

国家重点研发计划“合成生物学”重点专项

2025 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，促进生物制造变革，发展新质生产力，塑造未来生物经济。

2025 年围绕合成生物学设计理论、合成生物学使能技术以及合成生物学应用等 3 大研究任务进行部署，拟支持 33 个项目，安排国拨经费总概算 3.96 亿元。其中，包括青年科学家项目 9 项，每项 400 万元。

项目统一按指南二级标题（如 1.1）的指南方向申报。同一指南方向下，原则上只支持 1 项，仅在申报项目评审结果相近、技术路线明显不同时，可同时支持 2 项，并建立动态调整机制，根据中期评估结果，再择优继续支持。

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。

常规项目下设课题数原则上不超过 4 个，每个项目所含

单位数不超过 6 家。项目设 1 名负责人，每个课题设 1 名负责人。常规项目执行期一般为 4 年。

继续实施与深圳市共同支持部市联动项目。部市联动项目分两类：一类由深圳市科技创新委员会推荐，深圳市有关单位作为项目牵头单位进行申报(标#的方向)；另一类可由所有渠道组织推荐，但申报项目中至少有 1 个课题由深圳市有关单位作为课题牵头单位。

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。项目执行期一般为 3 年。青年科学家项目不下设课题，项目参与单位总数不超过 3 家。设 1 名项目负责人，负责人年龄男性 38 周岁以下（1987 年 1 月 1 日以后出生），女性 40 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》、《科技伦理审查办法(试行)》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 叶绿体基因组工程及其应用

科学目标: 开发微藻和植物叶绿体基因组理性设计、改造装配及遗传转化的关键技术; 构建精简型叶绿体基因组(基因容量缩减 $\geq 30\%$); 实现将叶绿体基因编码的基因大部分在核基因组表达; 在叶绿体中重建线粒体能量代谢模块; 构建具有高效人工叶绿体的微藻和植物 5~10 株; 实现 2~3 种重要代谢物在人工叶绿体中的高效合成。

研究内容: 重建和优化微藻叶绿体基因向核基因组转移的过程, 将叶绿体编码的基因部分或全部转入到核基因组; 开展叶绿体基因组精简化研究; 研发藻类和植物叶绿体中任意基因位点高效基因编辑新系统, 实现高效精准的基因敲除、基因敲入、基因删除、碱基替换、多点编辑等操作; 在藻类叶绿体内重构藻胆体光捕获系统; 研究能量代谢与物质合成与分解过程在叶绿体的动态分配规律, 重构线粒体能量代谢平衡卡尔文循环对 ATP 的需求, 开展叶绿体整体基础代谢途径重设计和目标产物代谢途径从头合成, 提高目标产物生产效率。

关键词: 叶绿体、基因组编辑、精简化、人工叶绿体

经费说明: 国拨经费概算约 1600 万元。

1.2 蛋白储运与分泌系统的人工设计与构建

科学目标: 阐明豆科和浮萍植物蛋白高效储运及花粉管和革兰阴性细菌高效蛋白分泌的调控途径或网络; 开发智能

分泌/储运元件设计算法；搭建基于微流控技术的人工囊泡底盘结构和功能的多维度定量表征平台；建立可视化蛋白分泌或储运高通量筛选方法与分泌系统重构方法，构建 ≥ 3 个蛋白高效分泌或储运的底盘细胞和 1 个人工囊泡底盘，适配于高效生产治疗性或工业用蛋白/酶；获得 5 种以上蛋白的高效生物制造，在细菌里重组蛋白分泌量 ≥ 20 g/L（富含二硫键蛋白分泌表达量 ≥ 10 g/L），在微藻或植物系统里重组蛋白占细胞干重 $\geq 5\%$ ，大幅提升细胞工厂生产药用、工业酶等重组蛋白效率

研究内容：解析天然蛋白高效分泌与储运系统（豆科和浮萍植物、花粉管、革兰阴性细菌）的结构与动态过程及调控机理，研究被分泌或储运蛋白的识别、转运和分泌的分子机制以及限速步骤；建立高单分散人工囊泡底盘细胞的高通量生成方法，以及囊泡性质和功能的多维度定量表征平台；建立可视化的蛋白分泌和精准储运的高通量筛选方法，开发基于人工智能的储运和分泌系统核心元件设计平台。在微生物、豆科和浮萍植物及人工囊泡底盘系统中设计与构建高效、可编程的人工蛋白分泌和储运系统。

关键词：分泌蛋白底盘、储运蛋白底盘、生物制造、人工囊泡底盘

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

1.3 生物-无机荧光杂合体系的构建与应用

科学目标：建立生物-无机杂合体系理性设计的基本原理，解决无机功能材料生物相容性和标记特异性的科学问题。构建指导无机元件活细胞原位合成的标准化生物元件库，建立无机材料生物合成的通用设计原则，阐明无机功能材料与合成生物系统的协同与互作机制；在活细胞分子水平上实现无机荧光材料的定点合成，发射波长覆盖可见-近红外范围；构建无机荧光材料与病毒、原核细胞、真核细胞等的荧光杂合生物系统，杂合效率达 95%以上；利用荧光杂合生物系统，实现重要生命活动过程中关键分子互作事件的原位、实时动态、高分辨、长时程成像监测，阐明病原感染、肿瘤治疗等过程中的免疫互作机制及其调控措施。

研究内容：研究生物-无机杂合体系的人工设计新原理和新方法，通过无机功能材料在活细胞内的原位生物合成赋予其生物相容性，实现无机材料和生命体系性能的相互提升和超越。挖掘和开发可指导无机功能材料胞内生物合成的标准化生物元件，研究生物相容性无机功能材料在活细胞内原位定点合成及其与蛋白质表达耦合的策略，实现无机功能材料对蛋白质、亚细胞结构以及细胞寄生物的特异和可遗传荧光标记；借助标记的杂合生物体系，通过高灵敏、高分辨、长时程荧光成像等手段，揭示免疫互作等重要生命活动过程的时空动态机制，发掘调节重要生命过程的新靶点，为建立相关干预新策略提供理论依据。

关键词：非生物元件、生物元件、杂合生物体系、荧光标记、免疫互作

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

1.4 水生微生物-微生物共生互生体系关键化合物合成路径重塑

科学目标：聚焦氮磷营养限制和极端水环境，研究优势真核微生物通过共生互生原核微生物介导的有机碳和 N_2 的利用实现代谢互补或协同抗逆的机制。构建 3 个以上微生物-微生物典型共生互生体系；鉴定共生互生体系中起关键作用的代谢物 5 种以上并进行功能验证；揭示共生互生驱动的功能重塑的代谢通路并在真核微生物中重构；构建真核微藻-细菌共生体系，提高真核微藻生长效率 50%，降低吨级培养成本 30% 以上，实现功能活性化合物生产 2 个以上。

研究内容：针对水体微生物协同及共进化关系，选择典型微生物，揭示原核微生物（如细菌和蓝藻）和真核微生物（如真核藻类和原生动物）通过共生互生对主要营养元素利用及胁迫适应的机制，评估异养和混合营养模式对碳氮固定的贡献。基于水体中广泛存在的微生物共生体系，构建人工共生互生体系；鉴定参与调控微生物营养类型转换及胁迫适应能力的基因元件及关键代谢物；基于获得的共生互生机制，实现微生物表型重塑及功能验证。

关键词：共生互生体系、碳利用、固氮

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

1.5 高效微生物底盘细胞的智能设计原理

科学目标：阐明细胞物质代谢、能量代谢、智能胁迫耐受等设计原理；建立抗逆元件专用数据库，准确率和召回率均 $\geq 90\%$ ，实现数据库自动更新；开发出基因组规模的抗逆网络模型与可视化智能设计软件；构建出多碳源高效利用、光电高效利用、胁迫耐受能力强的微生物底盘细胞，光电转换效率高于天然光合体系，鲁棒性提高 40%以上，碳原子经济性提高 30%以上，胞内能耗降低 20%以上，合成效率提高 50%以上。

研究内容：围绕微生物底盘细胞，开展物质代谢、能量代谢、胁迫耐受等设计原理研究；开发人工智能数据库更新系统，建立典型工业微生物的全细胞数字化模型，实现细胞中物质传递、能量驱动、胁迫耐受等因素的智能预测；创建多种有机碳源高效利用的新途径，解析光系统与微生物中人工电子传递链的协同机制，构建高效光-电-碳耦合代谢网络；开发底盘细胞对酸碱、高温、渗透压、活性氧、底物产物等耐受工具，研究抗逆逻辑线路的智能设计原理，开发胁迫条件下生长与生产平衡的高效底盘细胞智能设计方法；创建高效人工微生物底盘，形成创新应用。

关键词：微生物底盘细胞、碳源高效利用、光电利用、智能抗逆

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

2. 合成生物学使能技术研究

2.1 大规模基因回路设计

科学目标: 开发新型翻译调控和条件响应元件, 大范围调控基因表达, 建立正交基因逻辑门元器件库, 实现每个逻辑门类别正交数量不少于 10 对; 开发基因回路自动化设计软件, 设计规模达到不少于 10 个逻辑门的多层耦合级联回路, 大幅缩短设计周期。设计大规模基因回路调控基因组进化, 建立自动化精准组装回路基因组技术; 构建回路调控电能细胞, 靶向还原力供给, 实现电驱固碳和高值化学品合成。

研究内容: 针对大规模基因回路设计面临的元件不足、难度高等问题, 开发使能技术, 设计转录翻译、条件响应等基因调控元件, 建立模块化、标准化、正交化与定量化元件库。根据回路设计工具缺乏, 开发基于深度搜索的大规模基因回路自动化设计平台, 构建自动分析和故障自诊断模型, 精准调控基因回路, 大幅提高设计规模、复杂度和效率; 开发回路基因组精准组装技术, 建立电响应基因回路, 阐明电子传递驱动能量与物质代谢间耦合机制, 实现还原力定向供给与分配, 应用于绿色生物制造。

关键词: 大规模基因回路、使能技术、自动化设计、精准组装、绿色生物制造

经费说明: 国拨经费概算约 1600 万元。

2.2 面向非天然拓扑结构的重要功能蛋白质从头设计

科学目标: 开发 TB 级海量生物大分子数据分析方法, 建立具有可解释性、高精度的蛋白质从头设计开源软件平台, 设计精度应达到主链结构平均 $\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$; 通过设计具有支化、多环、纽结、链环等高维拓扑特征的蛋白质构型, 实现高稳定性、高动态性、高协同性的极端酶构建; 开发具备成药潜力、能够清除体内异常聚集蛋白质, 以及可用于环境治理、降解大宗合成聚合物等的人工酶。

研究内容: 针对新蛋白质结构与功能从头设计难题, 构建人工智能驱动的生物大数据学习方法, 阐释功能蛋白质的构象动力学规律及生物催化分子机制; 基于生物大分子序列和结构信息, 开发生物大分子相互作用预测模型; 针对现有机器学习模型可解释性低、预测精度差、分布外泛化能力弱等问题, 开发活性位点动态构象设计、蛋白质骨架设计等深度学习方法, 提升蛋白质从头设计技术, 增强对高维拓扑蛋白质结构及非天然人工酶的计算设计能力; 针对生物实验参数空间大等问题, 搭建高通量实验验证平台, 结合自动化实验设施, 打通设计-构建-测试-学习的智能闭环体系, 支撑从计算设计到实验验证的高效迭代。

关键词: 蛋白质设计、人工智能、高维拓扑、非天然催化酶

经费说明: 国拨经费概算约 1600 万元。

2.3 功能化微生理系统设计与合成

科学目标: 搭建自动化和集成化的微生理系统; 结合单细胞示踪系统和 CRISPR 基因编辑与调控技术, 挖掘决定心脏、肺、肝、肠道、脑等类器官定向分化的关键新调控元件; 基因改造基于人诱导多能干细胞 (iPSC) 底盘细胞以建立微生理系统中类器官稳定高效定向分化模型; 实现 5 种以上类器官的互联和功能耦合, 复现 15 种以上人体生理功能和 20 种以上病理状态。

研究内容: 基于 iPSC, 实现高效、稳定、可控的类器官元件组成的微生理系统的生产途径, 探索微生理系统中复杂类器官定向分化的底层基因网络调控逻辑, 进行功能化模块调控及种子细胞改造; 结合器官芯片技术调控微生理系统动态微环境, 探究复杂类器官的复合构筑与有序组装, 构建具有器官互作与功能互联的自动化、集成化、智慧化微生理系统, 复现人体重要器官病理生理特征。建立微生理系统功能多模评价体系, 并开展药物评价、疾病治疗等场景应用。

关键词: 微生理系统、人诱导多能干细胞、定向分化、微环境、器官互作

经费说明: 国拨经费概算约 1600 万元。

2.4 可视化生物气囊合成与递送系统设计

科学目标: 构建出具有超声成像性能的生物气囊合成基因线路, 阐明生物气囊自组装关键基因及其机制; 鉴定出调控生物气囊合成的关键靶点, 获得高效合成生物气囊的底盘细

胞；开发出针对生物气囊的超声成像与操控平台，实现气囊及其细胞在体可视化示踪与定向操控；构建并获得气囊可视化药物递送载体，针对 3 种以上恶性肿瘤开展精准给药治疗研究，在动物水平证明其有效性和安全性。

研究内容：设计与优化可超声成像的生物气囊合成基因线路，解析生物气囊合成、组装与耦合机制；挖掘生物气囊合成调控靶点，创建鲁棒性调控基因线路，改造底盘细胞实现生物气囊的高效合成；开发生物气囊高灵敏成像与精准操控平台，发展治疗性细胞超声可视化研究体系，探索其在体可视化精准调控肿瘤内聚集的动态过程；设计低免疫原性生物气囊递送载体，发展超声可视化药物靶向递送技术，研究其治疗乳腺癌、肝癌、胃肠道肿瘤的应用价值。

关键词：生物气囊、超声成像、靶向递送、细胞示踪

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

2.5 免疫细胞的在体基因递送病毒载体技术

科学目标：获得免疫细胞特异性靶向元件库和肿瘤靶向元件库，解析靶向元件作用机制；突破膜融合元件的人工智能辅助改造技术，开发新型膜融合蛋白；突破免疫激活系统的从头设计技术，获得安全、可控的免疫激活系统；构建免疫细胞的在体定制化功能定向改造系统；组合上述模块，针对 2 种实体肿瘤，开发 3 种以上靶向不同免疫细胞的在体基因改造病毒载体，完成药效和安全性评估。

研究内容: 融合人工智能及生物合成技术, 开发具有临床应用潜力的免疫细胞在体基因递送病毒载体系统。建立基于深度学习的病毒载体靶向元件理性设计平台, 构建 T/B/NK 细胞靶向元件库; 开展病毒膜融合元件和免疫调控模块的从头设计和人工智能辅助设计, 建立免疫细胞增效功能模块库; 鉴定免疫细胞肿瘤微环境智能感知核心元件, 开发智能免疫细胞在体递送系统; 构建模块化病毒载体平台, 实现特定免疫细胞亚群的精准靶向改造; 建立涵盖载体递送效率、风险控制及抗肿瘤效能的综合评价体系, 为发展通用型在体免疫细胞重编程技术提供解决方案。

关键词: 在体基因递送、病毒载体、免疫细胞、膜融合、肿瘤

经费说明: 国拨经费概算约 1600 万元。

3. 合成生物学应用研究

3.1 碳一细胞工厂从头设计与构建

科学目标: 建立原子经济性高、热力学可行的有机碳一利用人工新途径; 建立有机碳一利用微生物的高效基因组编辑、代谢流动态调控和基因组快速进化技术, 将甲醇、甲酸等有机碳一原料的利用速率提高 25%, 碳损失减少 25%, 耐受性提高 100%; 创建有机碳一原料合成淀粉、有机酸、有机醇等大宗化学品细胞工厂; 淀粉产量不低于 40 g/L, 占细胞干重的比例不低于 60%; 2 种以上大宗化学品产量不低于 100 g/L; 为

非粮低碳生物制造提供新的合成生物技术路线。

研究内容: 针对甲醇、甲酸等有机碳一原料生物转化过程中转化效率低、原子经济性不高的瓶颈,建立基于有机碳一原料利用途径的基因组规模热力学模型与动力学限速步骤分析方法,量化代谢流分布与碳损失节点;设计原子经济性高、热力学可行的人工碳一代谢途径,并开展测试与优化;重构碳一同化核心模块,研究有机碳一分子的高效同化策略及适配机制,减少碳排放与能量损失;开发基因组高频突变等使能技术,提高细胞对有机碳一原料的耐受性和利用速率;设计、创建及优化有机碳一原料合成淀粉、有机酸、有机醇等大宗化学品的细胞工厂,建立有机碳一原料生物转化与发酵技术。

关键词: 碳一利用、甲醇、甲酸、碳损失

经费说明: 国拨经费概算约 1600 万元。

3.2 人工合成纤维素乙醇

科学目标: 开发木质素纤维素原料新型预处理技术,储运成本降低 60%以上,无脱毒过程预处理原料的纤维素转化率达 85%以上;阐明木质纤维素原料高效协同生物转化的分子机制,开发工程菌株及混菌体系,实现一步发酵木质纤维素产乙醇浓度达 50 g/L 以上;建成一整套纤维素乙醇整合生物炼制技术,利用木质纤维素原料一步发酵生产乙醇,实现秸秆到燃料乙醇的高效生物转化千吨级生产示范。

研究内容: 针对纤维素乙醇现有路线普遍存在原料转化

率偏低和工艺复杂等问题,创建新型预处理方法,提升木质纤维素原料的储运效率及生物消化性能;创建高原子经济性、高电子转化效率的人工新途径,提高从可再生原料到生物能源产品的净能量转换效率;开发高通量的基因组编辑技术,通过全基因组代谢调控和混菌培养等策略,强化纤维素降解、糖转运、五六碳糖共利用以及乙醇合成途径,创建从纤维素到乙醇一步转化的细胞工厂;建立和优化与纤维素乙醇发酵相适配的发酵工艺,提升纤维素乙醇总体经济性。

关键词: 木质素纤维素预处理、基因组代谢调控、生物质一步转化、整合生物炼制

经费说明: 国拨经费概算约 1600 万元。

3.3 高性能生物基材料人工生物合成

科学目标: 开发 AI 驱动的蛋白质折叠预测、核酸自主装设计算法,构建生物基材料单体或聚合物的绿色生物合成新途径,研发 5~8 种蛋白、核酸基高技术材料,并实现其在生物医学、生物信息、生物能源等领域的应用;建立特定结构蛋白质和框架核酸的理性设计和工程化生物合成路线;发展 3~5 种不同形态的蛋白材料的制备技术;建立吨级以上的工业示范,过程经济性超过化学法路线。

研究内容: 建立 AI 驱动的蛋白质折叠预测、核酸自组装设计平台,实现材料性能的数字化设计与快速迭代,发掘适用于高性能蛋白以及核酸材料的生物合成的新型调控元件;进

行基因组规模的基因编辑，优化微生物细胞代谢，构建新型底盘微生物，构建高效分泌表达系统，实现复杂结构蛋白质、核酸材料的高效合成；开发系列具有特定力学结构的生物分子及其高性能生物材料制备工艺，实现吨级产业化示范。

关键词：高性能、蛋白质材料、核酸材料、微生物底盘

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

3.4 人工智能赋能的 RNA 设计、合成与应用

科学目标：构建覆盖 ≥ 10 个物种的 RNA 多模态数据库及千亿参数序列大模型；开发一套生成式 RNA 优化算法与可解释 AI 框架(RNA 翻译效率提升 ≥ 5 倍)；开发一套高效 RNA 体内递送系统；建立一套 RNA 智能设计与合成技术体系；设计开发响应疾病信号的 RNA 基因线路传感器，动物模型验证其功能；设计 ≥ 2 类(环状 RNA、自复制 RNA、mRNA)RNA 药物，并完成动物模型有效验证与安全评价。

研究内容：应用大语言模型、强化学习和多模态融合技术，构建整合 RNA 序列/结构/修饰/互作蛋白等多维度数据智能化设计平台；建立可解释机器学习框架解析 RNA 稳定性与翻译效率的调控机制，挖掘 RNA 调控元件及其互作蛋白，结合化学修饰工程和骨架改造技术开发新型优化策略；融合高通量实验与计算生物学方法，阐明 RNA 动态特征与功能关系，构建非模板酶促合成体系及 RNA 体内递送系统，显著提升合成效率和体内靶向性；开发 RNA 智能传感器与药物创新疗法，

建立“序列优化-结构设计-递送系统-动物验证”的全链条研发平台，突破传统 RNA 药物研发瓶颈。（注：本项目不支持大规模的算力硬件建设）

关键词：RNA 基础大模型、RNA 设计与合成、RNA 靶向递送、RNA 药物

经费说明：国拨经费概算约 1000 万元。

3.5 DNA 序列大模型驱动的基因组功能大片段从头设计与实现

科学目标：构建基于 DNA 大语言模型的基因组智能设计开源软件平台；实现长度不低于 10 kb 的功能基因簇大片段的 AI 从头设计，并通过实验验证不少于 50 条、序列差异度不小于 10% 的智能设计基因簇在底盘细胞中的稳定表达与功能实现（如代谢优化），系统评估设计方案的多样性、准确性与应用潜力；在此基础上，完成不少于 2 条完整代谢通路的从头设计、构建与实验验证，实现相比现有途径的功能或效率显著提升。

研究内容：发展面向人工合成基因组功能大片段从头设计的人工智能方法与关键技术；构建适用于基因组 DNA 序列的大规模预训练模型，系统揭示跨物种通用的序列语法规则与功能编码逻辑。在代谢通路、基因调控网络等生物知识图谱的约束下，建立“基因调控网络—代谢通路”的多层级耦合设计方法，构建人工基因调控模块与代谢通路，实现功能基因簇

的从头智能生成；最终形成具备可拓展性与模块化特征的人工基因组智能设计平台，为合成生物学应用提供核心技术支撑。（注：本项目不支持大规模的算力硬件建设）

关键词：DNA 大语言模型、生成式人工智能、序列-功能建模、代谢通路设计、功能基因簇从头合成

经费说明：国拨经费概算约 1000 万元。

3.6 人工智能驱动的含非天然氨基酸蛋白的生物合成及应用

科学目标：基于人工智能的生物合成通路预测、酶挖掘与优化，完成非天然氨基酸的生物合成途径构建和优化及其在细菌及哺乳动物系统的应用；阐明生物合成途径与内源代谢系统在长期培养中的共进化规律及互作机制，建立代谢兼容性定量评估体系；建立新型 RNA 介导的非天然氨基酸递送系统，实现含非天然氨基酸的蛋白质在哺乳动物细胞中的高效精准合成；实现 10 种以上人工酶、动物体内蛋白质长效化等蛋白质功能拓展。

研究内容：开发基于人工智能的生物合成通路预测、酶挖掘与优化算法，实现细菌及哺乳动物系统内非天然氨基酸生物全合成通路的设计和优化；系统评估合成通路和密码子扩展元件及内源代谢通路的长期协同稳定性和相互作用机制；针对哺乳动物系统密码子资源有限的技术瓶颈，开发 RNA 介导的非天然氨基酸递送体系，通过人工智能辅助优化关键酶

元件，显著提升哺乳动物系统含非天然氨基酸蛋白的表达效率和正交性；建立新型蛋白定点修饰技术，完成重要功能蛋白（包括酶、VLP、抗体等）的特定位点改造，实现人工智能驱动的蛋白质功能拓展。（注：本项目不支持大规模的算力硬件建设）

关键词：氨基酸生物合成、蛋白质改造、定向进化、基因密码子扩展

经费说明：国拨经费概算约 1000 万元。

3.7 基于虚拟细胞技术的合成基因回路与底盘细胞协同设计平台

科学目标：基于虚拟细胞技术实现对关键细胞过程的预测准确率较现有主流模型显著提升，并提出经实验验证的可解释机制或靶点；建成针对 3-5 种底盘细胞的高质量虚拟细胞模型及协同设计平台，将基因回路设计与测试周期缩短 30% 以上；建立基因回路稳定性设计工具，研制针对重大疾病的治疗性细胞或生物药，并完成有效性和安全性评价；完成微生物细胞工厂相关的靶点预测和验证，并针对至少 3 种目标产品开展基于协同设计理念的实验验证。

研究内容：开发融合生物网络动力学建模与深度学习技术的虚拟细胞技术，优化深度学习算法在生物网络参数化中的应用，发展可解释性预测模型；建立覆盖多类合成生物底盘细胞的高通量组学数据库，构建微生物细胞、动物细胞系、动

物原代细胞等不同底盘细胞的虚拟细胞模型，形成系统化的协同设计平台；实现人工基因回路与底盘细胞的协同设计与优化，开发针对复杂细胞环境的基因回路稳定性设计工具；开发面向产业需求的基因回路与底盘细胞的协同设计平台，并在医学和工业应用中进行验证。（注：本项目不支持大规模的算力硬件建设）

关键词：虚拟细胞技术、底盘细胞、生物网络动力学、协同设计

经费说明：国拨经费概算约 1000 万元。

4. 部市联动项目

4.1 人工细胞膜形貌控制的设计原理与构建#

科学目标：提出定量描述单基因模块驱动的人工细胞自组织行为调控规律的理论，阐明基因表达产物介导分子网络与细胞宏观功能（相变、膜重构、复制）的跨尺度涌现机制；建立渗透压调控与膜曲率演变的动态耦合模型，准确模拟人工细胞生长与分裂过程中膜重构与物质运输的协同运行；建立 1 套时空调控与单分子追踪整合的高效算法与多尺度原位成像技术平台，实现人工细胞功能涌现行为的可解释性预测与动态精准干预。

研究内容：聚焦人工生命系统的跨层级功能涌现机制，以人工细胞为模型，系统研究单基因模块驱动人工细胞自组织、生长与分裂等涌现行为的机制；通过构建基于跨尺度的渗透

压调控与膜曲率演变的动态耦合模型及低维流形算法，定量刻画基因表达介导的分子网络与细胞宏观功能（相变、膜重构、复制）之间的跨尺度耦合机制、及其涌现行为触发的临界条件或复杂性阈值；通过开发时空调控与单分子追踪整合平台，定量解析人工系统边界的热力学隔离效应与反应动力学协同规律；最终为人工生命系统的理性设计提供理论框架。

关键词：人工细胞、功能涌现、跨尺度调控、自组织系统、合成生命理论

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

4.2 哺乳动物细胞蛋白分泌系统的人工设计与构建#

科学目标：构建融合人工智能与细胞器调控机制的模块化蛋白分泌设计平台；对 100 种以上分泌底物开展 AI 辅助筛选，并针对 10 种以上底物进行设计与实验验证，获得分泌效率高、加工精准的功能蛋白；解析关键识别元件与底物之间的结构与功能关系；建立 5 种以上在不同生理环境下稳定表达的优选真核底盘细胞；构建高通量筛选平台，发现新型调控元件或机制；实现蛋白药物的精准递送与疾病干预。

研究内容：基于 AI 辅助设计，整合多维分子与细胞数据，构建可动态优化的分泌路径平台；聚焦经典通路中内质网和高尔基体结构调控，系统研究高尔基体结构对分泌效率、加工精度与糖基化模式的影响，开发可控增强模块；在细胞中构建可编程的空间定向分泌模块，实现功能蛋白在特定区室内外

的精准表达与运输，支持多类疾病的蛋白药物开发，并提升细胞工厂的产率与功能活性。

关键词：蛋白分泌系统、内质网、高尔基体、人工智能、蛋白质人工设计

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

4.3 哺乳动物细胞的大规模基因回路设计技术

科学目标：建立可扩展且功能多样化的哺乳动物细胞元器件库；开发 10 种以上小分子和蛋白质信号的正交型哺乳动物细胞通讯系统；在多种底盘细胞（包括永生化人源细胞系、人原代细胞和在体细胞）中设计多基因表达稳态调控的基因回路，实现基因表达的动态平衡与长期稳定；降低基因表达的内外噪声，实现多基因表达剂量比率的精准时空调控；开发用户友好的大规模基因回路自动化设计平台，提升复杂基因回路构建效率；构建支持 4 种正交信号通讯模式的人工多细胞基因回路体系，并应用于类器官功能重构或医学相关细胞高效重编程等研究。

研究内容：在哺乳动物细胞中开展大规模基因回路设计的使能技术工具研究，建立基因回路与人源细胞系、人原代细胞和在体细胞互作的多组学数据集；建立基因回路微调的深度学习方法，并以合成生物的自动化科学装置为依托，开发新一代基因回路自动化设计软件平台；针对单细胞系统的功能局限性，探索基于哺乳动物细胞间通讯及分布式计算的回路

设计新范式，以提升基因回路的规模与功能复杂性。

关键词：基因回路、哺乳动物细胞、自动化设计、分布式计算

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

4.4 人工智能驱动的极端生物蛋白质功能预测与智能设计#

科学目标：构建十亿级蛋白酶的极端环境源多组学数据库及百万级极端环境蛋白酶“环境因子-功能”关联库，开发可解释的功能预测模型，结构进化保守酶功能注释准确率 $\geq 90\%$ ，结构进化不保守酶功能注释准确率 $\geq 70\%$ ；搭建合成生物技术工具设计云平台，支持酶结构模块化拼接、自组装过程模拟和力学性能预测，完成 ≥ 5 类新型蛋白质材料的从头设计；实现 ≥ 3 种关键工具酶的理性改造，核心性能超过天然酶或满足特定应用需求。

研究内容：聚焦极端生物资源的功能预测与智能设计关键技术突破，基于极地、深渊、热液、冷泉等独特环境的遗传资源，建立“序列-结构-能量-环境-功能”多维关联的蛋白功能精准预测模型，实现蛋白功能高精度注释；开发融合蛋白大语言模型与虚拟细胞模拟孪生的智能设计平台，解析蛋白质家族的结构、演化、生理功能及自主行为等，构建生境因子动态耦合的酶适条件预测算法，实现极端生物资源的精准功能预测、定向进化与应用潜力挖掘；形成具有普适性的酶功能

预测与从头设计的新理论、新工具，支撑生物制造领域中核心元件的创制。

关键词：极端生物资源、人工智能、功能预测、特征学习、蛋白质设计改造

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

4.5 免疫细胞程序化改造与功能重编程#

科学目标：构建覆盖抗原识别、免疫激活、代谢调控、可视化反馈等功能的受体构件库；开发外源可控开关型表达系统（如光控、热控、磁控、RNA 开关等）；建立“空间分布—细胞状态—功能输出”耦合模型，揭示免疫功能表达与组织微环境因子间的动态调控；构建 3 种多模态类器官-工程免疫细胞互作平台，实现对工程化 T 细胞或巨噬细胞在肿瘤、自身免疫性疾病中的效应行为实时原位监测与调控。

研究内容：针对免疫系统功能失调问题，通过构建模块化人工受体与功能构件库，研发具有外源响应能力的可调控免疫细胞调控系统；开发类器官—免疫细胞互作平台与多模态表征体系；设计空间组学与 AI 建模的工程免疫细胞机制解析与系统，实现对免疫细胞功能的程序化改造与重编程，赋予其在复杂病理环境下的精准识别、自主决策与高效反应能力。

关键词：功能重编程、免疫受体库、外源响应、免疫互作、空间免疫组学、AI 建模

经费说明：国拨经费概算约 1600 万元。

4.6 植物智能底盘构建与细胞工厂智能化改造#

科学目标：开发覆盖蓝光、红光、远红光等多波段响应的标准化调控元件，建立适配植物底盘的光遗传模块库；集成光控表达元件与光合膜蛋白调控机制，设计可编程表达路径，实现高值天然产物的程序化合成与积累，目标产物产量提升50%、副产物减少30%。构建光-代谢-反馈闭环系统，实现合成通量动态调节精度 $\geq 30\%$ 、表达稳态维持时间 ≥ 15 天；创制具备光控响应与代谢可视输出能力的植物细胞工厂模型。

研究内容：围绕植物光控表达系统的构建与应用，从植物、藻类和微生物中筛选响应多波段光信号的感光调控元件，结合序列优化和功能验证，提升其在植物细胞中的表达效率与响应精度，形成适用于不同底盘的标准化光遗传模块集；构建结合外源光信号调控与细胞内代谢状态感知的复合调控系统，将光控模块与代谢响应元件耦合，实现在不同生理状态下的动态通量调节与表达稳态维持；集成感应输出模块，开展光控路径表达行为与代谢产物可视化反馈的功能验证，完善模块组合规则与底盘适配机制，推动系统在模式植物中的实用化评估。

关键词：植物智能底盘、光遗传调控、代谢程序化调控、植物细胞工厂

经费说明：国拨经费概算约1600万元。

4.7 高性能海洋蛋白生物材料人工合成#

科学目标: 实现至少 5 种海洋蛋白的合成水平 $>3\text{ g/L}$, 实现多形态材料规模化生产; 开发 AI 辅助的蛋白智能设计系统, 实现元件自主优化与性能精准预测, 建成智能化生物制造平台; 研制 ≥ 5 种具有湿态粘合、抗菌抗炎、高弹高韧等特性的高性能蛋白材料, 应用于创面修复、组织再生及生物传感等领域; 建成 1 种海洋蛋白和 1 种人源化非胶原胞外基质蛋白的 5 吨工业化示范线, 完成至少 1 种蛋白材料的商业转化。

研究内容: 基于宏基因组大数据挖掘与高通量自动化平台, 开发高效生产底盘; 建立多巴等非天然氨基酸定点整合技术, 创制具有水下强粘附、超高力学强度与韧性、智能响应特性及精准细胞调控功能的蛋白材料; 融合人工智能与定向进化技术, 挖掘和设计专用调控元件; 开发高效基因组编辑工具, 优化蛋白分泌通路; 系统解析材料层级构效关系, 阐明拓扑结构-力学性能-生物功能的调控规律; 构建智能机器人驱动的生物反应器集群, 建立蛋白材料高通量筛选与智能化设计平台; 突破规模化制备关键技术, 完成产业化示范。

关键词: 海洋蛋白、生物材料、产业示范、蛋白分泌通路、高通量筛选

经费说明: 国拨经费概算约 1600 万元。

5. 青年科学家项目

5.1 人工智能辅助的体外自组装核糖体设计

科学目标: 突破核糖体在缺乏辅助因子的体外环境下无

法正确折叠的限制,解析核糖体自组装机制,实现核糖体的体外自组装。开发核糖体折叠相关辅助蛋白的挖掘算法,筛选关键辅因子;构建高通量核糖体功能验证平台;设计与简化核糖体结构,摆脱核糖体自组装过程对辅助蛋白因子的依赖,实现在体外近生理条件下的核糖体自组装。

研究内容: 针对核心蛋白机器核糖体的自组装过程,发展人工智能驱动的生物大数据学习方法,解析蛋白-RNA 相互作用的分子机理;发展蛋白-RNA 复合物结构的结合自由能预测方法,解析核糖体自组装动力学过程,找到核糖体自组装关键辅因子。开发人工智能驱动的实验设计与自动化测试平台相结合的高通量实验方案,实现核糖体设计与体外组装重构的高效迭代。

关键词: 核糖体自组装、辅助因子、人工智能

经费说明: 国拨经费概算约 400 万元。

5.2 基于合成生物学的新型抗体偶联药物有效载荷研究

科学目标: 挖掘 10 种以上具有强细胞毒性的新型天然产物实体(IC_{50} 值 < 1 nM),其抗肿瘤机制需区别于已上市 ADC 药物(如 Auristatin 类、Maytansine 类);构建微生物细胞工厂,实现至少 5 种有效载荷分子的高效生物合成,植物来源活性分子发酵成本较传统提取法降低 90%以上;建立 2 条吨级规模化生产线,完成生产工艺优化与质量控制体系构建;开发基于新有效载荷的 ADC/PDC 候选药物,完成临床前药效

学评价。

研究内容：结合生物合成基因簇虚拟筛选与细胞毒性表型高通量筛选技术，筛选新型天然产物，重点挖掘具有独特作用机制（如 DNA 交联、拓扑异构酶抑制或表观遗传调控）的分子；解析目标分子的生物合成路径，通过模块化设计（如启动子优化、代谢流调控）重构于微生物底盘（如酵母或大肠杆菌），并基于作用机制进行理性改造（如引入非天然氨基酸增强稳定性）；利用动态代谢调控策略优化发酵工艺，结合连续流合成技术提升产率，开发高效分离纯化工艺，实现吨级生产与成本大幅降低；**精准偶联与药效评价：**设计定点偶联抗体（如 THIOMAB 技术），通过可裂解/不可裂解连接子构建 ADC/PDC 药物，开展多模型（如 PDX、类器官）体内外药效评价及安全性研究。

关键词：新型抗体偶联药物、有效载荷、合成生物学、药效评价

经费说明：国拨经费概算约 400 万元。

5.3 功能食品配料合成细胞工厂的构建与应用

科学目标：揭示关键限速酶的催化机制，催化效率提升 5 倍以上；阐明微生物细胞工厂多尺度适配机制，建立代谢通量全局优化技术；构建乳铁蛋白、罗汉果甜苷、莱鲍迪苷、巴西甜蛋白等新型功能食品配料合成细胞工厂，其中 2 种以上的产物产量在吨级发酵水平上达到 6 g/L，建立 1 条吨级生产示

范线。

研究内容：基于多模态深度学习框架搭建数字孪生模型，绘制基因表达水平与代谢通量分布的相关性图谱，挖掘鉴定细胞工厂代谢网络的关键限速酶；结合人工智能辅助设计与高通量筛选技术，建立酶智能定向进化系统，有效提升关键限速酶的催化效率；解析细胞工厂多尺度适配机制，结合基因线路与区室组装技术对代谢网络进行重编程，在时间与空间维度上全局优化代谢通量分布，构筑高效细胞工厂；开发基于计算辅助的发酵过程优化与放大技术，实现乳蛋白和甜味剂等的高效生物制造，产量等技术指标在产业应用上具有明显优势，实现产业化示范。

关键词：功能食品配料、细胞工厂、深度学习、代谢网络、定向进化、多尺度适配

经费说明：国拨经费概算约 400 万元。

5.4 香料和核酸类天然产物合成细胞工厂构建与应用

科学目标：阐明微生物细胞工厂中添加剂类天然产物合成途径设计原则；解析关键酶催化活性和选择性的分子机制，催化效率比现有酶法提升 5 倍以上；构建香豆素、新橙皮苷二氢查尔酮、烟酰胺单核苷酸（NMN）产品等新型添加剂类天然产物合成细胞工厂，其中 2 种产物的产量发酵水平达到 10 g/L，建立 1 条吨级生产示范线。

研究内容：开展基于人工智能的催化元件批量挖掘及表

征研究，建立关键酶元件库，通过定向进化、理性设计等策略改造关键酶，提升酶的催化效率、稳定性、底物选择性等催化性能，阐明关键酶的构效关系；创建天然产物合成途径功能模块，建立高通量途径组装、菌株筛选及代谢瓶颈快速诊断方法；研究合成途径与底盘细胞的适配机制，基于代谢网络模型分析关键调控靶点，开发细胞资源精细调控技术，实现前体、能量与还原力平衡供应，构建高效细胞工厂；通过系统集成和优化，建立天然产物香料、核苷酸等的高效生物制造路线，转化率等技术指标在产业应用上具有明显优势，实现产业示范。

关键词：香料、核苷酸、途径设计、细胞工厂、生物制造

经费说明：国拨经费概算约 400 万元。

5.5 植物源佐剂分子设计与生物合成

科学目标：建立植物源佐剂与免疫靶标 AI 数据库，开发分子对接模型及佐剂生物活性预测平台；建立植物源佐剂合成关键酶元件库，设计并构建植物源佐剂高效生物合成路线，揭示其免疫增效机制；开发其高适配性生物分离介质，实现产品纯度达到 99%；建立植物源佐剂递送体系，细胞免疫效价达到商品化佐剂水平。

研究内容：针对皂苷等植物源佐剂，构建佐剂分子-免疫靶标互作 AI 数据库，基于深度学习模型结合虚拟筛选技术优化佐剂分子结构，增强其与免疫靶标亲和力和免疫活性；解析佐剂生物合成核心代谢网络，挖掘并表征合成关键酶，结合

AI 驱动的理性设计发展高效催化元件及非天然氨基酸理性改造技术；设计佐剂分子骨架合成、氧化修饰及糖基化修饰等模块，实现微生物细胞工厂与多酶级联合成；研制新型分离介质，实现植物源佐剂高效低成本生物制造；开发植物源佐剂疫苗递送系统，阐明免疫增效分子机制。

关键词：植物源佐剂、分子结构设计、生物合成、构效关系

经费说明：国拨经费概算约 400 万元。

5.6 基于光遗传学的作物育种技术分子合成设计与构建

科学目标：开发光控-逻辑门型合成表达系统，响应准确率 $\geq 95\%$ 。集成标准化可复用模块组合，包括光受体元件、合成启动子、反馈调控模块等，形成模块化表达元件库，并兼容拟南芥、水稻、大豆等多种植物表达系统，具备良好的可组装性和系统移植性；完成光控系统在整株植物中的部署与验证，实现雄性不育性状的组织特异性光控表达，雄性不育率 $\geq 90\%$ ；实现单性结实性状的光诱导触发，光照条件下无受精产生果实率 $\geq 80\%$ ，自然光适应性良好，突破传统育种技术。

研究内容：挖掘并改造多种来源的光感应元件，设计与构建适配于作物育种并与植物内源光信号通路正交的光遗传调控模块；开发组织与发育阶段特异性的表达控制元件，实现光遗传系统在核心生殖过程中时空精准部署；设计多信号组合驱动、适配自然光条件的合成表达系统；开发具功能输出的光

遗传表达模块（如 Channelrhodopsin 等），实现雄性不育、单性结实等可控育种性状的光控诱导；建设标准化、可重用的光遗传模块与功能元件库，增强系统的多物种兼容性与模块移植性。

关键词：生殖过程、雄性不育、单性结实

经费说明：国拨经费概算约 400 万元。

5.7 杀虫真菌生物农药靶向增效设计

科学目标：解析“病原-宿主”互作网络，明确关键靶标；挖掘毒力因子，探明宿主选择性毒素；构建优质底盘菌株，并基于此构建高效能工程菌；开发适应性强，持效性高的新型菌剂，形成高效固态发酵工艺 1 套以及靶向性生物防治技术体系 1 套，实现生防效能提升 20%。

研究内容：开展杀虫真菌（绿僵菌等）与害虫互作组学研究，解析杀虫真菌在虫体微环境中逃避、抑制或重编程宿主免疫的分子机理；基于 AI 蛋白结构预测和分子动力学模拟阐明近缘种系真菌的宿主选择机制；解析杀虫真菌与宿主共生菌的互作模式，探索真菌-细菌协同增效新机制。通过精准编辑、原生质融合等技术定向优化菌株性状，获得产孢高、生长快、抗性强的优质底盘菌株；采用智能化设计重构毒力因子合成通路，基于优质底盘菌株创制高效能工程菌。开发新型菌剂智能化创制技术，建立新型惰性载体固态发酵工艺，实现发酵精准调控，加速分生孢子产生，突破规模化固态发酵限制。

关键词: 杀虫真菌、真菌-细菌协同增效、害虫靶向防治、智能发酵调控

经费说明: 国拨经费概算约 400 万元。

5.8 染色体大片段的人工组装转移与遗传调控机制

科学目标: 组装长度不小于 1.5 Mb、重复序列含量不低于 60% 的人工染色体, 开发人工染色体大片段的跨物种转移方法, 发展新型大片段插入、删除、置换的工具; 筛选 2~4 种参与染色体重塑和基因调控的新型表观遗传修饰或新型无膜细胞器; 揭示参与异种大片段移植表达调控的新元件、新机制。

研究内容: 开发含有高度重复序列的哺乳动物基因组 DNA 从头组装和操控技术; 发展人工染色体向具有发育全能性动物细胞的跨物种转移方法; 设计、优化人类基因三维调控网络, 探索 DNA 甲基化、组蛋白修饰在不同物种基因表达过程中的调控机制; 阐述染色质构象变化与基因表达之间的调控机制, 提高异种染色体大片段的转移效率。

关键词: 大片段 DNA 组装、染色体跨物种转移、染色体表观遗传调控、染色体人工合成

经费说明: 国拨经费概算约 400 万元。

5.9 抗衰老工程益生菌开发

科学目标: 从具有抗衰老功能的益生菌中发掘鉴定一批新型抗衰老天然活性成分; 解析至少一种关键抗衰老功能活

性物质的分子结构及其合成代谢途径；开发标准化合成生物元件和老龄化分子标志物智能化响应系统，获得智能化抗衰老超级益生菌；实现口服活体益生菌大幅延寿效果，延长线虫自然寿命 200%以上，延长小鼠自然寿命 25%以上，同时改善老龄化血脂、血糖等相关生理指标。

研究内容：利用多组学分析结合 AI 辅助，解析新型抗衰老功能活性物质合成代谢通路及其分子结构，标准化抗衰老功能活性物质合成代谢通路基因元件，在益生菌底盘细胞中优化整合抗衰老功能活性物质的生物合成相关基因，并开发老龄化慢性代谢病分子标志物智能化响应系统，构建智能化抗衰老超级益生菌。利用自然衰老动物模型，评估抗衰老益生菌的抗衰延寿效果。

关键词：益生菌、天然活性成分、代谢途径、基因元件、抗衰老

经费说明：国拨经费概算约 400 万元。