

·科学论坛·

# 人类重要病原体基因组工程和分子致病机理

——21世纪有关“人口与健康”的一个关键问题

侯云德\*

(中国预防医学科学院病毒学研究所,北京 100052)

**[摘要]** 本文论述了21世纪危害人类的几种传染病的研究现状及进展,认为严重病毒分子致病机理研究及重要病原体基因组工程是传染病基础研究中的2个关键问题。

**[关键词]** 传染病,微生物,基因组,人类病原体

## 1 21世纪传染病仍是国民健康的严重威胁

我国是一个人口众多的发展中国家,“人口与健康”始终是影响我国国民经济发展的一个重要因素。解放以来,由于我国卫生事业的发展和进步,现在我国人民的平均寿命已明显延长到70.8岁。但是传染病仍是目前世界上造成人类健康的主要威胁,1997年全球共有5200万人死亡,其中1700万人死于各类传染病,占死亡人数的1/3。据世界卫生组织统计,全世界60亿人口中,有一半受到新老传染病的威胁。在我国,在各类传染病中病毒性传染病尤为突出,目前人类发现的病毒已达数千种,正在日益严重地威胁着我国人民的健康。

### 1.1 病毒性肝炎

目前,病毒性肝炎有甲、乙、丙、丁、戊、庚等型别,在我国均有流行,其中以乙、丙、甲型肝炎最为严重,我国约有10%以上人口携带有乙肝病毒,5岁以下幼儿感染乙肝后转为慢性HBsAg携带者的机率高达30%;有5%—10%的慢性乙型肝炎患者将有可能发展成肝硬化和肝癌,是严重危害我国人民健康的主要原因之一。1991年世界卫生组织已提出要在全球范围内消灭乙型肝炎的任务。

我国学者曾对乙型肝炎的病原学、分子生物学、流行病学、免疫学、致病机理、临床治疗等进行了大量的系统研究,首先发现乙肝病毒基因转录的第二增强子;首先发现抗体—抗原复合物可以阻断乙肝

病毒的持续性感染;首先证明乙肝疫苗可以有效地阻断母婴传播;首先证明乙肝免疫是控制和消灭乙肝的有效措施。“七五”、“八五”期间,在湖南湘潭、广西隆安等地开展了较大规模的乙肝血源疫苗免疫试点,并进行了乙肝流行因素、免疫策略、免疫持久性、保护效果和成本效益等研究。结果显示,我国血源乙肝疫苗的免疫原性以及中期的保护效果均很好。试点区免疫儿童表面抗原携带率由免疫前的10%左右,下降到免疫后8—9年的1%—2%,保护率持续在85%以上。我国政府规定自1993年1月起所有城镇出生的婴儿均接受乙肝免疫接种,已取得了明显效果。但是,我国有8亿多农民,如何提高疫苗质量,降低成本,使8亿农民用得起疫苗,需要依靠乙肝病毒一系列的基础研究,才有可能实施这一计划;此外,我国现有数千万乙肝患者,如何治疗,问题更大,也要依靠基础研究才能提出方案,进行有效治疗。

全世界约有5000万丙肝携带者,我国无确切统计,估计达数百万。根据流行病学统计,慢性丙肝与肝癌也有“密切关系”,由于丙肝经血液传播,它是输血和血液制品的大敌。目前尚无有效的疫苗可以预防,主要原因是病毒的变异性大,要在病毒的基因结构与功能、病毒蛋白的结构与功能、病毒致病机理等研究方面有所突破才能在防治上取得进展。

### 1.2 艾滋病

艾滋病自1981年发现以来在全球累计已感染

\* 中国工程院院士。

本文于1999年9月6日收到。

4 000多万人。尽管世界各国均投入了大量的人力物力,使用各种方法进行控制,仍然扼制不住其迅猛增长的势头。全球新感染者的增长速度,还从1996年估计的每天8 000人上升到1997年的每天16 000人,其中绝大部分(90%以上)发生在发展中国家。在90年代初仅报告几千例HIV感染者的亚洲已成为全球HIV流行最快的地区,HIV感染总数已超过700万。仅印度一国已超过300万例,成为世界HIV感染者最多的国家。预计到2010年亚洲将超过非洲成为全球HIV感染者最多的洲。自1993年后中国HIV的流行已从缓慢增加转为高速增长。吸毒传播高居不下,性传播迅速蔓延,问题很多的血源性传播尚难以在短期内杜绝。我国1993年估计的HIV感染人数为1万,1995年即上升为10万,到1996年底为20万人。根据专家估计,如再不采取强有力的控制措施,我国HIV感染者到本世纪末有可能达到300万人即印度目前的流行水平,而到2010年则有可能超过1 000万人。那时将对我国人民健康和经济建设造成严重威胁。

是否有可能获得有效的疫苗呢?国际上的大量研究提供了一些线索:有少数HIV感染者没有任何临床症状,能维持正常免疫状态达10年以上,称为HIV长期生存者。对这些人进行研究,发现其体内的病毒量少,毒力低,生长慢,虽然其CD4细胞并不能显示抗HIV1的能力,但其CD8淋巴细胞却有很强的抑制HIV1复制的能力,而且有较高浓度中和HIV的抗体。在非洲对妓女的追踪观察,发现一些妓女,虽然常与带HIV1者发生性关系,却查不到HIV1抗体,也查不到病毒DNA,但是她们有很强的细胞免疫,CD8细胞能识别并杀伤HIV1感染的细胞。已有报道,感染了HIV2型病毒者可能对HIV1型病毒有保护作用。少数儿童在他们出生时感染了HIV,但后来他们清除了HIV病毒。经遗传工程变异的活SIV病毒接种于猴子,能保护SIV野毒株的攻击。另有一例HIV感染者长期不发病,由他感染了其他人,均较长期不发病。研究其病毒结构,发现基因有变异和缺失,以上这些线索为研制减毒疫苗提供可能性。

虽然目前发现多种药物混合使用可使艾滋病入血浆中的病毒量大大下降,但必须长期继续用药,价格昂贵(药费每人每年1.5—2.0万美元)。

总的说来,国际上防治艾滋病尚未取得根本突破,只有进一步在分子病毒学和致病机理的研究上取得进展,才有可能攻克这一现代的瘟疫。

### 1.3 朊病毒(prion)

它不含核酸,却有高度传染性。已知由朊病毒引起的人和动物致死性神经系统疾病有10多种:人的早老痴呆症或克雅氏病(Creutzfeldt-Jacob disease, CJD)、库鲁病(kuru)、吉斯特曼-斯台列综合证(Gerstmann-Straussler Syndrom, GSS)及致死性家族性失眠病(Fatal Familial Insom, FFI);在动物可引起牛海绵脑病(Bovine Spongiform Encephalopathy, BSE)又称疯牛病、绵羊及山羊瘙痒病(Scrapie of Sheep or Goat)、猫海绵脑病(Feline Spongiform Encephalopathy, FSE)及传染性雪貂白质脑病(Transmissible Mink Encephalopathy, TIM)等,其共同病理学特点为大脑皮层的神经原细胞退化、空泡变性、坏死、被星状细胞取代而造成海绵状变性。临床表现为进行性痴呆、共济失调、震颤等,具有较长的潜伏期和极高的死亡率。由于英国疯牛病的流行及人的新变异型克雅氏病的出现,使这类朊病毒相关疾病的研究日益受到各国学术界的高度重视。

对prion的研究在国际领域已广泛开展,包括从蛋白质、核酸及细胞水平,从传播途径、发病机理及可能的防治措施方面全面展开并取得重大进展。朊病毒为一种尚未找到核酸的传染性蛋白因子。这种具有抵抗蛋白酶K降解能力的感染性蛋白可使由正常细胞基因编码的、以 $\alpha$ 螺旋为主要结构的PrP<sup>33-35</sup>(PrP<sup>sc</sup>)转变成有传染性的、以 $\beta$ 片层为主要结构的PrP异构体,PrP<sup>27-30</sup>(PrP<sup>sc</sup>)。动物及转基因动物实验也证实可在小鼠、地鼠以及黑猩猩、猴类等动物中复制传播感染。WHO已制定了“诊断CJD和其他海绵状脑病临床和神经病理学标准”,不少实验室也提出一些实验室检测方法,包括电镜快速检测SAF(Scrapie associated fibril),免疫组化检测组织中PrP<sup>sc</sup>以及白细胞中PrP分子基因型等,为prion疾病的诊断、发病机理研究提供了重要的理论及技术基础。但仍有许多重要问题尚待解决:其一,对prion疾病的传播途径尚未彻底搞清;其二,对prion蛋白,特别是PrP<sup>sc</sup>致病机理,各活性蛋白间的相互作用亦无定论;其三,虽有许多分子生物学检测方法的报道,但尚未商品化。对prion疾病的诊断仍主要依赖于临床表现、脑电改变及病理检测,对生物制品安全性检测方面亦无确定方法;其四,对prion疾病的预防及治疗尚处于设想、起步阶段。

我国的prion疾病研究开展较少。由于我国人口众多,prion相关疾病的绝对例数大,加之国际交往日益增多,生物制品及食品进口量逐年加大。急

需建立有效、可靠的实验室检测体系。在对 PrP 基因型测定上我国尚属空白。对 PrP 蛋白的分子生物学及病因学研究亦未深入进行,这都要求我们在该领域内加快步伐,建立我国自己的研究、诊断、检测和防治队伍。

朊病毒研究近年来成了国际上的热门课题。这是因为:(1)有重大的理论意义:它是唯一的一类缺乏核酸的传染性因子;最近美国 Prusiner 等已用转基因技术在地鼠身上证明,只要一个氨基酸位点突变,就可使正常动物和人脑里的 PrP 异构体变成传染性 PrP。(2)医源性感染:国外已反复报道生物制品中,尤其是人源性脑下垂体生长激素等制品,一旦有 Prion 污染,就造成不可挽救的医源性传播。(3)我国仍属空白落后状态:推测我国每年至少有数万例早老痴呆或 PrP 相关疾病,造成严重的社会问题。

#### 1.4 流感病毒

流感是一种至今尚无法能够完全控制的急性呼吸道病毒传染病,可周期性引起世界性大流行。近半个世纪以来,流感病毒曾发生过 3 次大变异,引起 3 次世界性大流行,即 1957 年出现的甲 2(H2N2)亚型,1968 年出现的甲 3(H3N2)亚型和 1977 年出现的甲 1(H1N1)亚型。它们为何均首先发于我国?其原因至今不清楚。同时近来研究表明,自 1968 年以来,绝大多数流感病毒新变种也均首发于我国。因此,我国被世界公认为是流感的多发地,我国流感动态已引起了世界卫生组织和世界各国的瞩目。

流感病毒大流行株起源是当今人们最关心和感兴趣的课题之一,阐明其机理后,不仅在理论上,而且在实际上均具有重要的意义。然而至今对它仍存在着不同的看法,归纳起来可以分为两大派:一派认为,流感病毒大流行株的起源与动物流感病毒有关,具体讲是禽与人流感病毒在猪群中发生基因重配形成新亚型毒株。然后由猪传给人,在人群中引起世界性流感大流行。由于中国有三多(人、猪和鸭多),而且相互间关系密切,所以大流行株多发于中国。动物原学说得到了一些事实的支持,如通过基因分析发现,1957 年出现 H2N1 亚型病毒,有 3 个基因节段属(HA,NA 和 PB1)是鸭流感病毒的,而其他 5 个基因节段是来自人甲 1(H1N1)亚型流感病毒;1968 年出现 H3N2 亚型毒株,有两个基因节段(HA 和 PB1)来自禽流感病毒,而其余 6 个基因节段是人甲 2(H2N2)亚型毒株的。而且从猪群中分离出禽流感病毒。然而,它无法解释 1977 年重现 H1N1 亚型毒株的原因,因为它的 8 个基因节段均类似于 1950 年

在人群中流行 H1N1 亚型病毒。另一派认为,流感病毒大流行株出现与动物流感病毒无关,人流感病毒亚型是有限的,不同亚型毒株能在人群中重复出现,如 1977 年 NINI 亚型毒株重现,禽中至今已知流感病毒 HA 有 15 个亚型,为何人群中至今仅有 H1-3,3 个亚型,东南亚一些国家,猪和鸭也很多,而且与人关系也很密切,因此,到底哪派正确,尚无法下结论。

1988 年和 1992 年,我们从人群中分离到 10 株 H1N2 亚型流感病毒,并弄清了它们是由当时人群中流行的甲 3(H3N2)和甲 1(H1N1)亚型流感病毒通过基因重配而来,证实了不同亚型流感病毒能直接在人群中发生基因重配,而不需通过猪,但无法回答是否在人群中已消失的毒株能在人群中重现?最近,我们在流感监测中,又分离出 3 株 H1N2 亚型毒株,经初步鉴定,它们不同于过去我们所发现的毒株,它们的 HA 抗原性类似 A/PR/8/34(H1N1)病毒,而 NA 相似于当前人群中流行 N2 毒株,故属国际上首次发现,同时众所周知,A/PR/8/34/(H1N1)这类毒株于 1946 年左右已在人群中消失。因此,非常有必要弄清新分离 H1N2 亚型毒株的来源。弄清其来源就能弄清在人群中已消失的流感病毒株是否会在人群中重现,将彻底解开 1977 年 H1N1 亚型毒株重现之谜,也为彻底弄清流感病毒大流行起源提供重要的科研依据。也就是说,无论弄清新分离出的 H1N2 亚型毒株是来自人的流感病毒,还是与动物流感病毒有关,均具有重要的意义。

由此可见,阐明流感病毒的变异规律,就可了解引起世界大流行的原因,就可为控制流感的流行做出贡献。

在病毒病中,还有死亡率很高的流行性出血热席卷我国 24 个省市、自治区;病毒性肺炎、病毒性脑炎、病毒性腹泻、狂犬病等在我国也很猖狂。旧的严重病毒病仍在流行的同时,新的病毒病还在不断被发现、被证实。1976 年在非洲扎伊尔埃博拉(Ebola)病毒流行,600 多人感染发病,400 多人死亡;在这种病毒销声匿迹之后近 20 年,又发生了一次流行,共有 315 人发病,其中 244 人死亡,病死率高达 77%。

除病毒病以外,近 10 多年来结核病死灰复燃,成为世界性的健康问题;全球虽已基本控制的霍乱和鼠疫,稍有放松,即会造成灾难;1991 年南美霍乱大流行,有 60 万人发病,震惊世界;1993 年印度由空气传播的肺鼠疫流行,引起世界人民的极大恐慌;严

重影响我国农业生产的日本血吸虫病依然对我国人民健康造成威胁。

许多严重的传染病特别是病毒病至今缺乏有效防治手段的主要原因是对这些病原体的本质认识不足,对这些疾病的本质还认识不足,对它们的致病机理、免疫机制的分子基础缺乏了解的缘故。为何结核病死灰复燃?为何乙型肝炎可导致慢性感染而持续不愈?多少世纪以来流感病毒究竟遵循什么规律而不断变异,反复引起世界性流感大流行,又为何近40年来世界性的流感大流行均起源于我国?为何艾滋病毒、丙型肝炎病毒不断改变自身结构,逃避机体的免疫监视,而难于制备预防性疫苗?朊病毒只含蛋白质,不含核酸,它又是如何传染致病的?现已研制出不少抗生素对大多数细菌性疾病有良好的疗效,为何半个多世纪来的研究还找不到治疗病毒病的“抗菌素”?很明显,这些问题的解决有待于基础理论的突破,病毒病是一种分子病,病毒感染是一种分子感染,要在这些严重病毒病的分子致病机理基础研究方面有所突破,才能提出有效的对付这些病毒病的防治手段。

控制流行病应当未雨绸缪,以免一旦发生,措手不及,人民遭殃。1957年、1968年流感大流行席卷全球,80年代上海甲肝大流行,不仅波及30万人,在经济上也蒙受巨大损失,都是明显的例证。

由此可见,传染病仍是国际上研究的热点,在美国单用在艾滋病的研究上每年要花费约50亿美元。由于我国是一个人口众多的发展中大国,要保持国民经济的持续发展,“人口与健康”的基础研究具有极重要的战略地位,多种传染病包括艾滋病、病毒性肝炎等等将成为突出的社会问题。应当根据我国的特点,选择危害我国人民健康的严重疾病作为有限目标,突出重点,集中我国优秀的科学家,优秀的实验室,进行系统性研究。从现在起应当重视控制传染病的基础研究,推出防治和准确预报的新技术、新方法。如果从现在起再不重视、不进行规划、不进行基础研究,到2010年面对日益猖獗的传染病将束手无策,势必会严重危害我国人民的健康,引起社会的不稳定,将对我国国民经济的发展起严重的制约作用。

## 2 传染病基础研究中的两个关键问题

### 2.1 严重病毒病分子致病机理的基础研究

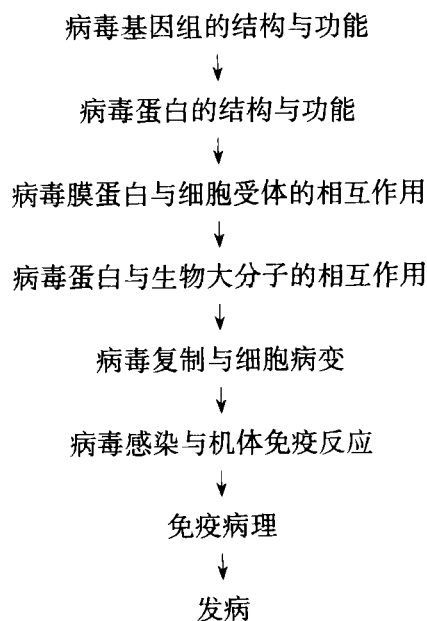
#### (1) 目标和意义

本关键技术是针对严重危害我国人民健康的病

毒病的有限目标,采用现代分子生物学技术进行病毒病分子致病机理的基础研究,以期在2010年左右,对防治这些严重疾病提出有效的新方法、新手段,并在理论上有所突破,达到世界先进水平。

#### (2) 主要研究方向和内容

选择有限的优势研究目标,进行朊病毒、流感病毒、肝炎病毒、引起出血热的汉坦病毒、艾滋病毒、EB病毒、轮状病毒的研究,研究总方向如下图所示:



在上述病毒病分子致病机理各个阶段的基础研究中的任何理论上的突破都可为防治这些严重病毒病提供新方法、新手段。

主要内容为:(i)我国肝炎病毒基因结构与功能,致病机理,治疗性疫苗的理论基础研究;(ii)我国流行的艾滋病病毒(HIV)基因组特点,变异与功能的关系及研制艾滋病疫苗的新观点、新方法;(iii)我国特有的B组轮状病毒基因结构与功能研究;(iv)我国常见肿瘤病毒(HIV, HPV, HBV, EBV)的致癌条件和分子机理的研究;(v)我国朊病毒病原学及蛋白质构型与致病性研究;(vi)流感病毒变异规律的研究和流行预测;(vii)汉坦病毒分子致病机理的研究;(viii)病毒亚单位及病毒膜蛋白三维结构与功能的研究;(ix)病毒受体的研究;(x)病毒载体的研究。

### 2.2 重要病原体基因组工程

经典生物学的研究常由宏观到微观,例如,医学研究首先是大体解剖,然后是组织病理,生化过程,最后阐明机理。现代生物学的科学改变了这一常规过程,而是由微观到宏观,先由基因入手,很快阐明基因编码蛋白质的功能,大大加快了生物学的研究

进程。当今,阐明生物体基因组及其编码蛋白质的结构与功能是生命科学发展的一个主流方向。自美国能源部、国立卫生研究院和数个国际基金组织决定从事人体基因组计划以来仅仅数年时间,人体基因组图谱和全序列测定这一国际间协作的大科学研究课题已取得了明显进展,并带来一系列技术进步,包括大量原始基因序列的自动化测定,快速处理和解析原始序列数据的电脑软件,鸟枪法序列数据的快速集成技术,通过同源性比较快速鉴定编码蛋白质的序列。到1996年4月在GenBank已经收集有500 Mb核酸序列,以及约20万个蛋白质序列数据(SWISS-PROT/Genpept/PIR)。人类这一约8万个基因序列有可能提前到2003年被基本阐明,但后基因组计划包括其结构与功能的研究,特别是与人类疾病的关系,将持续研究50—100年。由此可见,与人类有关的基因结构与功能的研究是今后一个时期研究的重点。同时,随着人类新基因及其功能的相继被阐明,为开发新药又提供了美好的前景。

人类基因组计划的实施同时也推动了病原体基因组工程。这包括:

(i)1999年4月约有600株病毒基因组的全序列被阐明,包括最大的痘苗病毒(我国的天坛株和哥本哈根株)、天花病毒、巨细胞病毒、疱疹病毒等。

(ii)已有24株微生物基因组全序列被阐明,包括12 068 kb的酵母。1.8 Mb流感嗜血杆菌(*Haemophilus influenzae*)。0.6 Mb的生殖道支原体(*Mycoplasma genitalium*),具有4.7 Mb基因组的大肠杆菌(*Escherichia coli*),具有1.7 Mb基因组的幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*),等,正在进行的有100种以上。

病原体基因组工程大大促进了传染病的防治研究,也大大促进了药物、疫苗和广谱抗生素的开发研究。

当病原体基因组序列阐明以后,就应鉴定基因,鉴定基因采用读码框架,密码子使用,同源性比较分析技术。基因确定以后要尽可能地确定基因的功能,在此,同源性比较技术极为有用。此外,还可从序列库中鉴定功能性的序列基序(sequence motifs)。基因敲除法,基于序列信号的表达分析技术也是确

定基因功能的一种手段。

1998年2月19日美国Science杂志评出1997年世界10大科技进展,其中第6项重大进展即为微生物基因组图谱的构建。在1998年6大热门研究领域,生命科学就占4项。

当今阐明生物体基因组及其编码蛋白质的结构与功能是生命科学发展的一个主流方向。人类基因组计划的实施不仅推动了重要农作物的基因组工程,同时也推动了病原体基因组工程的开展。现在已有更多的工具来阐明其所编码的蛋白质的结构与功能,从而为研制疾病的诊断试剂、疫苗和药物的开发提供前所未有的源泉。

病原体基因组工程研究不仅可以了解该生命体基因组及其编码蛋白质的结构与功能,阐明其致病性和致病机理,在生命科学中具有重要的理论意义,更具有广阔的应用前景,这包括:(i)新型病原体诊断试剂的研制;(ii)新型抗生素的研制;(iii)新型病原体疫苗的研制;(iv)新型抗病原体的药物开发;(v)微生物基因元件的开发和利用;(6)病毒载体的构建等。

本关键技术将选择重要病毒、细菌和寄生虫进行基因组序列测定和分析,研究其结构和功能,以期对防治上述微生物引起的严重疾病提供新技术、新方法、新手段。

结合我国在重要人类病原体的基因组结构与功能研究方面已具有的优势,选择病毒、细菌、寄生虫三类病原体的有限目标进行研究,内容有:(i)重要致病性病毒基因组工程:我国分离的虫媒病毒、病毒性肝炎、B组轮状病毒、艾滋病病毒、对虾杆状病毒、朊病毒、小双节RNA病毒等。(ii)重要致病性细菌基因组工程:沙眼衣原体、霍乱弧菌O157:H7大肠杆菌、鼠疫耶尔森氏菌、嗜酸乳杆菌、幽门螺杆菌、志贺氏菌等。(iii)重要寄生虫基因组工程:日本血吸虫病。

**致谢** 有关肝炎、流感、朊病毒、艾滋病毒的资料由刘崇柏、郭元吉、洪涛、曾毅、邵一鸣提供,特此致谢。

## GENOME PROJECT OF HUMAN PATHOGENS AND MOLECULAR PATHOGENESIS

Hou Yunde

(*Institute of Virology, Chinese Academy of Preventive Medicine, Beijing 100052*)

**Abstract** Facing the 21st century, emerging and re-emerging infectious diseases, especially viral diseases, still serious threaten human health. Despite of the elimination of smallpox and the almost eradication of poliomyelitis in the last decades, however, more than 30 new microbial pathogens and communicable diseases have been identified. At the same time, after many years of decline in incidence, diseases such as yellow fever have re-emerging as public health threats in Africa and South America. Re-emerging tuberculosis is spreaded all over the world. Fighting against these emerging and re-emerging infectious diseases by using modern biotechnology is one of the top priorities of both national governments and scientists. At present analysis of entire genome sequence of human pathogens have become a research hotspot in the field of life science after implementation of human genome project. About 24 entire microbial genome sequences have been published. The gene mutation of the pathogenic microbe is a fundamental base for its variation in pathogenesis; therefore, very important data can be obtained from genomic-sequence analysis, it seems beneficial to develop the anti-microbe vaccines and drugs. Additionally, it is essential to further strengthen infectious disease surveillance, to develop other effective disease prevention and control measures.

**Key words** infectious disease, microbial genome, human pathogen

·资料·信息·

### “中国农业可持续发展”论坛在京举行

1999年7月13日,国家自然科学基金委员会“21世纪核心科学问题论坛”——“中国农业可持续发展”在京召开。来自十几所高等院校和科研院所,从事农业生物种质资源及遗传改良、农业重要病虫害综合防治、农业资源持续高效利用、农业生态学、荒漠化防治等研究专家共69人参加了论坛。国家自然科学基金委员会副主任张新时院士、中国科学院遗传研究所李振声院士、华南农业大学庞雄飞院士和甘肃草原生态研究所任继周院士分别主持了论坛的大会报告和分组讨论。

会议认为,在我国人民生活水平由温饱向小康过渡,农业结构调整以及即将加入WTO的国内国际社会经济背景下,农业高产、优质、高效和安全是重要的发展方向。我国农业可持续发展的重大基础研究中,应当注意开展以下4个方面的研究工作。

1. 农业生物重要种质资源发掘与重要性状遗传改良

(1)我国特有种质资源收集、鉴别与利用;(2)重要性状的遗传规律与表达调控;(3)重要性状遗传改良新途径及特殊遗传材料的构建。

2. 农业病虫害发生规律及可持续控制研究

(1)重要病虫害流行和成灾规律;(2)重要病虫害致害性、变异性及寄主抗性的分子机理;(3)重要病虫害控制的理论和方法。

3. 农业环境资源高效利用与生态安全

(1)土壤-植物体系中水分、养分循环和高效利用;(2)土壤质量与农田生态系统健康;(3)农业土地利用与荒漠化关系及系统重建机理。

4. 复合农业生态系统

(1)可持续农业系统模式的评价体系与结构;(2)我国典型地区可持续农业系统模式的构建、模拟、实验与优化。

(政策局 供稿)