

# “合成生物学”重点专项2023年度 项目申报指南

(征求意见稿)

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26个项目，其中包括5个部市联动项目。同时，拟支持9个青年科学家项目，其中包括3个部市联动项目。

青年科学家项目根据指南要求组织申报，不再下设课题。

## 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 $>300\text{Kb}$ ），获得 5-10 个有嵌合型 DNA 片段（总长度 $>500\text{Kb}$ ）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（ $>2.5\text{Mb}$ ）。

**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作与协同效应机制；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 的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 (> 1 Mb) 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，无压缩单碱基信息效率 $>1.8 \text{ bit}/\text{碱基}$ ，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 50 MB 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，难于精准定量。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，蛋白组覆盖度大于 70%、代谢物定量不少于 2 千种，绝对定量 CV 不大于 30%；建立覆盖度大于 80% 的亚细胞结构（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：**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：**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 种体外生物合成系统的电脑模拟（*in silico*）的适配优化策略；开发 1-2 种体外合成生物系统的清洁生产工艺，实现氨基酸、健康糖和直链淀粉等化合物的体外合成。

**关键词：**非细胞合成系统，多酶无载体固定化，清洁生产工艺

### 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，并通过同类基因（簇）的重编程尝试其结构创新。

**考核指标：**对 10 种以上珍稀药用植物进行基因组测序，解析萜烯类、杂萜类、皂甙、黄酮类和生物碱等 10 种以上结构复杂、功能独特药效分子的代谢途径；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，并测试其生物功能或药理活性。

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，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。

**具体目标：**解析 3-5 种重要功能微生物源药物的生物合成机制，完成 3-5 种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 3-5 种新型细胞工厂的配套发酵工艺，完成 50 L 发酵工艺，2-4 种发酵工艺完成吨级水平试验验证评估。

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，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 100 L 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，实现 3 种以上糖蛋白合成，产量达 10g/L，1 种实现 500 L 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与藻类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，实现吨级水平验证。

**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；建立非粮原料油脂合成技术，实现吨级水平的试验验证，综合生产成本接近农业种植，推动合成脂肪酸市场准入。

**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、碳氧键等的高效高选择性氨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的人工合成途径；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 120 g/L，实现吨级水平试验验证。

**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生物农药的生物合成机制；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，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、高选择性生物农药的细胞工厂，通过优化提升农药分子产量 3-5 倍；揭示 2-4 个多肽及小分子农药的毒理和抗性机制；利用结构生物学、计算生物学和人工智能优化改造农药分子，提升农药分子活性 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其产业化新产胶作物的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 50 g/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%以上的野莴笋种质。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、免疫杀伤和恶性进化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与生物标志物，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，形成自动化可编程的微纳器件加工新模式，实现生化传感等新一代生物半导体电路的加工与集成技术。

**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，实现尺寸  $10\text{m}^2$  以上亚  $10\text{nm}$  沟道 DNA 模板的制备；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；加工新一代 DNA 纳米结构晶体管器件，构建晶圆级基底上亚  $10\text{ nm}$  沟道的中等集成电路，实现分子传感或逻辑运算功能。

**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。

**具体指标：**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，开展其安全性评价与应用展示。

**关键词：**生物自组装分子，功能材料，光电效应，生物诊疗

#### 4. 部市联动项目

##### 4.1 治疗用生物杂合体系的理性设计与构建

**研究内容：**针对难以有效治疗的复杂疾病，开发兼具感知、通讯、运动特征的生物与非生物杂合体系。建立具有靶向，识别与调控的非生物人工元件（纳米材料等）和人工生物元件（核酸适配体等）的设计和制备方法；研究非生物人工元件与生物元件在胞内外的互作与协同机制，阐明杂合体系自适应性的信号反馈与调控机制，研究杂合体系的基因线路控制、系统鲁棒性；设计调控细胞外基质、K-RAS 等靶点

的反馈回路和哺乳动物细胞产药开关，构建能感知疾病信号、特异靶向病灶、释放核酸药物的人工细胞治疗体系，揭示其体内外生物学效应；搭建生物杂合诊疗体系的制备及中间规模放大平台，开发基于生物杂合诊疗制剂的肿瘤诊疗系统；探索杂合体系在胰腺癌和结直肠癌等消化道肿瘤诊疗上的临床前研究。

**考核指标：**创制 3-5 个兼具感知、通讯、定位、运动特征的合成生物杂合体系；解析哺乳动物细胞等生物元件与核酸适配体等非生物元件相互作用的机制，构建 2-3 个生物元件-非生物元件协同效应理论模型；明确 3-5 个合成生物杂合体系合成路径和调控机制，构建 3-5 个哺乳动物细胞串联产药工厂和人工细胞治疗体系；开发 1-2 套诊疗内镜系统，完成 1 套诊疗制剂中间规模试验平台的搭建；完成 1-2 个合成杂合体系在胰腺癌和结直肠癌等消化道肿瘤治疗上临床前研究。

**关键词：** 哺乳动物细胞产药工厂，合成生物杂合体系，细胞治疗

## 4.2 基于大数据与人工智能的 P450 催化元件信息共享平台

**研究内容：**生物催化元件在天然产物的结构和功能多样性方面发挥着重要的作用。面向海量植物及微生物组学数据挖掘天然产物合成的 P450 催化元件，基于人工智能的预训练模型与蛋白-配体共折叠算法，设计与开发自动化收集

P450 催化元件数据信息的新方法和数据提交体系；开发基于蛋白结构的新型系统进化分析方法及相关的 P450 催化功能知识图谱；根据目标天然化合物，选取相关 P450 催化元件，大规模、系统地产生定量表征数据；建立 P450 结构功能预测及非天然元件设计的人工智能模型，并加以进一步功能表征和迭代提升；建立 P450 催化元件数据库及信息共享平台。

**考核指标：**创建基于大数据和人工智能的高效、准确预测天然产物合成途径中 P450 催化元件的挖掘技术体系。发展面向低同源性、高多样性序列的进化分析方法和 P450 元件的催化知识图谱各 1 项；针对大肠杆菌等模式原核底盘和酿酒酵母等模式真核底盘，建立元件的高通量可定量功能表征体系，收集数千个 P450 的功能表征数据；构建 1 项元件功能预测 AI 模型，并指导完成>10 种非天然 P450 元件的设计，在重要天然化合物的合成途径重构中验证；建立 P450 元件数据库及信息共享平台。

**关键词：**信息共享平台，人工智能，催化元件，P450

#### **4.3 重要病原核酸识别与示踪的合成生物传感体系#**

**研究内容：**针对重要病原核酸识别与示踪过程中特异性差、荧光信号低等问题，利用生物信息学方法，系统性发掘核酸酶功能元件；通过分子定向进化手段，对核酸酶元件进行定向改造；基于二维黑磷、量子点、荧光蛋白等信息材料及生物元件，利用基因线路设计、功能性片段互补等措施高效整合识别元件和信号元件，设计构建病原核酸传感与示踪

系统；实现多种重要病原核酸的特异性识别与示踪，阐明其动态调控的关键过程与机理。

**考核指标：**开发优化 2-3 种分子进化体系，发掘优化 5 种以上可用于病原核酸识别的核酸酶元件；构建 10 种以上纳米信号元件，合成 3-5 种病原核酸合成生物传感体系，实现不少于 3 种重要病原核酸的特异性识别与示踪；鉴定不少于 5 种病原宿主互作过程中的关键因子，阐明不少于 3 种病原核酸调控的分子机制。

**关键词：**病原识别与示踪，合成生物传感体系、功能性核酸元件

#### 4.4 体内定向细胞工程改造及应用#

**研究内容：**针对实体肿瘤原位改造靶向、效率、安全等瓶颈问题，发展组学、分子、细胞水平的免疫细胞定性、定量表征技术，解析肿瘤微环境关键调控模块和信号回路，鉴定并构建调控免疫细胞空间分布、命运抉择、免疫应答的核心分子元件；发展新型细胞识别和信号传递系统和模块，设计构建以细胞因子、功能核酸及多肽等作为信息元件的细胞间通讯系统；实现精准编辑肿瘤微环境细胞，拮抗免疫抑制和耗竭，高效杀伤肿瘤；完成动物体内安全性、有效性评价，推动肿瘤微环境细胞复杂工程化改造的转化应用。

**考核指标：**建立 2-3 种功能生物分子的高通量筛选及分子动力学模拟系统；构建 3-5 种感受-应答动态调控元件；开发 3 种具有活体原位自组装能力的生物分子细胞编辑体系；

建立 2-3 种定向调控原位细胞蛋白特异表达、修饰及组装-解组装等技术，1-2 种原位调控的工程改造技术，实现肿瘤及免疫细胞的原位、特异、高效编辑；完成 1-2 种定向细胞工程改造产品的动物安全性和有效性评价。

关键词：体内细胞编辑，功能生物分子，蛋白调控

#### 4.5 植物源复杂结构天然化合物的生物合成途径解析及异源合成#

**研究内容：**针对稀有药用植物天然化合物结构复杂、后修饰机制研究缺乏等问题，通过组学解析、功能酶挖掘、代谢通路从头构建等方式开展珍稀药用植物天然产物的资源的挖掘与利用。利用多组学技术解析稀有药用植物中重要活性成分的生物合成机制及关键酶的催化机制；通过计算辅助理性改造及从头设计，提高酶催化活性；研究复杂结构化合物的特异性后修饰机制；改造并构建新型植物细胞工厂，提升其与合成途径的适配性，实现精准智能动态调控，提升天然产物合成途径的效率。

**考核指标：**完成 10 种以上稀有药用植物的基因组测序，发现 20 个以上抗肿瘤等重要活性天然化合物；解析三尖杉酯碱等 2 种以上复杂结构化合物的生物合成与调控途径，解析紫杉烷类物质的后修饰机制，构建 5 个以上高活性人工关键酶；优化小立碗藓和马铃薯等植物异源合成体系，实现 2-3 种复杂天然化合物的稳定合成，产量是现有水平的 10 倍以上。

关键词：天然产物，代谢通路，植物细胞工厂

#### 4.6 基于蛋白稳态合成的重要病原体新型疫苗的设计与合成#(青年科学家项目)

**研究内容：**针对当前疫苗在安全性、免疫效果、技术通用性等方面的问题，以流感和呼吸道合胞病毒为研究对象，基于宿主细胞蛋白质稳态调控原理，设计识别与调控元件，控制病毒胞内复制能力，保留病毒的感染能力和免疫原性的同时，创立安全可控且高效的人工合成疫苗新方法；设计合成人呼吸道细胞类器官芯片，结合细胞、动物模型，评价疫苗的安全性、免疫原性、交叉免疫保护效果并解析其免疫调控机理。

**考核指标：**建立并完善 1-2 种合成病毒疫苗的技术路线；建立 1-2 种人器官芯片模型，实现人器官生理相关条件下的疫苗评价；基于体内外模型，获得 30-50 株与当前临床疫苗相比更安全、高效、广谱的疫苗候选株；以 2-3 种疫苗株为代表，系统阐明疫苗的免疫调控机理，鉴定 2-3 种广谱保护性抗原表位。

关键词：蛋白质稳态调控，生命元件，呼吸道病毒，疫苗

#### 4.7 合成微生物群落的理性设计与构建#(青年科学家项目)

**研究内容：**利用合成微生物群落，完善人体肠道菌群的体外模型系统，实现人体肠道核心菌群的高通量培养。通过

代谢组学和自下而上群落重构实验，定量表征核心菌种的代谢能力、种间相互作用等特征。构建物种丰度的数学模型，实现定量化预测。利用群落扰动实验，系统性地筛选营养物质、抗生素类药物，以及温度、pH值等环境因素对群落动态的影响，开发能调控菌种丰度的数学算法，实现小鼠肠道天然菌群丰度的准确调控。

**考核指标：**实现高通量培养超过 100 个人体肠道核心菌种的多样化群落；建立 10 个基于物种性状的微生物群落动态数学模型，该模型在体外人工合成菌群中，对每个物种的丰度预测误差不超过 2 倍；重塑 5-10 种共生、互生体系，揭示肠道微生物与宿主之间的互作机制；实现合成菌群丰度在小鼠肠道里小于 1 个数量级的精准调控。

**关键词：**共生互生生物系统，人体肠道微生物群落，群落动态原理，定量工程

#### 4.8 肿瘤模型人工合成及应用#（青年科学家项目）

**研究内容：**针对肿瘤体外研究模型组分单一等问题，解析临床肿瘤组织细胞组分异质性、空间结构及相互作用等特征；设计人工基因回路模拟、重编程肿瘤细胞感知与反馈肿瘤细胞内部状态及外部信号，实现肿瘤细胞和基质细胞的共构筑及功能可预测性；合成包含基质细胞的肿瘤类器官模型，实现具有多细胞组分结构、生理功能维持、适用性稳态控制的肿瘤研究模型人工合成。利用模型开展抗肿瘤药物筛选，探究药物处理过程中肿瘤细胞与基质细胞的异质性、时空演

化及互作特征。阐述耐药过程中肿瘤-基质细胞共进化机制，为肿瘤治疗提供新靶点及治疗策略。

**考核指标：**合成 2-3 种泌尿或神经肿瘤类器官模型，每种模型中具有 3 种以上功能类型的细胞；建立 1-2 套调控与维持模型结构稳定与功能维持的技术方案；阐明 1-2 种药物耐受的分子机制及开发针对性治疗策略。

**关键词：**类器官，基质细胞，耐药机制

## 5. 青年科学家项目

### 5.1 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 100 kDa 以上大型镜像工具酶的设计与合成方法，完成 2-3 条 1 kb 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

## 5.2 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：**开发人工智能驱动的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

## 5.3 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

#### 5.4 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

### 5.5 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

### 5.6 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，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，器件性能达到检测浓度  $\leq 1\text{ ppb}$ 、准确率  $\geq 92\%$ 、分析时间  $\leq 15\text{ s}$ ，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