附件 9

# “前沿生物技术”重点专项 2023 年度项目申报指南

（仅国家科技管理信息系统注册用户登录可见）

为落实“十四五”期间国家科技创新有关部署安排，国家重点研发计划启动实施“前沿生物技术”重点专项。根据本重点专项实施方案的部署，现发布 2023 年度项目申报指南。

本重点专项总体目标是：以全球化视野统筹资源和要素，突破一批颠覆性前沿生物技术，提升我国生命科学与前沿生物技术原始创新能力，构建生物技术体系基本框架，为我国生物产业发展提供引导和支撑，为经济创新发展提供新引擎，引领生物技术产业革命，使之成为健康、制造、农业、环境、安全等领域的高质量发展的有力支撑。争取到 2025 年建立自主知识产权的底层技术，在生命精准解析、生物成像、精准操控、生物制造、生物医疗等领域取得重大技术突破，产出一批有重要影响力的原创成果。

2023 年度指南部署坚持面向科技强国、健康中国重大战略需求，以引领科学前沿和服务国民健康为宗旨，进行前瞻性布局。围绕生命基本物质和生命核心过程的解析、调控与合成技术研究，开展生物技术领域关键装备与工具研发，布局原创的未来生物技术重大创新产品等 3 大任务，按照基础研究类、共性关键技术类、

应用示范类，拟启动 17 项指南任务，拟安排国拨经费 3.32 亿元。

项目统一按指南二级标题（如 1.1）的研究方向申报。除特殊说明外，每个指南方向拟支持 1 项。申报项目的研究内容必须涵盖二级标题下指南所列的全部研究内容和考核指标。基础研究类项目下设课题不超过 4 个，项目参与单位总数不超过 6 家；共性关键技术类和应用示范类项目下设课题数不超过 5 个，项目参与单位总数不超过 10 家。项目设 1 名项目负责人，项目中每个课题设 1 名课题负责人。本指南项目实施周期不超过 5 年。

本专项研究涉及人类遗传资源采集、保藏、利用、对外提供等的项目，应遵照《中华人民共和国生物安全法》《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》等相关规定执行。

本专项涉及人的生命科学和医学研究的项目，应遵守国家卫生健康委、教育部、科技部、国家中医药管理局印发的《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》，申请单位需在申请书中提交该项目不违背科技伦理要求的初步审核意见。在项目正式实施前，应按照规定通过伦理审查并签署知情同意书。

本专项研究涉及实验动物的项目，应通过实验动物福利和伦理审查，遵守国家实验动物管理法律法规、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。

本专项研究涉及人工智能的项目，应遵守中共中央办公厅、国务院办公厅印发的《关于加强科技伦理治理的意见》等国家相

关规定的伦理要求和国家新一代人工智能治理专业委员会发布的《新一代人工智能伦理规范》等伦理规范。

本专项研究涉及科技伦理的项目立项后，项目承担单位和主要参与者应加强科技伦理知识的学习和培训，严格执行国家有关法律法规和科技伦理要求，尊重国际公认的伦理准则。

每个指南任务原则上支持 1 项，特殊情况下，在同一研究方向下，当出现申报项目评审结果前两位评价相近、技术路线明显不同的情况时，可考虑支持 2 个项目。2 个项目将采取赛马制方式分两个阶段支持。第一阶段完成后将对 2 个项目执行情况进行评估，根据评估结果确定后续支持方式。

本专项 2023 年度项目申报指南如下。

**1. 生命过程调控、解析与合成技术研究**

**1.1 基因大片段定点整合技术研发（基础研究类）**

研究内容：发展较大基因片段在细胞基因组中定点整合技术，深度改造引导编辑和其他基因编辑技术，拓宽编辑片段长度范围，释放编辑潜力；针对具有基因大片段整合能力的系统，进行功能改造和优化，结合工具递送方法的优化，实现在动物以及微生物基因组中定点整合较大基因片段；建立具有核心自主知识产权，在动物育种生产、临床疾病治疗等应用方向潜力巨大的基因大片段定点整合技术。

考核指标：开发 3~5 套具有自主知识产权的基因大片段定点整合技术；产生 5 项以上基因大片段定点整合技术在动物、微生

物中的关键应用，在疾病模型中完成临床前功能验证及安全评价；开发 5 个或以上关键性状改良的动物新产品，实现基于基因大片段定点整合技术的动物精准育种示范。

关键词：基因编辑、大片段定点整合、动物精准育种

**1.2 新型生物大分子修饰解析与功能研究（基础研究类）**

研究内容：发展生物大分子动态修饰（如蛋白质泛素化、糖基化修饰及磷酸化等）的规模化富集和高灵敏度检测新技术；针对重大疾病发生发展过程中的相关共价修饰，绘制全景式生物大分子动态修饰图谱，并结合生物信息学分析，筛选鉴定一系列有潜在重要生理功能的修饰底物分子；运用经典生化、细胞生物学和结构生物学等手段揭示相关动态修饰对生物大分子功能的影响，阐明共价修饰在疾病发生发展过程中的生理意义；进一步通过遗传学筛选、蛋白互作及体内模型等研究手段鉴定直接参与生物大分子动态修饰调控的相关修饰酶或去修饰酶，研究生物大分子修饰在重要生理或病理过程中的调控机制及规律。

考核指标：开发针对重要生物大分子修饰（如蛋白质泛素化，糖基化修饰及磷酸化等）的特异性富集、检测手段，实现对 3~5 种人类重大疾病发生发展过程中生物大分子动态修饰的定量规模化监控；发现 10~20 种与重大疾病密切相关的全新修饰底物分子，阐明 3~5 种生物大分子修饰参与调控生物学功能的新机制；鉴定 3~5 种直接参与生物大分子动态修饰的修饰酶或去修饰酶，并解析其中 3~5 种关键蛋白质复合物的结构，揭示催化生物大分子修饰发生的

结构生物学基础，为相关疾病的干预与治疗提供重要的分子靶标。

关键词：大分子修饰、定量规模化监控、修饰酶、去修饰酶、蛋白质复合物结构

**1.3 多维度核酸组学解析技术研发（基础研究类）**

研究内容：研发新一代基因组及转录组单细胞测序技术，实现单细胞水平的精准高覆盖率测定；开发基因组及转录组修饰的新一代测序技术，实现定量、单细胞、单碱基分辨率的精准测定；开发新一代基于基因编辑、基因定位的靶向测序技术，实现对DNA/RNA 空间分布、DNA/RNA/蛋白互作图谱的高清解析；构建基因组—表观组—蛋白组动态调控网络及综合信息数据模型，解析 DNA/RNA 的表观遗传调控机制，阐明细胞/组织与时空特异性、与表型信息的关联机制；针对重要生命过程整合配套的多维度组学数据，加深基因表达调控的理解和表征。

考核指标：建立 5 项以上基因组及表观基因组组学新技术；建立 5 项以上转录组及表观转录组组学新技术；形成通用的基因组、转录组、表观基因组及表观转录组组学检测技术实验流程；形成核酸组学数据的标准化分析方法与质量控制软件；获得 5 套以上生物体发育和调控过程中的全景式核酸组学图谱；构建 10 种以上生理病理（重要生理过程、重大疾病）条件下的位点高分辨率的核酸组学、基因组修饰、DNA/RNA/蛋白互作综合信息数据模型；注释 10 种以上 DNA 和 RNA 修饰过程的写入因子（writers）、识别因子（readers）和擦除因子（erasers）；筛选至少

1 万种表观遗传生物标记物。

关键词：多维度核酸组学、单细胞组学、核酸组学图谱、表观遗传标记物

**1.4 工业微生物的新型基因编辑技术（基础研究类）**

研究内容：针对工业微生物细胞壁膜结构复杂、代谢网络刚性强、遗传修饰系统多样、修复系统完善等特点，发展新型基因编辑技术；利用单分子成像等技术，开展细胞壁膜结构短时调控、DNA 重组和修复途径瞬时扰动等研究，揭示细胞壁膜与 DNA 转化关联机制，建立普适性外源遗传信息投递技术，实现基因编辑工具和模板的高效转入和递送；开发具有我国自主知识产权的新型基因编辑系统，解析其工作机制，建立微生物细胞多位点基因编辑技术，大幅度提高编辑精准度和效率，降低脱靶效应，实现染色体任意位点的精准、无障碍编辑；开展基因编辑系统标准化、简并化研究，建立全流程、自动化、高通量化基因编辑技术体系，支撑实现工业微生物细胞的基因组水平的原位进化和代谢网络的高效重编程。

考核指标：在单分子水平上揭示 3~5 种限制工业微生物进行高效 DNA 遗传转化因素的分子机制，解析 DNA 转化、重组和修复等核心生物大分子的动态机制；开发 3~5 种壁膜结构短时调控、DNA 重组和修复途径瞬时扰动技术，实现外源 DNA 转化效率提高 10~100 倍，重组效率提高 5~10 倍；开发出具有我国自主知识产权的适用于工业微生物、快速、多位点同时编辑的新型基因编辑底层技术，在 1~2 种我国核心工业菌株中实现高效编辑，基因

编辑综合效率提升 5~10 倍，可同时对不少于 10 个位点进行编辑；建立全流程自动化的基因编辑技术，实现基因组编辑 15000 个位点/月，工业微生物创制效率超过 3000 个/月，实现 1 个月内工业微生物细胞的生长代时、底物谱、工业属性、代谢响应、物质代谢和能量转化转换速率等性状的重塑和重整。规模化应用新型基因组编辑技术，构建改造菌株 5000 株以上。

一年考核指标：初步建立 1~2 种限制工业微生物进行高效 DNA 遗传转化因素的单分子研究体系，为在单分子水平上解析 DNA 转化、重组和修复等核心生物大分子的动态机制奠定基础；初步开发 1~2 种壁膜结构短时调控、DNA 重组和修复途径瞬时扰动技术，将外源 DNA 转化效率提高 2~5 倍；开发出具有我国自主知识产权的适用于工业微生物快速，多位点同时编辑的新型基因编辑底层技术，基因编辑综合效率提升 2~5 倍，可同时对不少于 10 位点进行编辑。

有关说明：本任务拟采用“赛马制”资助方式和“里程碑管理”机制遴选优势单位，启动立项 2~3 个项目，根据 1 年“里程碑”考核结果对项目实行淘汰，最终只支持 1 个项目。

关键词：工业微生物、基因编辑、菌株改造

**1.5 人体表型解析技术体系及标准体系研发（基础研究类）**

研究内容：开发以解析核酸、蛋白质、代谢物等关键分子动态变化、修饰及其相互关系为核心的分子表型组数据的定量表征方法、测量准确性以及可溯源性的质量评价体系；建立以细胞和

体液为基础的面向人类分子表型组深度解析的国家标准物质和标准数据，依此建立分子表型组数据跨平台、跨实验室、跨批次、跨组学可比性的质量评价体系；建立涵盖核酸、蛋白质、代谢物等人体表型组精细解析的多维数据融合分析的基准方法及其性能评价的标准体系；将技术标准体系推广至分子表型组测量系统以及分子诊断产品研发的质量控制中，推动形成国际标准和国家标准，促进高质量发展。

考核指标：开发 5 种以上面向核酸、蛋白质、代谢物定性和定量测量的基准评价方法，形成软件系统 1 套，软件著作权不少于 5 项；申报细胞和体液来源的分子表型组国家标准物质和标准数据不少于 5 项，分子表型量值的批次内不确定度≤10%，批次间或平台间不确定度≤20%，标准物质的国内外用户数不少于 100 家（次）；围绕人类分子表型数据的定量表征方法、测量准确性、可溯源性以及融合分析的质量评价，建立国际标准或国家标准不少于 3 项；将标准体系示范推广至不少于 5 家应用单位，完成 5000 例以上临床样本检测的质量控制；申请或获得核心专利不少于 5 项。

关键词：表型组学、多维数据融合、定量分子表型数据、ISO 国际标准

**2.前沿生物技术关键装备与核心工具研发**

**2.1 大体积样本与深层组织超高分辨率构象检测与全景成像装置研制（共性关键技术类）**

研究内容：针对生物医学前沿科学问题，结合声学、光学、

光致超声学等多种方法在大尺寸、高穿透深度、高对比度、高精度、低损伤阈值的方面的优势，面向重大疾病的药物研发、精准诊疗临床研究，发展高稳定性、高可靠性的集宏观、介观、微观尺度于一体的跨尺度超分辨生物构象检测仪器，突破现有生物构象检测仪器在大体积样本和深层组织中难以进行高分辨率成像解析的瓶颈问题，实现器官（宏观）、组织（介观）、细胞（微观）及其细胞器（超分辨）和生物大分子分布、组装和构象的高精度获取、重建与可视化；开展在体和器官发育活体成像研究；为神经生物学、发育生物学、细胞生物学、遗传生物学、移植生物学等研究及临床应用提供在体影像工具。

考核指标：构建高稳定性、高可靠性的集宏观、介观、微观尺度于一体的跨尺度超分辨生物构象检测仪器；建立大体积样本和深层组织的原位成像检测方法，具有毫米/微米量级的体素分辨和空间定位能力和毫米量级的穿透深度，实现多尺度测量范围（单个细胞、组织微环境、结构功能区等）；建立组织、细胞、细胞器及原位生物大分子分布、组装和构象的高精度的测量方法，具有纳米量级的空间解析分辨率和较低的损伤阈值。微观成像分辨率优于 80nm、活细胞成像速度大于 200Hz，成像时长高于 1 小时、同时成像细胞器的种类 4~10 种；介观在体成像深度 0~2mm、成像视野 0.1~1mm、空间分辨率 0.5~5μm、成像速度 1~100Hz；宏观成像分辨率 50~200μm，深度 5~10mm，视野 50mm×50mm，实现跨尺度高时空分辨率成像；海量空间信息的高效并行处理与整

合；为大体积样本和深层组织的超分辨跨尺度生物构象检测提供创新性研究手段。

关键词：超分辨全景成像、大体积样本、深层组、纳米级空间分辨率

**2.2 单细胞分辨率多组学生物大分子解析技术与仪器研发（基础研究类）**

研究内容：围绕高精度、实时检测数据在重要生命过程研究、药物研发、临床科研和临床诊断应用方面的重大需求，采用智能生物芯片的模型方法、核心器件开发单细胞精度的 DNA、RNA、蛋白等生物大分子高通量检测技术和细胞捕获系统，并配套自动化仪器设备及分析软件，实现多维度、高分辨率的生命科学基础研究和临床医学数据的获取与应用。

考核指标：开发基于微流控技术的高通量单细胞多组学捕获系统，单台仪器可在 10 分钟内完成大于 30 万个单细胞的微孔或液滴反应体系包裹，双包率小于 8%。开发出 3~4 种基于微流控芯片的单细胞生物大分子检测技术，包括但不限于 DNA、RNA、表观、蛋白等组学信息。研发一套高速细胞分选和标记系统，单次运行系统分选细胞数大于 100 万个，每分钟分选细胞大于 7 万个，单个细胞分选正确率大于 90%。

有关说明：本任务鼓励企业牵头申报。

关键词：单细胞多组学、微流控技术、百万级单细胞组学、仪器原型机

**2.3 医学影像融合指导的疾病早期诊断和精准诊疗（共性关键技术类）**

研究内容：针对临床研究中，对疾病的细胞和分子原因认识不全面，无法观察疾病发生早期状态以及很难检测疾病发展或治疗过程中罕见事件的难点，通过发展和融合不同生物医学成像模态，取长补短，实现观察和测量的分辨率、灵敏度和准确性的最佳整合；通过融合光学、病理、声学、核磁等成像模态，开发整合不同模态融合的成像技术体系，实现对健康人群、疾病人群多模态关联性信息的同步获取；研发靶向放射性药物在肿瘤和体内分布的磁共振、核素定量成像技术；全景式揭示基因表达、生物大分子构象、细胞信号传导、组织代谢及功能网络的时空动态和内在联系，阐明如复杂的肿瘤、心脑血管疾病的发生和发展规律，帮助实现疾病的早期诊断和精准诊疗。

考核指标：开发一套以上整合不同模态融合的成像技术体系，获取微观/宏观结构、化学组成、代谢、结构和功能等相互关联的图像数据，实现空间尺度从纳米级到分米级，并建立多模态、跨尺度医学影像融合平台软件 1 套；结合分子成像、细胞精准操控、器官芯片等技术，实现对同一个研究对象四个以上模态的融合，建立不少于 600 人的多模态临床影像组学数据库 1 个；发展自动化、高通量成像，实现宏观医学影像结合自动化高通量超分辨新型分子病理诊断，建立智能诊断系统 1 套；针对人体重要器官，在心脑血管病和肿瘤等重大疾病中实现多模态图像的整合与

可视化，实现疾病的早期诊断和探索药物的精准诊疗模式，针对至少 3 种重大疾病建立智能诊断工具；针对至少 2 种靶向放射性药物，研发专用磁共振定量成像系统样机，实现磁共振、核素活体定量成像；申请/获得至少 6 项发明专利。

关键词：影像融合、影像组学数据库、精准诊疗、多模态

**2.4 生命科学仪器中的关键配套试剂耗材研发（应用示范类）**

研究内容：面向生命科学学科发展的关键新问题，通过化学、生物学、材料学等手段，全面提升测序仪、质谱仪、流式细胞仪、细胞显微成像等生命科学仪器配套试剂耗材的关键指标，推动生命科学基础研究与精准医疗新方法的发展；提高测序聚合酶工作效率，改进测序芯片制备工艺，实现更快速、更高密度的测序信号读出；研发新型具强发光水溶性荧光染料，关键指标获得大幅改进，适应超分辨，长时程，多模态 4D 成像组学时代的观测需求；研发小分子代谢物质定量检测试剂，实现超灵敏、宽覆盖的靶向代谢物定量分析；研发核酸质谱分析相关试剂耗材；研发临床蛋白多肽生物标志物检测试剂；研发流式质谱元素标记抗体；实现质谱技术自主可控，为基因组—代谢表型关联、单细胞及多组学时空研究，提供重要的工具能力建设，填补技术空白。

考核指标：实现测序聚合酶聚合速率达到 30 秒内完成大于 99%的底物聚合，单端 400 碱基测序时长小于 20 小时，通量大于 80M reads；实现测序芯片信号点密度大于 600 万点每平方毫米；

研发波长在 600nm 以上的长荧光寿命的荧光素类衍生染料，与通用活细胞成像方法和抗体偶联方法兼容，荧光衰减时间大于 1000 纳秒，摩尔消光系数与荧光产率乘积大于 30000Lmol^-1cm^-1；提高检测灵敏度，荧光检测下限小于 40 个分子；实现高通量质谱一次性定量代谢物质种类大于 300 个；实现核酸质谱配套试剂耗材国产化，可实现 40 重以上的检测。实现流式质谱配套试剂耗材国产化，制备流式质谱元素标签 30 种以上，流式质谱元素标记抗体 30 种以上，在 2 家以上项目外单位试用。完成包括血管紧张素在内的质谱检测指标不少于 50 种，单个样本处理时间不超过 5 分钟（可配合样本前处理仪器），检测灵敏度达 pg 量级。形成核心自主知识产权，申请 10~20 项实用新型专利。

一年考核指标：完成长荧光寿命有机荧光染料母体的合成，首次实现传统有机荧光染料寿命从纳秒到微秒的递增。完成流式质谱元素标签 30 种以上；完成核酸质谱配套试剂开发；完成质谱样本全自动前处理方法开发，单个样本处理突破 5 分钟，质谱检测指标不少于 10 种；申请实用新型专利 2~5 项。

有关说明：本任务鼓励企业牵头申报，拟采用“赛马制”资助方式和“里程碑管理”机制遴选优势单位，启动立项 2~3 个项目，根据 1 年“里程碑”考核结果对项目实行淘汰，最终只支持 1 个项目。

关键词：测序聚合酶、高密度芯片、长荧光寿命染料

### 3. 创新性重大生物技术创新产品研发

#### 3.1 mRNA 药物开发及技术平台建设（应用示范类）

研究内容: 开发肝癌、胃癌、鼻咽癌等的 mRNA 治疗性疫苗，以及治疗肥胖、衰老、苯丙酮尿症等的蛋白替代类 mRNA 药物；以显著改善 mRNA 药物体内递送和表达效率为目的，开展人工智能指导的 mRNA 序列核心元件的原创设计和结构改造、开展满足 mRNA 药物体内安全高效递送的新功能脂质、类脂质或聚合物辅料设计、构建适用于局部给药或系统性给药的靶向递送载体系统、解决 mRNA 原液及成品的规模化生产关键工艺技术，以及 mRNA 药物载体系统跨生物膜递送转运机理、药物代谢动力学—药物效应动力学相关性、mRNA 药物及相关组分的体内安全性评价的基础研究等，以期突破 mRNA 药物成药的瓶颈关键技术。

考核指标: 获得 1~3 种具有自主知识产权的 mRNA 序列核心算法技术; 获得 5~8 种具有自主知识产权且可满足 mRNA 药物体内安全高效递送的新功能脂质、类脂质或聚合物辅料；获得 3~5 种具有自主知识产权，并适用于局部给药或系统性给药的 mRNA 药物靶向递送系统; 该系统递送的 mRNA 在细胞中的蛋白表达量应比现已上市 LNP 载体递送系统的蛋白表达率提高至少 2 倍以上；推进 3~5 个 mRNA 候选药物产品进入临床研究阶段和 1~2 个 mRNA 药物产品获批上市。

一年考核指标: 获得 1~2 种具有自主知识产权的 mRNA 序列核心算法技术；获得 1~2 种具有自主知识产权，并适用于局部给

药或系统性给药的mRNA药物靶向递送系统，且获得中国发明专利以及美国或欧洲专利的授权。

有关说明：本任务鼓励企业牵头申报，拟采用“赛马制”资助方式和“里程碑管理”机制遴选优势单位，启动立项2~3个项目，根据1年“里程碑”考核结果对项目实行淘汰，最终只支持1个项目。

关键词：mRNA药物、疫苗、序列核心算法、mRNA靶向递送技术

**3.2 病毒载体的基因治疗关键技术及产品研发（应用示范类）**

研究内容：针对血友病、眼科遗传病、脊髓性肌萎缩症（SMA）等难治的遗传病以及恶性肿瘤，研发安全、高效、靶向性好的病毒导入系统和基因表达载体，重点开展新型的重组腺相关病毒表达载体（AAV）、溶瘤病毒研发及临床转化研究；建立新型病毒基因治疗药物的设计、规模生产及评价的技术体系，重点突破AAV病毒基因治疗载体的规模化生产和质量控制关键技术，大幅度降低AAV基因治疗产品的制备和质量控制成本，推动相关产品的临床转化研究；重点突破溶瘤病毒的系统给药关键技术，研发安全性更高的、疗效更好的溶瘤病毒基因治疗产品；重点开展病毒基因治疗产品的临床试验研究，尤其加强临床给药关键技术、有效性和安全性评价技术研发，推动基因治疗产品的临床转化及上市。

考核指标：获得5~10种安全、高效的新型病毒基因递送工具，突破10~20项病毒基因治疗产品规模和质量控制体系关键核

心技术，开展 20~30 项病毒基因治疗药物研发，其中 5~10 项进入临床研究，1~2 个病毒基因治疗产品获得新药证书。

有关说明：本任务鼓励企业牵头申报。

关键词：基因治疗、病毒载体、AAV、溶瘤病毒

**3.3 基因编辑技术治疗罕见病（基础研究类）**

研究内容：研发新型、高精度的基因编辑技术或者通过使用机器学习、蛋白进化等手段优化基因编辑技术，并在模式动物等个体层次深入开展安全性和有效性评价；研发携带人突变基因的新型小鼠、大鼠、猪、非人灵长类等人源化罕见病的动物模型；针对地中海贫血、苯丙酮尿症、肝豆状核变性等有突变热点的罕见病，利用 AAV 病毒、脂质体等载体，实现组织器官的精确递送，开发基于基因编辑技术的基因治疗药物，或发展细胞移植技术介导的治疗方法，通过多种基因编辑技术，开发基因编辑细胞治疗药物。

考核指标：研发 5 种以上新型高精度、高效率 DNA 或 RNA 编辑工具；深入研究各种载体在多种场景下的安全性和有效性，构建 3~5 种具有临床应用转化潜力的转导技术；深入研究细胞移植结合基因编辑技术治疗方法，研发 10 种以上人类罕见病的动物模型，并进行安全性和有效性评估；开展 3~5 种具有临床转化潜力的基因编辑治疗技术或药物，其中 2~3 种基因编辑药物进入临床研究。

关键词：基因编辑、体内递送、罕见病、细胞治疗药物

### 3.4 木质素定向生物解聚转化技术（共性关键技术类）

研究内容：分析天然生境木质素降解酶多样性，解析木质素生物降解的途径，揭示木质素键型选择、官能团修饰、糖链间相互作用等对抵抗降解的过程机制，创制人工生物转化体系，建立木质素有序解聚新策略；通过合成生物学手段建立木质素定向解聚的分子基础，筛选木质素定向解聚的高活性与专一性的限速酶元件（过氧化酶、裂解性多糖单加氧酶、β-醚酶、漆酶等），解析关键酶的三维结构，重构木质素定向解聚的代谢通路；借助计算机辅助设计与人工智能技术、定向进化技术、高效异源表达等改造与表达关键酶，精细调配关键酶元件及多酶级联系统、代谢途径与底盘细胞之间的系统适配性。利用代谢途径模拟分析设计，优化调控网络及代谢流分布，以此进行系统重构以及工程化设计，建立木质素定向解聚获取芳香族小分子（香草醛、儿茶酚等）新技术途径，打造木质素有序解聚的技术平台，进而形成木质素炼制产业化示范。

考核指标：解析木质素有序解聚的分子机制；理性改造天然酶、设计人工酶，构建 1 万种以上碳氧、碳碳键等定向断裂方法路线的优质生物酶数据库；开发生物合成新途径的标准化设计与模块化快速组装策略，创建 2~3 条木质素定向解聚的人工生物转化途径；形成以香草醛、儿茶酚等芳香族小分子为代表性产品的定向解聚技术 5 种以上；实现木质素高值化综合价值提升 3~5 倍；建立吨级木质素炼制示范生产线 1 条。

一年考核目标：阐明木质素定向解聚的关键分子转化机制，明确关键限速酶，建立包含2000种以上功能明确的生物酶数据库；建立并打通木质素定向解聚的生物制造技术1种

有关说明：本任务拟采用“赛马制”资助方式和“里程碑管理”机制遴选优势单位，启动立项2~3个项目，根据1年“里程碑”考核结果对项目实行淘汰，最终只支持1个项目。

关键词：木质素、定向生物解聚、人工生物酶数据库、炼制产业化

**3.5 基因修饰的免疫细胞治疗关键技术及产品研发（应用示范类）**

研究内容：针对严重危害我国人民健康的结直肠癌、胃癌、肝癌、肺癌等实体肿瘤，研发新型的基因修饰方式和肿瘤治疗靶点，突破CAR-T/TCR-T、CAR-NK等基因修饰的免疫细胞治疗产品临床转化应用的技术瓶颈，进一步提高在实体肿瘤治疗中的疗效；研发新的基因修饰方式和细胞制备工艺，延长基因修饰的免疫细胞在血液肿瘤治疗中的持续疗效并提高临床的安全性。利用CRISPR/Cas9 等新的基因编辑策略，提高基因修饰效率，研发通用型的免疫细胞治疗产品；开展个体化和通用型的基因修饰免疫细胞的自动化制备新技术、规模化制备新工艺研发，通过提高生产过程的自动化程度，进一步降低细胞治疗产品的生产成本，推动实体瘤免疫细胞治疗产品的临床转化及上市。

考核指标：进一步提高CAR-T/TCR-T、CAR-NK等基因修

饰的免疫细胞治疗产品在血液肿瘤治疗中的疗效，突破结直肠、胃癌、肝癌、肺癌等实体肿瘤免疫细胞治疗效果不佳的技术瓶颈，建立通用型 CAR-T 基因修饰细胞产品规模化制备工艺，达到单批次不低于 100 人/份的细胞制备规模，至少完成 1 项通用型 CAR-T 基因修饰的免疫细胞药物用于实体瘤的临床前研究并提交新药临床试验申请。利用 C+隔离器等新技术，优化基因修饰免疫细胞治疗产品的生产和质控工艺，降低 50%以上的生产成本，针对我国 HLA 高频亚型，设计开发 TCR-T 细胞治疗产品，完成实体瘤的临床前研究；开展 10~20 项基因修饰的免疫细胞药物的临床研究，其中实体瘤的临床研究 3~5 项，1~2 项基因修饰的免疫细胞治疗产品获得新药证书。

一年考核指标：建立通用型 CAR-T 基因修饰细胞产品规模化制备工艺，达到单批次不低于 100 人/份的细胞制备规模，开展 3~5 项新型基因修饰的免疫细胞药物的临床前研究，其中实体瘤的临床前研究 1~2 项。

有关说明：本任务鼓励企业牵头申报，拟采用“赛马制”资助方式和“里程碑管理”机制遴选优势单位，启动立项 2~3 个项目，根据 1 年“里程碑”考核结果对项目实行淘汰，最终只支持 1 个项目。

关键词：细胞治疗、通用型 CAR-T、实体瘤、基因修饰

**3.6 抗体类药物开发及技术平台建设（应用示范类）**

研究内容：建立完善的双特异性抗体、抗体偶联药物（ADC

药物）及细胞因子前药开发技术平台；以新一代抗体分子药物为基础，设计新型具有非对称 Fc 结构的双或多特异性抗体分子，延长抗体的半衰期；提高抗肿瘤抗体药物的安全窗口；对双特异性抗体分子及细胞因子前药设计的合理性进行验证，并选择更多的肿瘤特异性靶点进行构建开发；构建新一代高精度/定点偶联 ADC 药物开发技术平台，设计筛选新型联接臂，可靶向定点释放毒素，同时在肿瘤环境中高度稳定，保证 ADC 分子的安全性和有效性；开发新一代高精度/定点偶联技术；基于抗体大数据人工智能技术，研究抗体抗原分子的空间识别机制；挖掘抗体安全性如免疫原性、人源化等与结构的关系；构建抗体 CDR 与抗原表位的空间特异识别仿生系统，研发抗体抗原虚拟筛选平台；以新发突发传染病、癌症等为例，利用仿生系统，优化设计系列新型干预抗体，并获得实验验证；通过上述优化设计，开发具有 first-in-class 或 best-in-class 特征的双特异抗体或细胞因子前药。

考核指标：建立具有自主知识产权的双特异性抗体及细胞因子前药研发技术平台 1 个，获得具有自主知识产权的新型双特性抗体分子 3~5 个，开展相应适应症的临床前研究，其中至少 2 个分子进入临床研究阶段；建立具有自主知识产权的 ADC 药物开发技术平台；获得具有自主知识产权的 ADC 分子 3~5 个，2~3 进入临床研究阶段，其中 1~2 个提交上市申请；建立基于人工智能大数据的抗体分子识别仿生系统 1 套，构建抗体 CDR 与抗原表位虚拟互筛平台 1 个，并实现在线服务；研发抗体人源化、抗体

亲和力优化、半衰期优化等计算模型 2~4 套。

一年考核指标: 构建 1~2 套高精度/定点偶联抗体—药物偶联物（ADC）药物开发技术平台；获得具有自主知识产权的新型双特性抗体分子 2~3 个；建立基于人工智能大数据的抗体分子识别仿生系统 1 套，建立抗体 CDR 与抗原表位虚拟互筛平台，实现在线服务。

有关说明：本任务拟采用“赛马制”资助方式和“里程碑管理”机制遴选优势单位，启动立项 2~3 个项目，根据 1 年“里程碑”考核结果对项目实行淘汰，最终只支持 1 个项目。

关键词：抗体类药物、人工智能大数据、虚拟互筛平台、肿瘤靶向性大分子

**3.7 生物大分子靶向干预新技术在恶性肿瘤免疫治疗中的应用研究（基础研究类）**

研究内容：以乳腺癌和前列腺癌作为主要研究对象，针对尚未靶向成药的新鉴定的核酸分子和传统药物技术领域成药困难的生物大分子，开发有催化降解能力，具有多催化转化数的生物大分子催化靶向降解系统，并系统研究其催化降解的机理；研究生物大分子靶向降解技术以及聚氨基酸阳离子材料合成技术靶向干预免疫调控核酸分子和蛋白分子的潜能，开发新型肿瘤精准靶向治疗药物；在此基础，针对危险核酸分子在体内靶向性降解和清除的难题，通过探索这些靶向干预新技术有机融合的可行性，开发新型生物大分子靶向清除降解系统，进一步提升这些靶向新技

术的可延展性及在肿瘤新药研发的应用前景。

考核指标：开发 1~2 套有生物大分子催化靶向降解系统，提出具体的催化降解机理，开发 1~3 套具有自主知识产权的新型生物大分子靶向清除降解系统，实现对于蛋白、核酸等生物大分子的特异性在体靶向调节，其中至少 1 个进入临床研究阶段；制备 2 个以上针对肿瘤危险信号大分子的新型靶向药物前体，验证其调控重要生命活动或疾病发生发展的作用机制，并获得不少于 1 种相关的诊疗临床批件。

关键词：肿瘤危险信号大分子、新型靶向材料合成、生物大分子靶向清除降解系统

**3.8 高性能仿生能量存储和转化技术（共性关键技术类）**

研究内容：解析自然生物催化和生物能量转化过程中的电子传递、能量代谢调控等机制；利用合成生物学、工程生物学等技术，设计构建可高效利用和转化电能、光能等多种能量形式的人工生物元件、模块和系统。融合纳米材料与化学元器件，开发基于生物原理或结构的仿生能量存储和转化技术，实现能量转换利用速度和效率的颠覆性突破；进一步构建电能、光能高效利用与物质高效合成的偶联系统，创建新型人工生物系统物质合成的应用示范。

考核指标：揭示自然生物电子传递、能量代谢调控机制 2~3 种；建立可高效转化利用电能、光能等多种能量的生物元件、模块或系统 3~6 种；设计与开发生物电池、生物电容器等高性能仿

生能量存储和转化技术 3 种以上；实现非生物能驱动的碳素、氮素高效转化合成复杂有机化合物的创新范式，能量存储密度大于目前锂电池 10 倍，综合能量转换效率高于自然光合作用 20 倍以上，达到 20%。

关键词：仿生能量存储、能量存储密度、能量转换效率

西北农林科技大学 xbnl