

“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项 2018年度申报指南

为提升我国蛋白质研究水平并推动应用转化，按照《国家中长期科技发展规划纲要（2006-2020年）》的部署，根据《国务院关于深化中央财政科技计划（专项、基金等）管理改革的方案》，科技部、教育部、中国科学院等部门组织专家编制了“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项实施方案。专项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，结合国际蛋白质研究的前沿发展趋势，开展战略性、基础性、前瞻性研究，增强我国蛋白质机器研究的核心竞争力，产出一批国际领先、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、医药与生物技术、现代农业、环境生态与能源、国家安全等领域中重大科学问题的解决和关键技术的发展，提供基础理论引导和技术方法支撑，形成我国经济转型过程中的特色突破点和优势方向。

2016年和2017年，“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项围绕以上主要任务，共立项支持68个研究项目（其中青年科学家项目18项）。根据专项实施方案和“十三五”期间有关部署，专

项将继续部署一批项目，拟优先支持 11 个研究方向，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。国拨总经费 3.1 亿元（其中，拟支持青年科学家项目不超过 7 个，国拨总经费不超过 3500 万元）。

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一体化设计。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。鼓励依托国家重点实验室等重要科研基地组织项目。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全部考核指标。

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控制在 4 个以内。青年科学家项目可参考指南支持方向（标*的方向）组织申报，但不受研究内容和考核指标限制。

专项实施过程中，涉及实验动物和动物实验，应遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准和有关规定，使用合格的实验动物，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。涉及人体样本的伦理审查工作，应按照规定执行。涉及需要在三级及以上生物安全防护实验室开展高致病性病原体研究的，须在申报时提供中国合格评定国家认可委员会颁发的生物安全等级三级实验

室（BSL-3 实验室）认可证书及可以从事相关高致病性病原微生物实验活动资格的证明材料。

1. 细胞内部膜系统稳态维持的蛋白质机器*

研究内容：揭示细胞内部膜系统稳态维持的重要新型蛋白质机器的组成、结构、动态变化与在体功能。

考核指标：发现 5-10 种在细胞内部膜系统，包括线粒体、内质网、高尔基体、脂滴、溶酶体等（选择其中 1 种或几种）的形态控制、完整性维持、膜间交流、膜脂成分控制、氧化应激、损伤修复、选择性清除、质量控制、定位及运动调控等稳态维持过程中发挥核心功能的新型蛋白质机器；揭示相关蛋白质机器组成、结构与功能的动态变化规律，阐明其调控、协同作用、组装/分解模式及修饰方式；阐明其在响应细胞内外环境变化、调控细胞物质能量代谢、维持细胞稳态和决定细胞命运中的作用和分子机制，阐明细胞内部膜系统稳态异常在人类重大疾病发生中的关键作用。

2. 蛋白质膜信号转导的分子机制*

研究内容：发现重大生理过程和重大疾病相关细胞信号转导过程中的新型膜蛋白质机器（如 G 蛋白偶联受体（GPCR）等）及其功能性配体，研究其生理病理过程中动态变化的分子机制，并研究其功能调控手段。

考核指标：针对重大生理过程和重大疾病相关细胞信号转导过程，选择 20-30 种关键膜蛋白质机器（如 GPCR 等），解析其三

维结构和构象动态变化机制，阐明细胞生命活动中信号转导的分子机制，揭示其构象变化与疾病的关系，发现 20-30 种新型调控分子；发展能够普遍应用于细胞表面信号转导相关膜蛋白动态变化研究的新方法，并应用于重要生理以及病理过程中膜蛋白机器构象变化的研究。

3. 功能性非编码核糖核酸（RNA）相关新型亚细胞器中的蛋白质机器*

研究内容：发现并鉴定以外泌体、迁移体及沉默小核糖核酸小体（siRNA-body）等为代表的调节功能性非编码 RNA 生成/修饰、分拣/分泌和吸收相关新型亚细胞器及其蛋白质机器；深度解析非编码小 RNA 产生、加工、修饰和功能相关新型亚细胞器及其蛋白质机器分子机制；发展蛋白质-核酸相互作用研究的新技术。

考核指标：发现细胞内功能性非编码小 RNA 生成/修饰相关的新型亚细胞器中的蛋白质机器及其作用机制；发现 5-10 种细胞中功能性非编码小 RNA 转运和选择性分泌的蛋白质机器及其作用机制；发现 5-10 种异源功能性非编码小 RNA 选择性吸收的蛋白质机器及其作用机制；发展新型高效的蛋白-核酸互作分析技术，利用新技术发现 3-5 种蛋白-核酸的新型互作模式，并阐明其功能机制。

4. 蛋白质降解相关过程的蛋白质机器的功能机制*

研究内容：发现蛋白质降解（如泛素-蛋白酶体系统）相关的新型蛋白质机器，阐明其结构、组装、功能及机制，研究蛋白质降解关键蛋白质机器的功能异常与重大或常见疾病发生发展的关系，发展新型调控手段。

考核指标：发现 10-20 种蛋白质降解（如泛素-蛋白酶体系统）相关的新型蛋白质机器，阐明其结构、功能、组装模式及调控机制，阐明关键蛋白质机器在蛋白质质量控制、稳态调控、重大或常见疾病发生发展过程中的作用，发展 3-5 种靶向蛋白质降解相关蛋白质机器的疾病干预技术和手段。

5. 高致病性病毒转录复制过程关键蛋白质机器的功能和干预机制*

研究内容：针对高致病性黄病毒、布尼亚病毒等重要 RNA 病毒，在具备三级及以上生物安全实验室及相关病原体实验活动资质的基础上，开展病毒转录复制过程中关键蛋白质机器的研究，研究其组装模式、结构功能关系和核心组分间的调控机制，同时关注宿主因子参与形成、调控蛋白质机器的分子机制。

考核指标：发现 5-8 种高致病性 RNA 病毒转录复制中由病毒蛋白、宿主因子等形成的新型复杂蛋白质机器，阐明其结构、功能和调控网络，阐明宿主因子与病毒蛋白的互作关系，确认 5-10 个新型干预靶点，发现 50-80 种干预病毒转录复制过程的先导化合物，发展 1-2 种针对高致病性病毒的新型检测手段。

6. 高致病性病原体感染与致病过程中蛋白质机器的功能和干预机制*

研究内容：针对高致病性细菌、真菌或寄生虫，发现与其感染与致病密切相关的新型蛋白质机器，研究其结构、功能和致病的分子机制，研究宿主天然免疫和适应性免疫细胞对病原体相关分子模式的识别响应，研究新型干预手段。

考核指标：针对具有重要临床意义的病原体（如高致病性大肠杆菌、白色念珠球菌、烟曲霉菌、寄生虫等），发现 5-10 种与病原体感染、致病、潜伏、耐药、免疫监视或逃逸等生命过程相关的新型蛋白质机器，阐明其功能机制和调控网络；针对病原体感染，发现 3-5 种参与天然和适应性免疫反应的新型蛋白质机器，阐明天然和适应性免疫调控、炎症小体、抗感染等过程以及调节适应免疫反应的分子机制，确认 3-5 个新型干预靶点；发现 2-3 种控制病原体感染的免疫细胞亚群及 4-5 种调节其分化、功能调节、免疫记忆形成和维持的关键蛋白质机器；发现 20-30 种新型抑制剂或 5-10 种免疫调节手段（如疫苗、免疫调节剂等），发展 1-2 种针对高致病性病原菌或寄生虫的干预、检测手段。

7. 获得性免疫反应过程中蛋白质机器的功能机制*

研究内容：研究参与免疫反应过程中的新型蛋白质机器，研究其发挥功能的分子机制。

考核指标：针对人和模式生物的获得性免疫系统开展研究，发

现 5-10 种参与免疫反应过程中的新型蛋白质机器，阐明其发挥功能的分子机理与结构基础，发展 5-10 种针对免疫过程的新型干预手段。

8. 人和模式生物中蛋白质组对生命活动的调控

研究内容：围绕人和模式生物，发展新型表型蛋白质组方法，研究生理和病理状态下不同组织、器官、细胞的蛋白质表达谱，建立整合型组学生物医学网络，发现精准疾病标志物群。

考核指标：阐明 10-20 种人和模式动物主要器官的蛋白质组及其变化规律，明确 100 种蛋白质机器协同作用和疾病调控网络。开发 10 种活检、无创样本蛋白质组快速检测平台，建立 1 万人活检、无创样本蛋白质组大数据队列，建立 1 套人类样本蛋白表达丰度范围数据库和 20 种重大疾病蛋白表达谱；建立 1 个有机整合各组学数据的生物医学网络，发现 20 个精准疾病标志物群。

9. 研究蛋白质翻译后修饰的化学生物学新方法

研究内容：发展能够普遍应用于蛋白质翻译后修饰（如糖基化、磷酸化修饰等）的生物正交反应等化学生物学新方法，利用新型化学探针对重要蛋白质翻译后修饰的功能机制和调控手段开展研究。

考核指标：发展 5-10 种新型生物相容、正交的蛋白质翻译后修饰（如糖基化、磷酸化修饰等）的特异性标记方法，实现重要生理过程中对蛋白质翻译后修饰相关的重要蛋白质机器的调控与标记；针对重大疾病相关关键蛋白质机器的翻译后修饰，发展 25-35

种新型化学探针,并利用外源性化学探针阐明蛋白质翻译后修饰与重大疾病的关系,实现对疾病发生发展过程的精准功能调控。

10. 蛋白质机器动态、原位结构研究的方法及应用

研究内容:发展在细胞内研究蛋白质机器多重分辨率动态结构的新技术和新方法,探索其在具有重要生理功能的蛋白质机器研究中的应用。

考核指标:发展整合特异性标记、化学交联质谱、小角散射、核磁共振、冷冻电镜、晶体衍射等多种技术的综合性手段,发展相应的计算模拟和交叉验证方法,实现在细胞或单细胞水平对蛋白质机器进行多重分辨率水平的动态结构进行原位分析;利用新技术,针对 1-2 种具有重要生理功能的蛋白质机器(如膜融合过程中的蛋白质机器),解析其动态变化过程和功能机制。

11. 基于蛋白质机器的疾病生物标志物发现及机制研究*

研究内容:利用临床体液或病理组织检测、个体化组学策略等技术,寻找与人类重大疾病相关的新型蛋白质机器,探索其生理及病理作用机制,基于此发展可用于分子分型的精准标志物,开发用于临床应用的重大疾病防控新手段。

考核指标:从遗传性血液病、神经退行性疾病中选择一种或两种,发现 5-10 种与疾病发生发展相关的新型蛋白质机器,阐明其结构、功能、组装与调控机制,发现 200 种左右的新型疾病标志物,发展 20-30 种可用于分子分型的精确标志物,开发 10-20 种具有临

床使用价值的疾病预警和检测手段以及个体化用药手段。