

申报 2024 年度陕西高等学校科学技术研究优秀成果公示内容

一、成果名称 布鲁氏菌的分子致病机制研究

二、成果简介

项目的主要内容（限 1000 字）：

布鲁氏菌（*Brucella*）是革兰阴性兼性胞内寄生菌，可感染人及牛、羊、猪、犬等多种动物引起布鲁氏菌病，简称布病。该病是一种严重危害人类健康和畜牧业健康发展的全球性人兽共患传染病。布鲁氏菌毒力因子繁多，致病机制复杂，尚无有效治疗药物，现有疫苗均具有残余毒力，可造成人感染和妊娠母畜流产，检测抗体无法区别疫苗免疫与自然感染，严重影响该病的净化。随着牛羊等家畜养殖量的提高，家畜和人间发病率居高不下，防控的压力越来越大。在国家重点研发计划、自然科学基金和省部级等项目支持下，针对上述关键瓶颈，从布鲁氏菌和宿主两个方面展开研究，取得以下成果：

1. 揭示了布鲁氏菌致流产的新机制。系统研究了布鲁氏菌及其主要毒力因子对动物子宫内膜细胞和滋养层细胞的影响，证明布鲁氏菌可在子宫内膜细胞中增殖，通过激活非折叠蛋白反应（UPR）的 PERK 通路，抑制子宫内膜上皮细胞的凋亡和增殖，干扰子宫内膜的容受性，进而影响胚胎附植。布鲁氏菌可通过激活滋养层细胞 UPR 的 IRE1 通路，抑制孕酮（P4）而促进雌激素（E2）和促乳素的合成分泌，引起流产。

2. 阐明了布鲁氏菌及其毒力因子通过调节宿主细胞 UPR 和自噬在持续感染中的作用及其机制。发现布鲁氏菌 LPS 和 IV 型分泌系统效应分子 VceC 等通过调节侵染的滋养层细胞或巨噬细胞等宿主细胞的 UPR 和自噬过程，改变宿主细胞的内质网应激和自噬，显著影响布鲁氏菌的胞内存活与增殖，证明布鲁氏菌可抑制 CHOP 诱导的宿主细胞凋亡和自噬，从而建立慢性感染。

3. 深入揭示了布鲁氏菌细胞生物学、膜稳态和免疫逃逸相关分子的作用及其作用机制。以 *B. suis* S2 为基础，针对参与布鲁氏菌增殖、细胞膜稳态维持和调节宿主免疫的基因 *gntR*、*btpB*、*brbI*、*dnaA*、*arsR*、*LysR*、*vceC*、*omp16* 等，分别构建了其基因缺失株，系统研究了上述因子在布鲁氏菌细胞膜稳态与生物膜形成、胞内存活与增殖及其影响宿主细胞代谢、参与宿主细胞自噬与凋亡调控等与宿主细胞互作的作用及机制，通过体内外试验揭示了缺失株的生物学特性和免疫活性，获得 4 株毒力减弱而免疫原性良好的缺失菌株；基于上述结果，制备了相关因子的单克隆抗体和纳米抗体，建立了敏感性高、特异性好的布病检测 iELISA 和 cELISA。

上述成果为全面认识布鲁氏菌致病机制、推进新药创制、筛选对人畜安全、高效、可鉴别诊断的疫苗株提供了新理论基础和材料，为布病的有效防控和净化奠定了基础。共发表研究论文 28 篇，其中 SCI 收录论文 18 篇，授权国家发明专利 4 件、国际发明专利 1 件。获得布鲁氏菌病国际学术交流会和中国微生物学会等优秀论文奖 4 项。

三、代表性论文专著或知识产权（标准规范等），总数不超过 10 项，其中代表性论文专著不超过 8 篇（部）

[1] Xiangguo Wang, Pengfei Lin, Yang Li, Caixia Xiang, Yanlong Yin, Zhi Chen, Yue Du, Dong Zhou, Yaping Jin* and Aihua Wang*. *Brucella suis* vaccine strain 2 induces endoplasmic reticulum stress that affects intracellular replication in goat trophoblast cells in vitro. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2016, 6: 19. doi: 10.3389/fcimb.2016.00019.

[2] Feijie Zhi#, Dong Zhou#, Furong Bai, Junmei Li, Caixia Xiang, Guangdong Zhang, Yaping Jin and Aihua Wang*. VceC Mediated IRE1 Pathway and Inhibited CHOP-induced Apoptosis to Support Brucella Replication in Goat Trophoblast Cells. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(17): 4104.

[3] Feijie Zhi, Dong Zhou, Junmei Li, Lulu Tian, Guangdong Zhang, Yaping Jin* and Aihua Wang*. Omp16, a conserved peptidoglycan-associated lipoprotein, is involved in Brucella virulence in vitro. Journal of Microbiology, 2020, 58(9): 793-804

[4] Guangdong Zhang, Fangli Zhong, Lei Chen, Peipei Qin, Junmei Li, Feijie Zhi, Lulu Tian, Dong Zhou, Pengfei Lin, Huatao Chen, Keqiong Tang, Wei Liu, Yaping Jin* and Aihua Wang*. Integrated proteomic and transcriptomic analyses reveal the roles of Brucella homolog of BAX inhibitor 1 in cell division and membrane homeostasis of Brucella suis S2. Frontiers in Microbiology. 2021, 12: 632095. doi: 10.3389/fmicb.2021.632095

[5] 李杨, 周栋, 尹彦龙, 张广冻, 相彩霞, 支飞杰, 白芙蓉, 林鹏飞, 靳亚平, 王爱华*. 布鲁氏菌 OMP16 对 RAW264.7 细胞凋亡与免疫活性的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(08): 2642-2651..

[6] 王爱华, 等. 一种猪种布鲁氏菌 IalB 基因缺失菌株及其构建方法和应用, ZL 2019114035884, 发明专利

[7] 王爱华, 等. 一株布鲁氏菌 S2 疫苗株 DnaA 基因条件性诱导缺失菌株、其构建方法及应用, ZL 201910805058.6, 发明专利

[8] 王爱华, 等. 一种猪种布鲁氏菌 BI-1 基因缺失菌株及其构建方法和应用, 2021100801 (国际/俄罗斯), 发明专利

四、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
王爱华	1	教授 三级	西北农林科技大学动物医学院
靳亚平	2	教授 二级	西北农林科技大学动物医学院
周 栋	3	副教授	西北农林科技大学动物医学院
林鹏飞	4	副院长、教授	西北农林科技大学动物医学院
陈华涛	5	教授	西北农林科技大学动物医学院
刘伟	6	教授	西北农林科技大学动物医学院
支飞杰	7	研究生	西北农林科技大学动物医学院
张广冻	8	研究生	西北农林科技大学动物医学院

五、主要完成单位

单位名称	排名
西北农林科技大学	1

六、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、 共享专利	王爱华/1	2015-2023	代表性论文 12345、专利 678	代表性论文 12345、专利 678
2	论文合著、 共享专利	靳亚平/2	2015-2023	代表性论文 12345、专利 678	代表性论文 12345、专利 678
3	论文合著	周 栋/3	2015-2023	代表性论文 12345、专利 678	代表性论文 12345、专利 678
4	论文合著	林鹏飞/4	2016-2023	代表性论文 145	代表性论文 145
5	论文合著	陈华涛/5	2018-2023	代表性论文 4	代表性论文 4
6	论文合著	刘伟/6	2015-2023	代表性论文 4	代表性论文 4
7	论文合著、 共享专利	支飞杰/7	2015-2021	代表性论文 2345、 专利 678	代表性论文 2345、 专利 678
8	论文合著、 共享专利	张广冻/8	2017-2020	代表性论文 2345、 专利 678	代表性论文 2345、 专利 678

该成果第 1 完成人王爱华与第 2-6 合作完成人靳亚平、周栋、林鹏飞、陈华涛、刘伟为同一个科研团队和导师团队，共同参与了项目任务的实施。第 6 和第 7 完成人为王爱华指导的博士研究生，参与了该成果主要内容的实施和专利的形成。在论文发表和专利申请中，严格按照贡献大小署名排序。其中，王爱华、靳亚平和周栋全面参与了成果的整体实施；林鹏飞、陈华涛和刘伟主要参与了代表作 4 和实施中其他内容的相关技术的指导。