

附件 1

## “合成生物学”重点专项 2021 年度项目申报指南

(征求意见稿)

合成生物学以工程化设计理念，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针对人工合成生物创建的重大科学问题，围绕物质转化、生态环境保护、医疗水平提高、农业增产等重大需求，突破合成生物学的基本科学问题，构建几个实用性的重大人工生物体系，创新合成生物前沿技术，为促进生物产业创新发展与经济绿色增长等做出重大科技支撑。

2021 年本专项将围绕基因组人工合成与高版本底盘细胞、人工元器件与基因线路、人工细胞合成代谢与复杂生物系统等 3 个任务部署项目。

根据专项实施方案和“十三五”期间有关部署，2021 年优先支持 25 个研究方向，其中包括 4 个部市联动任务、10 个青年科学家项目。同一指南方向下，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，可同时支持 2 项，并建立动态调整机制，根据中期评估结果，再择优继续支持(青年科学家项目除外)。国拨经费总概算 3.5 亿元(其中青年科学

家项目国拨总经费不超过 5000 万元)。

申报单位针对重要支持方向，面向解决重大科学问题和突破关键技术进行一体化设计，组织申报项目。鼓励围绕一个重大科学问题或重要应用目标，从基础研究到应用研究全链条组织项目。鼓励依托国家实验室、国家重点实验室等重要科研基地组织项目。

项目执行期一般为 5 年。为保证研究队伍有效合作、提高效率，项目下设课题数原则上不超过 4 个，每个项目所含单位数原则上不超过 6 个。青年科学家项目根据指南要求组织申报。部市联动任务分两类：一类是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，申报项目中至少有一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《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》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. 人工基因组合成与高版本底盘细胞构建**

### **1.1 真核生物人工染色体的设计建造与功能研究**

**研究内容：**针对酵母和低等多细胞生物线虫，建立和发展人工染色体的设计、构建与优化方法；利用人工染色体研究真核生物染色质结构、功能及遗传稳定的关键元件与相关分子机制；针对重要生物学过程，利用人工染色体技术，鉴定关键基因元件，设计、合成或重构相关模块或网络，实现对所研究的生物学过程的可控动态观测与调控。

**考核指标：**发展 2-3 种真核人工染色体的设计、构建与优化的新方法，形成平台体系。创建新一代的人工酵母染色体 1-2 条，包括人源化染色体；创建线虫人工迷你染色体；利用上述两类人工染色体，揭示与酵母和线虫染色体复制、遗传稳定、重组相关的关键元件与分子机制，并与其他真核生物染色体（包括人类染色体）作比较研究；选取 2~3 种多细胞动物特有的重要生物学过程（如个体从生长到性发育、衰老、神经退行性变、细胞凋亡或营养感知等），构建 5-10 个由关键基因元件组成的线虫人工染色体，研究体内功能，实现性别等相关功能的人工控制。

### **1.2 非天然碱基和非天然细胞设计合成**

**研究内容:** 研究天然核苷酸、脱氧核酸等类似物设计原则与合成原理, 设计合成核酸类似物, 阐明非天然核酸参与生命过程的基本规律。开展人工镜像的 DNA/RNA 体外复制与转录研究。构建含有不同点击化学结构单元的生物体元件(如单糖、DNA/RNA、氨基酸等), 利用体内生物正交反应, 对宿主体内的合成生物体侵入体进行无损的可视化、无损标记, 从而最大限度地保存生物侵入体的侵染能力, 并在疾病动物模型中验证其功能的适用性。

**考核指标:** 获得非天然碱基达到 10 种以上, 其中 3-4 种与重要靶标分子特异性作用的镜像适配体活性分子; 构建 2-5 种含有点击化学生物元件的新型人工生物学体系, 并验证其体内功能。

### 1.3 特殊微生物底盘细胞的设计与构建

**研究内容:** 针对环境保护和生物修复过程中-底物、产物、代谢物和环境因子对细胞产生影响, 造成细胞活性低、生长抑制的问题, 选取有重要应用价值或理论意义的特殊微生物(如假单胞菌、弧菌等)为研究对象, 研究细胞-化合物-环境之间相互作用, 寻找特定功能元件(如功能性 DNA 修饰元件、全局调控元件、伴侣蛋白元器件等); 开发目标底盘微生物的高效遗传操作系统; 整合特定功能元件, 构建具备环境适应性强、

基因编辑高效稳定的特殊微生物底盘细胞。

**考核指标:** 获得 100 个以上稳定通用的特定生物功能元件模块 (如 DNA 功能修饰元件、全局调控元件、伴侣蛋白元器等发挥耐热、耐酸、耐碱、耐压、抗病毒), 并可以用于其他体系移植, 重现功能; 建立 2-3 套适用于特殊底盘细胞的遗传操作系统; 构建 5 种以上的特殊底盘细胞。

#### **1.4 微藻底盘细胞的理性设计与系统改造**

**研究内容:** 研究微藻底盘细胞设计、开发通用技术和工具, 实现微藻基因组的高效无痕编辑、大片段删减和功能模块的稳定表达, 设计和构建无痕工业化生产微藻技术体系; 进行微藻碳代谢和调控网络的定量动态分析, 研究微藻细胞代谢和生理功能模块, 再设计、组装和适配高效的生物合成与调控功能模块; 研究微藻底盘细胞的逆境适应机理, 提升其适应力; 开展合成微藻的工程化示范。

**考核指标:** 针对具备工程化应用潜力的原核和真核微藻, 建立高效遗传操作与基因组编辑技术和平台, 构建 2 种以上基因组简化、具有多重可调控基因回路、可编程控制产物积累的新型微藻底盘细胞; 完成 1-2 种重要微藻碳代谢和调控网络的定量动态分析, 阐明微藻细胞内碳流和能量流的分配模式和调控机制, 实现 1-3 个微藻代谢和生理功能模块的鉴定、重构,

开发 3-5 种重要能源化工产品和高值天然产物的生物合成与调控模块，设计与构建微藻中心代谢与产物合成的新的连接途径，突破天然生物合成的调控和效能限制，实现微藻生物质和目标产品的高效固碳合成；鉴定、设计 8-10 种可移植型微藻抗逆功能元件，获得可在大规模培养条件下应用的微藻底盘细胞和细胞工厂，其中包括 1-3 种无痕工业化微藻细胞工厂，实现合成微藻制造的工程化示范。

## **2. 人工元器件与基因回路**

### **2.1 人工免疫系统的设计合成与技术应用**

**研究内容：**针对复杂疾病治疗和预防中的免疫学问题，发展免疫系统人工精确调控、定制式设计改造的理论与技术体系；通过计算机辅助设计调控元件、信号通路以及基因回路等，开发免疫细胞的功能增强和精确调控技术；发展由细胞因子、配体受体等组成的细胞间通讯系统，构建多细胞相互作用的免疫系统的设计理论与技术；开发免疫相关功能动态变化的单细胞定量分析技术，建立在单细胞水平定量测定免疫相关功能随时间变化的技术平台；发展基因载体介导的被动免疫技术，通过计算机辅助设计的信号通路、基因回路，实现人造免疫系统靶向病灶的高特异性、智能性、适应性。

**考核指标：**掌握人工免疫系统的设计合成原则，建立相应

的创新理论与技术路径；靶向增殖、分化、死亡、记忆性以及安全性等关键环节，设计不少于 5 种基于 T 细胞、巨噬细胞、天然杀伤细胞等底盘细胞的功能优化的基因线路，构建相应的免疫细胞；建立 3-5 种由细胞因子、配体受体等组成的细胞间通讯系统和多细胞互作调控体系；实现 1-2 类基于多细胞相互作用的免疫系统；在单细胞水平建立免疫相关功能动态变化的原位多标检测和高通量定量分析技术和平台；开展针对 2-3 类疾病的动物水平的研究；完成 1-2 种基于人工免疫系统的临床前研究和临床研究申报。

## 2.2 纳米人工杂合生物系统构建及应用

**研究内容：**针对人工杂合生物系统应用的重大需求，开展基于纳米载体的人工杂合生物系统构建及应用研究。建立以纳米金，量子点，石墨烯，黑磷，金属有机框架材料、聚集诱导发光材料、仿生细胞膜、白蛋白等可示踪纳米载体为转运平台的人工杂合生物系统构建的理论体系；以模式菌株、病毒株、细胞株和动物荷瘤模型为对象，结合点击化学、超分子自组装等化学反应，深入研究各纳米载体的结构、形貌及表面特征在人工杂合生物系统构建过程中的作用机理、纳米生物效应、靶向性和安全性，建立不同纳米基因载体应用的标准化模型；利用纳米载体完成复杂逻辑调控回路的高效导入，构建人工杂合

生物系统，包括构建可表达生物活性分子（如胰岛素、嵌合抗原受体、核酸适配体、肿瘤抗原、糖蛋白等）和化学功能元件（如点击化学元件、光热元件、光/声动力元件等）的工程化稳定菌株、病毒株和细胞株，以及用于肿瘤细胞生物靶识别和肿瘤相关基因精准调控的靶向转运体系，在动物模型中实现对癌细胞增殖迁移，肿瘤相关基因表达的精准调控，并研究其在临床应用方面的潜力。

**考核指标：**阐明各纳米载体在纳米人工杂合生物系统构建过程中的分子机理，建立纳米人工杂合生物系统构建原则。获得 30 种以上针对不同基因元件的靶向可示踪纳米基因载体工具箱，评估其特异性、有效性和安全性，并建立不同纳米基因载体应用的标准化模型；针对 5-10 种类型的合成生物学调控模块/基因元件，构建具有临床应用转化潜力的纳米基因载体；构建基于零维/一维纳米金/量子点、二维黑磷/纳米带、聚集诱导发光材料和白蛋白、细胞膜等生物仿生材料的靶向性可示踪纳米载体工具箱各 2-5 种；构建 $\geq 3$ 种的具有高生物相容性（具有良好分散性、生物降解性、及低细胞毒性等）的新型纳米载体。应用优化后的可示踪纳米载体，完成 2-3 种工程化稳定菌株、病毒株和细胞株的构建，完成 1-2 种针对动物荷瘤模型的逻辑调控回路导入，实现动物模型中的肿瘤分类、早期诊断和治疗。



## 2.3 疾病诊断与监护生物传感系统

**研究内容:** 针对心血管、代谢性和恶性肿瘤等重大疾病的早期诊断和病程监护, 开展医学生物传感研究, 揭示疾病标志物分子识别与信号传递机制。采用合成生物学方法, 研究生物分子识别元件的化学计量学及信号模块空间取向与密度的精细调节, 研究识别元件偶联与自组装机理, 解决分子识别与生物传感的特异性、灵敏性等问题。设计疾病标志物多靶标的分子识别、级联信号放大和信号输出的生物传感系统, 组装、优化分子元件, 拓展生物大分子的分子识别和信号传导能力, 构建不同维度的生物纳米模块并实现多种生物标识物识别的功能性载荷, 建立快速、灵敏、多靶标、无损、微创或体内的检测技术或诊疗技术, 开发血糖生物传感-胰岛素补给监控系统、血管斑块探测与清除分子系统、肿瘤组织/细胞探测与清除分子系统等疾病诊断与监护的合成生物传感系统。

**考核指标:** 揭示分子识别与生物传感的特异性、灵敏性的分子机制, 设计合成和制备 10 种以上基于蛋白质或者核酸的生物传感元件, 检测信号级联放大、灵敏度和响应速度明显优于现有方法, 形成 2-3 种便携式生物传感检测仪, 用于糖尿病, 心脏病等重大疾病的诊断、监护或预后, 主要性能指标优于现有方法, 且能用于重症床边监护、社区医院和患者家庭护理。

## 2.4 食品安全检测的合成生物传感系统

**研究内容:** 针对日益增长的食品安全隐患, 开展食品有害分子快速检测的生物传感研究。构建对生物毒素、有害分子、掺假物等食品安全相关分子的目标识别分子文库, 研究特定催化反应和目标识别能力的受体蛋白、核酸酶、适配体、核糖开关的结构与功能, 研究目标分子识别构象变化、反应催化信号级联放大的过程机制, 揭示生物传感信号转换放大的原理; 开展非天然氨基酸和非天然核苷酸定点插入酶或核酸适体的研究, 拓展生物大分子的分子识别和信号传导能力, 人工设计合成非天然受体蛋白、核酸酶和适配体, 设计新型受体蛋白复合酶体系或核酸-蛋白偶联体系, 突破食品毒素、有害分子识别响应、信号级联放大与读出的生物分子功能限制。

**考核指标:** 研制 2-3 种基于人工合成细胞和非细胞生物传感器, 突破有害分子识别响应、信号级联放大的自然生物能力; 开发 1-2 种以便携式生物传感检测仪, 实现 5 种以上食品安全相关目标分子的检测, 检测的灵敏度和选择性超出现有生物传感指标, 并能用于现场测定。

## 2.5 基于合成微生物组的垃圾渗滤液高效修复体系

**研究内容:** 针对垃圾渗透液的极端环境, 设计高效的有机物外排蛋白泵, 构建耐受高浓度污染物的人工细胞体系; 针对

垃圾渗液中高浓度、难降解的持久性有毒污染物，如卤代芳烃、抗生素以及新型的持久性有机污染物等，理性构建具有高效降解性和抗逆性的人工合成微生物组；解析人工合成微生物组关键元件与污染物降解过程的耦合机制；结合先进材料设计，形成可循环使用的“抗逆-降解”复合垃圾渗滤液修复系统。

**考核指标：**针对垃圾渗滤液中的高浓度难降解有机污染物，获得 100 个以上有机物高效外排蛋白，构建 5 个以上基于恶臭假单胞菌、嗜盐单胞菌、需钠弧菌等底盘的耐受人工细胞体系；针对高浓度、难降解的持久性有毒污染物，获得 500 个以上感知、趋化、降解元件，构建 5 个以上具有卤代芳烃（如氯代联苯、溴代萘等）、抗生素以及新型的持久性有机污染物等分解代谢通路的微生物组；利用非靶向等技术分析污染物降解关键中间产物，解析其与人工合成微生物组关键元件的耦合机制；筛选 10 种以上新型材料构建材料-微生物复合体系，实现难降解有毒污染物的富集定向及强化降解。实现 1-2 项垃圾渗滤液修复技术应用性示范。

## **2.6 真实环境中痕量内分泌干扰物的合成生物感知系统开发与结构识别应用**

**研究内容：**阐明底盘生物对典型环境内分泌干扰物的识别、信号传递和响应等基因网络调控机制及关键分子，设计合

成环境内分泌干扰物的感知元件、高效传感通路，构建高灵敏生物传感系统。通过定向进化提高底盘生物对典型内分泌干扰物如致肥胖物响应的耐受性、感知灵敏度与特异性。设计与优化与合成生物传感元器件相适应的实际样品提取、净化、浓缩和转溶等环境样品前处理技术，结合非靶向质谱技术和多靶点筛查技术，开发高通量细胞自动化仪器，研究环境中内分泌干扰物的多靶点生物协同效应，应用于不同实际环境介质如土壤、水体、大气及食品中痕量内分泌干扰物的感知、识别与检测。

**考核指标：**针对环境中存在的新型内分泌干扰物，阐明 8-10 种物质感知元件、响应通路、构建 6-8 种污染物识别、传感的人工感知生物元器件，组装 5-6 种污染物高灵敏感知合成生物系统，构建基于合成生物学和不同信号输出的微污染物效应检测设备 2-3 台，用于实际环境样品中 10 个以上的内分泌干扰物的高灵敏检测与效应分析，鉴定出 10-15 种具有重要影响的内分泌干扰物。

## 2.7 高能糖电池设计合成

**研究内容：**面向环保电池、可再生电能的需求，设计构建以糖类为底物的仿生生物电能转换系统；研究底物完全氧化和化学能快速释放的生物过程机制，以及生物-非生物界面电子传

递机理和调控策略；设计开发高稳定性、高效率和高适配性的生物、化学元件和生物-纳米复合器件，构建人工生物产电途径和生物电能转换系统；开发高能糖电池的构型、组装工艺和控制技术，研制相关反应装置并进行应用示范。

**考核指标：**突破生物能量转化和电子传递瓶颈，构建高能量密度、高输出功率和高稳定性的糖电池装置，底物氧化产电效率超过 90%，最大功率输出密度高于 20 mW/cm<sup>2</sup>，运行时间达 200 小时以上；实现为便携式和可穿戴等低功耗电子器件稳定供电的应用示范，储电量 40,000 mAh 以上，电压大于 1.5 V，功率输出大于 1 W，稳定性 7 天以上。

### **3. 特定功能的合成生物系统**

#### **3.1 组合生物合成构建新骨架人工产物**

**研究内容：**针对重要应用目标，研究生物合成基因簇、模块、途径与化合物骨架的联系，建立基因元件与化合物骨架的映射关系；研究不同骨架的基因元件的重组，包括单基因序列置换，多基因的组合表达，基因簇的组合拼接等，对合成新骨架的效应；通过基因元件的合理组合，借助体外、异源表达等方式，定向合成新骨架人工产物；建立基因元件与化合物骨架的数据库，借助人工智能等信息化手段，实现骨架的合成基因查找及智能设计新骨架合成方案。

**考核指标：**通过组合生物合成，构建 50 种以上基于人工骨架的新产物并检测其功能，阐明新骨架的生物合成机理。建立基因元件与化合物骨架的映射关系，并形成数据库及软件，实现新骨架的智能设计。

### **3.2 特殊酵母底盘细胞的染色体工程**

**研究内容：**针对工业特殊酵母如克鲁维酵母、毕赤酵母、耶氏酵母等，重构酵母染色体；设计合成人工染色体，重构特殊酵母底盘细胞的代谢与调控网络；设计合成通用接口和人工调控元件，实现基因功能模块的即插即用和精密调控；构建可用于重大市场价值的化学品、酶、疫苗等产品制备的高版本底盘细胞并开展规模化工业应用研究。

**考核指标：**建立特殊酵母染色体重构技术 2-3 套；设计合成特殊酵母人工染色体 2-3 条；实现蛋白分泌、氧化还原、能量代谢等途径的重构；在染色体上建立通用型升级接口 5 套，实现各类功能模块的即插即用；获得染色体重构的特殊酵母高版本底盘细胞 3 个以上，实现 5 种以上外源蛋白的高效表达，表达水平达到 12g/L 以上，实现功能糖、糖醇、油脂等 2-3 种产品的万吨级规模化制备能力。

## **4. 部市联动项目**

### **4.1 生物斑图形成原理的合成生物学探索**

**研究内容:** 针对生物体形态发生、器官发育以及再生医学中生物时空结构（生物斑图）形成的关键理论问题，研究生物斑图形成的一般规律，建立细胞自组织的设计原则。针对模式微生物底盘细胞，发掘和研究产生细胞自组织的新型功能元件和调控路径；发展定量刻画不同环境中细胞微观时空行为的新技术和新平台；研究生长、运动、代谢互作等细胞行为与群体宏观时空分布的内在联系，发展生物斑图形成与细胞自组织的创新解析理论；设计合成新型基因模块和线路，构建自发形成生物斑图的合成多细胞系统，研究人工生物斑图的定量调控机制。

**考核指标:** 在模式微生物底盘细胞中，挖掘调控细胞群体分离、聚集和基因差异表达等自组织行为的功能元件 5-10 种和调控路径 3-5 条；开发 2-3 个定量刻画细胞微观行为的新技术和平台；建立 5-10 种细胞自组织和生物斑图形成的自驱动粒子和复杂流体等数理模型和预测理论；设计和构建 3-5 种能够自发形成包含周期性条纹、斑点、螺旋等典型生物斑图的合成多细胞系统；组装至少 3 种调控生物斑图尺寸、波长和周期性等特征的人工基因线路。

#### **4.2 非天然光能自养生命的设计构建与应用#**

**研究内容:** 在能量代谢端，利用天然生物元器件、生物合

成材料、多肽自组装纳米材料或无机材料，在大肠杆菌和酿酒酵母等模式生物中开发光能捕获新技术；在物质代谢端，针对CO<sub>2</sub>搭建人工生物固碳模块；重塑中枢代谢模式，开发适配于固碳模块的高效细胞底盘；研究异源元件、材料对生命系统的兼容与能量传导；实现能量模块与固碳模块的对接适配；开发人工合成光能自养微生物中CO<sub>2</sub>到糖、醇、油脂等的生物合成技术；监测分析合成过程中蛋白质组学的差异性变化。

**考核指标：**发现、表征和优化不少于10种光能捕获的生物元件、生物合成材料、多肽自组装纳米材料或无机材料，构建不少于3种材料与细胞兼容的能量传递界面模式，设计构建5个以上CO<sub>2</sub>固定的关键元件，合成5条以上的化学蛋白质组学检测探针；创建5个以上非天然光能自养微生物，实现CO<sub>2</sub>制备高碳醇、生物多糖、高附加值脂肪酸（DHA、EPA）等产品；合成5条以上化学蛋白质组学检测探针，定量研究人工合成光能自养生命过程中蛋白组学动态变化。

#### **4.3 病原示踪复合标记体系的设计与合成#(青年科学家项目)**

**研究内容：**针对新型冠状病毒等重大传染性病原微生物，利用合成生物学技术设计构建病毒特异性感知和复合标记体系及假病毒体系，可视化展现病毒等与宿主的相互作用，揭示



病毒等侵染过程中的关键分子事件的动态过程及机制。

**考核指标：**合成与优化 3-5 种病毒核酸、蛋白的特异性感知和标记的元件和模块，构建多组分复合标记的通用平台。建立病原的原位、实时、动态、单颗粒、高分辨可视化分析技术，解析 1-2 种新冠病毒等重要病原的细胞侵染机制。

#### **4.4 生物碳链延长与储能细胞的设计与构建#(青年科学家项目)**

**研究内容：**针对甲醇或甲酸等一碳分子，从零构建具有甲基代谢能力的酿酒酵母底盘细胞；改造或重塑中枢代谢通路，实现甲基利用途径的优化适配；完成甲醇或甲酸等到高能量密度化合物自由脂肪酸（C8-C18 等）的生物合成与能量存储。

**考核指标：**发现、表征和优化不少于 6 个甲基代谢的分子元件；设计构建至少 4 种以上异源的甲基代谢途径；创建 3 种以上基于酿酒酵母利用甲醇或者甲酸的高效人工底盘细胞；实现甲醇等制备高能量密度、高碳长生物燃料自由脂肪酸，目标产品产量达到 10g/L 以上。

### **5. 青年科学家项目**

#### **5.1 非天然人工噬菌体的设计合成**

**研究内容：**针对认识耐药细菌在人或其他养殖动物肠道中活动及扩散规律的需求，构建非天然人工噬菌体，实现对肠道

耐药菌及其与耐药相关基因的扩增、扩散、抑制、清除等细胞与分子过程实施高分辨率（原位、实时、定量）检测。在开展系统监测的基础上，结合其他手段，开展规律性研究与分析。

**考核目标：**构建相关的非天然人工噬菌体，针对认识耐药细菌的肠道活动及扩散规律的需求，构建相关模式动物的肠道模型，实现对人工噬菌体与耐药性细菌相互作用的高分辨率实时监测和分析，进而开展研究并认识其规律。

## 5.2 人工噬菌体高效制剂的合成与应用

**研究内容：**构建人工噬菌体高效制剂，实现其在水产、畜牧、养殖、临床等的应用，并针对人工噬菌体应用对环境以及人体健康方面，建立对人工噬菌体制剂的生物安全、噬菌体制剂效价进行评估的标准体系。

**研究目标：**针对研究内容所涉及方面中的 1-2 个适用、实用场景，实现人工噬菌体高效制剂的制备与小规模应用；并建立与此相关的人工噬菌体制剂的生物安全、噬菌体制剂效价评估的标准体系。

## 5.3 耐药细菌诊疗的基因回路设计合成

**研究内容：**针对鲍曼不动杆菌、结核杆菌等胞内病原细菌与多重耐药菌，研究（创建或集成）并发展集成可感知、靶向识别和消杀元件精准释放的人工基因回路的消杀技术（含噬菌

体与抗菌肽)。

**研究目标:** 针对结核菌, 形成 1-2 种可应用于临床前期研究的制剂, 实现模式动物体内耐药结核菌荷菌量下降 10 倍以上。针对鲍曼不动杆菌及其他胞内感染的多重耐药菌, 设计 3-5 种精准消杀基因回路, 部分完成临床前研究。

#### 5.4 耐药真菌诊疗的基因回路设计合成

**研究内容:** 针对耐药真菌 (特别如隐球菌), 研究并构建基于基因线路的消杀技术、检测技术和药物筛选技术。

**研究目标:** 设计 3-5 种可用于真菌耐药性筛查和消杀的基因回路, 构建 2-3 种人工设计药物筛选体系, 获得 2-4 种针对耐药真菌感染的先导化合物和特异抗菌肽。

#### 5.5 二氧化碳利用的人工细胞构建与应用

**研究内容:** 构建人工细胞或者半人工细胞系统, 以二氧化碳为原料开展二氧化碳生物转化。在研究人工细胞或者半人工细胞在二氧化碳固定和同化效率基础上, 完善多种末端化合物合成途径设计, 实现这类化合物的高效合成。

**考核指标:** 构建 1-3 种以二氧化碳为原料的人工细胞或者半人工细胞体系, 以此体系制造高碳醇、氨基酸、有机酸或生物表面活性剂等化学品, 并建立生产示范装置, 其示范生产成本低于现有葡萄糖发酵工艺。

## 5.6 新分子的生化反应设计与合成生物系统创建

**研究内容：**研究氯化铵等无机铵转化合成重要高含氮类化合物生化反应机制，设计全新的生物合成技术实现难转化分子的生物合成系统创制；设计合成新的人工生物酶，创建化工难合成或非天然分子的高效生物合成新路线。

**考核指标：**建立有一定规模的优质生物酶数据库；设计并创建如杂氮环等化工难合成或非天然分子的高效生物合成新路线，完成 2-3 种产品的小试或中试测试。

## 5.7 膀胱癌免疫微环境的 DNA 信息存储

**研究内容：**针对膀胱癌免疫微环境中的复杂未知分子事件，构建监测膀胱癌微环境的工程化免疫细胞；利用基因编写工具将肿瘤微环境外泌体中的生物信息识别、转换、储存于免疫细胞 DNA；对免疫细胞进行信息解读和还原，充分揭示肿瘤免疫微环境的演变进程，全面挖掘与解析促进膀胱癌发生发展的关键靶点和生物学机制。

**考核指标：**改造优化 3-5 个基因编辑工具，实现对 8-10 种不同类型微环境信息的感应与转换，构建外泌体特异性嵌合抗原受体库，设计构建 2-3 个免疫细胞信息编写与存储模块，开发 1-2 套与微环境相适配的信息-四进制碱基的转换编码方法，解码 DNA 储存信息并解析膀胱癌关键信号改变及调控机

制。

### **5.8 重编程肿瘤微环境的新型合成免疫疗法的设计构建**

**研究内容：**开展全合成、安全可控的重编程肿瘤微环境的免疫疗法的理论以及应用基础研究；人工设计抗体药物，构建并验证能靶向辅助性 T 细胞且有效拮抗免疫抑制的双特异性抗体；利用单细胞测序等技术无偏差表征新型合成免疫疗法的作用机理，实现合成-测试-机理-再改造的闭环。

**考核指标：**设计并合成出通用型的双特异性抗体 1-2 种，可靶向辅助性 T 细胞并有效拮抗免疫抑制；建立临床抗肿瘤药物的逆向工程合成平台，筛选出至少 3~5 种在重编程肿瘤微环境下具有新功效的抗肿瘤临床药物；利用单细胞测序等新技术无偏差的阐明 1~2 种新型合成免疫疗法的作用机理。