

“生物大分子与微生物组”重点专项 2024 年度项目申报指南 (征求意见稿)

“生物大分子与微生物组”重点专项的总体目标是：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。

2024 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 17 个项目，拟安排国拨经费概算 4.25 亿元。同时，拟支持 10 个青年科学家项目，拟安排国拨经费概算 5000 万元，每个项目 500 万元。

项目统一按指南二级标题（如 1.1）的指南方向申报。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、技术路线明显不同时，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。

申报单位根据指南支持方向，围绕重大科学问题和关键技术进行设计。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全部内容。项目实施周期一般为 5 年。一般项目下设课题数原则上不超过 4 个，每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。

青年科学家项目支持青年科研人员（男 38 周岁以下，女 40 周岁以下）承担国家科研任务，本指南所有方向均可作为青年科学家项目组织申报，不受研究内容限制。青年科学家项目不再下设课题，项目参与单位总数不超过 3 家。项目设 1 名项目负责人，团队其他参与人员年龄要求同上。

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》《人类遗传资源管理暂行办法》《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。涉及病原微生物的活动要严格遵守《生物安全法》和《病原微生物实验室生物安全管理条例》有关规定。

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 细胞应激的表观遗传调控机制及靶向应用

研究目标：发现表观遗传因子响应细胞内外应激信号的新机制；阐释对人类重大疾病具有驱动作用的表观遗传调控因子的信号响应调控机制，在发育和疾病模型中，评估其生物学功能、病理意义和应用潜能；深刻揭示病理过程中表观遗传因子发挥调控功能的科学规律，发展新型靶向诊疗策略。

研究内容：针对细胞外环境应激信号和细胞内代谢应激信号，研究表观遗传因子的响应机制；在生理和病理模型中，研究相关过程的生物学功能、其缺陷驱动疾病发生的机制、以及成为药物干预靶点的潜力；研发靶向性表观遗传编辑技术或靶向性药物先导化合物。

1.2 脂代谢的关键分子机器调控机制

研究目标：发现并揭示新的生物大分子及复合物在脂代谢过程中的作用机制、组装模式或调控方式；揭示脂代谢紊乱疾病发生发展的分子机制；发现脂代谢紊乱疾病的生物大分子靶标。

研究内容：发现新的调控脂代谢的重要生物大分子，研究脂代谢稳态中生物大分子的功能作用；探索生物大分子对脂质的合成、吸收、运输、转化和储存等过程的调控作用和

机制；研究生理病理过程中脂代谢重塑机制；研究脂代谢紊乱疾病的潜在治疗策略。

1.3 基于时空动态性的能量或物质代谢研究新体系及应用

研究目标：通过发展结构生物学研究技术新体系，阐明在细胞能量或物质代谢中发挥重要作用的蛋白质机器动态三维结构、功能调控机制和动态互作网络；发展以所研究的蛋白质机器为靶点的、具有临床应用价值的药物分子。

研究内容：发展结构生物学技术新手段新体系，研究细胞中能量或物质转运和代谢相关蛋白质机器的定位、组装机制、动态结构、协同作用和功能机制，研究其与重要生理过程或重大疾病发生发展的关系，发展以其为靶点的新型疾病干预手段。

1.4 肿瘤糖蛋白质组多维度解析及其靶向干预新策略

研究目标：突破高灵敏、高时空特异的糖蛋白质组解析新技术；阐释糖蛋白在肿瘤发生发展过程的作用机制；发现肿瘤诊断相关的蛋白质糖基化标志物；建立靶向异常糖基化的肿瘤干预新策略。

研究内容：针对蛋白质糖基化修饰种类繁多、结构复杂、动态多变等特征，发展高灵敏、高时空特异的分析技术，实现肿瘤糖蛋白质组多维度深入解析；研究肿瘤发生发展中蛋白质糖基化修饰的时空分布和变化特征，阐明其调节肿瘤发

生发展的作用机制；筛选诊疗相关新型糖基化标志物，发展靶向异常糖基化的肿瘤干预新策略。

1.5 肿瘤特异性新抗原的全过程机制解析

研究目标：建立肿瘤新抗原从头测序新技术与抗原递呈的表征新方法；发现经典或非经典肿瘤新抗原或个性化新抗原组合；阐明针对肿瘤特异性新抗原的新型免疫调控机制；研制靶向新抗原的人工免疫分子或新型免疫调节剂，揭示其在肿瘤免疫应答及调控中的作用和治疗潜能；建立确证的新生抗原肽库以及相应的 TCR 序列文库；完成不少于 1 个肿瘤个性化疫苗的临床前试验。

研究内容：围绕抗原特异性免疫应答的关键过程，发展多组学分析、多肽从头测序、细胞表面抗原表征以及克隆筛选新技术、新方法，针对中国人群高发的恶性肿瘤，发现经典（如编码区蛋白）和非经典（包括非编码区、肿瘤相关微生物衍生物等）的肿瘤特异性新抗原；研究其在肿瘤内或免疫器官内免疫响应及调控新机制；利用基因编辑、结构重塑、蛋白设计、人工智能等手段，设计人工免疫分子或新型免疫调节剂和其他免疫治疗手段，提高免疫识别和响应新抗原的能力，提升肿瘤免疫治疗；利用真实世界的肿瘤样本，鉴定不同来源的肿瘤新生抗原，建立实体与虚拟文库。

1.6 病毒逃逸宿主天然免疫规律解析

研究目标：针对病毒感染过程的免疫逃逸机制，发现在抗病毒天然免疫应答中发挥重要作用的信号分子和调节分子，阐明抗病毒天然免疫应答和调控及病毒免疫逃逸和致病的机制，揭示具有实证基础的传染病防控新策略。

研究内容：研究宿主细胞识别病毒感染并启动抗病毒天然免疫信号转导的机制，揭示抗病毒天然免疫反应的时空调控、神经和代谢调控机制，探究 DNA 和 RNA 病毒天然免疫逃逸及致病的共性和特性规律，为高致病性病毒性疾病预防策略建立理论基础。

1.7 植物光信号调控的新反应元件及作用机制

研究目标：发现植物光信号转导的新型蛋白质机器，阐明其发挥生理作用的分子机制；优化建立植物光信号转导的分子模块，或鉴定能应用于作物性状改良设计的新分子。

研究内容：围绕植物光信号调控发育和生理的过程，鉴定在光信号转导中发挥重要功能的新型蛋白质机器及其相互作用网络，解析蛋白质机器的结构，优化和设计植物光信号识别和网络。

1.8 抗感染炎症免疫的分子动态修饰与调控机制

研究目标：发现参与病原菌与宿主免疫互作的新型蛋白质翻译后修饰以及介导翻译后修饰的新型蛋白质机器，解析这些蛋白质机器在病原菌与宿主免疫互作致病过程中的功能

及作用机理；开发针对重要病原菌感染性疾病，具有重要应用潜力的小分子化合物。

研究内容：针对重要病原菌与宿主互作致病过程中宿主免疫防御及炎症反应与病原菌免疫逃避的启动、终止以及稳态回归，发现参与抗感染炎症免疫的蛋白质和病原菌毒力因子翻译后修饰调控相关的新型蛋白质机器；研究这些蛋白质翻译后修饰的时空动态变化，以及介导蛋白质翻译后修饰相关的新型蛋白质机器在宿主免疫防御应答、炎症反应和病原菌毒力因子时空调控中的结构、功能与作用机制；阐明蛋白质翻译后修饰与病原菌和宿主免疫互作致病之间的关系；发展基于新型蛋白质机器介导翻译后修饰的靶向干预手段。

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 人体微生物组调控神经系统疾病的作用与机制

研究目标：通过建立新型微生物多组学(如空间代谢组、空间蛋白组、空间转录组等)研究方法，鉴定影响神经系统疾病的关键微生物物种，阐明关键微生物影响宿主神经系统疾病的发生发展机制；针对肠道菌群影响宿主的关键靶点和关键环节，开发具有重要应用价值的微生物/代谢产物干预和治疗神经系统疾病的新策略。

研究内容:利用已初步建立的帕金森氏疾病、抑郁症、或儿童自闭症等神经系统疾病的人群队列研究体系和神经系统疾病相关的微生物菌种资源库、数据库，开发具有自主知识产权的蛋白质组/代谢组数据分析技术；整合多组学方法分析肠道菌群特征性改变与神经系统疾病发生发展的关联，研究关键菌群代谢产物对神经系统疾病的调控机制（如靶向受体、神经环路）；发展通过靶向人体微生物系统（如特定微生物或代谢产物），干预和治疗神经系统疾病。

2.2 膳食结构和营养成分调控人体微生物组的机制

研究目标:通过建立数据分析工具或平台，发现主要膳食成分-肠道菌群共同代谢通路，揭示膳食及肠道菌群共同代谢产物与宿主代谢紊乱及免疫异常表型之间的因果作用机制，提出膳食/微生物/代谢产物干预代谢性疾病、免疫类疾病或心脑血管疾病发生发展的策略。

研究内容:利用真实世界队列研究与临床干预研究体系，明确不同饮食结构及疾病条件（如糖尿病等代谢性疾病、炎症性肠病等免疫类疾病、心脑血管疾病等）下人体肠道微生物组多样性，功能变化规律和稳态失调特征；对比和研究特定膳食与营养成分对肠道菌群的调控作用和机制；揭示特定膳食结构下肠道菌群及功能小分子对糖脂代谢、肠道炎症等重要途径的影响机制；阐明

关键膳食营养成分-肠道菌群-肠上皮细胞-免疫细胞相互作用过程中的信号识别及其多元互作机制；基于动物模型，发展典型代谢性疾病、免疫类疾病、心脑血管疾病的膳食/微生物/代谢产物干预新方法。

2.3 基于菌群菌种移植的肠道微生物组重建机制

研究目标：通过建立菌群移植供体、受体和重构效果的数据库，分离鉴定菌群移植疾病治疗过程中起关键作用的菌群特征或关键菌株；揭示关键菌株或代谢物改善疾病表型的分子机制，为建立疗效确切、疗程明确的菌群移植治疗新技术提供理论基础。

研究内容：针对消化系统疾病（肠炎、肠癌等）、神经精神疾病（抑郁、自闭等）等与微生物组关系密切的疾病，利用我国已有的菌群移植临床研究的前瞻性队列和生物样本库和数据库，建立供体选择、供体-受体配型及移植效果定量评估技术，建立菌群大数据挖掘方法，开发出新型菌群标志物，预测菌群移植前后特征菌株定植能力及治疗效果；通过动物模型，阐明受体本底菌群抵抗性、受体菌群生态位、供体菌群定植因子等在菌群移植重构效果中的作用机制；建立肠道菌株纯培养菌种库，结合实验动物模型和多组学检测技术，鉴定发挥疾病治疗效果的关键菌株，揭示菌群移植关键菌株或分子

重塑宿主肠道微生态和改善疾病表型的分子机制，为开发基于纯培养菌株的标准化治疗提供理论基础。

3. 结构生物学、蛋白质组学等方向的新技术和新方法

3.1 非质谱依赖的体液蛋白质组检测新技术研究

研究目标：探索非质谱依赖的蛋白质组检测技术；发展常规方法难以检测的体液低丰度蛋白质组检测技术，为重大疾病生物标志物的精准检测提供技术支撑。

研究内容：面向重大疾病和生物安全的临床需求，发展核酸编码、纳米孔、蛋白质芯片等非质谱依赖的体液蛋白质组检测新技术，并在单分子尺度上阐明技术原理；实现体液中（如血清、血浆、外周血单个核细胞、尿液、脑脊液等）低丰度蛋白质组的高灵敏、高通量检测；揭示若干重大疾病进展过程中体液蛋白质组的分子组成、变化规律，挖掘用于精准诊断的生物标志物。

3.2 组织微环境蛋白质组可视化的前沿技术

研究目标：突破组织微环境样品提取和超高灵敏度蛋白质组分析技术瓶颈，实现在微米级空间样品中鉴定 2000 种以上蛋白质；研制高分辨率成像新方法或新器件，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。开发病变组织微环境区域识别算法，实现对关键病理区域特征 90% 以上的识别准确率。

研究内容：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高通量处理技术和兼容的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解析；针对正常和病变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。

3.3 高分辨率冷冻电子显微学前沿技术方法

研究目标：提出并突破冷冻电镜成像新原理新方法；建立冷冻电镜样品制备的高通量技术流程和标准，实现冷冻样品制备成功率达到80%以上；开发出完整的冷冻电镜全自动化数据采集与分析、结构解析系统；建立完整的新型冷冻电子断层成像数据采集与结构分析软件系统。

研究内容：探索突破现有常规冷冻电镜电子光学成像技术瓶颈的新原理和新方法；研究冷冻电镜与人工智能、光学成像等的新型耦联技术；研究冷冻制样所使用的新型支撑载网技术和生物样品保护技术；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。

3.4 生物大分子机器三维可视化技术

研究目标：发展成像标记新方法，原位解析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 95 纳米以下，成像速度达到 50Hz；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。

研究内容：发展整合型生物大分子成像技术，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、达到纳米精度的三维超分辨成像技术；发展针对类器官、胚胎等多细胞生物的新型大视野、高时空分辨率显微镜技术；发展高通量光电融合原位结构解析技术。

3.5 面向生命组学大数据的智能知识推理系统

研究目标：应用 EB 级数据量的生物医药领域知识库，研制以蛋白质为中心的可解释的知识图谱融合与推理算法；发展融合生物知识与多组学数据的可解释的深度学习框架和基础大模型；发展可与组学大数据中心衔接的深度知识挖掘算法和工作流；发展支持生理/病理功能分子与靶标发现的知识推理系统，并基于该系统，发现有实验证据的靶标蛋白质，或发现并证明具有重要应用价值的药物小分子或多肽先导化合物。

研究内容：面向以蛋白质组为核心的生命组学大数据，基于海量生物医药文献、临床队列信息等多源异质信息，研究自然语言处理及知识图谱技术，构建统一、开源的生物医药知识库；建立融合知识库与生命组学大数据的可解释深度学习框架和基础大模型，实现表观遗传-转录调控-蛋白质表

达-蛋白质结构及功能-药靶空间的智能知识推理，挖掘人类主要生理进程中的命运决定因子或重大病理进程中的潜在干预靶标。

3.6 针对蛋白质互作的药物设计筛选技术平台与示范应用

研究目标：开发抗原表位识别、蛋白质相互作用分析与设计、蛋白质药物优化设计、蛋白质药物物理性设计新算法；建立广谱适用的亲和性与特异性的蛋白质组学评估方法；通过精准预测算法，研发疾病特异性抗体或多肽药物或小分子药物先导化合物，并在体内、体外完成其功能验证。

研究内容：综合利用结构与分子生物学、分子模拟和深度学习算法、生物医药大数据，针对疾病相关蛋白质互作过程，研究高效、精准的蛋白质药物物理性优化和设计的新技术；建立发展可用于天然抗体、人工抗体、小分子药物设计的生物大分子统计力场，量化和优化其与靶标蛋白相互作用的亲和性与特异性；发展用于评价药物亲和性与特异性的蛋白质组方法，实现脱靶效应的评估；基于蛋白质组学大数据，通过高性能计算及新一代人工智能技术，开发临床蛋白药物、小分子药物的设计、筛选及优化技术，获得针对重大疾病的具有高亲和性和高特异性的蛋白、多肽、小分子药物分子。