

附件3 北京院-浙江大学联合研发中心

2025年度科研合作指南

一、总体目标

“北京生命科技研究院-浙江大学联合研发中心(BLSA-ZJU Research Center)”（以下简称“联合研发中心”）聚焦烟草与生命科学交叉研究新领域和烟草植物生物制造产业新赛道，充分发挥烟草作为重要模式植物和优良生物合成底盘的显著优势，联合开展基础研究、应用基础研究、前沿技术研究和创新发展战略研究，致力于破解一批关键科学问题、底层技术瓶颈和应用技术卡点，形成具有国际影响力原创成果，共同培育和发展新质生产力。

二、指南方向

本批次指南设立10个指南方向，包括重大专项项目、重点研发课题两类项目（课题），拟支持科研总经费不超过4000万元，其中重大专项项目经费不超过1000万元，重点研发课题经费不超过200万元。重大专项项目和重点研发课题统一按指南二级标题（如1.1）的研究任务申报。除指南方向中特殊说明外，每个指南方向拟支持项目（课题）数原则为1项，项目（课题）研究内容应涵盖二级标题下指南所列的全部研究内容和考核指标。项目（课题）管理按照《北京生命科技研究院-浙江大学联合研发中心科技项目管理办法》规定执行。本批项目（课题）起始时间为2026年1月。

具体指南方向如下。

1.重大专项项目

1.1 烟草植物生物合成碱性磷酸酶中试生产研究

课题1：碱性磷酸酶高效合成烟草植物底盘创制

研究内容：碱性磷酸酶在疾病诊断、治疗及生命科学研究中具有广泛应用价值。以烟草为底盘植物，在北京院前期研究基础上，实现动物源碱性磷酸酶的高效表达。通过合成生物学策略，对表达系统进行系统性优化，以提升目标蛋白的产量。对获得的重组蛋白进行酶活分析、翻译后修饰鉴定及功能功效评价，并依据上述分析结果反馈优化烟草底盘，以改善蛋白的翻译后修饰水平与生物学功效。最终构建碱性磷酸酶蛋白高效合成烟草底盘，为重组碱性磷酸酶蛋白在试剂和药用蛋白产业化中的应用提供技术支撑。

考核指标：（1）重组碱性磷酸酶蛋白产量 $\geq 1\text{mg/g FW}$ ；
（2）重组碱性磷酸酶蛋白的比活性和生物学功效与标准品相当；
（3）获得不少于2个经优化的稳定遗传底盘株系；
（4）发表高水平SCI研究论文 ≥ 3 篇；申请发明专利2件以上。

课题2：碱性磷酸酶生物制造自动化植物工厂构建

研究内容：针对当前植物生物制造工程化能力薄弱的痛点，构建光-温-气耦合调控的立体规模化烟草植物培养系统，集成自动移栽与无人水肥一体化系统，实现育苗盘至生长位的精准定植，全生育期内按需供给水肥，保障生物质高效、均匀累积。研究全自动高通量负压侵染技术途径，搭建烟草专用真空侵染单元，与上游载体输送系统无缝衔接，自动接收含目标基因的农杆菌菌液；通过精准控压的真空浸润模块实现高通量、标准化侵染作业。构建覆盖全平台的柔性物料

传输系统，开发中央调度控制软件，实现生产排程与侵染任务调度的统一协调与全流程可追溯管理。最终建成集自动化种植与工程菌侵染于一体的植物工厂平台，为碱性磷酸酶重组蛋白的规模化制备提供稳定、高效的生物质生产基础。

考核指标：（1）建成集自动化种植与工程菌侵染于一体的烟草植物工厂平台（不低于 150 m^2 ），与传统人工模式相比，全流程人工干预时长减少80%；（2）自动移栽成功率≥98%，移栽效率不低于600株/小时；（3）水肥一体化系统按需精准供给，灌溉均匀度≥95%、跨模块任务一次成功率≥85%；（3）植物工厂产能不低于10吨鲜烟叶/年；（4）侵染通量与成功率：真空侵染单元单次处理能力≥100株；侵染成功率≥85%；（5）发表高水平SCI研究论文≥1篇，申请发明专利3-5件。

课题3：碱性磷酸酶分离纯化技术研究与中试平台构建

研究内容：以课题2烟草植物工厂生产的高效表达碱性磷酸酶烟叶为基础，开发可线性放大的分离纯化技术与工艺，整合工业级前处理、纯化及超滤浓缩等系统，设计搭建自动化连续分离中试设备，关键质控目标为在维持酶比活性与生物学功效不变的前提下，碱性磷酸酶纯度不低于99%。建立完善的质量控制体系，系统评估碱性磷酸酶活性、蛋白修饰，并开展相关生物学功效评价，最终建成一条具备稳定性与可放大性的公斤级中试生产平台，同步实现高酶活与高纯度的产品要求，为产业转化与合规申报提供完整的技术支撑。

考核指标：（1）1. 建立烟草源碱性磷酸酶分离纯化的公斤级中试平台（新装置），以及相应的生产工艺规范；（2）

保持活性与功效前提下重组碱性磷酸酶纯度 $\geq 99\%$ ；（3）发表高水平SCI研究论文 ≥ 1 篇，申请发明专利3件以上。

北京院联合负责人：曹培健

研究周期：不超过4年。

1.2 代表性单萜吲哚生物碱烟草植物生物制造研究

课题1：关键中间体的通用烟草底盘构建

研究内容：单萜吲哚生物碱类（MIA）是重要的抗肿瘤类药物成分，目前面临的原料短缺、化学合成困难等重大产业瓶颈问题。针对MIA植物合成底盘缺乏问题，构建包含高效启动子和关键酶基因的标准化元件库，建立多片段组装技术体系，实现多个基因模块的高效组装；应用启动子元件库和区室化工程等合成生物学策略重构代谢网络，增强MIA前体的生物合成能力，构建针对MIA关键中间体的烟草底盘，稳定合成荆芥醇、脱氧马钱子酸、马钱子昔、异胡豆昔等前体分子。

考核指标：（1）鉴定8个以上MIA植物合成核心元件；（2）建立多重表达盒组装技术，实现5-10个DNA片段的一次性组装，成功率50%以上；（3）实现3-5个基因模块的高效组装；（4）获得可稳定合成MIA关键中间体的烟草底盘2-3个；（5）发表高水平SCI研究论文 ≥ 2 篇，申请专利3项以上。

课题2：MIA途径限速酶的智能挖掘与定向改造

研究内容：针对MIA合成途径的关键限速酶，如环烯醚萜合酶IS和异胡豆昔糖昔水解酶SGD等，借助蛋白质语言模型等人工智能手段，深度挖掘其同源蛋白，解析其高分辨率结构，并结合酶融合工程与合成生物全链条自动化系统，对其

进行工程化改造，显著提升关键酶的活性、专一性或稳定性等催化性能，突破MIA高效生物合成的关键技术瓶颈。

考核指标：（1）鉴定5个以上MIA植物合成核心元件；（2）解析1-2个关键酶的高分辨结构；（3）实现3-5种关键酶的理性设计与定向改造，工程化改造效率提升2个数量级，活性比野生酶提高一倍以上；（4）发表高水平SCI研究论文 ≥ 2 篇，申请专利2项以上。

课题3：代表性MIA途径的模块化组装优化与合成

研究内容：针对长春质碱、士的宁、蛇根碱等生物合成，开发模块化代谢途径组装技术，构建以烟草为核心的多模态底盘系统，实现代表性MIA合成途径的功能重构；建立基于合成生物学自动化装置的长途径组合优化技术，以及基于转录因子协同调控的代谢网络重构技术，提高长代谢途径的异源适配性，在多模态底盘中实现长春质碱、士的宁、蛇根碱等目标分子的高效合成。

考核指标：（1）鉴定10个以上MIA植物合成核心元件；（2）实现5-8个基因模块的高效组装；建立代表性MIA合成途径的模块化组装技术；（3）建立复杂途径的组合优化技术和代谢网络重构技术；（4）将长春质碱、士的宁、蛇根碱等目标分子的产率达到0.1 mg/g以上；（5）发表高水平SCI研究论文 ≥ 2 篇，申请专利2项以上。

课题4：代表性MIA分子的规模生产与分离纯化

研究内容：在上述课题的基础上，针对MIA合成的多模态底盘系统，建立和优化规模生产工艺，以长春质碱、士的宁、蛇根碱等代表性MIA分子为目标产物，完善其检测、分

离、纯化方法，建立相应的质量控制标准，获得克级高纯度目标产物。

考核指标：（1）优化目标产物的分离纯化工艺；（2）建立MIA分子的克级生产放大平台，及配套质量控制规范；（3）获得高纯度目标产物，纯度不低于95%，产量不低于1g；（4）发表高水平SCI研究论文≥1篇，申请专利3项以上。

北京院联合负责人：赵山岑

研究周期：不超过4年。

2. 重点研发课题

2.1 植物催化\转运\传感元件的智能挖掘及高通量表征

研究内容：利用多组学数据与人工智能技术，聚焦植物功能性萜烯、生物碱、黄酮及糖苷等重要代谢物质，开展催化元件\转运元件\传感元件的系统性挖掘与优化。通过AI驱动的“序列-结构-功能”一体化预测与设计策略，实现催化效率、底物特异性、转运能力及代谢物响应性能的精准提升。针对同种类别元件，建立一套基于原生质体、植物细胞系及植株体系的高通量标准化功能表征平台，定量解析元件的关键功能参数与动态调控特性，构建集成实体元件与表征数据的植物合成生物学标准元件库。在此基础上，整合催化—转运—传感元件，开展典型代谢通路的协同重构与优化，为实现复杂代谢网络智能调控、提升目标产物合成能力提供理论依据与技术支撑。

考核指标：（1）形成针对催化\转运\传感元件的人工智能挖掘与优化技术体系，候选元件功能发现成功率≥80%，元件的优化成功率≥80%；（2）针对同种类别元件，建立一套

基于原生质体与植株高通量标准化表征平台；建设植物合成生物元件标准库，收录经实验验证的催化\转运\传感元件 \geqslant 1500个；（3）针对功能性萜烯、生物碱、黄酮及糖苷等典型代谢通路，实现催化—转运—传感元件的协同优化与功能验证，显著提升目标代谢产物的产量或调控精度；（4）发表高水平SCI研究论文 \geqslant 3篇；申请发明专利2-3项。

研究周期：不超过3年；

本指南方向可设立1-3个课题。

北京院联合负责人：孔辞

2.2 烟草能量与代谢流协同优化的多模态合成底盘构建技术开发

研究内容：聚焦烟草初生代谢与次生代谢的协同调控，系统解析其中关键节点的能量分配与代谢流通路机制。通过整合多组学数据与代谢网络模型，识别限制目标产物合成的代谢瓶颈，开发重要天然产物代谢流的精准优化技术体系。针对重组蛋白高效表达、翻译后修饰以及富集的生物学过程，围绕影响重组蛋白活性与产量的关键因素，开发适用于功能性重组蛋白高效合成的烟草底盘改造技术体系。通过碳流重定向、能量再平衡、区室代谢重构以及通路模块再设计等手段，协同提升细胞内能量转化效率与目标途径代谢通量。开发针对不同类型目标产物的功能性底盘，为实现天然产物与重组蛋白的高效、模块化合成提供通用性平台。

考核指标：（1）开发针对天然产物和重组蛋白高效合成的烟草底盘改造技术体系；（2）创制适用于不同目标产物的多模态植物底盘 \geqslant 5个；（3）实现 \geqslant 5条代表性代谢通路优

化，目标代谢产物产量至少提升3倍；（4）发表高水平SCI研究论文 ≥ 3 篇，申请发明专利2-3项。

研究周期：不超过3年；

北京院联合负责人：张剑锋

2.3 基于多模态数据融合的数字化烟草底盘构建

研究内容：面向植物合成生物学与烟草高值化利用的重大需求，构建融合多模态组学数据、人工智能建模与虚拟仿真技术的数字化烟草底盘体系。开发烟草多模态组学数据标准化与融合技术，基于整合的多组学数据，构建烟草细胞状态、调控网络与代谢通路的高精度数字化模型。发展融合生物网络动力学建模与深度学习算法的虚拟细胞建模技术，构建基于虚拟细胞的烟草数字化底盘，实现对细胞发育、代谢流及信号调控过程的动态模拟与预测。在典型高值天然产物的合成代谢路径中开展实验验证，优化模型预测能力。

完成湿实验验证。

考核指标：（1）建成覆盖3类以上组学数据的烟草数字化数据标准与融合体系；（2）建立基于虚拟细胞的烟草数字化底盘1套，关键细胞过程预测准确率较现有主流模型有显著提升，并验证关键调控靶点不少于10个；（3）完成2种以上代表性高值天然产物的代谢通路实验验证；（4）发表高水平SCI研究论文 ≥ 3 篇，申请发明专利2-3项。

研究周期：不超过3年；

北京院联合负责人：陶铁托

2.4 烟草光合效率提升的分子机制研究

研究内容：烟草作为生物合成底盘的应用潜能受到其固

有光合效率的限制，针对这一基础问题，研究提高烟草光能利用效率和CO₂同化效率的分子机理，通过阐明光能捕获、转化、碳同化及光保护等关键环节的调控机制，创建新一代“高光效”烟草底盘系统，显著提升其生物质积累速率和合成外源产物所需的碳骨架与能量供应。解析烟草光合色素蛋白超分子复合体的结构与光能高效转化机理；针对光合作用暗反应关键酶开展理性设计与高效固碳途径构建，优化光合代谢产物（NADPH、ATP）分配以提高目标产物合成；阐明高光、低温等逆境条件下烟草光保护的分子机理，创建抗逆性更强的改良烟草植株，从而确保在复杂环境条件下光合作用的稳定高效运行，为生物合成提供持续可靠的物质与能量流。

考核指标：（1）解析光合膜蛋白、光保护蛋白、暗反应关键酶高分辨结构2-5个；（2）创建≥2个高生物量烟草植株底盘，相比野生型生物量提高≥10%；（3）发表高水平SCI研究论文≥3篇，申请发明专利1-3项。

研究周期：不超过3年；

北京院联合负责人：付亚宁

2.5 烟草底盘呈味肽合成细胞工厂的构建与应用

研究内容：面向植物底盘合成功能性活性肽的重大需求和技术瓶颈，构建烟草底盘中呈味肽高效、安全生物合成细胞工厂与应用验证。根据实际需求及调研选择具有重要应用价值和经济可行性的呈味肽（例如甜味肽、鲜味钛等），开展密码子/信号肽/定位标签优化与区室化表达设计；通过基因优化构建烟草底盘适配性表达系统；开发融合表达与自切割/

体内外酶切加工体系，揭示并突破关键限速环节，实现呈味肽释放效率提升与分泌通量优化；引进所需加工与修饰模块构建工程株系并验证表达稳定性；建立呈味肽绿色低残留的提取、分离纯化与感官评价技术体系，形成可复用的工艺流程与质量控制规范。

考核指标：（1）完成 ≥ 2 种呈味肽的密码子优化与表达载体构建，每种设计 ≥ 3 种表达策略；（2）获得能稳定遗传且农艺性状良好的工程烟草株系 ≥ 5 个，叶片含量不低于0.1 mg/g；（3）建立高效的提取纯化工艺，最终产品中尼古丁残留等达到食品安全级要求。纯化所得呈味肽且风味纯正，无显著不良后味；（4）申请国家发明专利 ≥ 3 项，获得具有自主知识产权的“呈味肽烟草”工程株系1-2个，并完成生物安全评价报告；（5）发表高水平SCI研究论文 ≥ 3 篇，申请发明专利2-3项。

研究周期：不超过3年；

北京院联合负责人：毛健

2.6 烟草源外泌体的分离鉴定及其递送功能研究

研究内容：系统研究烟草不同组织及培养条件下外泌体的形成与释放特征，解析其粒径分布、膜组分及携载分子谱，揭示外泌体产量与组成的影响因素；研究差速离心、超滤、密度梯度、微流控等多种分离纯化路径的效率与外泌体完整性保持规律，建立烟草源外泌体绿色、高纯度、可重复的分离标准流程。阐明烟草外泌体在储存及加工过程中的结构稳定性与活性保持机制，研究外泌体表面电荷、膜脂组分及环境因子对其载荷能力与递送效率的影响；创制适用于植

物外泌体的高效装载与可控释放新策略，构建核酸、小分子及蛋白等不同类型负载的递送体系。开展烟草外泌体递送体系的生物相容性、低免疫原性及体外递送性能评价，建立基于细胞模型的摄取与释放监测方法；构建烟草外泌体递送材料的制备—装载—递送一体化工艺流程，实现小试级平台验证与关键参数优化，为植物源外泌体递送系统的工程化开发与规模化应用奠定技术基础。

考核指标：（1）建立2-3种烟草外泌体绿色高效分离与纯化新工艺，实现外泌体结构完整性与功能活性的同步保持；（2）搭建1套集“绿色提取-智能捕获-高效纯化-质量评价”于一体的烟草外泌体工程化制备平台，实现1-2种外泌体的连续化、小试/中试级制备；（3）完成至少一种烟草源外泌体材料的开发，用于药物的精准递送，并开展体内外递送性能评价及安全性验证，建立标准化质量与功能评价体系；（4）发表高水平SCI研究论文≥3篇，申请发明专利2-3项。

研究周期：不超过3年；

北京院联合负责人：孙世豪

2.7 烟草植物合成牛结节性皮肤病疫苗效果评价及免疫应答解码

研究内容：建立植物合成疫苗生化和免疫学表征及保护性免疫效果评价技术体系，阐明植物合成疫苗的结构和修饰特征及其与疫苗生产和与免疫效力关系；整合人工智能预测与高通量表位鉴定技术，解码免疫优势B/T细胞表位图谱，阐明植物合成疫苗免疫原性特征，揭示其抗原递呈与免疫激活机制；在动物模型中系统评估疫苗激发的体液免疫、细胞免

疫应答水平及免疫持久性，分析抗体滴度、中和活性及T细胞应答特征，评价其对病毒攻击的保护效力；构建面向植物合成疫苗的智能化佐剂筛选与评价体系，筛选并验证能够协同激发长效体液与T细胞免疫记忆的优选佐剂组合；利用单细胞多组学技术和空间组学技术，解析疫苗诱导保护性免疫应答特征和全景图谱，发现关键的免疫增效节点，为新一代植物合成疫苗增效设计提供理论和技术支撑。

考核指标：（1）建立1套植物合成疫苗的生化与免疫原性分析平台，完成烟草合成的牛结节性皮肤病疫苗在内的至少2种候选疫苗的系统表征；（2）构建牛结节性皮肤病病毒B细胞表位库，并获得烟草合成的牛结节性皮肤病疫苗等2种及以上疫苗的关键B细胞表位；（3）建立1套基于类器官的植物合成疫苗的佐剂评价体系，明确1-2条关键的免疫增效途径，开放抗原靶向高效递呈等佐剂1-2种；（4）完成牛结节性皮肤病疫苗等2种及以上疫苗在动物模型中的免疫保护效力评价，形成1套植物合成疫苗诱导保护性免疫应答全景图谱；（5）发表高水平SCI研究论文 ≥ 3 篇，申请/授权专利3件。

研究周期：不超过3年；

北京院联合负责人：付亚宁

2.8 茄尼醇药物安全性评价

研究内容：茄尼醇在烟草中含量丰富，前期研究已证实其在特应性皮炎、非酒精性脂肪肝、肥胖等相关模型中具有显著的药理改善作用。聚焦茄尼醇新药开发的临床前(非临床)阶段，在GLP规范指导下系统开展茄尼醇的安全性评价工作。其中包括：开展单次给药毒性试验和符合临床拟用周期的重复

给药毒性试验，观察茄尼醇对主要生理指标和组织病理的影响，识别潜在靶器官毒性及可逆性；实施安全药理学评估（如进行 hERG 钾离子通道抑制实验评估心脏 QT 间期延长风险，以及中枢神经系统和呼吸系统功能影响测试），并完成一系列遗传毒性试验（包括 Ames 试验、体外染色体畸变和体内微核试验等），全方位评估茄尼醇的毒理学特性。通过严格遵循 GLP 标准的研究设计与质量控制，整合形成完整规范的安全性研究数据包。为茄尼醇的新药注册申报提供关键科学数据支撑，确保在推进其进入临床试验前充分论证其安全性可控性。

考核指标：（1）建立符合 GLP 标准的茄尼醇非临床药代动力学研究体系，形成完整 ADME 数据包；（2）完成啮齿类与非啮齿类动物的急性毒性、重复给药毒性、安全药理及遗传毒性研究，明确靶器官与不出现不良反应的最高给药剂量及对应体内暴露水平；（3）形成 ≥5 份 GLP 合规研究报告，完成非临床综合研究总结，支撑新药临床试验申报；（4）发表高水平 SCI 研究论文 ≥3 篇，申请发明专利 2 项以上。

研究周期：不超过 3 年；

北京院联合负责人：陈欢