

## 附件 9

# “合成生物学”重点专项 2023 年度 项目申报指南

(仅国家科技管理信息系统注册用户登录可见)

为落实“十四五”期间国家科技创新的有关部署，国家重点研发计划启动实施“合成生物学”重点专项。根据本重点专项“十四五”实施方案的安排，现发布 2023 年度项目申报指南。

合成生物学以生物科学为基础，以基因操纵、化学合成、计算模拟等为手段，结合工程学设计理念，对生物体进行有目标的设计、改造乃至重新合成。“合成生物学”重点专项总体目标是：创建合成生物学理论与技术体系，针对工业、农业、健康、能源、环境、材料、信息、工程等国民经济领域重大需求，开展合成生物学创新研究，夯实新一代生物技术和工程应用基础，促进生物产业创新发展与经济绿色增长。

2023 年围绕合成生物学设计理论研究、合成生物学使能技术研究以及合成生物学应用研究等 3 大任务进行部署，拟支持 21 个项目，拟安排国拨经费概算 4.26 亿元。同时，拟支持 6 个青年科学家项目，拟安排国拨经费概算 2400 万元，每个项目 400 万元。

项目统一按指南二级标题（如 1.1）的指南方向申报。每个指南任务原则上支持 1 项（有特殊说明的除外）。在同一研究方向

下，当出现申报项目评审结果前两位评价相近、技术路线明显不同的情况时，可考虑支持 2 个项目。2 个项目将采取分两个阶段支持的方式，第一阶段完成后将对 2 个项目执行情况进行评估，根据评估结果确定后续支持方式。

申报单位根据指南支持方向，面向解决重大科学问题和突破关键技术进行设计。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全部研究内容。项目执行期一般为 5 年。一般项目下设课题数原则上不超过 4 个，项目参与单位总数不超过 6 家。项目设 1 名负责人，每个课题设 1 名负责人。

青年科学家项目支持青年科研人员承担国家科研任务，根据指南要求组织申报。青年科学家项目参与单位总数不超过 3 家，不再下设课题。项目设 1 名项目负责人，青年科学家项目负责人年龄要求，男性应为 35 周岁以下（1988 年 1 月 1 日以后出生），女性应为 38 周岁以下（1985 年 1 月 1 日以后出生）。原则上团队其他参与人员年龄要求同上。

本专项所有涉及人体被试和人类遗传资源的科学研究，须尊重生命伦理准则，遵守《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》及《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》等国家相关规定，严格遵循技术标准和伦理规范。涉及实验动物和动物实验，要遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定，使用合格实验动物，在合格设施内进行动物实验，保证实验过程合法，实验

结果真实、有效，并通过实验动物福利和伦理审查。

## 1. 合成生物学设计理论研究

### 1.1 表观遗传指导下的染色体工程

研究内容：建立高分辨率成像技术或基因组学技术，揭示各种基因线路及调控元件调控基因转录的空间规律和表观机制；研究染色质折叠规律，特别是旁着丝粒和端粒区域异染色质形成的基本规律，揭示 DNA 复制起始和着丝粒形成的表观调控机制，设计和合成长度兆碱基对以上、含各类功能元件的哺乳动物人工染色体；开发针对特定基因组位点的表观遗传编辑和干预技术，创建功能模块化人工染色体，为表观遗传变异重要疾病（如肿瘤、神经系统疾病等）提供诊疗新策略和新靶点。

考核指标：建立高通量和高精度的染色质构象捕获技术和染色质成像技术，鉴定 50 个以上基因表达调控元件；揭示调控旁着丝粒与端粒区域异染色质形成和稳定的表观遗传新机制，发现调控 DNA 复制和着丝粒形成的表观遗传新通路，设计和合成能稳定遗传 60 代以上、长度兆碱基对以上的哺乳动物人工染色体；开发 2~3 种高精度的表观遗传编辑与干预技术，构建功能模块化人工染色体，为 1~2 种表观遗传变异疾病提供诊疗新策略和新靶点。

关键词：染色质结构，表观遗传编辑和干预，人工染色体

### 1.2 植物人工染色体的设计与构建

研究内容：从头设计、化学合成与组装重要模式植物人工染

染色体。系统研究和建立植物染色体人工精简和模块组合原则，解析植物能量代谢、生长素调控、稳定遗传和抗病等通路的基础元件，构建通路的嵌合模块，在人工合成染色体上实现不同模块的功能融合，解析植物信号通路调控的复杂嵌合机制及其对物种进化的调控作用，构建可视化呈现细胞定向分化、组织再生及生殖发育的植物底盘细胞。

考核指标：获得 5~8 个生长素、糖、抗病、染色质调控等人工模块（总长度 > 300Kb），获得 5~10 个有嵌合型 DNA 片段（总长度 > 500Kb）的植物底盘细胞和 3~5 个具有可视化呈现功能的植物底盘细胞，构建出含染色质基本元件、生长素、生殖发育、营养及染色质调控等模块且可稳定遗传的人工染色体（> 2.5Mb）。

关键词：人工染色体，植物底盘细胞，染色体精简

### 1.3 非生物元件增强的合成生物体系设计与应用

研究内容：利用自然界生命体系中不存在的多尺度化学结构单元（如原子、原子簇、纳米材料等）构成的具有特定功能性的人工非生物元件，研究其与合成生物杂合体系的理性设计和构建基本原理，以及非生物元件与生物元件在胞内外的互动与协同效应机制；建立非生物元件的设计和制备方法，构建非生物元件库；研究针对非生物元件与合成生物杂合体系的协同进化和高通量筛选新技术，实现利用非生物元件提升合成生物系统的生物分子功效、代谢途径调控和人工细胞工厂的功能；利用非生物元件实现

对已有生物元件和合成生物系统的功能超越,在生物合成与转化、生物传感与监测、细胞诊疗等应用领域实现新功效的应用。

考核指标: 建立非生物元件与合成生物杂合体系理性设计的基本原理,提出 2~3 个非生物元件—生物元件协同效应理论模型,阐明非生物人工元件与生物元件、合成生物系统的协同与互作机制; 构建含 40 种以上具有属性与功效及表征数据的非生物元件实体库, 建立非生物元件与合成生物杂合体系的协同进化和高通量筛选技术, 获得 3~5 种杂合体系, 提升生物元件功效、生物转化与代谢合成途径及人工细胞工厂的功能; 利用非生物元件实现对已有生物元件和合成生物系统的功能超越, 实现 1~2 种杂合体系的实际应用。

关键词: 非生物元件, 生物元件, 杂合生物体系, 协同进化, 功能超越

## 2. 合成生物学使能技术研究

### 2.1 复杂基因组的体内组装技术

研究内容: 针对高等生物基因组存在复杂序列结构(超大功能基因簇、多重复序列等), 以人类等哺乳动物基因组为研究对象, 发展面向高等动物基因组的通用性超大 DNA 组装新策略。研究超大片段 DNA 序列的稳定承载、精准代际传递的潜在机制, 发展含多重复序列复杂基因组超大 DNA 多片段高效组装的体内操作新方法; 开发高效超大片段 DNA/染色体递送系统, 实现超大片段 DNA 在不同细胞系中高效传递; 开展人源化抗体等应用研究。

考核指标：建立复杂基因组超大 DNA 组装新策略；改造模式工具系统，获得 1~2 种可高保真性复制与传递 Mb 级人工 DNA 序列的承载体系，开发 1~2 种 Mb 级人工序列的高效无损组装技术；开发 Mb 级 DNA 向目的系统的高效移植技术；实现动物基因组超大功能基因簇（>1Mb）的高效精确组装和移植，并应用于人源化抗体等研究。

关键词：高等生物基因组，体内超大 DNA 拼接，超大 DNA 移植

## 2.2 DNA 信息存储技术

研究内容：发展兼容并超过四碱基的 DNA 存储编解码与可靠纠错策略，开发与主流硬盘兼容的 DNA 协同多进制存储新方法。基于微纳液滴反应体系开发 DNA 存储的合成与读出关键技术，并建立多维度、高并行度、高安全性的信息存储新技术。发掘应用于 DNA 存储新体系的生物酶及对应的合成与测序技术。研究 DNA 存储软硬件一体化系统，开发实用化规模化音视频存储的 DNA 数据存储平台。

考核指标：建立 2 套大规模数据 DNA 编解码算法，实现单碱基存储效率 >2bits，测序覆盖深度为 5 倍，信息出错率不高于万亿分之一（ $10^{-12}$ ），与目前硬盘出错率相当。发展 2 种基于微纳液滴反应体系的 DNA 存储新技术与工具酶，存储 DNA 用量的平均分子数不超过 10 个，合成成本不超过每碱基 0.0001 元。开发一套自动控制系统，合成与测序实验规模超过 50MB 数据，单节

点服务器可实现测序开始后的音视频实时读出。

关键词：DNA 存储，编解码，微纳反应体系，工具酶

### 2.3 高通量蛋白质组和代谢组精确定量技术

研究内容：细胞内蛋白质、代谢物等组份复杂且动态变化，难以精准定量。针对这一难题，开发蛋白质组和代谢组的高通量精准定量方法，实现细胞工厂中蛋白质和代谢物分子的全景分析，以及生化代谢途径中间产物、终产物和代谢调控酶的快速定量检测；发展高灵敏度的蛋白质和代谢物规模化定量方法，全面呈现微量细胞工厂中蛋白质和代谢物浓度与其细胞周期之间的时序定量关系；发展亚细胞结构的蛋白质组和代谢组定量方法，绘制细胞工厂亚细胞结构中生物分子的动态变化图谱；发展基于数字细胞与人工智能的蛋白质组、代谢组大数据整合解析方法，绘制全景式细胞工厂生物分子动态变化图谱，优化细胞工厂设计。

考核指标：深度覆盖、精准解析细胞工厂中产物、代谢调控酶及代谢流，定量 CV 和 SD 分析通量等达到国际先进水平；建立亚细胞结构（包括线粒体、过氧化物酶体、质膜和细胞膜等）蛋白质和代谢物的动态变化图谱；建立数字细胞，创新大数据整合新方法，获得全景式细胞工厂动态变化图谱，为理性设计细胞工厂提供关键技术支撑与基础数据。

关键词：定量蛋白质组，定量代谢组，数字细胞，多组学整合，全景图谱

## 2.4 非细胞生物合成技术

研究内容：利用原核和真核生物体外合成系统，从分子水平探索增强或抑制蛋白合成的机制，针对非细胞合成体系的难量化、工程化应用难等问题，开发基于不同原核和真核生物的高稳定性、通用性强的转录和翻译元件；开发大量具有特定性能的高稳定性和高活性的催化元件；研究体外生物合成系统中元件的动力学和热力学适配关系，探索各组分的时空分布及功能控制；发展体外多酶无载体共固定化方法，构建从廉价可再生底物生产营养化学品和生物材料的体外生物合成系统。

考核指标：阐明促进或抑制原核和真核生物体外合成系统的原理；建立 3~5 种来自于不同底盘菌株的体外转录和翻译元件的制备方法；建成高稳定性和高活性的催化及人工辅酶元件库，库容 > 2000 个；开发出 3~5 种适配体外生物合成系统的电脑模拟(in silico)优化策略；开发 1~2 种体外合成生物系统的清洁生产工艺，与现有工艺相比，生产成本降低 50%以上，从原料到产品的转化率不低于 65%，实现重要稀少糖、寡糖等产品工业化规模测试和吨级生产示范。

关键词：非细胞合成系统，多酶无载体固定化，清洁生产工艺，蛋白合成机制

## 3. 合成生物学应用研究

### 3.1 珍稀药用植物活性成分的合成生物药物

研究内容：瞄准珍稀药用植物天然产物，运用多维组学解析



其生物合成途径及羟基化、糖基化、甲基化、异戊烯基化和磺酸化等特异性后修饰机制；探究关键合成酶的催化机理，并通过计算辅助尝试酶的理性改造与新酶设计，建立珍稀药用植物天然产物合成基因元件库；改造现有底盘细胞，优化植物源基因元件、合成途径与底盘细胞的适配性，实现精准、智能、动态调控下的珍稀药用植物独特药效成分的高效合成；进一步研究发酵放大工艺，实施植物天然药物发酵合成技术的应用示范。

考核指标：对 10 种以上珍稀药用植物进行基因组测序，发现 20 个以上有显著生物功能或药理活性的稀有天然产物，挖掘其新药等应用价值，并解析其生物合成途径；定制化设计、构建植物天然产物适配性底盘细胞，实现至少 20 种珍稀药用植物独特药效成分的人工合成；通过组装线重编程获得 20 个以上新化合物，并挖掘其新药应用价值；建立 3~5 个珍稀药用植物独特药效成分的吨级规模生产示范线，产量达到 10g/L，发酵成本与植物提取成本相比降低 90%以上。

关键词：珍稀药用植物，特异性后修饰，酶改造，底盘细胞

### **3.2 微生物源药物细胞工厂的构建**

研究内容：解析具有降脂、抗癌、抗病毒、抗感染和抗虫等重要功能微生物源药物生物合成机制，优化核心生物合成途径，提高产量并减少副产物积累；研究微生物综合发酵性能提升的分子机制，开发优化底盘发酵性能的合成生物学元件和策略；设计改造生物合成关键酶蛋白元件，建立原理普适性的非模式生物基

因编辑体系，通过组合生物学实现合成途径的理性设计和重构，创建可简化生产工艺的新型细胞工厂；开展发酵过程多组学研究，建立更加高效的生产工艺。

考核目标：解析 5 种以上重要功能微生物源药物的生物合成机制，完成 5 种以上药物的人工合成途径的设计重构，定制化设计合成细胞工厂；开发 5 种以上新型细胞工厂的配套发酵工艺，完成 2~4 种发酵工艺 10 吨级生产示范。

关键词：医学功能，微生物药物，细胞工厂设计，发酵工艺

### 3.3 活性糖胺聚糖衍生物与糖蛋白类药物的合成生物技术与应用

研究内容：发掘具有不同功能糖胺聚糖衍生物的合成关键酶催化元件（糖胺聚糖合成酶、糖苷转移酶、多糖降解酶、多糖修饰酶等），研究其结构与催化机制，构建酶元件库；设计构建糖胺聚糖衍生物的多酶合成途径，研究底盘细胞适配机制及糖胺聚糖衍生物的人工合成生物体系；研究面向不同单糖底物的糖胺聚糖衍生物精准可控合成方法；开展糖胺聚糖衍生物新功能发掘及构效关系研究，建立面向医药领域应用的活性糖胺聚糖衍生物产品制备技术；研究真核底盘细胞基因组改造方法，建立糖基化元件改造及糖基供体合成途径，实现糖蛋白的精准高效生物合成。

考核指标：获得 5~10 种糖胺聚糖衍生物合成酶元件，构建关键酶元件库，阐明其与底盘细胞适配机制；建立 2~3 种糖胺聚糖衍生物合成方法；建立糖胺聚糖衍生物的功效挖掘评价技术，

建立 2~3 种医药产品制备技术，1 种实现 100L 以上生产；创制 10 种以上糖基化元件及 1~2 种糖蛋白合成真核细胞工厂，完成胶原蛋白等糖蛋白合成的真核人工细胞基因组改造，实现 3 种以上糖基修饰，产量达 10g/L，1 种实现 500L 以上生产。

关键词：糖胺聚糖，糖蛋白，生物合成，硫酸化修饰，糖基化修饰

### 3.4 功能油脂的微生物合成

研究内容：开展油脂微生物高效合成的技术研究，开发高效的产油微生物遗传操作工具和基因组编辑体系；解析产油宿主菌株代谢分子机制，构建出产油性能突出、底物利用谱广、抗逆性强的新型脂质生物制造底盘细胞；解析底盘产油代谢、调控、亚细胞合成与存储的分子机制；研究脂质合成代谢与积累特定脂质的分子基础，构建一批过量合成长链脂肪酸的工程菌株；开展微生物油脂的生物物质炼制集成与工艺研究，建立利用非粮原料的微生物油脂集成技术，实现吨级示范。

考核指标：建立针对油脂生产微生物细胞的高效基因编辑技术，编辑效率不低于 85%；阐明脂质分子合成、调控、存储等分子机制，设计脂质分子新型贮存策略，油脂含量达到细胞干重的 80%；构建出 5~10 种含油高、底物谱广、抗逆强的底盘细胞；开展微生物油脂的生物物质炼制集成与工艺研究，建立利用非粮原料的微生物油脂集成技术，创建神经酸、十六碳烯酸(POA)等 10~20 种高值功能性脂肪酸高效合成途径，推动至少 3 种高值功能性脂

肪酸市场准入和吨级规模生产示范。

关键词：生物合成，油脂，基因编辑，生物炼制

### 3.5 高值含氮化合物的生物合成

研究内容：针对高值含氮化合物生物合成反应复杂、转化率低以及参与含氮天然产物生物合成机理不清晰等问题，解析自然界含氮分子生物合成机制及关键酶催化机制，研究酶催化底物专一、高效催化、产物特异的分子机理，设计催化碳氢键、碳氧键等高效高选择性氮化反应的关键人工酶，并实现酶元件异源高效表达；结合生物大数据和生化反应网络，研究碳氮代谢规律，发展人工生物合成途径的设计原则，阐明由含氮化合物向核苷类、环肽类、生物碱等天然药物转化的自然生物合成途径；结合化学催化原理，构建路线更短、原子经济性更高的体外多酶催化体系；研究细胞代谢网络重构及底盘细胞适配机制等，组装含氮化合物和含氮天然产物生物合成途径，开发生物合成技术，并建立应用测试。

考核指标：解析高值含氮化合物生物合成机制及关键酶催化机理，获得 10 种以上高催化活性的人工酶；阐明碳氮代谢过程的物质与能量分配规律，建立 10~20 种高原子经济性、高能量利用率的含氮化合物人工合成途径；解析含氮化合物人工合成途径的上下游催化酶适配机制，创建人工酶催化、化学/酶组合催化、体外多酶级联等合成工艺，实现 20 种叠氮、氮杂环等合成；获得氨基糖苷类、生物碱类、吡嗪类等天然产物合成细胞工厂，产

量达到 120g/L，实现吨级水平生产示范。

关键词：含氮分子，酶元件，生物合成

### **3.6 二氧化碳人工从头合成蛋白质**

研究内容：开展二氧化碳从头合成转化大宗蛋白质的创新研究。深入解析自然界的碳素羧化还原、氮素转化聚合的生物催化原理；结合生物与化学催化技术，人工设计并构建杂合固定碳氮元素的高效新元件；研究细胞内碳氮平衡与能量代谢的适配机制，重构细胞碳氮合成代谢新途径；创建化学与生物杂合的二氧化碳到蛋白质的高效转化人工生物系统，全生命周期评估系统的碳足迹和能量利用效率，实现二氧化碳到蛋白质的低成本高效转化。

考核指标：阐明碳素羧化还原、氮素转化聚合的生物催化原理；获得 4~6 个二氧化碳高效固定杂合元件，能量利用效率超过 70%；创建 3~5 条碳氮固定人工新途径，碳原子经济性超过 70%；建立二氧化碳高效转化蛋白质的杂合人工生物系统，二氧化碳转化利用速率较自然光合生物提升 50 倍以上，实现二氧化碳到蛋白质等重要化合物的吨级试验验证，能量利用效率提高 10 倍，蛋白质的综合合成成本与农业种植相当。

关键词：二氧化碳，人工生物系统，蛋白质制造

### **3.7 C3 作物高效固碳模块的人工设计与创制**

研究内容：在系统研究植物和藻类中二氧化碳识别、转运、浓缩、同化以及能量物质代谢，解析二氧化碳浓缩途径及调控机制的基础上，挖掘二氧化碳浓缩与固定、光呼吸等关键因子，

发现其相关代谢途径及调控机理，表征节点元件和重要调控蛋白。在 C3 作物中适配表征 C4 植物和藻类来源的二氧化碳浓缩与光呼吸等关键光合模块，设计和优化新型二氧化碳浓缩与固定、光呼吸等代谢路径；同时设计并创建人工高效固碳功能模块，筛选高效固碳 C3 植物新品种，在提高其产量的同时，增加目标代谢产物。

考核指标：获得 5 种以上藻类或 C4 植物等来源的二氧化碳浓缩与光呼吸调控关键因子；解析 3~5 种二氧化碳浓缩和光呼吸等重要光合功能元件作用机理；创建 3~5 种与 C3 作物底盘适配的人工二氧化碳浓缩与光呼吸功能模块，固碳效率提高 30%；获得 3~5 个固碳效率和目标产物均提高的高产新品系。

关键词：二氧化碳浓缩与同化，光呼吸，人工碳浓缩，高效固碳

### **3.8 生物农药细胞工厂的设计构建**

研究内容：开展生物农药细胞工厂的设计构建研究。深入挖掘和解析天然来源抗虫抗病新型生物农药的生物合成及调控机制；构建高版本基因组网络模型，开发先进使能工具，智能设计和改造生物农药合成底盘细胞，结合蛋白质工程改造生物农药生物合成关键元件，组装并构建高效的生物农药人工细胞工厂，基于代谢通量分析强化目标产物代谢流量，实现生物农药产品的高效绿色生物合成；开展绿色生物农药的毒理和抗性研究，定向改造和提升关键生物农药活性分子性能。

考核指标：构建出 5~10 种高效、低毒、高选择性新型生物农药的细胞工厂，通过优化提升生物农药产量 3~5 倍，达到克级水平试验验证；揭示 2~4 个多肽及小分子生物农药的作用机制和抗药性机理；利用结构生物学、计算生物学和人工智能优化改造生物农药分子，提升生物农药分子活性 2 倍以上，实现吨级水平试验验证，生产成本降低 50%以上。

关键词：绿色农药生物合成，生物农药细胞工厂，生物农药毒理和抗性

### 3.9 新型来源的橡胶合成生物学设计与应用

研究内容：针对我国橡胶树天然橡胶长期严重依赖进口的重大问题，挖掘新型橡胶来源如橡胶草、银胶菊、野葛苣等产胶植物中天然橡胶产量和品质性状的功能模块，解析关键基因功能和调控代谢网络的分子机理；运用合成生物学理论与技术，设计和培育新型高产优质天然橡胶产胶作物；利用微生物底盘生物和合成代谢途径开展微生物橡胶合成并进行试验验证；研究提高橡胶产量和品质的加工提取方法与栽培方式及配套设施，为培育高产优质新型来源的天然橡胶新作物及产业化、开发和创新利用提供合成生物学解决方案。

考核指标：创制 4~6 份产量或品质性状突出的新型来源天然橡胶新作物种质材料；建立 1 套新型来源天然橡胶生产试验验证体系；微生物生产异戊二烯产量超过 50g/L，异戊二烯聚合度超过 150。

有关说明：产量或品质性状突出的新种质材料是指单位重量的干根中天然橡胶含量在 30%以上的橡胶草种质；或单位重量的干胶乳中天然橡胶含量在 15%以上的野莪苳种质。产量或品质性状突出的新种质材料单位重量橡胶含量超过国际现有水平，天然橡胶的分子量、拉伸强度、扯断伸长率、300%定伸等生胶力学性能指标提高 10%~20%或以上。

关键词：天然橡胶，产量，品质，生产试验验证

### **3.10 靶向细胞可控死亡的抗肿瘤合成生物学策略**

研究内容：针对与肿瘤基因组失稳、免疫逃逸和细胞间竞争等密切相关的细胞死亡机制，解析关键调控元件与反馈调节，阐明细胞死亡在肿瘤细胞代谢、免疫杀伤、恶性进化和药物响应与抵抗等生物学过程中的关键作用与机制，构建细胞死亡机制激活与互作的功能学图谱与基因调控回路，开发基于多样化载体的回路递送和激活技术，结合时空操控技术，实现对肿瘤细胞精准、高效、智能性杀伤或功能性死亡，并在动物水平实现概念性验证。

考核指标：靶向包含细胞自主性和非自主性方式在内的不少于 4 种细胞死亡机制，构建 4~6 个细胞死亡机制激活与互作的功能学图谱，建立 4~6 条细胞可控死亡的基因调控回路，开发 2~3 种回路递送和定向激活技术，在动物水平实现对 2~3 种肿瘤生长和进化等特性的显效抑制，建立靶向诱导细胞可控死亡治疗肿瘤的基本原理和创新策略。

关键词：细胞死亡，死亡抵抗，肿瘤治疗，免疫逃逸



### 3.11 遗传性疾病的合成生物治疗技术

研究内容：遗传性疾病种类繁多，基因干预是重要的治疗方案，但仍存在安全性等问题，亟待解决。采用基因编辑等技术，设计和构建适配于人体且安全性良好的基因载体、人工细胞以及可复制、传代、可调控的人工生物体系；建立适用于人工生物体系的高通量筛选方法；验证人工生物体系的稳定性与遗传性；研究人工生物体系对人体主要系统和器官的功能影响；利用人源化动物模型，研究和验证人工生物体系稳定性、安全性和有效性。

考核指标：研制 3~5 种治疗儿童遗传病的人工生物体系和治疗方案；构建 5~10 种适配于人体、安全性好的基因载体、人工细胞及人工生物系统；完成 2~3 项基因治疗临床前研究。

关键词：儿童遗传病，基因编辑，动物模型，基因治疗，安全性

### 3.12 污染物多靶点毒性评价

研究内容：针对持久性有机污染物毒性评价及复合效应来源解析难题，开展多靶点关联毒性同步评价研究。明晰污染物毒性传感通路及生物标志物，识别毒性基因回路及关键分子；研发多靶点串联技术体系，组装和优化基于串联效应标志物级联信号放大和输出的人工生物体系，用于污染物毒性识别；建立高通量效应导向分析系统，实现环境中污染物毒性的多靶点同步检测与毒性快速评价，揭示污染物混合暴露与健康危害机制。

考核指标：针对神经、免疫、生殖毒性等效应，开发 3~5 种

污染物生物识别与多靶点感知人工元器件；结合计算毒理，发展 2~3 种快速、多靶点评价与污染物同步识别的人工生物体系，建立用于实际环境的高通量多功能效应导向分析平台；解析污染物与生物分子作用，发现 3~5 种污染物早期效应标志物；识别不少于 50 种新的毒性污染物，关联复合暴露与健康效应。

关键词：毒性感知通路，多靶点人工体系，效应导向分析

### **3.13 DNA 设计合成与 DNA 模板的生物半导体器件**

研究内容：开展生物辅助的新一代纳米半导体加工技术研究，研究高精度二维/三维 DNA 结构的设计策略；发展基于合成生物学技术的 DNA 快速和规模化生物合成方法；突破生物大分子自组装效率与缺陷控制等挑战，建立兼顾大尺寸与高精度的微纳器件 DNA 模板生物自组装新技术；开发基于 DNA 模板的金属或无机物纳米结构加工技术，建立生物半导体异质集成的半导体制造新体系；开发基于基因编辑的可替代半导体生物材料，利用基于 DNA 模板的纳米结构加工技术，制造生物兼容性高的半导体器件；研制基于生物半导体的场效应晶体管，并构建单离子通道器件和场效应晶体管生物传感器。

考核指标：建立合成生物学技术辅助的克级规模 DNA 模板合成与制造技术，实现具有毫米级宏观尺寸的 DNA 模板的低成本制造，模板微管结构特征达到亚 10nm 尺度；发展原位合成、有序组装等 DNA 功能化技术，构建 5 种以上不同形貌、2 种以上异质集成的金属/半导体功能生物纳米图案；研制 DNA 介导的场

效应晶体管，其亚阈值摆幅  $< 60\text{mV/dec}$ ，开关比  $> 10^5$ ；通过 DNA 介导晶体管的互联，研制成晶圆级单离子通道器件，在 2 寸硅晶圆表面实现  $> 10$  个逻辑门的互联；研制 2 种以上场效应晶体管生物传感器，其中 DNA 分子的检测极限  $< 1\text{fM}$ ，抗体分子的检测极限  $< 1\text{pg}$ 。

关键词：DNA 设计合成，DNA 纳米结构与生物自组装，生物半导体器件

### 3.14 功能性生物自组装材料的设计和应用

研究内容：通过大数据分析，挖掘具有自组装能力的蛋白、多糖、脂类等生物组装分子元件；利用掺杂量子点、半导体纳米颗粒等光电纳米材料，结合生物自组装材料的设计准则，改造并开发高性能、多功能耦合的生物自组装材料；设计整合生物自组装材料和光电纳米材料的复合材料，通过光电耦合效应及精准光学成像诊断图谱，研究其生物诊疗功能；实现活体细胞内或胞外基质中生物自组装材料的高效制备；发展光电复合的生物自组装材料，实现在创面促愈合、中枢靶向治疗等应用。

考核指标：挖掘不少于 10 种不同功能的新型蛋白、多糖、脂类生物自组装分子以及光电纳米复合材料；建立不少于 4 种在细胞内或胞外基质中有效整合蛋白、多糖和脂类的无机—有机自组装复合材料的方法；开发不少于 5 种新颖光电耦合功能的复合生物自组装材料和新型光电纳米探针，应用于多光子显微成像技术、光学精准诊断图谱技术和智能诊疗剂的开发，完成 1~2 种智

能纳米组装体及纳米制剂的临床前药效评价及其安全性评价；推广 3~5 项功能生物自组装材料的应用展示。

关键词：生物自组装分子，功能材料，光电效应，生物诊疗

#### 4. 青年科学家项目

##### 4.1 镜像生物学系统的设计与构建

研究内容：针对从头构建人工镜像生物学系统，设计与构建高效、高保真的镜像核酸复制、转录与翻译系统，进一步提高镜像核酸组装与扩增的效率与保真度，解析镜像生物大分子的降解与聚集机制，发展高通量镜像 DNA 信息存储技术；设计镜像蛋白生物合成的酶元件，研究新型镜像蛋白的生物合成方法，针对疾病相关的重要靶点分子，构建新一类镜像蛋白质药物的人工合成；建立镜像核酸适配体直接筛选系统，用于筛选针对重要生物学靶点的镜像核酸适配体与蛋白质药物。

考核指标：建立 2~3 种 100kDa 以上大型镜像工具酶的设计与合成方法，完成 2~3 条 1kb 以上长链镜像 DNA 的组装扩增，建立 1~2 种高保真镜像 DNA 信息存储体系；研制 2~3 种镜像蛋白合成酶元件，建立克级镜像蛋白合成新方法，实现镜像蛋白质药物的合成；建立高效镜像核酸适配体直接筛选技术，获得 3~5 种针对重要生物学靶点的镜像核酸适配体与镜像蛋白药物。

关键词：镜像生物学，镜像核酸，镜像蛋白质，镜像核酸药物

##### 4.2 功能蛋白的从头设计

研究内容：围绕新功能蛋白从头设计难题，结合生物催化过

渡态理论、蛋白质结构预测和分子动力学模拟，发展人工智能驱动的生物大数据学习方法，解析生物反应机理、功能蛋白构象动力学规律、生物催化分子机制等；开发具有可解释性的生物大分子功能解析机器学习模型，以及基于深度学习的能够表征生物分子的语言模型，建立表征生物分子之间相互作用的评估标准，实现生物分子之间相互作用属性的近量化精度预测；收集极端环境蛋白质信息，研发基于序列和结构信息的深度学习新方法，结合蛋白的催化机理信息，创建蛋白质功能从头设计技术。

考核指标：开发人工智能驱动量子力学和分子动力学方法、TB 级海量蛋白数据分析方法，构建 1000 种以上已知功能蛋白的催化机理信息；建立具有可解释性的、高精度（近量化）的蛋白质功能和属性预测端到端模型；建立融合蛋白序列、结构和功能等生物大数据的深度学习模型，创制 3 种以上具有较高应用价值的全新催化功能的新蛋白质。

关键词：功能蛋白从头设计，人工智能，自动化

### **4.3 大片段 DNA 的体外酶法合成与组装技术**

研究内容：开发基于酶法的高保真、高效率的长片段 DNA 从头合成技术与配套软硬件，包括非模板依赖的 DNA 生物酶合成方法和特异性碱基连接方法，基于多酶系统的 DNA 合成错误修复技术，基于非扩增方法的 DNA 合成组装一体化技术等。研究 DNA 合成相关酶在体内外的催化机制，对现有酶进行创新性功能开发。

考核指标：挖掘末端脱氧核苷酰转移酶元件，表征酶的 DNA 体外合成性能，开发 2~3 种大片段 DNA 酶法合成新技术，建立酶法组装纠错新技术，优化酶法体外合成与组装技术，实现 DNA 合成长度达 Kb 级，单碱基准确率 99%，错误率低于万分之一。

关键词：DNA 酶法体外合成，酶法纠错组装

#### 4.4 新骨架天然产物的生物合成与重编程

研究内容：挖掘新骨架天然产物，解析其生物合成途径，阐明关键酶在天然产物合成中的催化机制与选择性；探索修饰天然产物碳骨架的新型生物催化方法，通过重编程酶和生物合成途径，构建化工难合成的新结构分子或非天然分子；评估新结构分子的生物活性和药理特征，针对活性新分子开展人工细胞合成工厂的构建和优化，实现非天然化合物生物合成的重编程。

考核指标：挖掘 3~5 个构建新骨架天然产物的酶元件，并解析其催化机制；通过挖掘新酶、定向改造酶和重编程酶促途径，开发出 5~10 个靶向修饰惰性碳的生物催化方法，构建 10 个以上新结构分子；通过构建特色合成与修饰底盘，实现 2~3 个重要活性新结构分子的高效人工细胞合成。

关键词：新骨架天然产物，新酶挖掘，惰性碳修饰，特色合成底盘

#### 4.5 新型疫苗靶标抗原定制化设计与合成技术研究

研究内容：针对新冠病毒、亨尼病毒等重要病原体，靶向提升天然抗原免疫效率、广谱和稳定性等关键特性，开展疫苗靶标

抗原的智能设计与合成技术研究。基于病原体与宿主相互作用机制，挖掘关键致病因子的典型结构特征，构建以蛋白质三级结构为核心的元件库。基于核心元件库和人工智能算法解构蛋白质序列、结构与功能之间的深层关联，采用模块化组装策略，定制化设计与合成全新靶标抗原分子。基于蛋白质工程技术优化抗原蛋白与佐剂间的协同作用，延长抗原生物利用度并定向展示中和表位，增强新型疫苗免疫效力。

考核指标：建立新型疫苗靶标抗原定制化设计与合成技术，建成重要威胁病原体抗原靶标分子结构数据库 1 个（ $\geq 500$  个靶标抗原），覆盖 20 个种属以上重要病原体；针对新冠病毒、亨尼病毒等 3 种以上病原体，完成 5~10 种新抗原分子的制备与动物模型评价；实现 2~3 种新抗原分子在高效性、广谱性以及佐剂协同效力等方面显著优于天然抗原。

关键词：人工疫苗，抗原设计，病原体，免疫效率

#### **4.6 人工合成嗅觉传感系统**

研究内容：研究嗅觉受体等环境信号响应蛋白的结构与功能，以及其信号响应效率与特异性的分子机制；对环境信号响应蛋白或者胞内信号转导通路进行改造和从头设计，建立化学信号的增强和放大策略，发展出基于嗅觉受体的高特异性、高灵敏度、高适用性的生物传感系统，研究嗅觉受体与传感性能的构效关系；设计构建生物传感器阵列，设计出可拓展性、多样性、适用性超越天然环境信号响应系统的人工器件。

考核指标：解析细胞嗅觉感知外界信号的分子机制，基于嗅觉感知系统开发 2~3 种不同的生物传感器；改造或从头设计 3~5 种针对嗅觉外界信号的感应和信号增强放大的基因回路；实现 2~3 个生物传感器阵列的集成，开发出基于生物传感的人工器件性能达到灵敏度高、选择性强、稳定可重复，建立在食品、医疗等多场景下可应用的嗅觉传感系统。

关键词：嗅觉受体，蛋白质结构与功能，分子机制，人工智能算法，生物传感

浙江大学 OOCST