2007, 81: 9142–9151.
- [17] Xi D, Li J, Han C, Li D, Yu J, Zhou X. Complete nucleotide sequence of a new strain of Tobacco necrosis virus A infecting soybean in China and infectivity of its full-length cDNA clone. *Virus Genes*, 2008, 36: 259–66.
- [18] Wang Zh, Fang SG, Zhang ZY, Han CG, Li DW, Yu HL. Development of an ID-ELISA for the detection of Rice black-streaked dwarf virus in plants. *Journal of Virological Methods*, 2006, 134: 61–5.
- [19] Li Y, Bao YM, Wei CH, Kang ZS, Zhong YW, Mao P, Wu G, Chen ZL, Schiemann J, Nelson RS. Rice dwarf phytoeovirus segment S6-encoded nonstructural protein has a cell-to-cell movement function. *Journal of Virology*, 2004, 78: 5382–5389.
- [20] Yin X, Hu Z, Gu Q, Wu X, Zheng YH, Wei P, Wang X. Equine Tetherin Blocks Retrovirus Release and Its Activity Is Antagonized by Equine Infectious Anemia Virus Envelope Protein. *Journal of Virology*, 2014, 88: 1259–1270.
- [21] Yao R, Ming Z, Yan L, Li S, Wang F, Ma S, Yu C, Yang M, Chen L, Chen L, Li Y, Yan C, Miao D, Sun Z, Yan J, Sun Y, Wang L, Chu J, Fan S, He W, Deng H, Nan F, Li J, Rao Z, Lou Z, Xie D. DWARF14 is a non-canonical hormone receptor for strigolactone. *Nature*, 2016, 536: 469–473.
- [22] Yang Y, Cai L, Ma R, Xu Y, Tong Y, Huang Y, Jiao N, Zhang R. A Novel Roseosiphophage Isolated from the Oligotrophic South China Sea. *Viruses-Basel*, 2017, 9: 109.
- [23] Duan W, Song H, Wang H, Chai Y, Su C, Qi J, Shi Y, Gao GF. The crystal structure of Zika virus NS5 reveals conserved drug targets. *Embo Journal*, 2017, 36: 919–933.
- [24] Yao M, Liu X, Li S, Xu Y, Zhou Y, Zhou X, Tao X. Rice Stripe Tenuivirus NSvc2 Glycoproteins Targeted to the Golgi Body by the N-Terminal Transmembrane Domain and Adjacent Cytosolic 24 Amino Acids via the COP I- and COP II-Dependent Secretion Pathway. *Journal of Virology*, 2014, 88: 3223–3234.
- [25] Yan T, Zhu JR, Di D, Gao Q, Zhang Y, Zhang A, Yan C, Miao H, Wang XB. Characterization of the complete genome of Barley yellow striate mosaic virus reveals a nested gene encoding a small hydrophobic protein. *Virology*, 2015, 478: 112–122.
- [26] Zhao P, Yao X, Cai C, Li R, Du J, Sun Y, Wang M, Zou Z, Wang Q, Kliebenstein DJ, Liu SS, Fang RX, Ye J. Viruses mobilize plant immunity to deter nonvector insect herbivores. *Science Advances*, 2019, 5: e9801.
- [27] Jin J, Sun Y, Qu J, Syah R, Lim CH, Alfiko Y, Rahman N, Suwanto A, Yue G, Wong L, Chua NH, Ye J. Transcriptome and functional analysis reveals hybrid vigor for oil biosynthesis in oil palm. *Scientific Reports*, 2017, 7: 439.
- [28] Du Y, Zhao J, Chen T, Liu Q, Zhang H, Wang Y, Hong Y, Xiao F, Zhang L, Shen Q, Liu Y. Type I J-Domain NbMIP1 Proteins Are Required for Both Tobacco Mosaic Virus Infection and Plant Innate Immunity. *PLoS Pathogens*, 2013, 9: e1003659.
- [29] Gao HN, Lu Z, Cao B, Du B, Shang H, Gan JH, Lu SH, Yang YD, Fang Q, Shen YZ, Xi XM, Gu Q, Zhou XM, Qu HP, Yan Z, Li FM, Zhao W, Gao ZC, Wang GF, Ruan LX, Wang WH, Ye J, Cao HF, Li XW, Zhang WH, Fang XC, He J, Liang WF, Xie J, Zeng M, Wu XZ, Li J, Xia Q, Jin ZC, Chen Q, Tang C, Zhang ZY, Hou BM, Feng ZX, Sheng JF, Zhong NS, Li LJ. Clinical Findings in 111 Cases of Influenza A (H7N9) Virus Infection. *New England Journal of Medicine*, 2013, 368: 2277–2285.
- [30] Liang Y, Cao X, Ding Q, Zhao Y, He Z, Zhong J. Hepatitis C virus NS4B induces the degradation of TRIF to inhibit TLR3-mediated interferon signaling pathway. *PLoS Pathogens*, 2018, 14: e1007075.
- [31] Qin Y, Xue B, Liu C, Wang X, Tian R, Xie Q, Guo M, Li G, Yang D, Zhu H. NLRX1 Mediates MAVS Degradation To Attenuate the Hepatitis C Virus-Induced Innate Immune Response through PCBP2. *Journal of Virology*, 2017, 91: e0126417.
- [32] Hu JM, Chen Y, Chen L, Li RW, Du SM. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2010, 5: 275–278. (in Chinese)
胡景杰, 陈越, 陈领, 李人卫, 杜生明. 国家自然科学基金重大项目“禽流感关键基础科学问题研究”结题综述. 中国科学基金, 2010, 5: 275–278.
- [33] Dou D, Wang GQ, Yan ZC. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2018, 2: 207. (in Chinese)
窦豆, 王国庆, 闫章才. 国家自然科学基金重大项目“动物源病原体的发现及其对人类致病性研究”结题取得重要进展. 中国科学基金, 2018, 2: 207.
- [34] Huai C, Li G, Yao R, Zhang Y, Cao M, Kong L, Jia C, Yuan H, Chen H, Lu D, Huang Q. Structural insights into DNA cleavage activation of CRISPR-Cas9 system. *Nature Communications*, 2017, 8: 1375.
- [35] Yang S, Wang L, Huang J, Zhang X, Yuan Y, Chen J-Q, Hurst LD, Tian D. Parent-progeny sequencing indicates higher mutation rates in heterozygotes. *Nature*, 2015, 523: 463–U187.
- [36] Zhao Z, Xin B, Li L, Huang ZL. High-power homogeneous illumination for super-resolution localization microscopy with large field-of-view. *Optics Express*, 2017, 25: 13382–13395.

(本文责编: 张晓丽)