

“生物大分子与微生物组”重点专项

2022 年度项目申报指南

(征求意见稿)

“生物大分子与微生物组”重点专项总体目标是：围绕我国经济与社会发展的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持和技术支撑。

2022 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 28 个项目。同时，拟支持 12 个青年科学家项目。

青年科学家项目支持青年科研人员承担国家科研任务，可参考指南支持方向组织项目申报，但不受研究内容限制。青年科学家项目不再下设课题。

1. 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

1.1 遗传信息编解码的表观遗传调控机制

研究内容：围绕表观遗传因子对遗传信息的编解码调控，研究关键组蛋白修饰、组蛋白变体、DNA 甲基化等表观遗传信息建立、阅读与去除的分子机制与生物学功能；研究调控染色质修饰和染色质各层次结构特征的关键蛋白质分子机器的结构、功能和分子机制；研究异染色质结构建立与维持的分子机制；研究表观遗传状态异常与疾病的关系，并发展相关干预手段。

考核指标：发现 3-5 种新型组蛋白修饰、修饰酶/去修饰酶和修饰识别/解码效应蛋白、或调控组织发育的新染色质因子，阐明其生物学功能与作用机制；解析 3-5 种与染色质调控相关的重要蛋白质复合物的结构，揭示其功能基础；发展 3-5 种针对表观遗传异常的新型疾病干预手段。

1.2 DNA 复制与基因组稳定性维持的机制及调控

研究内容：围绕遗传物质复制及稳定性及其与疾病发生的关联性，研究 DNA 复制起始、DNA 复制叉稳定维持、及垮塌

复制叉修复的机制；研究 DNA 复制所偶联的染色质装配与表观遗传信息继承的分子机制；研究 DNA 同源重组、双链断裂、及其它 DNA 损伤的修复机制；研究上述事件失常与重大疾病（如癌症）发生发展的关联性。

考核指标：在细胞外建立 DNA 复制体系；解析重要复制复合体三维结构，阐明其动态作用机制；发现 3-5 种参与 DNA 复制及复制所偶联的染色质装配与表观遗传信息继承的新因子；发现 5-10 种参与基因组稳定性调控的新因子；明确 1-2 个因上述生物学过程缺陷导致疾病发生的新例证。

1.3 生物大分子对脂代谢和膜性细胞器的功能调控

研究内容：研究生物大分子对脂质的合成、储存、运输、分布和清除的调控机制；研究膜性细胞器与脂质的功能互作及膜性细胞器在机体脂质稳态维持中的作用；研究生理病理条件下脂代谢相关膜性细胞器的动态变化和机制；发现脂代谢相关疾病发生发展的分子机制，并发展新的干预策略。

考核指标：发现 2-5 种在脂代谢过程中发挥核心作用、但结构或功能尚不清晰的新型膜性生物大分子复合体；揭示在脂代谢过程中，生物大分子的 2-5 种新的作用机制、组装模式或调控方式；发现 1-3 种在细胞器稳态调控方面具有重要作用的生物大分

子复合体，揭示其功能和分子机制；发现 2-5 种新的防治脂代谢相关疾病的生物大分子靶点。

1.4 信号跨膜传递的分子机制及调控

研究内容：围绕在细胞信号转导过程中发挥关键作用的膜蛋白，研究生理病理条件下膜蛋白生成和修饰异常与疾病发生发展的关系；研究不同类型配体和翻译后修饰对膜蛋白功能的动态作用机制及调节模式；测定膜蛋白与上游信号分子及下游效应蛋白的复合物结构；发展针对所研究膜蛋白的新型功能调控分子和药物候选物。

考核指标：针对 20-30 种信号转导相关的关键膜蛋白机器，解析其三维结构，阐明其信号转导和功能的动态作用机制及调节模式；发展 1-2 种膜蛋白翻译后修饰的新型分析方法，发现 2-3 种疾病治疗新靶点或新机制；发展 1-2 种高通量配体筛选新手段，获得 15-20 种新型功能调控分子和药物候选物。

1.5 生物大分子的氧化还原稳态维持

研究内容：针对内因（如生物节律、衰老、疾病等）和外因（如环境、肠道菌群、病原微生物等）诱导的机体氧化还原水平变化，发展氧化还原活性小分子以及生物大分子氧化还原修饰的高选择性测量体系；研究机体氧化还原稳态维持系统的构成、机理和时空特征；在健康增龄及重大疾病防诊治过程中，建立精准靶向机体氧化还原稳态的测度、分层及干预策略。

考核指标：发展 5-10 种针对氧化还原活性小分子和氧化还原修饰的化学或遗传编码探针；发现 3-5 种调控生物大分子氧化还原稳态与氧化还原信号传导的关键分子及其机制；建立 1 套生物大分子氧化还原稳态维持的评价体系及健康态整体测度和分层标准；提供 1-2 种基于精准氧化还原调控的机能增强策略或衰老、重大疾病干预手段。

1.6 生物大分子相分离/相变及无膜细胞器的形成机制及生物学意义

针对生物大分子相分离/相变相关现象，研究蛋白质、核酸等生物大分子相分离/相变在细胞内的形成机制和生物学意义；研究生物大分子相分离/相变在蛋白质质量控制、信号转导、染色质重塑、亚细胞结构的建立/维持及动态调控、病毒与宿主细胞互作等重要生命过程中的作用和机制；阐释相分离/相变稳态失衡与人类重大疾病发生、发展的关系。

1.7 肿瘤稳态调控相关蛋白质糖基化结构和功能研究

研究内容：针对肿瘤发生发展过程中的微环境稳态失衡，基于高灵敏、高通量、高特异的组学技术，在亚细胞、细胞和组织等层面实现糖蛋白质组/糖组多尺度动态解析；研究肿瘤演进过程中关键糖蛋白质及其修饰结构特征和生物学功能；阐明蛋白

质糖基化调节肿瘤微环境稳态失衡的作用机制;开发肿瘤“精准”诊疗相关新型糖链/糖蛋白标志物和靶向策略。

考核指标: 实现亚细胞、细胞和组织水平多尺度蛋白质糖基化结构解析,获得不少于 3 种亚细胞和不少于 5 种细胞的糖基化修饰动态变化信息;鉴定并阐明与肿瘤演进相关的糖基化蛋白质结构和生物学功能,筛选 5-8 个肿瘤诊疗相关的糖基化标志物和靶点;开发 1-2 种针对肿瘤糖基化异常的干预小分子化合物。

1.8 组织/细胞分辨率转录调控蛋白质机器全景图谱

研究内容: 针对人体、模式生物或经济作物,对组织/细胞分辨率的转录调控蛋白质机器进行全景式精细解析;刻画器官不同生理/病理状态下染色质转录调控蛋白质机器及其结合位点全景图谱;解析蛋白质机器与染色质开放域、染色质空间构象的动态互作关系;开发表观蛋白质组学多维度关联生物信息解析技术,系统构建转录调控蛋白质机器位点分辨率全景式级联调控网络。

考核指标: 开发 5-10 项 DNA-蛋白质跨维度全景解析技术;在全基因组范围,以组织/细胞分辨率,刻画 3-5 种主要器官不同生理/病理条件下转录调控蛋白质机器与染色质开放域、染色质空间构象、DNA 表观修饰的互作网络全景图谱;规模化发掘 10 种以上蛋白质-DNA 转录调控新机制。

1.9 非编码 RNA 的功能调控与非经典翻译

研究非编码 RNA 在重要生理、病理过程中的生物学功能，揭示非编码 RNA 通过与其它生物大分子相互作用而发挥生物学功能的机制；阐明具有翻译潜力的非经典 RNA（如长非编码 RNA、环状 RNA 等）的序列和结构特征及翻译机制，绘制非经典 RNA 翻译产物的精细图谱，并研究关键翻译产物在重要生物学过程中的功能。

1.10 新生抗原产生及其在肿瘤免疫中的机制

研究内容：针对新生抗原的产生过程，基于多组学数据利用“计算+”方法对细胞内新生抗原产生过程进行深度学习，研究决定新生抗原免疫原性的内在规律和分子机制；利用自由能微扰与线性相应等方法辅助免疫分子优化，提高其对新生抗原的亲合力和特异性，以优化的人工免疫分子作为靶向载体，研究多功能免疫分子的设计及抗肿瘤活性机制。

考核指标：阐明新生抗原产生分子机制，形成一套准确的新生抗原生物信息学分析技术，建立基于“计算+”的抗原表位预测和免疫响应评价模型 5-10 种；发展新生抗原疫苗新手段，设计 2-3 种肿瘤个性化疫苗等示范性药物原型；通过 T 细胞受体（TCR）的亲合力成熟机制研究，设计 1-2 种以特异性 TCR 为基础的多功能免疫分子候选药物。

1.11 植物离子信号感受与应答的大分子研究

研究内容：围绕作物盐碱和酸铝等离子胁迫响应机制，鉴定感受胁迫的关键蛋白质，研究其复合物组成及调控模式；鉴定盐碱和酸铝胁迫应答信号转导途径关键调控蛋白质，研究其结构和调控机制；研究参与盐碱和酸铝胁迫响应的蛋白质和核酸修饰、基因表达等表观遗传过程，解析盐碱和酸铝胁迫的记忆机制；发展作物耐盐碱和酸铝的新策略。

考核指标：发现植物感受、应答盐碱和酸铝胁迫的新型蛋白质机器和核酸大分子 20-25 种，解析其分子构成及组装机理，阐明其在信号转导、表观遗传调控与记忆的分子机理；创制以离子响应大分子为基础的耐盐碱/酸铝作物新种质 3-5 个。

1.12 结核杆菌感染和宿主抗结核免疫过程中关键生物大分子的调控机制

研究内容：围绕结核杆菌在感染和致病过程中与宿主免疫的相互作用关系，研究宿主抗结核免疫相关关键生物大分子的调控机制；研究结核杆菌新型毒力因子抑制或激活宿主免疫的调控机制；解析结核杆菌感染和致病过程中与宿主免疫和结核杆菌毒力相关蛋白质的结构；发展具有靶向性的抗结核新型预防和治疗手段。

考核指标：发现 5-10 种与结核杆菌感染致病密切相关的新宿主免疫因子，发现 5-10 种结核杆菌致病力相关蛋白质，阐

明这些生物大分子在调控宿主免疫和结核杆菌感染过程中的功能及分子机制；解析 3-5 种抗结核治疗新靶点蛋白质的结构；发展 2-3 种具有临床应用价值的新型抗结核手段（疫苗或抑制剂等）。

1.13 乙型肝炎病毒生命周期中关键生物大分子的功能调控与干预

研究内容：针对乙肝病毒感染后微染色体形成、维持、转录等阻碍慢性乙型肝炎临床治愈的关键问题，研究乙肝病毒生命周期中关键生物大分子及相关蛋白质机器的分子组成、亚细胞动态及其与宿主之间的调控网络，阐明乙肝病毒感染慢性化、细胞病理损伤的分子基础；构建表征微染色体功能状态的新模型与平台；发展清除或沉默病毒微染色体的新策略，开发表征微染色体活性状态的新型血清标志物。

考核指标：鉴定 3-5 种调控乙肝病毒微染色体结构、功能或稳定性的生物大分子并阐明其调控机制；构建 2-3 种直接或间接表征微染色体功能状态的新模型；鉴定 3-4 个新型抗乙肝病毒靶点分子，研发 2-3 种清除或沉默微染色体的新策略，开发 1-2 种能反映微染色体活性状态的血清标志物。

1.14 新型蛋白质从头设计

针对具有重要新功能的蛋白质设计，开发基于人工智能的蛋白质骨架生成与蛋白质序列设计方法；发展新型生物大分子统计力场，增强对功能重要的无规则结构域的预测能力；高通量设计具有全新结构以及全新功能的蛋白质；通过结构生物学、生物化学与细胞生物学等手段对所设计的蛋白质进行结构与功能验证。

2.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

2.1 宿主-微生物组共代谢系统与药物靶标发现

研究内容：研究实时检测微生物组代谢信号分子在体内传递过程的关键技术，建立体内外共代谢模型与实验技术体系；研究重要代谢信号分子的宿主-微生物组共代谢路径与调控机理，揭示重要代谢信号分子被宿主和微生物感知、利用的靶蛋白和调控通路，研究其与人体健康和疾病的关系；发现新的药物靶标并通过理性设计或筛选，获得候选药物分子并进行评价。

考核指标：构建人体和模式生物的宿主-微生物组共代谢网络全景式谱图，解析3类以上重要代谢信号分子的体内动态传递规律与机理，发现5个以上代谢信号分子的感知靶标及其下游信号传递通路，验证代谢分子在心脑血管、代谢或免疫性等重要疾

病中的因果关联；发现代谢分子相关的药物靶标，获得 3 个以上具有成药前景的全新候选药物分子。

2.2 母婴微生物组互作及生命早期微生物组的结构和功能

研究内容：研究女性人体微生物组在孕产周期、孕期并发症或孕期感染病程中的多样性和动态变化规律，阐明微生物组结构功能紊乱影响孕妇生理状态变化和诱发疾病的机理；特异表征不同妊娠期并发症和感染性疾病的微生物种类，开发高准确度、高特异性的预测模型；研究新生儿肠道微生物组的地域特征、发育规律及与健康与疾病的关系，阐明母婴互作对新生儿肠道微生物组发育和功能的影响。

考核指标：建立育龄女性孕期微生物组样本和数据收集的标准流程，建成中国母婴微生物组数据库与菌种库；揭示我国人群高发、危害性较大的 2-3 种妊娠期并发症和感染性疾病的微生物组变化特征，筛选微生物靶向标记物，建立预测模型；建立我国新生儿健康与疾病的代表性队列，揭示多因素对婴幼儿微生物组结构、功能的影响，阐明母婴互作对新生儿微生物组的塑造作用和功能影响机制。

2.3 消化道微生态与疾病发生发展的关系与机制研究

研究内容：系统研究人体消化道不同部位微生物组结构与功能特征；整合健康与疾病微生物组、免疫基因组、表型组等多

维数据；从消化道微生态角度探究疾病（如肿瘤、肝胆疾病、自身免疫性疾病、精神疾病等）发生发展的机制，解析消化道微生物组核心菌群与宿主互作关系；发现治疗靶标并用于疾病早筛、预后推断的新型生物标志物，建立重塑消化道微生态干预疾病的新技术体系。

考核指标：获得健康与疾病消化道不同部位微生物组的多维基线数据；揭示 2-3 种重要疾病消化道微生态的核心菌群结构特征及其与疾病进展的因果关系；获得 3 种以上与疾病发生发展相关的消化道微生物特异菌群并阐明其机制；发现 1 种以上重要疾病潜在的治疗靶标和诊断及预后新型微生物标志物；建立 1-2 套整合消化道微生态的疾病治疗新技术或新策略。

2.4 微生物组学新技术及相关实验动物体系

发展培养组条件预测的新型计算技术；发展微生物单细胞快速鉴定与功能分析、单细胞分选和测序、高通量分离培养技术；建立复杂微生物组组装、靶向挖掘、跨尺度微生物组数据分析、元基因组功能注释与可视化等的共性创新技术；利用相关实验动物(如非人灵长类动物和大、小鼠等)建立用于微生物组研究的人源化动物肠道微生物组研究模式系统和无菌动物模型，实现特定功能表型的模型动物构建并用于人体健康和重要疾病的研究。

2.5 动物肠道功能微生物组解析与调控

研究内容：针对我国主要家禽家畜，研究并建立用于肠道微生物研究的功能模式系统；鉴别畜禽与发育、抗病等重要性状相关的微生物特异菌群，建立相应的大数据库和规模化微生物库；阐明微生物及其代谢产物调控畜禽健康和抗病的过程与创新分子机制；建立和发展改善禽畜生长发育和抗病的微生物组关键核心技术并进行评价。

考核指标：建立研究肠道微生物组的重要畜禽模型 1-2 个；建立靶向肠道特定功能表型的畜禽模型 2-3 个；建立相应的大数据库和规模化微生物库；解析畜禽抗病相关特异性微生物菌群 2-3 个，阐明肠道微生物组调控实验动物或畜禽健康、抗病的分子机制，获得可调控畜禽健康的微生物类群或其代谢产物 8-10 种并进行功能影响评价。

2.6 呼吸道感染微生物组特征及宿主免疫调控机制研究

研究内容：建立高效的微生物组数据收集及分析方法，揭示呼吸道感染过程中气道微生物组组成、相互作用和功能特征；解析呼吸道病毒与呼吸道和肠道菌群之间以及呼吸道微生物与宿主之间的免疫调控互作关系；多维度阐明呼吸道感染发生和发展机制，发现可用于感染诊断及预后推断的新型分子标识物。

考核指标：发展 1-2 种适用于呼吸道样本多组学检测及数据分析新方法；阐明呼吸道微生态特征及其在下呼吸道感染中的作

用；揭示 1 种以上呼吸道微生物与宿主免疫互作和调控新机制；发现 1 种以上可用于感染诊断及预后推断的新型分子标识物。

2.7 多病原感染作物的微生物组学基础与免疫操纵原理

研究内容：研究根际微生物组动态演替在作物防御土传病原和叶部病原导致多病原感染的过程，建立可培养植物微生物组库；阐明微生物组-作物相互作用过程中信号识别、交流和操纵的化学基础；研究多病原—微生物组—作物的多元互作机制，阐明微生物组变化调控作物多病原感染发生、发展的分子机制；基于微生物组研究发展保护作物健康和有多病原感染进行主动干预的创新策略。

考核指标：建立重要作物微生物菌种资源库，鉴定 3-5 种在作物健康和多病原感染过程中的关键微生物类群及组合；鉴定 8-10 种重要功能代谢化合物，解析其调控微生物组稳态的分子机制；发现 2-3 种多病原—微生物组—作物互作的创新分子机制，发展 1-2 种控制多病原感染和干预微生物组的新策略或新技术。

3. 结构生物学、蛋白质组学等方向的新技术和新方法

3.1 高分辨率冷冻电子显微学前沿技术方法

研究内容：研究突破现有常规冷冻电镜电子光学成像的新原理和新方法；研究提升电子穿透率等特性的新型支撑载网技术；研究冷冻制样过程中细胞和组织样品的保护机理，研究提升冷冻

样品制备成功率和稳定性的新型样品制备技术；研究冷冻电镜与光学成像、质谱等的新型耦联技术；发展具有自主知识产权的冷冻电镜和原位电子断层成像数据高效采集与结构分析的全自动化系统。

考核指标：发展 2 项冷冻电镜成像新原理新方法；开发 2 项具有自主知识产权的冷冻电镜样品支撑载网新技术；发展 1 套冷冻电镜样品制备的高通量流程，实现冷冻样品制备成功率达到 80%以上；开发 1 套完整的冷冻电镜全自动化数据采集与分析、结构解析系统；建立 1 套完整的基于新原理的冷冻电子断层成像数据采集与结构分析软件系统，实现 90%以上的自主开发。

3.2 组织微环境蛋白质组可视化的前沿技术

研究内容：针对组织微环境中蛋白质组的空间分布异质性，开发基于影像大数据和人工智能技术的组织微环境特征区域精准识别算法；开发可实现组织区域高清像素分割与微米级空间样品提取的集成化、高通量处理技术；开发超高灵敏多维度蛋白质组表征技术；开发多模态、全景式高分辨成像技术，对具有空间分布异质性的关键蛋白质进行原位验证，并系统解析其生物学功能。

考核指标：在 100 微米分辨率及以下对 1000 例以上组织样本进行蛋白质组分析，单一区域鉴定蛋白质 2000 种以上；开发

人工智能新算法进行多维度可视化分析，对 10 种以上组织微环境特征实现 90% 以上的识别准确率；开发高分辨率成像新器件和标记方法，精准解析 10 种以上关键蛋白质的组织空间分布和亚细胞定位（分辨率优于 100 纳米）。

3.3 面向细胞间通讯的化学生物学新技术

针对重要生理、病理过程中细胞间的物质交换与分子识别，研制化学特异性的分子探测技术，长时程监测细胞分泌因子；发展靶向细胞间桥的成像识别-富集-鉴定新技术，规模化分析参与细胞间直接通讯的蛋白质；发展新型化学-蛋白质组技术，发现通讯因子、囊泡的受体细胞与介导分子识别的关键蛋白质机器。

3.4 组学规模的蛋白质/多肽从头测序新技术

针对编码信息未知的蛋白质和多肽的鉴定难题，发展基于化学或酶学的新型序列切割技术；发展基于质谱以及非质谱依赖的融合型测序技术；发展新型从头测序算法和质控标准；实现多物种蛋白质组/多肽组的精准从头测序。

3.5 蛋白质新型翻译后修饰发现和功能研究的新技术新方法

研究内容：针对酶催化和非酶催化的蛋白质翻译后修饰，发展化学生物学和计算生物学新技术和新方法，发现新修饰类型；开发特异性化学探针或亲和试剂等，实现对新型修饰的规模化定

性、定量与活细胞研究；解析新型修饰对重要被修饰蛋白质之结构、特性和功能的影响，并阐明其生物学意义。

考核指标：发现 3-5 种新型的蛋白质翻译后修饰；发展 10-20 种针对新型翻译后修饰的化学标记和检测方法；建立 3-5 种具有时空和位点分辨率的新型翻译后修饰组学图谱；阐明 2-3 种新型翻译后修饰调控以及对底物蛋白结构和功能影响的分子机制。

3.6 生物大分子机器三维可视化技术

研究内容：针对观测生物大分子机器及其所在细胞器的空间位置结构、时空动态演变的前沿需求，发展结合新型标记方法的纳米精度三维超分辨光学成像技术；发展针对类器官、胚胎等多细胞生物样本的新型大视野、高时空分辨率显微技术；发展高通量光电融合原位结构解析技术；发展基于软 X-射线自由电子激光的活细胞成像技术。

考核指标：发展 4 种以上生物大分子机器可视化新技术；发展 2 种以上成像标记新技术；解析 3 种以上参与核心生命活动的生物大分子机器结构；多细胞生物光学成像分辨率达到 80 纳米以下；单分子定位精度达到 5 纳米以下；生物大分子原位结构解析分辨率达到 2 纳米以下；软 X-射线自由电子激光成像分辨率达到 20 纳米以下。

3.7 综合性生物大分子结构数据库及整合性结构分析系统的研发

以发展新一代生物大分子三维结构数据库技术为核心，研究下一代结构生物学的实验数据处理、智能化模型搭建、精细结构模型误差评估以及结构修正的算法；研发整合结构和功能信息的综合性生物大分子三维结构数据库；研发基于规模化实验数据的结构预测、动力学模拟以及配体及药物分子预测的整合性结构分析系统。