

# 国家重点研发计划“生物大分子与微生物组”重点专项 2025 年度项目申报指南（征求意见稿）

“生物大分子与微生物组”重点专项的总体目标是：围绕我国经济社会发展重大战略需求和重大科技问题，结合生物大分子和微生物组研究的前沿发展态势，开展战略性、基础性、前瞻性研究，增强我国在生物大分子和微生物组研究领域的核心竞争力，产出国际领先、具有长远影响的标志性工作，实现重点领域对国际前沿的引领，在原创性基础和理论研究中取得突破，为人口健康、生物医药、农业与环境、生物安全等领域提供理论支撑和技术支撑。

2025 年度指南围绕生物大分子与生命活动维持及调控关系等方面的基本科学原理，标准微生物组及其与宿主/环境作用对生命活动影响的原理与机制，结构生物学、蛋白质组学等方向的新技术和新方法等 3 个重点任务进行部署。拟支持 10 个常规项目，安排国拨经费概算 2.40 亿元。同时，拟支持 7 个青年科学家项目，安排国拨经费概算 0.35 亿元。

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

据中期评估结果择优继续支持。

申报单位根据指南支持方向，围绕重大科学问题和关键技术进行设计。项目应整体申报，常规项目须覆盖相应指南方向的全部内容。项目实施周期一般为 5 年。常规项目下设课题数原则上不超过 4 个，每个项目参与单位总数不超过 6 家。常规项目设 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，本指南所有方向均可作为青年科学家项目组织申报，且不受研究内容限制，不要求指南内容全覆盖。青年科学家项目不再下设课题，每个项目参与单位总数不超过 3 家。青年科学家项目设 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《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》

《人类遗传资源管理暂行办法》《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。涉及病原微生物的活动要严格遵守《生物安全法》和《病原微生物实验室生物安全管理条例》有关规定。

## **1. 生物大分子与生命活动维持及调控关系方面的基本科学原理**

### **1.1 蛋白质合成的动态调控机制**

**科学目标：**围绕蛋白质的翻译、折叠、修饰、质量控制、运输和定位等过程，揭示蛋白质合成的动态调控机制。发现某类蛋白质合成中关键调控因子，绘制其互作网络和调控时空图谱，揭示蛋白质合成机器的动态组装和调控机制，推动蛋白质合成调控网络从静态结构层次向动态功能机制的认知。揭示蛋白质合成在生理及病理状态下的变化机制，开发基于蛋白质合成的创新诊断和治疗手段。

**研究内容：**发展新型技术，实现蛋白质合成调控因子及其互作网络在多维时空下的精准标记、定量分析与动态追踪；解析蛋白质合成机器生物发生和功能调控复合物的高分辨动态结构；利用人工智能方法，推动蛋白质合成调控新机制的发现；解析蛋白质质量控制系统的时空协同机制，揭示其在细胞稳态维持与失衡状态下的演化路径；筛选蛋白质稳态失衡过程中的诊断标志物与潜在干预靶点，发展维持体内蛋白质高效翻译的技术。

**关键词：**蛋白质翻译、蛋白质折叠、蛋白质稳态、蛋白质运输

## 1.2 生物凝聚体的组装机理及生物学功能研究

**科学目标：**开发 AI 辅助的生物凝聚体结构解析新方法，并整合多种技术手段揭示凝聚体组装的分子机理，阐明凝聚体动态调控生理功能的内在规律及其结构、相态改变导致生理异常的分子机制，发展生物凝聚体组装的新型干预策略。

**研究内容：**整合人工智能算法，开发生物凝聚体高通量冷冻电镜三维结构解析的新技术；结合超分辨单分子成像、拉曼光谱等谱学、组学及生物信息学分析方法、化学生物学等技术手段，阐明生物大分子凝聚体的动态组装机理，揭示其在个体发育、环境应激响应等关键生理过程中的功能，鉴定新分子、发现新过程，阐明分子调控机制；系统解析凝聚体结构异常及相态失衡的致病机理，发展凝聚体组装调控的多种干预策略。

**关键词：**生物大分子凝聚体、人工智能算法、相态调控、单分子成像

## 1.3 天然活性多肽的系统性发掘、高通量生物合成与应用开发

**科学目标：**系统挖掘具有潜在活性的新型天然多肽资源；建立复杂构象天然多肽的通用型、标准化、高通量的生物合成与活性筛选技术平台；开发可用于多肽功能预测与设计的人工智能精准算法；针对重大疾病相关靶标，开发基于人工智能辅助设计的新型多肽药物。

**研究内容：**利用多组学数据库与生物信息学技术，深度挖掘天然活性多肽资源(如人体来源多肽与微肽、动物源毒素多肽等)；针对复杂构象的天然多肽分子，开发通用型、标准化、高通量的复杂多肽生物合成与活性筛选方法，构建高质量的“序列—结构—功能活性”数据库；建立活性导向的多肽药物人工智能从头设计算法，针对重要疾病相关靶标蛋白开发特异性多肽药物。

**关键词：**肽组学、肽设计、复杂多肽合成、肽活性高通量验证

#### **1.4 基于邻近效应的小分子诱导蛋白质复合物的动态组装机制研究及其应用**

**科学目标：**发展基于邻近效应的小分子诱导蛋白质复合物新策略；解析小分子诱导蛋白质复合物形成的结构与调控机制；开发具有疾病治疗潜力的新型小分子降解剂、分子胶，实现恶性肿瘤等重大疾病相关的蛋白质复合物小分子诱导与功能调控。

**研究内容：**发展具有蛋白质复合物人工诱导能力的新型小分子工具，结合多种结构生物学技术，研究小分子诱导蛋白质复合物的动态组装与调控机制；利用化学生物学、蛋白质组学等技术，发现小分子诱导蛋白质复合物的分子组合与动态互作网络；开发针对恶性肿瘤等重大疾病的新型小分子降解剂、分子胶，并且评估它们在疾病治疗中的应用潜力。

**关键词：**邻近效应、分子胶、动态组装

## **1.5 非感染性炎症发生与调控的分子机理及干预**

**科学目标：**聚焦非感染性炎症，发现介导其发生的新型危险信号和感应受体，揭示调控其进展和转归的新通路，阐明其在重大疾病中的功能和机理，发展靶向非感染性炎症的候选药物。

**研究内容：**针对神经疾病、代谢性疾病等重大疾病，发现启动疾病相关非感染性炎症的重要危险信号和感应受体，阐明其介导非感染性炎症发生和疾病进展的功能、通路和机制；解析调控1~2种非感染性炎症转归和疾病进展的重要神经或代谢等调控通路和效应机制；发现并解析非感染性炎症发生和转归中关键蛋白质机器结构及其运行机制，发展靶向非感染性炎症的候选药物并验证其干预效果。

**关键词：**固有免疫与炎症、免疫识别、炎症转归、炎症性疾病

## **2. 标准微生物组及其与宿主/环境互作对生命活动影响的原理与机制**

### **2.1 人体微生物关键未知物质的智能挖掘与调控功能解析**

**科学目标：**利用宏蛋白质组学、人工智能、合成生物学等前沿技术，实现人体微生物组中关键未知物质的智能挖掘与高效获取；阐明新型关键未知物质对宿主重要生理活动或病理进程的调

节机制；针对重大疾病，开发以微生物关键未知物质应用为导向的精准干预策略。

**研究内容：**开发具有自主知识产权的微生物宏蛋白质组数据分析平台，绘制人体-共生微生物蛋白质动态互作图谱，建立基于人工智能算法的人体微生物关键未知物质的挖掘技术；采用厌氧发酵、无细胞催化、合成生物学、化学合成等技术实现特定关键未知物质的高效获取；建立细胞、类器官、动物等多层次模型，深入验证微生物关键未知物质的生理或病理功能（如免疫、代谢和神经调节等）并解析其分子机制；围绕免疫失调、代谢紊乱及情感障碍等重大疾病，以微生物关键未知物质为导向设计工程菌、功能强化菌株等干预策略。

**关键词：**人体微生物、宏蛋白组、代谢紊乱、情感障碍

### **3. 结构生物学、蛋白质组学等方面的新技术和新方法**

#### **3.1 蛋白质 Top-Down 质谱表征前沿技术**

**科学目标：**研制具有自主知识产权的蛋白质 Top-Down 质谱核心部件和软件算法，突破整体蛋白质及其复合物质谱解离和碎片离子匹配技术瓶颈；针对位点突变、翻译后修饰等蛋白质变体和高度动态、无序蛋白质，发展高选择性、高序列覆盖率结构和相互作用表征技术；实现蛋白质序列覆盖率 80%以上、单氨基酸位点分辨 Top-Down 质谱结构和相互作用表征。

**研究内容:** 发展针对完整蛋白质和蛋白质-配体复合物的非变性离子化装置和共存构象集解析技术, 研制创新原理的非变性蛋白质离子高序列覆盖率质谱解离部件; 发展变体和构象选择性的蛋白质及其复合物 Top-Down 质谱表征策略, 包括多种修饰定位、结构特征和配体结合碎片离子分析软件、蛋白质动态结构模拟和预测算法; 整合多种结构生物学手段, 解析高度动态蛋白质功能构象特征和关键相互作用位点。

**关键词:** Top-Down 质谱、质谱解离、蛋白质动态构象

### 3.2 高通量超灵敏单细胞蛋白质组学前沿技术

**科学目标:** 突破单细胞蛋白质组的分析通量与鉴定灵敏度瓶颈, 发展具有自主知识产权的高效、低损失和高通量的单细胞分选与样本制备方法, 处理能力不低于 10000 个单细胞/天; 基于无标记的单细胞蛋白质组分析通量不低于 300 个单细胞/天, 基于标记的单细胞蛋白质组分析通量不低于 2000 个单细胞/天; 发展深度覆盖的质谱数据采集方法, 实现单细胞胞内蛋白质的鉴定数目不低于 7000 种, 胞外分泌组的蛋白质鉴定数目不低于 1000 种; 开发 AI 赋能的单细胞蛋白质组学的全链条整合数据分析新工具, 为单细胞蛋白质组学技术的大规模应用提供核心支撑。

**研究内容:** 构建高效、高通量和低损失的单细胞分选与样品制备平台, 实现单细胞蛋白质组样品的标准化制备; 发展色谱分

离新技术，研制标记新试剂，建立质谱数据采集新方法，显著提高单细胞蛋白质组的分析通量和鉴定灵敏度，并实现模式生物体系单细胞蛋白质组的高通量分析；构建自动化、智能化的单细胞蛋白质组数据分析框架，提升该技术在基础生物学和临床研究中的应用价值。

**关键词：**单细胞蛋白质组，单细胞分泌组，高通量分析，深度覆盖分析

### **3.3 核酸组学新技术、新功能**

**科学目标：**突破核酸修饰与重复序列在时空动态、结构与功能解析的技术瓶颈，建立多模态、全景式、高分辨的空间单细胞核酸修饰多组学技术，发展长读长测序及靶向工具新体系，精准解读、标记、编辑重复序列。开发基于时空序列的多组学整合算法，阐明重复序列及核酸修饰的时空特异性、调控机制及其在性状、发育、衰老及相关疾病中的作用。

**研究内容：**开发高覆盖、高分辨的重复序列超长读长测序技术，构建基于重复序列突变及核酸修饰的谱系追踪系统；建立空间单细胞核酸修饰多组学技术，开发多模态融合算法，解析核酸修饰动态与空间异质性，研究重复序列变异与修饰的协同机制；发展精确基因编辑技术，靶向标记重复序列；利用群体多组学数据解析重复序列变异、核酸修饰异常与发育及疾病的关系，发展

基于基因组重复序列与核酸修饰功能解析的精准医学新策略。

**关键词：**基因组重复序列，核酸修饰，单细胞组学

### **3.4 生物大分子结构数据质量评价与智能审校技术体系研发**

**科学目标：**围绕生物大分子三维结构数据的高质量共享，应用人工智能等先进技术，研发具有自主知识产权的数据高速传输、无偏质控、智能清洗与多维检索平台，形成对多模态数据广泛兼容的技术体系；实现与国家级数据资源及科学数据汇交体系的互联互通，提升我国在全球生物结构数据共享与国际科学数据治理中的技术创新能力。

**研究内容：**针对多模态生物大分子三维结构数据（包括 X 射线衍射、电子显微成像、核磁共振波谱等），研发符合国际标准的数据登记、高速传输、信息管理平台；研发分子三维结构虚拟现实交互与分析系统，提升生物大分子结构数据审校效率与智能化水平；构建基于立体结构特征等策略的智能分子识别与多维检索技术，并与国家生物信息中心等数据资源实现互联互通。

**关键词：**结构数据库、智能交互、开放共享