

# “合成生物学”重点专项 2020 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。

2020 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、使能技术体系与生物安全评估等 4 个任务部署项目。

根据专项实施方案和“十二五”期间有关部署，2020 年优先支持 22 个研究方向，其中包括 4 个部市联动任务。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。国拨经费总概算 3.8 亿元（其中，拟支持青年科学家项目不超过 5 个，国拨总经费不超过 2500 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。青年科学家项目可参考重要支持方向（标\*的方向）组织申报，但不受研究内容和考核指标限制。部市联动任务申报分两类：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）；另一类可由专项所有推荐渠道组织推荐，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》《人类遗传资源管理暂行办法》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 合成基因信息存储\*

**研究内容：**针对遗传物质 DNA 具有信息密度大、稳定性高的优点，研究数字化信息与基因序列的编码与读取方法，揭示基因组四进制信息的编解码基本原理；研究 DNA 信息的加密原则，开发 DNA 信息体内存储与编辑技术；发掘多位点、高效率、高精度的编辑工具酶和 DNA 低成本、高精度生物合成的工具酶，降低信息存储成本。

**考核指标：**开发 1~2 套数字化信息基因存储技术的编码方法，完成汉字、图片和短视频等信息的存储与可靠读取；实现在大肠杆菌、酿酒酵母等模式微生物中的信息存储与编辑，获得 4 个以上包含外源存储信息的工程菌株，每个菌株包含的外源 DNA 数量不小于 80 Kbp；获得 1~2 个书写加密信息的工程菌株，完成不同环境下的多代存储鲁棒性验证。

## 1.2 真核生物人工染色体的设计建造与功能研究

**研究内容：**针对酿酒酵母、裂殖酵母和多细胞模式生物秀丽隐杆线虫，建立和发展新型人工染色体的设计、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及相关分子机制；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

优化新方法，形成平台体系。创建新一代的人工酵母染色体；创建秀丽隐杆线虫人工染色体；利用上述两类人工染色体，揭示与酵母和秀丽隐杆线虫染色体复制、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 个由其关键基因元件组成的线虫人工染色体并在体研究其功能。

## **2. 人工元器件与基因回路**

### **2.1 基于合成生物学的多功能模块耦合活疫苗研究**

**研究内容：**针对严重影响公众健康的新发、多发病原体，以功能为导向解析病原体和宿主相互作用的主效功能和基因组模块等元件；基于人工智能等计算机辅助设计，进行模块间的功能优化耦合，实现病原体的人工合成、高效生产，研制性能优化的模块耦合活疫苗；研究病原体活疫苗防逃逸技术、生物安全降级评价细胞和动物模型；创新活疫苗人工合成、生产、评价的理论和体系。

**考核指标：**掌握人工疫苗的模块化设计和生产原则，建立相应的创新理论与技术路径；靶向表达调控、核心代谢、免疫调节、免疫保护、通用性以及安全性等环节，鉴定获得不少于 8 种新型主效功能和基因组模块元件；获得不少于 5 种标准化、有效的免疫回路，构建相应模块耦合活疫苗；建

立 3~5 种基于基因表达分子开关等技术的防逃逸技术和生物安全降级评价创新模型；获得至少 2~3 种模块耦合候选活疫苗，并验证其免疫保护力和安全性。

## **2.2 耐药病原菌诊疗的基因回路设计合成**

**研究内容：**针对分枝杆菌等重要耐药胞内病原细菌及新生隐球菌等治疗药物缺乏的病原真菌的防控，开展病原菌致病和耐药调控网络机制模拟及诊疗手段相关基因回路设计的研究；挖掘和设计特异性拮抗临床靶标病原菌的基因元器件，研究用于耐药病原菌消杀的合成基因回路设计原理；研究开发基于人工设计的智能型基因回路或生物元件的病原菌防控、诊疗新手段、新技术或新产品。

**考核指标：**设计合成 5~10 种应用基因回路或基因元件构建的精准消杀或检测耐药胞内病原细菌或病原真菌的手段，包括 1~2 种应用于临床前期的精准消杀胞内耐药结核菌的基因回路，实现动物体内病原菌检出率呈数量级下降或临床样本的检出速度、灵敏度或准确率的显著改善。构建 2-3 种基于合成生物学的智能药物筛选体系，获得 5~10 种针对胞内病原细菌或真菌的毒力、耐药或持留的 FDA 药物（旧药新用）/先导化合物/抗菌肽。

## **2.3 高效生物产氢体系的设计组装**

**研究内容：**针对生物质产氢得率和速度问题，研究高产氢得率、高反应速度的人工合成微生物组构建方法，理性设

计高产氢人工代谢途径；研究菌-酶复合系、多酶复合系关键元件的匹配机理，研究生物产氢过程定向代谢调控策略，研究与模拟高产氢代谢路径的热力学与动力学可行性；设计与组装新型生物产氢反应系统、耦合系统及非细胞产氢生物系统，突破快速产氢与氢气释放的技术瓶颈，通过规模化示范提出技术标准。

**考核指标：**构建高效生物产氢装置及耦合系统，耦合系统产氢得率高于 8mol/mol 葡萄糖；生物产氢示范系统的日均最大产氢能力不低于 5 m<sup>3</sup>/m<sup>3</sup>/d，产氢性能在常温下可保持 30 天以上，10 吨罐年产氢气不低于 1 万立方米，推动生物产氢取得重大技术创新。

## **2.4 有毒金属感知修复的智能生物体系**

**研究内容：**针对水体和土壤环境中汞、镉等典型有毒金属污染物治理难题，构建具有智能识别和修复脱毒能力的藻类和原生动物；鉴定和设计具有汞、镉特异性识别、超强结合和转化能力的分子元件和代谢回路，优化模块化元件的作用效率和特异性；构建具有汞、镉特异识别、超富集与定向脱毒转化能力的合成生物体系，研究该体系在有毒金属污染物原位治理中的适用性和修复脱毒能力。

**考核指标：**针对汞、镉等有毒金属，设计构建识别、富集和脱毒转化元件 500 个以上；构建高效智能感知和转化的人工修复回路不少于 10 条，增加重金属污染修复效率 40%

以上；构建包括蓝藻、衣藻、四膜虫、肾形虫等在内的智能修复细胞体系不少于 5 个；构建多生物复合的有毒金属修复体系不少于 3 套；形成有毒金属修复脱毒新技术不少于 3 套，其中完成中试不少于 2 项，建立重金属污染修复示范基地。

## **2.5 高通量新型污染物生物筛选系统构建与环境监测应用**

**研究内容：**针对环境中不断涌现的品种众多的新型化学污染物如双酚 A 替代物、四溴双酚 A 及其衍生物、合成酚类抗氧化剂等，设计合成高效灵敏的分子识别元件，组装污染物生物响应元器件与模块，应用 EDA 分析技术，高通量筛查不同环境介质中主要神经毒性贡献污染物组分。基于人胚胎干细胞体外培养体系，应用计算毒理学技术，设计并构建多种分化模型模拟人体神经系统发育过程，明晰生物元器件对新型污染物的信号识别、传递与响应等基因网络调控机制，挖掘污染物神经毒性作用的敏感期与早期效应的生物标志物，研究不同环境介质中新型污染物的健康风险。

**考核指标：**设计合成 2~3 种高效灵敏的新型污染物分子识别元件，组装 1~2 套污染物生物响应元器件与模块，筛选不同环境介质中 30~40 种主要神经毒性贡献污染物组分，构建 3~5 种可用于新型污染物神经毒性评价的人胚胎干细胞体外培养体系与分化模型，挖掘 2~3 种污染物早期效应的生物标志物，并能应用于实际环境样品新型化学污染物的生物监

测与健康风险评估。

## 2.6 植物高光效回路的设计与系统优化

**研究内容：**研究适合高等植物的新型光能吸收系统，拓宽吸收范围和提高光能吸收效率，进一步明晰高等植物环式光合电子传递机理及其分子调控机制，构建新的高效光合膜电子传递线路，优化光合膜能量传递途径；深入研究光保护机制，优化光合膜复合物的维持与修复能力，实现在逆境条件下光合功能高效运行；解析控制 C4 植物叶片花环结构关键特征的遗传调控网络，解析 C4 光合关键蛋白实现在叶肉细胞及维管束鞘细胞中细胞特异性表达的遗传调控机制，阐明 C3 光合向 C4 光合进化的关键代谢步骤及其遗传调控，设计、改造和重组光合碳同化关键酶优化和设计新的光合碳代谢回路，提升光合碳同化效率；优化和设计 C3 植物结构底盘、人工合成高光效启动子元件和最适光合基因亚型模块并在作物中开展重要分子模块特异性重组和适配优化，有效提高光合效率。

**考核指标：**获得 3~5 种光合作用光能吸收及有效利用元器件以及分子模块，并阐释其作用机理；构建优化和适配的人工光合高效利用回路 3~5 个，并在底盘植物中实现组装和系统优化，示范性应用 2~3 种，明显提高植物光能吸收和利用，在现有基础上光能吸收能力提高 10%，创建具有高光效特征的光呼吸支路、光保护模块；获得具有 C4 结构或功能



的代谢调控模型，创建具有高光效特征的光呼吸支路、光保护模块；发展 C4 结构代谢调控模型，提高植物生物量 20~30%。

### **3. 特定功能的合成生物系统**

#### **3.1 高值化合物合成的生物途径设计构建及优化**

**研究内容：**针对来源稀有、合成繁杂的医药中间体、精细化学品和天然产物等高值化学品，研究重要催化酶蛋白及其家族进化规律及催化机制，指导构建非天然催化和调控元件库；研究多物种来源基因和多酶体系的组装与适配机制，建立“计量、顺序、空间”可控的、高效适配的高值化合物智能设计和合成的人工生物体系，调节物质流和能量流分配，结合人工细胞膜、人工细胞器、水凝胶等材料，改造、优化人工生物体系合成高值化合物的能力和效率。

**考核指标：**阐释人工合成体系适配性的分子机制，获得具有高催化效率新蛋白质元件 50 个以上，发展 3 种以上多酶分子纳米尺度自组装新策略，开发出 10 种以上高值化学品的新技术，实现激素、维生素、多杀菌素、非天然氨基酸、功能糖、天然产物、多元醇和高值食品添加剂等高值化学品高效合成，2~3 种实现万吨级的应用示范。

#### **3.2 多源复合途径天然产物合成的人工细胞创建**

**研究内容：**针对单一生物不能合成的天然产物，研究其合成的生物与化学机理；开展功能基因组学研究，深度发掘

隐性代谢基因簇，建立非单一生物来源天然产物的合成代谢数据库；研究非单一生物来源的天然产物代谢接力合成途径，设计、重构多源复合途径天然产物的异源组装模块，研究非天然模块、途径在微生物底盘细胞中的适配机制；创建通用型多源复合途径天然产物合成的底盘细胞，实现未知天然产物的发现及开发应用。

**考核指标：**阐明非单一生物来源复杂天然产物的人工生物合成机理，从分离鉴定的内生、共生和互生微生物新种中挖掘不少于 100 个新化合物，解析 10 种以上重要生理活性天然产物的生物合成途径，创建 2~3 种通用型复杂天然产物合成的底盘细胞，实现其在微生物细胞中的全生物合成，突破单一物种不能合成的瓶颈。

### **3.3 植物天然产物的途径创建**

**研究内容：**研究重要植物天然产物生物合成途径的分子基础，发现未知关键基因与功能模块，解析天然产物生物合成的完整途径；进行合成途径重建，实现植物天然产物的微生物异源生物合成，并开展结构衍生化研究，提升功能活性；进行微生物合成植物天然产物的功效和安全评价。

**考核指标：**挖掘紫杉醇、雷公藤内酯等 10 种以上重要植物天然产物生物合成的完整途径；构建出 3~5 种以上高效生产植物天然产物的微生物细胞工厂，吨级发酵产量达 5g/L 以上。

### **3.4 特殊酵母底盘细胞的染色体工程**

**研究内容：**针对克鲁维酵母、毕赤酵母、汉逊酵母、耶氏酵母等特殊酵母，开展染色体工程研究；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，在染色体水平建立高效基因编辑系统；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基因表达的精密调控；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：**设计合成 3~4 条特殊酵母人工染色体，实现蛋白分泌、氧化还原、能量代谢等途径在人工染色体上的整合、重构和调控；建立 3 套以上单位点或多位点基因编辑系统，单位点编辑效率超过 90%；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；构建基于人工染色体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 种产品的规模化制备。

### **3.5 生物活体功能材料的构建及应用**

**研究内容：**针对可持续性技术的发展需求，利用生命体自我再生、自我修复和自适应等特点，开发具有细胞基因操纵功能的生物构筑材料和智能活体材料；实现功能分子的胞内生产和多级结构的自组装，产生形状和机械性能可调的生物构筑材料；开发和利用人工基因元器件，时空调控特异功

能分子或材料在细胞层面的表达、修饰、分泌以及细胞内 / 外自组装，构建具有环境响应或智能调控功能的生物活体功能材料。

**考核指标：**建立生物构筑材料和智能活体材料的设计原则；创建 3-5 种不同细胞属性的活体材料细胞工厂；创建 3 种以上可以铸造成型，可迅速加工并可 3D 打印的生物构筑材料；发展 5~8 种具有新颖功能（传感、生物粘合、仿生矿化、抗污、仿生光子、疾病诊断和治疗等）的智能活体材料，实现活体材料在生物修复、生物医药和生物能源领域的应用推广。

## **4. 使能技术体系与生物安全评估**

### **4.1 数字细胞建模与人工模拟**

**研究内容：**聚焦重要模式工业微生物，构建系统化基因突变库和蛋白库，开发代谢组、相互作用组等多组学定量分析方法，进行动力学分析测试；研究细胞物质能量代谢与细胞生长繁殖协同的基本规律和调控机制，建立基础元件、代谢与反应途径、生长与繁殖途径、转录与表达调控、分子间相互作用等综合性标准化数据库；开发多算法、多层次、多目标的细胞模拟与设计工具，开发子模型间数据融合技术以及基于多层次实验数据实现全细胞模型的训练与校正技术；开发数字细胞驱动实验设计的技术平台，并提出细胞性能改造提高的假说并加以验证。

**考核指标：**获得 1~2 个模式工业微生物的标准化生物大数据库；开发出基于大数据和动力学的 2~3 套细胞数学模型方法与细胞设计 CAD 工具，建成覆盖模式微生物细胞生命周期的全层次全功能数字细胞模型，形成集成化的人工元件、合成途径、基因回路与人工细胞的数字化模拟与全细胞计算设计的技术体系；在计算模拟基础上发现 3~5 种生物规律，提高模式生物细胞生长速度、葡萄糖利用速度 30% 以上。

## 4.2 新蛋白质元件人工设计合成及应用

**研究内容：**针对自然蛋白质元件无法满足生物反应需求，结合深度学习等智能算法，研究蛋白质底物识别、催化活性、结构稳定性等分子机理，开发生物反应活性中心量化模型设计、立体选择性控制、催化动力学模拟等计算方法，发展蛋白质主链结构从头设计、全局化结构稳定改造技术；基于蛋白质序列立体构像空间规律和蛋白质结构预测，从头设计有机酸、化工醇、手性胺、天然产物等化合物的催化合成与通道运输等蛋白质新元件，创建适用于高立体选择性、高原子经济性、高效率的生物合成途径的新功能元件。

**考核指标：**建成 1~2 套新蛋白质生物元件计算设计算法，从头设计 3 类以上自然界不存在的全新稳定结构蛋白，构建 10 种以上催化非天然反应的活性中心，实现有机酸、化工醇、手性胺、天然产物等 10 种以上化合物生物合成的蛋白质功能元件全新设计。

### **4.3 正交化蛋白质元件的人工设计与构建\***

**研究内容：**针对人工蛋白质元件干扰自然生物过程，开发正交化新功能元件计算设计方法，发展人工设计与自然进化的正交化的新功能元件，开发远距离进化的正交化功能元件；开展新功能元件与人工生物体系的适配机制研究；开发正交化的信号转导途径构建方法和正交化复合物可控组装技术，并进行功能元件的应用测试研究，提高人工生物体系的物质转化与能量转换效率，促进产业化应用。

**考核指标：**建成正交化蛋白质生物元件设计与构建方法 1-2 种；构建 10 条以上正交化的信号传递途径和 10 种以上正交化的人工蛋白质复合物，实现物质转化或能量转换效率较原来提高 50% 以上。

### **4.4 合成生物学生物安全研究**

**研究内容：**分析合成生物学研发及应用过程中对生命体、非生命体和生态环境造成功能损害的潜在因素。评估合成生物学当前研究过程及市场准入的误用和滥用风险。梳理国内外相关法律法规和指导原则，并根据合成生物学研究开发的风险特征，提出制定符合我国国情的合成生物学生物安全的监管与管控机制。参与推进建立人工合成生命研究和产业化过程中的各种国际准则与规范。

**考核指标：**建立一个合成生物学技术和产品的生物安全风险评估框架；评估当前合成生物学科学研究及产业化过程

中的潜在风险，发布两至三期“合成生物学生物安全与安保风险报告”；建立合成生物技术和产品生物安全评估的规范与程序，包括实验室操作和管理规范、以及其工业化过程中的监管，提出一套“合成生物学研究开发安全监管建议”；建立合成生物学生物安全战略的国际合作机制；参与建立世界性“基因合成生物安全性监管”的管理和操作规则。

## **5 部市联动项目**

### **5.1 面向合成生物系统海量工程试错优化的人工智能算**

#### **法研究与应用#**

**研究内容：**针对传统数学模型难以有效设计复杂合成生物系统的问题，建立定量描述合成生物元件及其互作网络的标准，构建基于文献报道、公共数据库、实验结果动态更新的数据信息库；利用强化学习、迁移学习、元学习等人工智能方法，指导转录调控、酶催化、免疫信号传导等对象的计算机辅助设计与自动化实验挖掘和表征，实现小数据、稀疏监督下的“设计-构建-测试-学习”工程试错策略的闭环反馈；开发图卷积网络等深度模型，研究基因型与表现型的定量关系，提高对合成生物系统模拟预测的准确度，建立根据高通量实验结果进行动态优化的人工智能算法体系。

**考核指标：**针对转录调控、酶催化、免疫信号传导等合成生物元件及其互作网络，建立 1 套定量描述的标准及对应的数据信息库；建立 2~3 种人工智能学习模型，用于指导海

量工程试错优化的实验设计与闭环反馈；创建 2~3 种基于自动化测序与多谱学表征的实验技术，高通量获取 5~10 种合成生物元件的基因型-表现型的对应定量关系；开发 2~3 种深度网络模型，实现 3~5 种合成生物系统功能的高效预测与设计。

## **5.2 高效生物医学成像元件库的挖掘与应用研究#**

**研究内容：**挖掘和鉴定生物合成超声和光声造影剂的生物体系，构建生物合成医学造影剂的生物元件库；研究造影剂生物合成的分子机理与调控机制，重构细胞或微生物合成造影剂的生物合成途径；设计、创建及优化合成造影剂的人工细胞或微生物系统，建立规模化、功能化生物合成医学造影剂的关键技术和平台，探索生物合成造影剂在生物学上的应用。

**考核指标：**筛选、鉴定和表征不少于 10 个合成超声或光声造影剂的生物体系，创建 3~5 个造影剂的生物合成途径，明确 5~10 个造影剂生物合成关键基因及其调控机制；完成 5~10 个高效合成造影剂的人工细胞的重构设计；获得不少于 5 个生物合成的造影剂或分子探针，实现生物合成造影剂在动物疾病模型中的应用。

## **5.3 微纳生物机器人的定向合成和诊疗应用#**

**研究内容：**针对肿瘤等重大疾病的智能诊断和精准治疗，开展用于构建微纳机器人的智能识别和开关分子元件的



定向合成技术研究。设计、开发基于工程化病毒、细菌或细胞的新一代微纳机器人组件用于在肿瘤复杂环境中的定量时空调控和精准药物递送；采用多组学分析技术结合 AI 智能分析技术，解析微纳机器人模块的复杂调控网络及分子作用机制；以模式动物和类器官为研究模型，建立微纳生物机器人在恶性肿瘤精准诊疗应用过程中的理论基础和机制研究。

**考核指标：**获得 10~20 种基于糖/肽合成、点击化学反应、聚集诱导发光效应等智能识别和开关分子元件，建立 5~10 种原位定向合成功能元件的活细胞工厂；获得 5 种以上的基于工程化病毒、细菌或细胞的新一代微纳机器人组件；建立 5~10 种微纳生物机器人的时空调控回路和分子作用机制；发明 2~3 种基于微纳生物机器人模块的肿瘤精准诊疗新策略。

#### **5.4 关键分子靶点核素标记探针的设计合成**

**研究内容：**针对恶性消化系统肿瘤中重要的分子靶点，设计并合成符合放射性药物质量要求的核素标记新型抗体探针；开展核素标记抗体探针的理化性质及稳定性等的体外表征，并进行探针在动物模型中的亲和性的定量和定性测试；开展核素标记探针的临床实验，研究探针的靶向治疗疗效及耐药情况，为克服肿瘤异质性及指导精准治疗提供重要技术平台。

**考核指标：**针对胃癌、食管鳞癌、肝癌和胰腺癌等设计

合成 5 种以上核素标记抗体探针，完成理化性质鉴定和安全性评价；建立至少 4 种恶性消化系统肿瘤 PDX 模型，并在每种 PDX 模型中开展相应核素标记抗体探针的临床前研究；完成至少 3 核素标记抗体探针的临床试验。