

关于发布生物大分子动态修饰与化学干预重大研究计划 2023 年度项目指南的通告

国科金发计〔2023〕26 号

国家自然科学基金委员会现发布生物大分子动态修饰与化学干预重大研究计划 2023 年度项目指南，请申请人及依托单位按项目指南所述要求和注意事项申请。

国家自然科学基金委员会

2023 年 6 月 6 日

生物大分子动态修饰与化学干预重大研究计划 2023 年度项目指南

生物大分子的动态修饰是指作为生命体系基本“元件”的生物大分子（蛋白质、核酸、糖脂等）时刻处于修饰位点与种类多变、时空特异和双向可逆的化学修饰之中。生物大分子化学修饰的动态属性在生物体的生理活动和病理变化中通常都发挥着关键作用。

一、科学目标

本重大研究计划拟充分发挥化学、生命科学和医学的学科特点以及学科交叉的优势，引领生物大分子动态修饰与化

学干预研究，为生物大分子动态修饰的机制研究提供具有化学特征的新工具和新模式，获得针对动态修饰的新药物靶标和相应的干预小分子；加速从基础研究到药物开发的转化，为认识生命体系调控的内在规律、重大疾病的诊断与防治提供基础性和前瞻性的科学技术储备；促进化学与生命科学和医学研究的衔接和交叉集成，形成新的学科生长点，提升我国生物大分子动态修饰的基础研究和应用研究的综合实力，及其在国际化学生物学领域和生物医学前沿研究中的地位；同时，造就一支学科深度交叉、具有国际影响力的化学生物学科研队伍。

二、核心科学问题

生物大分子动态修饰研究的最基本问题是发现和阐明生物大分子化学修饰的动态特性，揭示其生物学效应和调控机制，并实现对生物大分子动态修饰的靶向化学干预。本重大研究计划旨在以化学生物学研究模式为指导，发展生物大分子动态修饰的特异标记和检测工具，解析生物大分子动态修饰的功能和调控机制，为药物研发提供潜在干预小分子和新靶标。本重大研究计划将组织包括化学、生命科学、医学、数理科学、信息科学等多学科的科学家的共同开展研究。拟解决的核心科学问题如下：

（一）生物大分子化学修饰的动态特性：生物大分子化学修饰的化学特征与动态过程。

（二）生物大分子动态修饰的调控机制：动态修饰的生物学效应和调控规律。

(三) 生物大分子动态修饰的化学干预：基于动态修饰的新药靶和靶向干预策略。

三、2023 年度拟资助研究方向

为进一步聚焦生物大分子动态修饰与化学干预研究核心科学问题，在本重大研究计划前期执行的基础上，2023 年以集成项目的形式对以下三个研究方向进行资助。

(一) 蛋白质动态结构及修饰的高时空分辨探测与理论研究。

发展生物大分子动态结构探测新方法，结合理论、计算和实验，研究蛋白质三维结构动态变化动力学和功能调控。包括：1. 发展高时空分辨的蛋白质测序技术，探测蛋白分子的修饰、结构变化并获取分子图谱；2. 利用跨时域时间分辨谱学（如光谱、质谱、核磁共振及电子自旋共振波谱等）技术解析蛋白分子及其修饰的构象变化动力学及其与功能的关联；3. 发展具有亚纳米级空间分辨与亚秒级时间分辨率的高速显微成像技术（如原子力显微镜等），研究蛋白分子及其修饰的动态结构、相互作用及调控；4. 发展人工智能结构预测和动力学模拟方法研究蛋白分子及其修饰的构象变化动力学性质。

(二) G-蛋白偶联受体及其信号转导中动态化学修饰的检测与机制解析。

针对 G-蛋白偶联受体 (GPCR) 蛋白和相应的信号转导蛋白，发展可用于研究其动态修饰的高效特异标记、探测和可视化方法，揭示特定化学修饰对 GPCR 信号转导在重要生理

和病理过程中的功能。包括：1. 开发针对 GPCR 动态修饰的定点荧光、核磁标记等标记新技术；2. 开发蛋白质定点交联等信号转导研究新技术，研究动态修饰介导 GPCR 信号转导的分子机制；3. 整合生物物理、化学生物学等多学科方法，研究 GPCR 信号转导过程中酯基化等不同翻译后修饰类型的分子调控机制，并发展基于 GPCR 动态修饰的靶向化学干预新策略。

（三）新技术新方法驱动金属介导的生物大分子动态修饰研究。

针对金属介导的生物大分子动态修饰和功能调控，发展多组学和可视化方法技术，解析外源金属干预和内源金属稳态介导的生物大分子动态修饰机制。包括：1. 发展原位示踪和多组学等技术，精准揭示高特异性靶向金属配合物对生物大分子修饰的动态调控及其诱导的结构变化；2. 开发活细胞金属稳态调控的分子工具，研究内源金属变化介导的生物大分子动态修饰，揭示铁死亡、铜死亡等过程中的生物大分子动态修饰机制；3. 发展基于金属介导的生物大分子动态修饰的化学靶向干预新策略。

四、项目遴选的基本原则

本重大研究计划以学科交叉研究为基本特征，旨在将相关研究项目组织起来，围绕核心科学问题形成一个综合“项目群”。项目申请书应论述与本项目指南最接近的科学问题，同时要体现学科交叉研究的特征以及对解决核心科学问题和实现本重大研究计划总体科学目标有显著的贡献。

对集成项目，要在前期已经取得的重要进展基础上，进一步聚焦核心科学问题，对本重大研究计划总体科学目标和拟解决的核心科学问题要有实质性贡献。项目申请书中**必须**体现生命科学、医学、数理科学、信息科学与化学相关学科研究队伍的交叉。

五、2023 年度资助计划

2023 年度拟资助集成项目 3-5 项，直接费用资助强度在 300-600 万元/项范围内，资助期限为 2 年；申请书中研究期限应填写“2024 年 1 月 1 日—2025 年 12 月 31 日”。国家自然科学基金委员会将根据申请情况和申请项目研究工作的实际需要确定资助项目数和直接费用资助金额。

六、申请要求及注意事项

（一）申请条件。

本重大研究计划项目申请人应当具备以下条件：

1. 具有承担基础研究课题的经历；
2. 具有高级专业技术职务（职称）。

在站博士后研究人员、正在攻读研究生学位以及无工作单位或者所在单位不是依托单位的人员不得作为申请人进行申请。

（二）限项申请规定。

执行《2023 年度国家自然科学基金项目指南》“申请规定”中限项申请规定的相关要求。

（三）申请注意事项。

申请人和依托单位应当认真阅读并执行本项目指南、《2023年度国家自然科学基金项目指南》和《关于2023年度国家自然科学基金项目申请与结题等有关事项的通告》中相关要求。

1. 本重大研究计划项目实行无纸化申请。申请书提交日期为2023年7月6日—7月12日16时。

(1) 申请人应当按照科学基金网络信息系统中重大研究计划项目的填报说明与撰写提纲要求在线填写和提交电子申请书及附件材料。

(2) 申请人应根据本重大研究计划拟解决的核心科学问题和本项目指南公布的拟资助研究方向，自行拟定项目名称、科学目标、研究内容、技术路线和相应的直接费用等。

(3) 申请书中的资助类别选择“重大研究计划”，亚类说明选择“集成项目”，附注说明选择“生物大分子动态修饰与化学干预”，根据拟申请的具体研究内容选择相应的申请代码。

集成项目的合作研究单位不得超过4个。

(4) 申请人在申请书“立项依据与研究内容”部分，应当首先明确说明申请符合本项目指南中的具体拟资助研究方向，以及对解决核心科学问题和实现本重大研究计划总体科学目标的贡献。

如果申请人已经承担与本重大研究计划相关的其他科技计划项目，应当在申请书正文的“研究基础与工作条件”部分论述申请项目与其他相关项目的区别与联系。

2. 依托单位应当按照要求完成依托单位承诺、组织申请以及审核申请材料等工作。在 2023 年 7 月 12 日 16 时前通过信息系统逐项确认提交本单位电子申请书及附件材料，并于 7 月 13 日 16 时前在线提交本单位项目申请清单。

3. 其他注意事项。

(1) 为实现重大研究计划总体科学目标和多学科集成，获得资助的项目负责人应当承诺遵守相关数据和资料管理与共享的规定，项目执行过程中应关注与本重大研究计划其他项目之间的相互支撑关系。

(2) 为加强项目的学术交流，促进项目群的形成和多学科交叉与集成，本重大研究计划将每年举办 1 次资助项目的年度学术交流会，并将不定期地组织相关领域的学术研讨会。获资助项目负责人有义务参加本重大研究计划指导专家组和管理工作组所组织的上述学术交流活动，并认真开展学术交流。

(四) 咨询方式。

国家自然科学基金委员会化学科学部化学科学四处

联系电话：010-62327169