

“前沿生物技术”重点专项 2022 年度项目申报指南 (征求意见稿)

为落实“十四五”期间国家科技创新有关部署安排，国家重点研发计划启动实施“前沿生物技术”重点专项。根据本重点专项实施方案的部署，现发布 2022 年度项目申报指南。

本重点专项总体目标是：以全球化视野统筹资源和要素，突破一批颠覆性前沿生物技术，提升我国生命科学与前沿生物技术原始创新能力，构建生物技术体系基本框架，为我国生物产业发展提供引导和支撑，为经济创新发展提供新引擎，引领生物技术产业革命，使之成为健康、制造、农业、环境、安全等领域的高质量发展的有力支撑。争取到 2025 年建立自主知识产权的底层技术，在生命信息精细测量与深度解读、生命核心过程的调控机制等生命机理研究方面取得一批重大发现，在基因操控、生物治疗、精准诊疗技术领域取得重大技术突破，产出一批有重要影响力的原创成果。

2022 年度指南部署坚持面向科技强国、健康中国重大战略需求，以引领科学前沿和服务国民健康为宗旨，进行前瞻性布局。围绕生命基本物质和生命核心过程的解析、调控与合成技术研究，开展生物技术领域关键装备与工具研发，布局原创的未来生物技术重大创新产品等 3 大任务，按照原创理论研究、创新产品研发及面向临床与应用的原则，拟启动

21 个方向。

项目统一按指南二级标题（如 1.1）的研究方向申报。每个方向原则上只支持 1 项，仅在申报项目评审结果相近、技术路线明显不同时，可择优同时支持。专项建立动态调整机制，根据中期评估结果，再择优继续支持。申报项目的研究内容必须涵盖二级标题下指南所列全部研究内容和考核指标。项目执行期一般为 5 年。项目一般下设课题数不超过 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。

本专项设立青年科学家项目，每个项目不超过 300 万元。可参考重要支持方向（标*的方向）组织项目申报，但不受研究内容和考核指标限制，不再单设课题，期限一般为 3~5 年，项目参与单位不超过 2 家。基础研究领域项目，青年科学家项目团队年龄要求男性 35 周岁以下，女性 38 周岁以下；其他领域项目，要求男性 38 周岁以下，女性 40 周岁以下。原则上团队其他参与人员年龄要求同上。考虑到前沿生物技术科学研究灵感瞬间性、路径不确定性的特点，为鼓励青年科学家申报，拟在选定的项目（标**的方向）中下设青年科学家课题，每个项目要求下设 1 个青年科学家课题，青年科学家课题负责人及参与人员年龄要求，与青年科学家项目一致。

本专项研究涉及人类遗传资源采集、保藏、利用、对外提供等，须遵照《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》相关规定执行。涉及人体研究需按照规定通过伦理审查并签

署知情同意书。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。

本专项 2022 年度项目申报指南如下：

1. 生命过程调控、解析与合成技术研究

1.1 基因表达精准操控技术研发

研究内容：基于各类生物大分子的结构与功能特征、原理、规律，以及生命过程、组织稳态、微生态的调控机理，开发原创性、基础性的生物大分子调控技术，达到从 DNA、RNA 和蛋白质等不同分子水平进行精确调控，实现特定 DNA 或 RNA 序列的表观修饰水平的改变和调控，对染色质三维结构的操控，达到精确控制基因表达的目标；针对不同生物大分子的性质和操控手段，设计针对性的靶向递送系统，实现在特定细胞或组织器官中精准完成基因表达操控。

考核指标：建立 2~3 种在单碱基或单基因水平操控基因组的高新技术；结合调控技术的应用场景，针对不同基因表达调控技术产物的具体需求，开发 2~3 种针对特定组织或细胞的高效生物大分子递送技术，实现对时、空、量 3 个维度的精准调控。

1.2 基因组调控机理与关键调控靶点解析性技术研发

研究内容：建立高分辨率时空基因组技术，用于鉴别疾病和组织特异的基因组功能调控元件并表征其功能；在此基础上建立人工智能方法体系，系统研究基因组调控分子、调

控元件、调控靶基因之间相互作用规律；发展解析编码及非编码基因功能及调控机理技术（包括合成致死配对基因调控网络、代谢-表观基因调控网络等）；建立高时空分辨率的基因组空间结构与功能成像验证技术；建立基因组功能位点调控技术；最终将上述技术体系应用于疾病研究，识别疾病过程中的关键调控靶点和调控机理、系统性提升疾病诊断标志物和治疗靶点研究效率，为我国重大疾病的分子诊断和基因治疗建立一定基础。

考核指标：建立高时空分辨率基因组技术体系 1 套；建立人工智能基因组调控规律解析方法体系 1 套；发展解析编码及非编码基因功能及调控机理技术不少于 5 项；建立高时空分辨率基因组成像技术和基因组功能位点调控技术 2 项；围绕我国重大疾病发现 50 个以上疾病或生理过程中的基因组调控关键分子靶点。

1.3 基因编辑技术的优化及衍生技术的开发**

研究内容：显著改进现有的基因编辑技术，如拓展编辑范围、提高编辑效率和精准度、降低脱靶效应，避免基因编辑引起的染色体异常的发生；基于基因编辑工具靶向结合基因组特定位点的能力，开发衍生技术，如定点表观遗传精确修饰技术、特定基因组位点标记示踪技术、以及突变记录细胞谱系技术等；在生物学基础研究以及生物医药研发等方面应用上述新技术，体现其应用价值。

考核指标：建立 5 项或以上基因编辑技术改进方法，在其特定应用场景中实现项目启动时国际前沿技术指标 5 倍以

上的提高，建立 5 项或以上基因编辑衍生技术，其技术指标应在项目结题时达到或超过同类型技术的国际前沿技术指标。

1.4 关键模式生物基因组精细研究及其示范应用

研究内容：研发超长测序数据的组装方法，实现小鼠、斑马鱼、果蝇、拟南芥等关键模式生物的基因组精细完成图绘制；研究建立基因组超复杂区域的功能和调控元件的鉴定、解析和挖掘的新技术和新方法；解析物种重要性状的时间和空间多尺度表达调控模式；研发模式生物端粒到端粒的基因组精细组装技术，以及基因组复杂结构变异的精准检测和基因组多倍体分型技术，绘制多组织、器官发育过程在表观转录水平的时空调控图谱，实现关键模式动物重要性状的精准干预和人工调控；基于关键模式生物的基因表达时空调控图谱，研究构建人体重要疾病相关的泛基因组高精度图和关键特征发现的新技术。

考核指标：建立 3~5 种超长测序数据的新组装方法，实现 5 种以上关键模式生物的基因组高精度图绘制；开发 5~10 种基因组超复杂区域的功能和调控元件的鉴定、解析和挖掘的新技术和新方法；建立 5~10 种可解析动植物物种重要性状时间、空间精细表达调控规律的新技术和新方法；绘制 1~2 种模式生物的多组织、器官发育过程的基因表达时空调控图谱；开发泛基因组高精度图绘制方法，绘制 1 套人体重要疾病相关的泛基因组高精度图。

1.5 转录组深度解析技术研发**

研究内容：发展包括转录组序列、定量、修饰、结构、定位、RNA-蛋白质互作等在内的转录组学技术，在单细胞水平开展具有时空分辨率的组织样本分析，并针对重要生命现象和人类疾病进行应用研究，建立表观转录组全景式图谱，开发适用于大样本大数据的高性能分析算法深入理解基因的不同的转录本序列、数量、修饰、结构、定位、RNA-蛋白质互作等在基因表达调控、细胞命运决定、组织形态形成等多个层面与重要生命现象和人类疾病发生过程中的作用与机制，发现关键基因并建立与关键表型之间的联系，探讨从微观基因到宏观表型的机制链条，凝练和总结共性的规律和模式。

考核指标：建立 5 项以上高清、高特异性、低起始量的表观转录组学技术；建立 3 项以上 RNA 结构解析的新方法，突破目前在灵敏度和复杂性方面的局限；建立 3 项以上 RNA 与生物大分子相互作用的探测技术；建立 3 项以上具有时空分辨率的转录组学技术，可在单细胞水平对百万细胞量级进行分析；开发 3 项以上可应用于大样本转录组深度解析新技术数据分析的高性能新计算方法；绘制 5 种以上重要生命过程和 5 种以上重大疾病的全景式转录组图谱。

1.6 人工智能预测蛋白质动力学及其辅助新药研发

研究内容：集成 AI 技术，发展时间分辨冷冻电镜、核磁共振、及相关蛋白质动力学分析方法，结合多尺度动力学模拟，实现高分辨蛋白质动力学的四维重建，探索重要的蛋白质互作动力学和蛋白质-小分子结合动力学规律，获取可用

于训练 AI 系统的蛋白质动力学大数据，建立相关结构动力学数据库。在实验获得的中间态构象基础上，开发通过蛋白质一级序列预测长时间尺度的功能态动力学的关键 AI 算法模型，预测蛋白质复合物的功能动力学，预测蛋白质-小分子特异性识别过程的动态能量面及结合自由能，并通过动力学重建实验加以验证，建立具有自主知识产权的、由深度学习预测蛋白质动力学驱动的药物化学软件包和工业应用软件。结合上述关键 AI 算法，针对延长寿命、重大疾病等生物医学重要问题的关键靶点，开发有效的药物候选分子并在细胞和动物水平上取得验证。

考核指标：在原子水平采集 3~5 种重要蛋白质及复合物的动力学数据，开发基于 AI 的动力学分析和预测算法体系；开发基于动力学构象进行多构象药物设计的 AI 算法和软件，并在延长寿命、重大疾病的靶点上验证效果，并推进到动物实验阶段且取得药物分子自主知识产权。

1.7 发展在活细胞上解析蛋白质复合体动态的纳米超分辨率成像

研究内容：探索基于新物理原理的超分辨率成像手段，结合不同超分辨率成像手段，发展高光子数、低光毒性的新成像探针，基于数学理论、深度学习等发展新型超分辨率图像重建手段。整合这些手段，克服空间分辨率受限于荧光分子单位时间内发出的光子数的限制，从而打破现有超分辨率显微镜的分辨率极限。在活细胞上实现小于 10 纳米的超分辨率成像，从而可以跟踪生物大分子复合物在细胞器上动态

变化的显微成像；在固定细胞上期待实现定位精度达到 1~5 nm，有望实现如核孔复合体这样生物大分子复合物结构的原位解析。

考核指标：活细胞超分辨率成像实现空间分辨率小于 10 纳米的超分辨率成像，实现生物大分子复合物在细胞器上动态变化的实时跟踪和显微成像；固定细胞上实现定位精度达到 1~5 nm，原位解析如核孔复合体等生物大分子复合物结构。

1.8 高通量、超灵敏复杂微量生物体系代谢组定性定量分析技术研发

研究内容：开拓针对复杂微量生物体系靶向/非靶向代谢组分析的新理论，深入发展高通量、超灵敏的微量代谢组学新策略，建立符合复杂微量生物样本特征的精准代谢组定性定量综合分析体系。描绘不同疾病状态下微量生物样本的代谢组学图谱，揭示目标代谢物的原位及动态变化特征，完成目前已知存在但未鉴定或完全未知代谢物结构鉴定。寻找不同疾病潜在微量生物标志物，明确代谢物功能机制，实现疾病发生过程中生物标志物的实时动态追踪，并验证其对于疾病的预测能力。

考核指标：建立 3~5 种超灵敏代谢组定性定量分析技术，至少涵盖 100 种精准系列代谢物；开发 3~5 种针对复杂微量生物样本的无创原位定量分析技术；描绘 5~10 种重大疾病状态的代谢组学图谱及目标代谢物动态变化特征；对目前已知存在但未鉴定或完全未知的千种以上代谢物进行

鉴定及定量分析；发现百种与重大疾病相关的潜在生物标志物，实现追踪与预测。

1.9 高通量、高精度糖组学技术研发

研究内容：研发人体重要生理生化过程相关酶促和非酶促糖基化的高通量、高灵敏和高精准解析、定量以及结构功能确证技术；研发高效的糖链化学和生物标记试剂及其相关技术，发展糖链和糖蛋白的高效富集分离材料和技术，实现糖链的可视化标记；开发糖链和糖蛋白结构解析技术，包括高灵敏的质谱离子化和高效质谱碎裂技术、精准的糖链结构鉴定技术体系等；发展糖链的高效制备技术，建立重要生理或疾病过程相关的糖链库，实现糖链的结构确证；揭示人体重要器官、细胞和体液的糖链表达谱和特征糖链，解析并验证人类高发肿瘤的表型相关特征糖组。

考核指标：发展 2~3 种糖链化学和生物标记试剂及技术，开发 2~3 种糖链的富集和分离技术；发展 2~3 种糖链和糖蛋白质谱分析技术，建立 1 套糖链结构的高通量精准鉴定和验证技术体系，实现纳克级样本的糖链分析；发展 2~3 种糖链的高效制备技术，建立 1 个人类高发肿瘤相关的糖链库；建立 2~3 种人类高发肿瘤糖链、糖基化位点、位点特异性和糖基化蛋白质表达谱，鉴定 1~2 种特征糖链。申请发明专利 2~3 项，发表有影响力的论文 3~5 篇。

1.10 单细胞多组学异构数据整合与挖掘**

研究内容：整合单细胞组学大数据有助于深入理解恶性肿瘤等重大疾病的发生发展机制。开发单细胞染色质构象、

染色质开放性、DNA 甲基化、转录组多组学数据整合方法，整合跨组织、跨平台、跨生理病理条件、跨实验室的单细胞多组学数据，构建各组织器官生理及病理状态下单细胞图谱；多维度精准刻画与对比不同病理状态下各组织器官中细胞组成、功能的异同，解析不同病理状态下机体细胞内在关键调控因子及细胞间相互调控网络，从单细胞水平揭示不同病理状态发生发展的关键分子与细胞作用机制，挖掘针对不同疾病通用或特异的新型治疗靶点或分子标记物。开发全新的智能算法用于千万级别单细胞多组学数据整合分析。

考核指标：获得 1000 例以上临床样本的单细胞组学数据；开发单细胞整合方法，能实现对单细胞转录组、表观组等多组学数据的无监督整合；整合细胞数量达到千万量级，并提供在线可视化分析服务，涵盖人、小鼠等生命科学研究核心模式系统；建立超过 20 种病理状态下的单细胞图谱；鉴定至少 10 类病理相关的单细胞亚群，并实验验证这些细胞亚群中至少 20 个关键基因的调控作用；提出 3~10 个有潜力的新型治疗靶点或分子标记物。申请单细胞组学数据存储与分析相关专利 3~5 项。

1.11 重大疾病表型组学解析技术研发

研究内容：以恶性肿瘤等重大疾病样本队列为基础，发展一系列高精度、高通量多维组学测量分析技术，精确测量重大疾病发生发展过程中病变组织细胞核酸、蛋白、代谢产物等分子的表达、定位、修饰、转化等，揭示分子网络在全病程空间、时间上的稳态维持和动态变化规律，多维度解析

重大疾病发生发展过程中关键细胞表型转化的分子特征和核心调控机制，绘制关键病变细胞命运调控精细网络图谱。利用上述网络图谱建立重大疾病进展、转归、耐药等的预测模型，为重大疾病诊疗的精准化提供决策依据，为批量发现关键治疗靶点和分子标志物提供支持。

考核指标：发展 5 种以上具有自主知识产权的重大疾病调控网络图谱多组学、多维度、高精度、高通量解析技术；建立 3~5 种基于多维分子调控网络的重大疾病发生发展预测模型；解析 5~10 个关键调控机制和核心调控节点；发展 5~10 个潜在治疗靶点和干预措施；研发 5~10 个用于重大疾病发生发展、转归、耐药的具有临床应用价值的诊断分子标志物和相应算法。

1.12 发展活细胞超分辨率三维全景成像技术体系**

研究内容：应用物理、数学的新器件、新理论与新算法，结合如基于荧光、相位、偏振、力学等特性，创建活细胞、多模态全景超分辨率成像技术体系；提高成像的时间分辨率，降低光毒性，提高三维成像能力，原位实时成像活细胞内生物大分子如核酸、蛋白质凝聚发生相分离所形成的无膜细胞器，认识、鉴定和描绘这些无膜细胞器与膜性细胞器互作网络调控；创建超分辨率图像数据压缩、存储平台；创建基于深度学习的高精度高通量图像处理平台，建立细胞器互作组学的各项参数；发展单细胞组学分析兼容的活细胞超分辨率成像系统，与如单细胞转录组、蛋白组等组学技术结合，追踪和预测疾病发生过程中细胞命运状态的转变。

考核指标：建立适用于活细胞的多模态超分辨率成像技术；实现超过三个模态的活细胞超分辨率成像；超分辨率三维成像的横向/轴向分辨率分别优于 80 和 300 nm，无标记相位成像的折射率分辨率达到 0.001，成像视野大于 100 μ m，细胞力学的测量精度优于 1 nN，实现连续 1 小时以上的成像；实现活细胞内至少十种细胞器的实时三维成像；建立基于深度学习的 TB 级超分辨率图像分析处理平台，绘制细胞器互作网络；实现活细胞内的相分离过程原位实时动态超分辨率成像，并结合其他组学技术来解析其关键蛋白分子；实现活细胞超分辨率成像与至少一种其他单细胞组学分析的结合；应用在如神经退行性疾病、肿瘤等疾病发病过程中，揭示其中的无膜细胞器及细胞器互作网络以及细胞状态的动态演变过程。

1.13 细胞精细编辑和调控的新原理*

研究内容：目前，细胞精细编辑和调控包括 DNA/RNA 碱基编辑、DNA 先导编辑、CRISPRa/CRISPRi、CRISPR 表观修饰、蛋白降解调控技术等。本项目以 DNA 编辑工具、RNA 编辑工具、表观修饰编辑工具等多种方式实现对细胞 DNA、RNA、蛋白质、细胞器等调控，进而应用于细胞信号通路、细胞应答、组织微环境等基础研究，以及动植物育种、疾病治疗等应用研究。开发全新的细胞编辑和调控系统，基于全新的编辑或调控原理，实现在 DNA、RNA、蛋白质或细胞器的精细调控；建立针对逆转座子的活性示踪技术去研究特定发育阶段逆转座子的活性及其协调细胞功能的潜

在分子机制；通过探索新的调控逆转座子活性的抑制网络去阐明逆转座子激活后其决定细胞命运的分子通路，以及源于逆转座子的产物如何被细胞内特定蛋白分子精准识别并且启动细胞应激反应。

考核目标：建立 2~3 套新型细胞编辑或调控系统/体系；明确逆转座子在不同组织细胞发育阶段活性的变化并阐明其活性变化在细胞命运决定和功能行使中的作用；鉴定出 2~4 个新的调控逆转座子活性的蛋白因子，解析这些调控因子抑制逆转座子活性的分子机制并且明确逆转座子激活后启动细胞应激反应从而影响细胞命运和功能的通路。

1.14 单细胞代谢组学检测新技术*

研究内容：针对单细胞体系建立代谢产物指纹图谱、靶向代谢分子定量检测、干预条件下动态代谢组学分析。基于免疫系统的重要性与代谢产物对免疫细胞命运的重要影响，本项目将聚焦免疫细胞体系，发展未来新一代高通量、高灵敏度、多维度的单细胞分析技术与方法，通过融合细胞流式分析、组织原位成像、细胞内部三维重构等多种技术手段，实现免疫细胞时空异质性分析与代谢组学研究。开发全新的单细胞检测技术将代谢组学、免疫组学等多维度信息统一融合、构建调控网络；建立单细胞中多种类标志物分子同时精准定量新方法；搭建超高空间分辨率单细胞成像新技术平台，以实现纳米尺度上细胞内特征性标志物三维空间重构分析。

考核指标：建立单细胞代谢组学高通量、精准定量分析新技术与新方法；实现单细胞中不少于 75 种通路调控蛋白

质同时检测,以及空间分辨率 x、y 轴为 100 nm 与 z 轴为 5 nm 的单细胞代谢小分子原位成像;建立癌症、慢性疾病等导致人体免疫耗竭包括 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等不少于 40 种细胞亚型的单细胞代谢分子图谱;探索临床转化医学应用在肿瘤免疫治疗、自身免疫性疾病等领域开展 1~2 项研究。

2. 前沿生物技术关键装备与核心工具研发

2.1 高精度、高通量生物分子解析关键技术和串联质谱装置研发

研究内容:研发高灵敏、快速、低成本的包括蛋白质、低分子量生物分子的深度解析与定量关键技术,实现生物分子的高精确、高灵敏和高通量质谱分析;研发蛋白质及其变异体或修饰体的动态变化检测技术;研制兼具快速定性和精准定量的高分辨、高通量串联质谱装置,及其辅助配套设备和试剂盒,开展临床诊断等领域生物分子深度解析典型应用。

考核指标:3~5 种单细胞小分子代谢物测量方法,配套离子源 1 套,灵敏度达 a mol 级;3~5 种复杂基质中小分子化合物定量方法,灵敏度达 pg/g 级,检测速度优于 5 min/样;3~5 种深度覆盖蛋白质组学及变异体或修饰体鉴定技术;重大疾病快速诊断试剂盒 3~5 套;串联质谱 1 套,质量范围 50~10000 amu,分辨率优于 100000,质量精度优于 2ppm,灵敏度优于 5 pg。相关技术在典型领域开展 2~3 项应用。

2.2 智能生物制造与发酵优化调控技术

研究内容:围绕智能生物制造的重大需求,发展生物制造过程全流程数字化技术,包括生物过程的数字化设计、建

模仿真、数字化装备及制造过程的信息化管理，实现生物制造过程的数字化集成；发展生物制造过程的全流程网络化技术，包括基于分子识别的智能传感技术、物联网技术，打通生物制造系统的数据流、信息流，形成生物过程大数据汇交系统；发展基于生物过程大数据的生物制造过程的智能化决策技术，包括基于数字模拟仿真的生物过程数字孪生系统，基于生物过程大数据的数据清洗、特征提取、机器学习等智能化模型构建技术，以及在智能化模型之上的逻辑推理、策略规划等强人工智能技术的开发应用。

考核指标：搭建 1 套针对 1~2 种生物制造过程全流程数字化技术平台；构建 2~3 套基于物联网的生物制造过程的智能感知及过程数据汇交系统，形成 3~5 种工业微生物的生物过程数据库；建立 3~5 种具有自主知识产权的生物过程大数据模型化、智能化关键技术，建成一条数字化网络化的生物智能制造过程的小试示范线，实现原料节约 10~30%，产品质量稳定性提高 10%。

3. 原创颠覆性重大生物技术创新产品研发

3.1 基因治疗的体内靶向递送关键技术

研究内容：针对遗传性疾病、恶性肿瘤等难治性的人类重大疾病，构建能够实现病灶或脏器自动靶向/被动靶向的质粒表达载体、靶向递送系统及病毒基因治疗载体，开展靶向基因治疗产品的规模化制备与质控研究，研发靶向基因治疗技术及相关治疗产品。研发反义寡核苷酸、小干扰核糖核酸、核酸适配体、核酶等小核酸药物的化学修饰、规模化制备与

质控、体内的靶向递送等关键技术及小核酸药物。开展靶向基因治疗载体、靶向导入系统、小核酸药物的质量控制，体内分布与代谢等研究，推动靶向治疗药物的成药性研究。

考核指标：研发 5~10 种具有高效靶向重要组织器官的基因递送系统，获得 2~3 个靶向基因治疗产品的临床应用的伦理批件。研发 5~10 个候选小核酸药物，其中 2~4 个进入临床研究，力争获得 1 个小核酸药物的新药证书。实现 1~2 种非病毒基因导入系统所需要原辅料的国产化。

3.2 泛素密码的编写、解读及重编程机制和靶向干预药物开发及技术平台建设

研究内容：围绕泛素密码解析，建立泛素化修饰位点鉴定、特异泛素链类型富集、泛素连接酶/去泛素化酶底物筛选、泛素分子自身的修饰鉴定、靶向蛋白质降解等技术，研究重要生命活动过程中泛素密码的编写、解读及重编程机制，发现重要的泛素化修饰复合体，阐明其结构特征、组装模式、生理功能及动态变化，解析其调控组织细胞稳态或疾病发生发展的分子机理，发展基于蛋白质降解的靶向干预（如 PROTAC）等新型疾病治疗手段，并开展临床验证，形成系统集成技术平台。

考核指标：发展 1~3 种泛素密码功能和机制解析的新技术，实现对 8 种同型泛素链以及 2 种分支链、杂合链的富集与甄别；发现 10~15 种与重要生命活动或疾病发生发展相关的重要蛋白质泛素化修饰酶/底物蛋白，阐明其结构基础、组装模式及功能特点，揭示其调控重要生命活动或疾病发生

发展的分子机理；发展 5~8 种新型候选药物或干预策略，获得至少 1 种相关的诊疗临床批件。

3.3 肿瘤疫苗关键技术及产品研发**

研究内容：针对肺癌、肝癌、结直肠癌、食管癌、脑胶质瘤等恶性肿瘤，综合利用基因测序、生物信息学分析、质谱或微流控芯片筛选及体内外免疫学验证等新技术，大规模筛选并验证肿瘤突变新抗原，构建肿瘤突变新抗原数据库并初步实现新抗原的精准设计，开展靶向肿瘤新抗原的个体化疫苗研究。开展抗原刺激、免疫佐剂激活的 DC 疫苗、肿瘤原位疫苗、肿瘤干细胞疫苗、肿瘤核酸疫苗等新型肿瘤疫苗研发相关的关键技术、疫苗制备工艺及质控研究，重点研发安全、高效的通用型肿瘤疫苗。研发新型的肿瘤疫苗佐剂，探索肿瘤疫苗与其它免疫治疗联用的策略及机制。

考核指标：完善肿瘤新抗原的算法及精准设计，建立 2~3 种恶性肿瘤的突变新抗原数据库；开发 5~10 项个体化肿瘤疫苗产品，其中 2~4 项进入临床研究；研发 3~5 项通用型的肿瘤疫苗产品，其中 1~2 项进入临床研究。获得 1~2 种有转化应用前景的新型肿瘤疫苗佐剂。

3.4 糖苷键重构（秸秆制淀粉）

研究内容：围绕秸秆高效利用和新型功能淀粉开发的重大需求，挖掘和改造糖苷酶、糖基转移酶、多糖磷酸化酶、多糖修饰酶等关键酶，研究不同的糖苷键（ α -1,4, α -1,6, α -1,1, β -1,4 等糖苷键）形成机理及酶催化机制；以淀粉或纤维素为原料，开发廉价糖基供体的再生技术；开

发辅酶法快速再生技术；设计和构建秸秆制新型淀粉等的功能性低聚糖合成与修饰反应的人工多酶体系组装，阐明多酶适配机制，揭示人造淀粉从头合成的分子量精准调控机制。

考核指标：形成功能性聚多糖的结构与分子量精准可控的高效生物合成技术。获得具有高催化效率的糖苷酶、聚糖磷酸化酶、糖基转移酶和修饰酶共 50 个以上，解析 5 个以上低聚糖合成关键酶的蛋白质结构。挖掘或改造获得 2~3 个以上能够利用单体 UDP 纤维素或和淀粉生成 UDP-葡萄糖的糖基转移酶。构建 5 种以上功能性低聚糖（直链淀粉、支链淀粉、环状淀粉、纳米纤维素、低聚 PHB、槐多糖等）合成的人工多酶体系，实现分子量可控合成，纤维素转化率超过 50%。秸秆制淀粉等实现产业化示范。

3.5 人工生物叶片

研究内容：针对天然光合系统吸收光谱窄、电子传递链复杂，电子传递能量损失大等关键瓶颈，设计构建更高效的人工光合系统。利用生物、化学、材料等交叉技术手段，设计宽光谱吸收的生物纳米材料与光催化剂，合成高效人工生物电子传递元件，开发基于非天然氨基酸和表面沉积的化学-生物耦合技术，创建化学系统和生物系统高效耦合的人工纳米器件、人工光合细胞或体外杂合系统，实现光能高效驱动辅因子再生、生物固碳、生物产氢与复杂化学品合成。

考核指标：设计人工生物叶片新元件，开发人工生物叶片新构建方法，建立 5 种以上新型人工纳米器件、人工光合细胞或体外杂合体系，实现可见光的全光谱吸收，人工生物

叶片综合太阳能利用效率是天然光合系统的 10~20 倍，达 10%~20%，建立光能高效驱动生物固碳、生物产氢与复杂化学品合成的颠覆性路线。