

### 附件 3

## “合成生物学”重点专项 2023 年度 部市联动项目申报指南

(仅国家科技管理信息系统注册用户登录可见)

为落实“十四五”期间国家科技创新的有关部署，国家重点研发计划启动实施“合成生物学”重点专项。根据本重点专项“十四五”实施方案的安排，现发布 2023 年度部市联动项目申报指南。

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，促进生物产业创新发展与经济绿色增长。

2023 年拟支持 5 个部市联动项目，拟安排国拨经费概算 8800 万元。项目统一按指南二级标题（如 1.1）的指南方向申报。每个指南任务原则上支持 1 项（有特殊说明的除外）。在同一研究方向下，当出现申报项目评审结果前两位评价相近、技术路线明显不同的情况时，可考虑支持 2 个项目。2 个项目将采取分两个阶段支持的方式，第一阶段完成后将对 2 个项目执行情况进行评估，

根据评估结果确定后续支持方式。

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。项目执行期一般为5年。一般项目下设课题数原则上不超过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。

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，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。

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》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. 部市联动项目**

### **1.1 治疗用生物杂合体系的理性设计与构建**

研究内容：针对难以有效治疗的复杂疾病，开发兼具感知、通讯、运动特征的生物与非生物杂合体系。建立具有靶向，识别

与调控等功能的非生物人工元件（纳米材料等）和人工生物元件（核酸适配体等）的设计和制备新方法；研究非生物人工元件与生物元件在胞内外的互动与协同机制，阐明杂合体系自适应性的信号反馈与调控机制，研究杂合体系的基因线路控制原理、系统鲁棒性；设计调控细胞外基质、K-RAS 等靶点的反馈回路和哺乳动物细胞产药开关，构建能感知疾病信号、特异靶向病灶、释放核酸等药物的人工细胞治疗体系，揭示其体内外生物学效应；开发基于生物杂合诊疗制剂的肿瘤诊疗系统；探索杂合体系在胰腺癌和结直肠癌等消化道肿瘤诊疗上的临床前研究。

考核指标：创制 3~5 个兼具感知、通讯、定位、运动特征的合成生物杂合体系；构建具有靶向，识别与调控等功能的非生物人工元件实体库；解析哺乳动物细胞等生物元件与核酸适配体等非生物元件相互作用的机制，构建 2~3 个生物元件—非生物元件协同效应理论模型；明确 3~5 个合成生物杂合体系合成路径和调控机制，构建 3~5 个哺乳动物细胞串联产药工厂和人工细胞治疗体系；完成 1~2 个合成杂合体系在胰腺癌和结直肠癌等消化道肿瘤诊疗上的临床前研究。

关键词：哺乳动物细胞产药工厂，合成生物杂合体系，细胞治疗

## 1.2 基于大数据与人工智能的 P450 催化元件信息共享平台

研究内容：生物催化元件在天然产物的结构和功能多样性方面发挥着重要的作用。面向海量植物及微生物组学数据挖掘天然

产物合成的 P450 催化元件，基于人工智能的预训练模型与蛋白—配体共折叠算法，设计与开发自动化收集 P450 催化元件数据信息的新方法和数据提交体系；开发基于蛋白结构的新型系统进化分析方法及相关的 P450 催化功能知识图谱；根据目标天然化合物，选取相关 P450 催化元件，大规模、系统地产生定量表征数据；建立 P450 结构功能预测及非天然元件设计的人工智能模型，并加以进一步功能表征和迭代提升；建立 P450 催化元件数据库及信息共享平台。

考核指标：创建基于大数据和人工智能的高效、准确预测天然产物合成途径中 P450 催化元件的挖掘技术体系。发展面向低同源性、高多样性序列的进化分析方法和 P450 元件的催化知识图谱各 1 项；针对大肠杆菌等模式原核底盘和酿酒酵母等模式真核底盘，建立元件的高通量可定量功能表征体系，收集数千个 P450 的功能表征数据；构建 1 项元件功能预测 AI 模型，并指导完成 > 10 种非天然 P450 元件的设计，在重要天然化合物的合成途径重构中验证；建立 P450 元件数据库及信息共享平台。

关键词：信息共享平台，人工智能，催化元件，P450

### **1.3 重要病原核酸识别与示踪的合成生物传感体系#**

研究内容：针对重要病原核酸识别与示踪过程中特异性差、荧光信号低等问题，利用生物信息学方法，系统性发掘核酸酶功能元件；通过分子定向进化手段，对核酸酶元件进行定向改造；基于二维黑磷、量子点、荧光蛋白等信息材料及生物元件，利用

基因线路设计、功能性片段互补及细胞工程化等策略实现识别元件和信号元件的高效耦合，设计构建病原核酸传感与示踪系统；实现多种重要病原核酸的特异性识别与示踪，阐明其动态调控的关键过程与机理。

考核指标：开发优化 2~3 种分子进化体系，发掘优化 5 种以上可用于病原核酸识别的核酸酶元件；构建 10 种以上纳米信号元件，合成 3~5 种病原核酸合成生物传感体系，实现不少于 3 种重要病原核酸的特异性识别与示踪；鉴定不少于 5 种病原宿主互作过程中的关键因子，阐明不少于 3 种病原核酸调控的分子机制。

关键词：病原识别与示踪，合成生物传感体系、功能性核酸元件

有关说明：申请该项目时，需提供本项目拟开发的关键技术应用场景分析及相应技术和市场风险评估。

#### **1.4 体内定向细胞工程改造及应用#**

研究内容：针对实体肿瘤原位改造靶向、效率、安全等瓶颈问题，发展组学、分子、细胞水平的免疫细胞定性、定量表征技术，解析肿瘤微环境关键调控模块和信号回路，鉴定并构建调控免疫细胞空间分布、命运抉择、免疫应答的核心分子元件；发展新型细胞识别和信号传递系统和模块，设计构建以细胞因子、功能核酸及多肽等作为信息元件的细胞间通讯系统；实现精准编辑肿瘤微环境细胞，拮抗免疫抑制和耗竭，高效杀伤肿瘤；完成动物体内安全性、有效性评价，推动肿瘤微环境细胞复杂工程化改

造的转化应用。

考核指标：建立 2~3 种功能生物分子的高通量筛选及分子动力学模拟系统；构建 3~5 种感受—应答动态调控元件；开发 3 种具有活体原位自组装能力的生物分子细胞编辑体系；建立 2~3 种定向调控原位细胞蛋白特异表达、修饰及组装—解组装等技术，1~2 种原位调控的工程改造技术，实现肿瘤及免疫细胞的原位、特异、高效编辑；完成 1~2 种定向细胞工程改造产品的动物安全性和有效性评价。

关键词：体内细胞编辑，功能生物分子，蛋白调控

### 1.5 植物源复杂结构天然化合物的生物合成途径解析及异源合成#

研究内容：针对稀有药用植物天然化合物结构复杂、后修饰机制研究缺乏等问题，通过组学解析、功能酶挖掘、代谢通路从头构建等方式开展珍稀药用植物天然产物资源的挖掘与利用。利用多组学技术解析稀有药用植物中重要活性成分的生物合成机制及关键酶的催化机制；通过计算辅助理性改造及从头设计，提高酶催化活性；研究复杂结构化合物的特异性后修饰机制；改造并构建新型植物细胞工厂，提升其与合成途径的适配性，实现精准智能动态调控，提升天然产物合成途径的效率。

考核指标：完成 10 种以上稀有药用植物的基因组测序，发现 20 个以上抗肿瘤等重要活性天然化合物；解析三尖杉酯碱等 2 种以上复杂结构化合物的生物合成与调控途径，解析紫杉烷类物

质的后修饰机制，构建 5 个以上高活性人工关键酶；优化小立碗藓和马铃薯等植物异源合成体系，实现 2~3 种复杂天然化合物的稳定合成，产量是现有水平的 10 倍以上。

关键词：天然产物，代谢通路，植物细胞工厂

有关说明：申请该项目时，需提供本项目拟开发的产品应用场景分析及相应技术和市场风险评估。

西北农林科技大学 xbnl