

## 附件 12

### “合成生物学”重点专项 2024 年度项目申报指南

合成生物学以生物科学为基础，以基因操纵、化学合成、计算模拟等为手段，结合工程学设计理念，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：创建合成生物学理论与技术体系，针对工业、农业、健康、能源、环境、材料、信息、工程等国民经济领域重大需求，开展合成生物学创新研究，夯实新一代生物技术和工程应用基础，促进生物制造变革，发展新质生产力，塑造未来生物经济。

2024 年围绕合成生物学设计理论、合成生物学使能技术以及合成生物学应用等 3 大研究任务进行部署，拟支持 44 个项目，安排国拨经费总概算 7.51 亿元。其中，包括青年科学家项目 7 项，每项 400 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，面向解决重大科学问题和突破关键技术进行设计。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全部研究内容。项目执行期一般为 5 年。

常规项目下设课题数原则上不超过 4 个，每个项目所含单位数不超过 6 家。项目设 1 名负责人，每个课题设 1 名负责人。

继续实施与深圳市共同支持部市联动项目。部市联动项目分两类：一类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，但申报项目中至少有 1 个课题由深圳市有关单位作为课题牵头单位。

青年科学家项目支持青年科研人员承担国家科研任务，根据指南要求组织申报。项目执行期一般为 3 年。青年科学家项目不下设课题，项目参与单位总数不超过 3 家。设 1 名项目负责人，负责人年龄男性 38 周岁以下（1986 年 1 月 1 日以后出生），女性 40 周岁以下（1984 年 1 月 1 日以后出生）；原则上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《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》、《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法》、《科技伦理审查办法（试行）》及《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。

## 1. 合成生物学设计理论研究

### 1.1 人工真核生物线粒体的合成组装及调控

**科学目标：**研发出具有治疗作用的人工动物线粒体，实现胞内 ATP 的高效合成；建立人工细胞器导入技术，鉴定出单细胞体系内的可重构信息和能量传递网络功能模块；整合人工细胞器与自然细胞器，实现互作运行。

**研究内容：**聚焦细胞和生命的生物学过程背后的机制，利用 DNA 核酸可编程性和核酸适体特异性及蛋白模块的相分离自组装特性，建立利用核酸分子模块化与双层膜构建人工线粒体的新方法。探索模块间互作和协同机制，开发“数量、翻译、空间位置”可控的、高效适配的人工细胞器，实现功能分子的胞内生产；开发具有呼吸作用功能的人工细胞器，实现人工细胞器的胞内传递；时空层面调控人工细胞器与多种细胞器在胞内的多级次和区域调控，实现包括能量生产、输运等生命过程。

**关键词：**人工真核细胞器，人工细胞器导入，核酸分子模块，胞内功能调控。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 1.2 杂合微生物基因组合成

**科学目标：**确立模式微生物杂合基因组的设计原则，实现一批必需功能基因群杂合的跨物种杂合微生物基因组替换，并实现其从头合成和生命活性，揭示生命必需功能的跨物种杂合或替换规律。

**研究内容：**杂合基因组是物种间基因组的进化过渡态，有活性的杂合人工基因组将为生命起源与进化研究提供创新研究策略。利用不同物种的微生物基因组基础数据，研究不同物种间的细胞组成结构、细胞基础代谢、信号转导系统等必需功能基因群的替换程度对活性的影响，挖掘进化保守基因群，探索物种间功能基因群杂合的活性实现影响因素；深度设计合成物种间杂合微生物人工基因组，探索重要生命必需功能的跨物种杂合或替换规律，建立跨种或跨界杂合微生物基因组设计合成的基本原则，深化对生命核心机器进化的理解。

**关键词：**跨物种功能基因群，必需基因群，跨物种基因组。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 1.3 哺乳动物跨种染色体设计构建

**科学目标：**开发 Mb 级别非人灵长类动物染色体大片段 DNA 的组装新方法，实现 Mb 级人工染色体序列的大规模功能设计；开发穿梭载体，实现 Mb 级人工染色体的跨物种转移；建立研究肿瘤等重要人类疾病发生及预防的合成生物学新模型和新方法。

**研究内容：**采用“设计-合成-重构-分析”相结合和跨学科的策略。发展 AI 辅助的 Mb 级大片段染色体的设计、合成组装技术；着力突破百万碱基定制化染色体从组装载体向哺乳动物细胞的高效转移技术；阐明化学合成、再造的 Mb 级染色体能否被细胞环境自发地快速识别和动态调控；探索从头建立复杂表观遗传修饰和染色质高级结构的过程和机制；揭示人工合成染色体的空间表

观遗传学信息及其动态演化规律。

**关键词：**动物跨物种染色体，空间表观遗传构建，染色体转移技术。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### 1.4 核酸类生物元件的设计原理与应用

**科学目标：**发掘可用于细胞生命过程调控并发挥重要生物学功能的核酸新元件，建立一套面向用户的核酸元件设计软件，深入解析未知功能核酸元件的作用机理，实现不少于 5 种核酸元件在生物系统设计中的应用。

**研究内容：**开发核酸元件的挖掘和表征方法，利用大数据和人工智能研究核酸序列与功能间的关系，建立核酸元件的智能设计方法；解析重要的未知功能核酸元件的作用机理，构建响应各种物理与化学信号的核酸元件；建立包括启动子、终止子、增强子、转座子、重组子、多顺反子、核酸适配体、核酸探针和非编码 RNA 等的核酸元件数据库；应用核酸元件实现生物传感、产物合成强化、基因编辑等功能系统的赋能。

**关键词：**核酸元件，智能设计，机理解析，数据库，功能应用。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### 1.5 膜蛋白功能元件的人工设计原理

**科学目标：**建立膜蛋白功能元件的从头设计方法与设计流程；开发出可规模化表征膜蛋白元件的平台；建立包含正交化膜蛋白

的功能元件库；设计具备信息识别与跨膜转导以及物质跨膜转运等功能的新型膜蛋白；通过结构生物学等实验手段验证从头设计的膜蛋白质的三维结构，设计精度在 2 Å 之内。

**研究内容：**针对膜蛋白功能元件难以满足工程化需求的瓶颈，提高预测膜蛋白功能的精度，实现定向的元件高效筛选；针对膜蛋白表达量低、需在生物膜上定位装配等特点，建立可规模化表征技术平台；解析元件功能与调控机制，特别是元件在细胞膜上的组装与互作机制，研究影响膜蛋白元件正交性的各项因素，探索构建可组合膜蛋白元件库的基本原则；开发跨膜、嵌膜蛋白从头设计方法，探索膜蛋白模块化设计原理，构建各类新型人工膜蛋白元件，并利用人工膜蛋白功能元件重塑细胞与外界的信息交流与物质交换。

**关键词：**膜蛋白，蛋白质设计，可组合蛋白元件，蛋白模块化设计。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

## 1.6 重要动物-微生物共生互生机制与功能重塑

**科学目标：**揭示代表性动物（如蚊虫、蜜蜂、黑水虻等）的共生、互生的生物学机制；鉴定参与调控营养代谢、免疫、生殖、拮抗病原体感染和有机物高效资源转化等重要生理功能的昆虫关键共生菌株；鉴定参与调控宿主-共生菌、共生菌-共生菌之间互作关系的功能基因元件；设计和重构 5 种以上动物-微生物共生体系，以核心生化过程及生理代谢特征等验证重塑体系的功能，完

成害虫精准防控、阻断病原感染传播和益虫保护。

**研究内容：**聚焦动物-微生物共生互生系统，研究不同动物的共生菌群结构组成、生理功能和动态变化特征，阐明不同动物-微生物共生系统在免疫调节、肠道稳态维持、代谢互作、抵御病原感染等中的作用和功能；基于共生、互生的代谢互补或互作关系，优化设计构建宿主动物-微生物、微生物-微生物的共生、互生体系；研究食物、病原体侵袭和环境胁迫等因素如何影响和塑造不同的宿主-微生物间共生关系；通过设计合成并重塑动物-共生菌的互作关系，研发防控害虫和虫媒病原感染传播、益虫保护和资源昆虫高效转化废弃物的新策略和新方法。

**关键词：**共生互生系统，互作机制，精准防控。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 1.7 人工信号转导调控系统的设计与构建

**科学目标：**设计新型模式底盘生物趋化响应与运动模式；阐明产物合成代谢、第二信号分子的产生、受体与信号通路；挖掘改造双组份信号转导系统感知及调控元件；阐明信号系统之间“交流对话”的关联机制；鉴定新的信号分子受体、靶标及非编码 RNA 调控元件；从头合成基于不同生物的表现沉默和激活系统，搭建合成表现遗传的研究框架；发展基于信号系统的动态调控策略，开发调控元件工具包，应用于 3 种以上重要天然产物或化合物生产的适配优化，提高产物转化率或者产率 50% 以上。

**研究内容：**挖掘生物趋化与运动、群体感应、表现遗传等的

信号感知-调控-反应元件；开发新的信号调控系统及其受体、配体与靶标；发掘非编码 RNA 的新调控功能；研究适应性进化过程中信号系统的动态调控规律；利用数学模型和机器学习方法研究表观遗传与基因表达和细胞性能的关联；优化、改造信号转导系统，建立基于信号系统的动态调控策略和高效合成通路，通过调控系统提高细胞代谢与生长和增殖活动，为全面提高底盘生物的生产性能奠定基础。

**关键词：**信号调控系统，调控元件，细胞鲁棒性。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### **1.8 合成生物学伦理框架与政策体系构建**

**科学目标：**形成合成生物科技研发与应用过程中的伦理风险清单；形成伦理风险成因分析及风险消减策略建议报告；制定具有全球视野和中国特色的合成生物学伦理治理风险识别、预警、预测和防控体系，建立合成生物学伦理治理框架；形成合成生物学伦理治理框架社会实效及国内外影响力评估报告；在伦理治理框架的基础上，提出契合我国合成生物学发展需要且具有实操性的政策建议。

**研究内容：**合成生物学的高质量发展离不开契合学科特点的治理体系以及良好的政策环境。本研究旨在研判合成生物技术研发过程中的潜在伦理风险；评估合成生物学在生命科学与生物技术，以及在医药、工业与能源、农业与食品、信息与材料和环境等领域应用过程中的伦理风险；分析合成生物技术研发与应用过



程中的伦理风险成因以及影响因素；研究全球现有合成生物学伦理治理体系，建立伦理治理风险识别、预警、预测和防控体系，构建适合我国发展需要的合成生物学伦理治理框架；开展实证研究评估合成生物学伦理治理框架的社会实效及国内外影响力，构建保障公平竞争的国际准则规范，达成国际共识，为合成生物学健康发展保驾护航。

**关键词：**伦理框架，政策体系，国际共识

**经费说明：**经费概算参考数约 300 万元。

## 2. 合成生物学使能技术研究

### 2.1 基因组精准操控新系统研发

**科学目标：**建立高通量功能性筛选与设计体系；构建高效精准基因编辑新系统；开发全新大片段 DNA 高效精准操纵系统；在动植物体内的 kb 级别大片段 DNA 插入效率达到 30% 以上，Mb 级别大片段 DNA 操纵效率达到 5% 以上。

**研究内容：**建立基因编辑元件高通量功能性筛选与设计平台，开展多类型新型编辑元件的广泛挖掘、人工进化和从头设计；研发任意基因位点高效编辑的基因编辑新系统，实现高效精准的基因敲除、碱基替换、多点编辑等操作；开发大片段 DNA 操纵系统，实现从 kb 至 Mb 乃至染色体水平的大尺度 DNA 高效精准操纵；搭建动植物染色体删除、替换、倒位、易位等人工设计的体内精准重构体系，实现动植物体内基因组精准操纵。

**关键词：**新型编辑元件，高效编辑新系统，大尺度 DNA 精准

操纵。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

## **2.2 超大 DNA 组装与基因组复活技术**

**科学目标：**提出复杂基因组超大 DNA 异源组装与复活新策略；改造模式工具系统，开发出 10 Mb 级异源 DNA 的高效组装技术，研制出含多重复序列大片段 DNA 的组装与稳定遗传方法；开发出与 DNA/染色体大小无关的超大 DNA/染色体转移技术；实现完整微生物基因组（大于 10 Mb 的非酿酒酵母基因组）、全长染色体等 2 种以上超大 DNA 的异源组装，并应用于基因组异源复活、高等生物染色体异常模型构建等研究，实现异源基因组的复活。

**研究内容：**针对超大 DNA 组装技术面临组装规模和重复序列的挑战，研究超大片段 DNA 序列的高效组装、稳定承载和精准代际传递的机制，发展通用性超大 DNA（单条大于 10 Mb）体内组装新策略，发展含多重复序列复杂基因组超大 DNA 的组装与稳定新方法；体内从头组装完整的异源真核微生物基因组或全长高等生物染色体，探索体内组装异源 DNA 的规模极限；开发超大 DNA/染色体从组装宿主到目标宿主的转移技术，实现超大片段 DNA/染色体在不同细胞中传递；开展消除宿主基因组和激活异源基因组的基因组复活研究，建立基因组复活的理论。

**关键词：**超大 DNA 组装，超大 DNA 转移，基因组复活。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 2.3 基因密码子扩展技术及功能蛋白定向改造

**科学目标:** 在模式细胞中构建含有简并密码子的菌株, 实现非天然氨基酸的重编码。设计合成全新的非天然氨基酸, 发展对应的遗传编码体系。开发广谱正交的氨酰 tRNA 合成酶/tRNA 对, 开发多套细菌或酵母及哺乳细胞中四重正交的氨酰 tRNA 合成酶/tRNA 对, 在一种蛋白中同时定点引入 2 种及以上不同类型的非天然氨基酸。通过编码非天然氨基酸, 对蛋白质进行定制设计, 实现多种细胞因子、抗体以及和免疫细胞、病毒等药用分子和物质的精准设计与改造。

**研究内容:** 针对模式底盘细胞 (大肠杆菌、酵母或哺乳细胞等) 进行基因组重设计, 发掘、剔除并简并密码子, 研究简并密码子对生命过程的影响及其机制。设计合成新型非天然氨基酸, 挖掘可高效正交编码新型非天然氨基酸的氨酰 tRNA 合成酶, 获得多套编码非天然氨基酸的简并正交体系, 实现生命体系的非天然简并编码和蛋白质结构与功能的扩展。利用基因密码子扩展技术, 对重要功能性蛋白和含蛋白质的生命体进行特定位点的非天然氨基酸修饰, 以实现其功能的增强和改造。建立高效的基因密码子扩展系统, 并应用于功能蛋白、抗体以及免疫细胞、病毒等生命体系的修饰与改造等。

**关键词:** 密码子扩增, 非天然氨基酸, 功能蛋白改造。

**经费说明:** 经费概算参考数约 2000 万元。

### 2.4 生物合成路径智能规划技术与平台构建

**科学目标:** 构建人工标注的十万级文献支持的大数据系统。建立反应数量 $\geq 30$ 万、酶元件数据 $\geq 20$ 万,生物合成途径数据 $\geq 10$ 万以上的训练集,开发人工智能生物合成途径设计技术;构建百亿参数以上的酶挖掘深度学习模型。基于该计算平台,实现10种以上目前尚无生物合成途径的重要高附加值化合物的生物合成,2种以上生产成本低于现有的生产方法完成中试,至少1种以上产品进行产业化示范。

**研究内容:** 基于合成生物反应大数据,结合最优化理论,探究生物合成路径规划的数学建模方法,确立生物模型与计算模型的标准化接口,实现生物模型的规范化数字映射;建立生物合成路径的从头创建、自动化计算设计、高效率途径优化方法。结合数据挖掘理论,研究隐藏性路径智能挖掘技术,探索生物积块间的未知反应规则;基于深度学习模型构建分子结构与酶序列的快速筛选模型;基于可行及不可行的生物合成路径探究生物合成各阶段间的关联性模型;结合深度学习算法,建立可自动扩充的规则描述模型,实现重要高附加值目标化合物的从头合成途径创建和优化。

**关键词:** 生物合成途径设计,人工智能,大数据,深度学习。

**经费说明:** 经费概算参考数约2000万元。

## 2.5 代谢标志物生物传感系统

**科学目标:** 针对辅酶、糖、有机酸、氨基酸等重要疾病标志物,建立代谢物识别元件库(50-100种),构建20种以上代谢标

志物的合成生物传感器，创建自动仪器分析系统，用于活细胞、体液及类器官的代谢标志物实时定量分析检测，检测灵敏度达到纳摩尔量级，分辨率达到单细胞，平行检测通道 $\geq 6$ ，通量 $\geq 300$  测试/小时。

**研究内容：**针对代谢物原位实时检测瓶颈问题，发展代谢物特异性识别与高响应生物传感新原理，发现、设计与改造代谢物识别和传感的合成生物新元件。结合重大疾病诊断需求，构建重要代谢标志物的合成生物传感器及自动仪器分析体系，实现代谢物在活细胞、体液及类器官的原位、实时、定量及高通量检测。

**关键词：**代谢标志物，生物传感。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 3. 合成生物学应用研究

#### 3.1 动物源药物细胞工厂的设计与构建

**科学目标：**建立靶向基因组挖掘天然产物的新方法，解析 3 种以上主要动物源药物的生物合成途径；开发基于机器学习的酶优化预测算法，阐明关键酶的催化及异源表达适配机制；完成药物人工合成途径的设计重构；构建激素类、胆酸类、多肽蛋白类、氨基酸类等 10 种以上动物源药物的微生物或动物细胞工厂，其中 3 种以上发酵产量达到 5 g/L，实现吨级规模生产示范。

**研究内容：**开发基于产物生物合成规则、后修饰规则、活性规则等为指导的靶向基因组挖掘方法，解析动物基因组中具有新型结构和新颖活性化合物的生物合成途径；发展新型机器学习算

法和定向进化方法，提升限速酶的催化性能，设计并构建高效、稳定动物源天然产物细胞工厂；结合多组学分析，建立解析动物来源天然产物作用机制的新方法并阐明其活性和作用靶点，为后续药物开发奠定基础；开发高通量筛选技术和数字化发酵放大工艺，实现动物源药物生物制造的应用示范。

**关键词：**动物源药物，途径解析，细胞工厂。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 3.2 维生素的高效异源合成

**科学目标：**维生素生物合成途径关键限速酶的催化性能提升 10 倍以上；建立基于生物传感的动态途径调控技术，阐明维生素异源合成途径与宿主细胞的适配机制；获得维生素的高效微生物细胞工厂，高值脂溶性维生素和高值水溶性维生素的发酵产量达 20 g/L 以上，质量转化率超过 0.05 g/g；稀有高值脂溶性维生素的发酵产量达 3 g/L 以上，质量转化率超过 0.03 g/g；完成 5 种高值维生素吨级及以上规模的生产示范。

**研究内容：**开展维生素类化学品的高效细胞工厂异源合成研究，在大肠杆菌、酿酒酵母等底盘细胞中重构生物合成途径，解析其生物合成机制与关键限速步骤；阐明维生素生物合成途径中关键酶元件的催化机理，并通过设计改造和定向进化，提升酶的催化性能；开发智能调控技术，实现细胞物质流与能量流的定向精准分配；开发中心代谢物或关键中间体的高质量生物传感元件，通过代谢途径重编程，提升目标产物的合成代谢通量；研究

异源途径与底盘细胞的协同适配、细胞工厂高产耐受机制，创建维生素类化合物的高效细胞工厂，并实现吨级规模示范。

**关键词：**维生素，途径重构，酶设计改造，途径精准调控，细胞工厂。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 3.3 芳香族化学品细胞工厂创建及应用(部分关键技术设青年项目)

**科学目标：**解析底盘细胞中碳代谢流分配机制，构建高效底盘菌株，原子经济性自然途径理论值；10 种以上关键酶活性提高 5 倍以上；开发响应细胞密度和代谢中间体的生物传感器；构建芳香酸类、芳香醇类、芳香烃类等芳香族化学品的高效微生物细胞工厂，产品产量超过 50 g/L，1 种以上产品产量超过 100 g/L，质量转化率超过 0.4 g/g；3 种以上产品实现百吨级及以上规模生产示范，污染物排放减少 80%以上。

**研究内容：**围绕具有重要应用价值的芳香族化学品生物合成，解析碳代谢流分配机制，设计人工生物合成途径，重塑细胞代谢网络，创建芳香族氨基酸高效合成平台菌株；通过关键酶理性改造或新酶设计获得高效催化元件；开发响应细胞密度和代谢中间体的生物传感器自主调控代谢流分配，构建芳香酸类、芳香醇类、芳香烃类等芳香族化学品的细胞工厂；解析底盘细胞抗逆应答机制，发掘产物耐受新靶点，提升人工细胞的发酵生产性能；研究细胞工厂的多尺度发酵参数，建立最优发酵工艺，实现吨级

规模化示范。

**关键词：**芳香族化学品，途径设计，代谢调控，细胞工厂。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 3.4 二氧化碳人工从头合成蛋白质

**科学目标：**阐明碳素羧化还原、氮素转化聚合的生物催化原理；获得二氧化碳高效固定杂合元件，能量利用效率超过 70%；创建碳氮固定人工新途径，碳原子经济性超过 70%；建立二氧化碳高效转化蛋白质的杂合人工生物系统，转化速率较自然光合生物提升 50 倍以上；利用铵盐作为氮源，蛋白质合成速率不低于 0.8 g/L·h；吨级实验规模能量利用效率较自然光合生物提高 10 倍，蛋白质的综合合成成本与农业种植相当。

**研究内容：**开展二氧化碳从头合成转化大宗蛋白质的创新研究。深入解析自然界的碳素羧化还原、氮素转化聚合的生物催化原理；结合生物与化学催化技术，人工设计并构建杂合固定碳氮元素的高效新元件；研究细胞内碳氮平衡与能量代谢的适配机制，重构细胞碳氮合成代谢新途径；创建化学与生物杂合的二氧化碳到蛋白质的高效转化人工生物系统，利用同位素标记示踪二氧化碳转化效率，开展全生命周期评估系统的碳足迹和能量利用效率评价，实现二氧化碳到蛋白质的低成本高效转化。

**关键词：**二氧化碳，人工生物系统，蛋白质制造。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 3.5 人工高效固氮设计



**科学目标：**建立豆科作物高效固氮智能设计与田间评价技术体系；挖掘高效固氮元器件，设计优化作物环境智能响应高效固氮回路；设计并定向进化新型固氮酶，创建人工智能固氮新体系；与天然固氮体系比较，人工固氮体系中固氮酶效率提高3倍以上，节肥35%左右；创制高效固氮和环境韧性豆科作物新种质，实现边际土地产能提升。

**研究内容：**针对如何提高豆科作物中共生固氮效率的瓶颈问题，探究大豆、苜蓿等主要豆科作物地上部分对地下部分结瘤固氮效率的影响，阐明作物固氮、氮素利用及产量之间的平衡机制；挖掘豆科作物高效固氮元器件和模块，通过集成耦合不同模块提高固氮效率，设计并优化人工高效固氮回路，创制作物高效固氮新种质；运用多维组学和合成生物学手段，开展共生固氮多样性和起源演化机制研究；利用人工智能重新设计和改造固氮酶，在真核细胞中实现固氮；定向进化固氮酶的特异性和耐氧性，在植物细胞实现低氧环境固氮。

**关键词：**共生固氮，回路设计，人工改造固氮酶。

**经费说明：**经费概算参考数约2000万元。

### 3.6 未来食品关键组分细胞工厂构建及应用

**科学目标：**鉴定出提升人造肉或人造植物蛋白营养和风味的化合物或化合物组合，实现关键配料在微生物底盘中的规模量产；鉴定畜禽干细胞体外分化成肌纤维和脂肪细胞的重要调控元件，实现体外高效调控；形成母乳寡糖和乳蛋白等功能性乳基组分百

吨级生物制造示范线；打造多种个性化定制重组食品。

**研究内容：**针对当前重组食品生产过程中关键营养和风味物质供给的问题，利用多组学技术，规模化鉴定影响人造肉或人造植物蛋白品质的化合物，实现关键配料规模量产；研究畜禽干细胞体外分化形成肌纤维和脂肪细胞的调控元件和网络，提高成肌、成脂分化效率；构建母乳寡糖和乳蛋白等功能性乳基组分细胞工厂，建立典型组分规模化生产示范线。依据中国消费者的口味偏好、生理代谢指标信息，开发营养元素精准可控的重组食品。

**关键词：**重组食品，营养和风味化合物，功能性乳基组分，细胞工厂。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 3.7 时空可控巨噬细胞的基因编辑及其转化应用

**科学目标：**明确调控巨噬细胞的关键调控模块和信号回路，构建出核心分子元件和时空动态调控元件；开发出适于智能巨噬细胞基因编辑技术；建立体外巨噬细胞工程改造/诱导技术体系，实现巨噬细胞的高效体外编辑、扩增和功能可控；研发出基于智能增强型巨噬细胞的免疫疗法和策略；设计和构建智能功能增强型巨噬细胞，开展针对实体瘤、自身免疫性疾病等的动物研究；完成巨噬细胞时空可控工程改造产品的动物安全性和有效性评价，满足临床 IND 的 I 期申请要求。

**研究内容：**针对巨噬细胞体外扩增困难、基因编辑效率低等限制其临床应用的瓶颈问题，应用组学、分子细胞的定性定量表

征技术，解析调控巨噬细胞空间分布、命运抉择、抗原提呈、识别杀伤、增殖、功能可塑性和抗基因编辑的关键调控模块和信号回路；构建利于巨噬细胞增殖且功能可控和编辑效率高的核心元件；发展新型巨噬细胞识别和信号传递系统和模块，实现巨噬细胞的时空精准调控及特定功能增强，用于肿瘤、自身免疫性疾病等的细胞治疗；完成动物安全性、有效性评价，推动巨噬细胞工程化改造的转化应用。

**关键词：**巨噬细胞，肿瘤免疫治疗，功能调控。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### **3.8 基于合成微生物组的活体生物药构建与应用**

**科学目标：**以在人体肠道长期定殖的益生菌作为新一代底盘生物，开发出与之相匹配的分子工具箱；针对神经发育障碍、神经退行性疾病、消化系统肿瘤等疾病开发适用于益生菌活体递送系统的感应元件与调控元件；搭建针对人工合成微生物组的设计、构建、评价、生产的全流程技术平台；建立生物过程大数据模型化、智能化关键技术；研制智能化人工控制的活体生物药，并进入临床试验研究。

**研究内容：**开发精准、高效、多位点基因编辑工具用于工程益生菌构建；针对重要的治疗分子，构建安全、高效的益生菌活体递送系统；开发针对人体肠道微生物的基因功能注释、全基因组代谢模型等生物信息学工具；设计开发适用于益生菌活体递送系统的感应元件、调控模块与自毁开关；建立益生菌活体递送系

统在肠道中定殖能力的智能预测和调控方法；对益生菌和肠道共生菌的生态网络进行分析，构建具有功能冗余性、互利共生的人工合成菌群；建立益生菌活体递送系统的有效性和安全性评价体系。

**关键词：**肠道益生菌，合成微生物组，活菌药物。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### **3.9 多价 mRNA 肿瘤疫苗的人工合成与应用**

**科学目标：**建立能高通量灵活编码多种抗原表位并显著增强免疫原性的抗原设计新理论与技术；鉴定若干调控免疫系统激活、记忆及再活化等相关的关键分子元件；构建若干新型广谱抗原和免疫增强模块；开发可精准调控的新型核酸骨架，研制出 mRNA 单组份多价疫苗；完成 2 种以上通用、持久、高效的多价 mRNA 肿瘤疫苗，并在动物水平完成验证。

**研究内容：**鉴定肿瘤特异性新抗原，解析免疫系统激活、记忆及再活化的关键分子和细胞元件、调控回路与免疫细胞互作模块；通过对肿瘤特异性新抗原进行基于结构的串并联设计，人工合成新型免疫原分子，建立高效、持久或多价疫苗的设计原则和技术体系；通过搭建人工智能-机器学习平台来优化 mRNA 疫苗的非编码元件，开发新型骨架，精准调控体内稳定性、翻译水平、免疫原性等关键特性，研究多价疫苗的免疫平衡；研制安全性高、智能响应、可规模化制备的多价肿瘤治疗性疫苗，并进行应用验证。

**关键词：**新型免疫原，mRNA 疫苗，多价疫苗。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### **3.10 衰老逆转的精准基因感知与调控系统**

**科学目标：**构建出衰老通路的人工感知和干预系统，提出细胞信号转导网络工程化设计策略，并深入阐释定向进化机理；建立靶向关键衰老信号通路，设计人工感知基因回路和干预系统；在细胞和动物水平创建 2 种以上靶向衰老信号通路的逆转衰老系统，实现延长模式动物自然寿命 10% 以上。

**研究内容：**构建衰老系统人工精确感知、调控和设计改造的技术体系；基于人工非编码 RNA、CRISPR/Cas9 等工具，开展小型化人工基因回路分子信号的设计、构建、验证及定量表征，阐述细胞信号转导网络的工程化设计策略与定向进化机理；研制靶向关键衰老信号通路的激活感知与干预调控的人工基因回路元件和调控技术，以精确地调控影响衰老的关键信号通路；构建衰老定量评价体系，在细胞和动物水平上精准调控信号通路和基因线路，研究其对衰老、早衰或老年相关疾病的有效干预和逆转作用，解析决定衰老逆转及病变的关键生理及病理生理机制。

**关键词：**衰老逆转，基因回路，早衰与疾病。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### **3.11 环境污染监测的实时和复合污染的合成生物传感技术**

**科学目标：**开发出针对主要污染物的便携式生物传感检测仪；明确不同环境介质中 30 种以上主要毒性贡献污染物组分，检测的

灵敏度和选择性超过现有生物传感指标 5%以上,实现多种类多残留水平新污染物的现场、原位、在线高效识别与监测。

**研究内容:** 针对典型个人护理品 (PPCPs)、环境内分泌干扰物 (EDCs) 等污染物的单一与复合暴露,明晰生物体对这些有毒污染物在免疫、激素、氧化应激、表观遗传等的信号识别、传递和响应等基因网络调控机制及关键生物分子,研究污染物的人工生物感知的生物学基础;创制新型的功能核酸分子和蛋白质超亲体识别元件及高效传感通路,并利用人工智能优化识别分子的作用效率和特异性;设计针对不同污染物及其毒性作用的高灵敏人工感知生物元件与模块,组装污染物及其毒性感知与识别合成生物系统,应用于实际环境复合污染物的实时高效检测。

**关键词:** 污染物,人工定向进化,功能核酸,蛋白质超亲体,生物传感器。

**经费说明:** 经费概算参考数约 2000 万元。

### 3.12 新污染物的环境过程与溯源技术

**科学目标:** 开发污染物生物识别与响应的生物元器件;合成并优化适用于新污染物解析的特异性小碱基对 DNA 示踪剂;开发新污染物高灵敏响应的人工生物体系;建立 2 种以上典型环境介质中新污染物的化学指纹图谱和响应指纹图谱信息库,完成如多氯丁二烯、多氯萘、五氯酚钠、十溴二苯醚、短链氯化石蜡、抗抑郁类药等新污染物的环境过程与溯源。

**研究内容:** 阐明典型新污染物如多氯丁二烯、十溴二苯醚等

在生物介质中的代谢和转化过程，明确新污染物毒性效应产生的关键靶点及通路，开发特异性小碱基对 DNA 示踪剂；挖掘和优化对结构类似新污染物具有识别和响应的生物元件，构建对不同类型新污染物具有特异性识别和高灵敏响应的合成生物体系；针对实际环境介质中的新污染物，建立基于非靶向分析技术的化学指纹图谱和合成生物体系的响应指纹图谱信息库，构建数字孪生管理平台；利用人工智能等计算机辅助技术，解析“源-径-汇”的新污染物及其转化特征，开展不同环境介质条件下新污染物的环境过程和溯源研究。

**关键词：**新污染物，指纹图谱，溯源研究。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### **3.13 污染物高效生物修复**

**科学目标：**开发出高效智能感知和转化的人工降解回路，构建具备污染感知、降解功能自启动、环境存留自限等智能特征的人工微生物；设计并创建高效、鲁棒、可铸造成型的合成微生物群落，实现其在复杂环境中功能与稳定性的预测与精准调控；完成 2 种以上项典型场地污染治理新技术中试，实现合成微生物群落在污染物资源化、无害化与规模化中的应用。

**研究内容：**针对环境难降解污染物和典型污染场地，挖掘污染物代谢、转运与环境抗逆等基因元件；理性设计智能降解通路，强化污染物分子的识别特异性、响应速度、降解效率与稳定性，优化降解通路间的的适配性；设计与创建鲁棒的污染物降解人工

多细胞系统，定量解析群落多样性、稳定性与降解功能的关联机制，开发人工微生物群落精准预测与调控的微生物组工程技术，以及可供群落生存的精准人工结构；开展智能降解体系在区域性污染物原位治理中污染物资源化与无害化的应用研究。

**关键词：**微生物组工程技术，人工多细胞系统，智能降解。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### 3.14 人工多细胞体系活体材料设计与构建

**科学目标：**构建出可耐受复杂环境且鲁棒性强的活体材料底盘细胞；创建出细胞间通讯系统及细胞与环境互作相应的人工基因回路；提出多细胞活体材料、多细胞体系与非活体材料复配的杂合活体材料的设计原则，制备出多细胞共生、细胞与材料复配、细胞与环境互作的形成的活体材料，实现至少 3 种定制化、非天然功能活体功能材料及其在生物修复或疾病防治等方面的应用示范。

**研究内容：**理性设计与构建可耐受复杂环境、高效能、强鲁棒性的活体材料底盘细胞，开发并整合不同特征细胞系统的材料合成能力，创建多细胞分工协作、互作互利的共生体系，生产制备活体功能材料；构建多细胞体系模型库，揭示不同细胞间的通讯机制，探索不同细胞与外界材料或环境的互作响应机制；开发可精确调控的多细胞体系与非活体材料复配的活体功能材料，并在模式生物系统上实现非天然或超天然功能，开展在生物修复和生物医药中的应用研究。



**关键词：**多细胞体系，环境互作响应，活体功能材料。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

### **3.15 轻质高强高韧特种蛋白质纤维材料生物制造**

**科学目标：**研制具有高强韧力学特性的结构蛋白质分子，开发新的蛋白质合成调控策略和分泌技术，蛋白质合成效率提高 10 倍以上；实现蛋白质纤维密度小于 1.2 g/mL，拉伸强度 1.0 GPa 以上，韧性 200 MJ/m<sup>3</sup> 以上，综合性能超越天然生物纤维；实现在 3 种以上特种场景的成功应用验证；完成吨级规模的微生物细胞工厂生产示范，并形成百公斤级高强韧蛋白质纤维制备能力。

**研究内容：**利用高版本微生物底盘细胞自适应性和强操纵性等特点，开发高力学特性结构蛋白质及其高性能纤维宏量制备技术。实现特种结构蛋白质原位高效表达和可持续生产，以及多尺度精确组装，产生具有轻质高强高韧的特种生物纤维材料；发掘目标结构蛋白质微生物合成新型调控元件和胞内外分泌新途径，进行基因组规模的基因编辑优化，揭示蛋白质分子序列和多级结构对纤维力学特性的差异性影响，探索强配位金属结构蛋白质微生物合成及纤维组装新特性；实现基于特定结构蛋白质的轻质高强高韧生物纤维工程化生产和应用。

**关键词：**蛋白纤维，轻质高强高韧，微生物合成。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

## **4. 部市联动项目**

### **4.1 治疗型噬菌体的人工设计与构建#**

**科学目标：**筛选鉴定出能覆盖重要临床耐药菌的活性溶原型噬菌体至少 200 株，鉴定出噬菌体溶原-裂解转化调控的新型基因元件；鉴定细菌防御噬菌体侵染的新型基因元件，鉴定噬菌体对抗宿主防御机制基因元件；设计构建出具有广宿主谱、精准可控的噬菌体；针对 3 种以上临床耐药菌开展人工噬菌体联合疗法动物模型实验，证明其有效性和安全性，建立相关的评价标准。

**研究内容：**构建人工噬菌体对于挖掘新型合成生物学基因元件、治疗细菌感染以及改造微生物组具有重要意义。针对致病菌和肠道细菌，鉴定诱导噬菌体溶原-裂解转变因素，解析其调控机制，实现噬菌体溶原-裂解转变的精准调控；鉴定新型噬菌体防御机制，并针对性发掘反防御机制，设计与构建能够突破宿主菌免疫的人工噬菌体；建立高效基因编辑利用体系，拓宽宿主谱、构建高效侵染活性的人工噬菌体；应用并示范噬菌体疗法在临床治疗中的安全性和有效性。

**关键词：**噬菌体，合成生物学，噬菌体疗法，元件，人工噬菌体。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### 4.2 复杂基因回路设计原理与可预测设计软件开发

**科学目标：**建立复杂基因回路自动化构建技术，开发生物物理模型与人工智能算法相结合的可预测调控元件设计软件，并设计、测试精确定量的参数化元件库（不少于 1000 个元件）；建立复杂功能的最优网络拓扑搜索算法，开发整合基因回路的生物功

能、网络拓扑、元件参数、模块组装方案等全流程自动化设计软件；实现复杂基因回路精准预测，在酿酒酵母等真核细胞中实现功能序列大于 100 kb 超大规模基因回路构建。

**研究内容：**针对复杂基因回路设计中元件表征少、模块组装慢、回路设计难的问题，建立复杂基因回路的可预测设计原理；探究回路中基因元件、拓扑结构与回路功能之间的规律，优化功能模块的可组合性，实现多功能模块的快速组装和回路规模的扩大；参考工程学标准化、定量化、模块化的思路，分层级实现适用于人工合成细胞、工业酵母菌株、哺乳动物细胞和多细胞体系的元件和回路的定量可预测设计理论和软件平台；实现基因回路的计算机辅助自动化设计技术平台，拓展其工业和医学领域应用范围。

**关键词：**基因回路，设计原理，可预测，软件开发。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### 4.3 基于合成基因回路与底盘细胞适配规则的合成系统理性设计工具#

**科学目标：**提出合成基因回路与底盘细胞的适配规则；给出二者在稳态条件下在资源、物质、能量、信息等方面的定量关系及在动力学条件下的模拟方法；提出一套合成回路在稳态条件下的噪音分析方法与在非稳态、非平衡态生命过程中的建模方法；开发一套基于合成回路与底盘细胞适配规则的理性设计工具软件，并成功用于合成生物系统。

**研究内容：**揭示在稳态条件下细胞周期、基因表达、资源配置、能量转化等因素影响合成基因回路功能的定量原理；理解合成回路动态功能表达与底盘细胞的动力学相互作用关系；发展合成基因回路在底盘细胞非稳态、非平衡态生命过程中的定量表征与建模方法；明晰基因表达噪音、细胞生长涨落等生物噪音对合成回路稳定性与鲁棒性的影响机制；提出具有普适性的合成回路与底盘细胞的整合设计准则，开发合成回路的理性设计工具、相关的数据库与设计软件，为合成生物的理性设计提供新思路、新方法与新工具。

**关键词：**基因回路，底盘细胞，适配规则，合成系统。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### 4.4 面向光合细胞工厂创制的多组学精细解析技术#

**科学目标：**建立 RNA、蛋白质、代谢物的时空解析新方法，单次实验通量达十万细胞以上，精度达单细胞分辨率，同时实现多组学检测；建立高精度蛋白组和代谢组质谱定量解析新方法，开发高通量代谢组拉曼光谱检测技术；开发原位人工智能图像识别技术，精度达纳米级分辨率；实现不少于 3 种高值产物的代谢通路解析与重构；建立大数据智能算法，构建 2 种以上高值产物生物合成的动态全景图谱，实现合成策略优化，产率较优化前提高 50%。

**研究内容：**基于时空单细胞测序、高精度质谱与高通量拉曼光谱、高分辨结构生物学和人工智能显微图像识别等技术，开发

RNA、蛋白质和代谢物的规模化识别与精细定量方法；开发光合细胞中复杂代谢通路的多组学联合分析方法，实现高值产物的代谢设计与合成重构；发展基于智能模型的大数据算法，针对光合细胞工厂环境响应，能量调控，产物合成等重要过程，构建多模态数据的动态全景图谱，发现关键限速步骤，获得最佳改造策略。

**关键词：**时空单细胞，多组学数据解析，光合细胞工厂，人工智能。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### 4.5 集成化类器官芯片的合成及应用#

**科学目标：**设计类器官的定向分化调控元件和功能化模块；利用基因编辑建立人源底盘干细胞，构建胃、肠、肝脏、心脏、前脑皮质、丘脑、海马体、脊髓等类器官；制备微环境可控的心脑血管疾病、消化道肿瘤和罕见病系统模型，形成多模融合可视化评价算法；实现高通量制备和检测（每分钟>1000 个）类器官的合成体系；利用可降解柔性电子实现 3 种以上类器官定向分化，以模拟肿瘤、消化道和心脑血管系统复杂疾病并评估药物或活性化合物。

**研究内容：**挖掘细胞分化关键调控基因，结合基因编辑改进人源底盘干细胞，建立稳定模拟人体生理病理过程的类器官模型；构建多种类器官互作及功能协同的集成化类器官芯片系统，开发多模态融合可视化算法，结合多组学分析建立类器官生理特征与相互作用的评价方法，实现复杂类器官的构筑与高阶合成；基于

微流控技术，高效自动化制备检测类器官；实现柔性电子与类器官的整合及信息交换，形成相关装备系统并开展应用示范。

**关键词：**类器官，微流控，脑-肠轴，柔性电子。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### **4.6 以成药为导向的重要活性天然产物的高效生物合成**

**科学目标：**获得一批具有抗感染、抗肿瘤、抗炎症、抗衰老活性显著提高的天然产物衍生物，鉴定化合物的作用靶点，优化生物合成途径，产量达到 10 g/L，发酵规模达到吨级，完成细胞和小动物水平的成药性评价，发现候选药物。

**研究内容：**针对抗感染、抗肿瘤、抗炎症、抗衰老相关疾病等生物活性显著，生物合成途径明晰，化学结构独特的天然产物，创建人工生物合成途径，创造天然产物衍生物，发掘生物学功能；揭示重要活性天然产物的作用靶点，阐明构效关系。针对活性超过现有临床药物或能填补现有药物市场空白的新型化合物，挖掘关键酶和调控元件，引入外源基因、改造内源基因，优化其生物合成途径，提高生物合成效率；开发中试生产工艺，建立符合药品要求的化合物制备技术。批量制备目标分子，开展其药效学、药动学、毒理学等研究，完成早期成药性评价。

**关键词：**抗感染，抗肿瘤，抗衰老，人工生物合成。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### **4.7 重编程细胞命运与抗肿瘤组织微环境的合成生物学研究#**

**科学目标：**以膀胱肿瘤和肝癌为模式病种，实现癌细胞及肿

瘤相关血管内皮细胞命运的精准感知及重编程；设计构建重编程癌细胞及肿瘤相关内皮细胞死亡命运的信号感知、动态应答的基因线路不少于 5 条；开发安全高效的一体化递送系统及基因精准重编程技术 2 项以上；集成靶向肿瘤细胞及血管内皮细胞等的肿瘤治疗方案，在肿瘤类器官和动物水平完成其生物安全性和有效性评价。

**研究内容：**解析调节癌细胞及肿瘤相关血管内皮细胞死亡命运的关键信号分子与网络，阐释细胞死亡命运决策中信号感知及应答反馈等的控制原理；以非蛋白编码基因、转录因子、功能核酸及多肽等为元件模块，围绕肿瘤治疗过程中死亡激活、治疗耐受、微环境重塑等关键事件，设计重编程癌细胞及肿瘤相关内皮细胞命运的基因线路。研发精准重编程操控工具及靶向基因线路递送系统；以癌细胞及肿瘤相关内皮细胞等为底盘细胞，设计“细胞工厂”，可控诱导细胞定向死亡，并通过其死亡重塑组织微环境，增强抗肿瘤作用，创新肿瘤合成生物治疗策略。

**关键词：**肿瘤治疗，细胞命运，可控重编程。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### 4.8 呼吸道病原体新型疫苗的设计与合成#

**科学目标：**针对流感和呼吸道合胞病毒，建立保留病毒天然完整抗原或建立 T 细胞及 B 细胞优势表位或抗原，并显著增强免疫原性的疫苗合成技术体系；建立人器官芯片疫苗评价模型；阐明疫苗免疫特征及机理，鉴定广谱保护性 Th1 和 CTL 抗原表位及

广谱中和抗体；构建广谱抗原和免疫增强元件，实现疫苗免疫增效；获得不少于 5 株安全、高效、广谱、持久的呼吸道病毒创新疫苗，完成小型、中型动物模型中的研究评价。

**研究内容：**针对当前疫苗局限，以呼吸道病毒为研究对象，利用合成生物原理技术，设计、构建基于细胞蛋白质稳态调控机器的生物元件，控制病毒复制，保留病毒感染能力和完整抗原的同时，创立安全可控、高效、灵活通用的人工合成疫苗新方法；基于细胞、动物、人器官芯片模型，系统评价疫苗；解析疫苗免疫特征及机理，发掘广谱抗原表位和中和抗体，构建广谱抗原和免疫增效元件，进行疫苗免疫增效研究。

**关键词：**呼吸道病毒，病原体疫苗，免疫增强。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

#### **4.9 基于生物群落自组织的活体材料设计与构建#**

**科学目标：**构建出底盘细胞及其共生系统；开发生物群落自组织形成材料的模式，实现多细胞自组织的活体材料制备；开发出群落密度调控系统，实现对群落中的细胞密度或行为数学建模；创建细胞间通讯系统以及细胞与环境互作响应的人工基因回路；开发新型活体功能材料，实现在电子器件、三维力传感、生物固氮、生物催化等方面的应用示范。

**研究内容：**自然界中存在着大量由多物种自组织形成的活体功能材料，并具有重要的生物学意义及功能。设计及构建多物种稳定共存的方式，开发并整合不同特征的细胞，构建其相互作用



并自主组装材料，建立细胞间通讯系统，实现物种间分工协作、互利共生的活体功能材料；开发可与生物群落适配的高分子体系；建立活体材料的进化机制；实现活体材料的应用示范。

**关键词：**群落组装，活体材料构建，共生体系。

**经费说明：**经费概算参考数约 2000 万元。

## 5. 青年科学家项目

### 5.1 高效稳定的细菌间代谢分工体系的理性设计与构建

**科学目标：**提出高价值产品生物合成的代谢分工方案，每一路径涉及的酶促反应不低于 10 步，参与菌株 3 种以上；对于每一产品，相比基于单一底盘的发酵方法，产率提升不低于 10%；重塑互利共生体系，建立基于细菌互作和水平基因转移的菌群数学模型，对物种丰度和产物合成效率预测的相对误差不超过 5%。

**研究内容：**针对单一底盘细菌集成复杂代谢通路时代谢负担大、效率低和遗传稳定性差等问题，基于菌间协作与共生关系，将通路的不同步骤搭载于共生体系的不同菌株中，提高生物合成的总体效率和稳定性。利用水平基因转移的定量规律，通过可移动基因元件实现复杂代谢任务在物种间的动态分配，促进菌群结构和功能的稳定维持。对分工体系进行数学建模，实现对菌群动态和产物合成效率的定量预测，解析复杂代谢分工体系的理性设计原则。

**关键词：**微生物群落，代谢分工，水平基因转移，互利共生，功能稳定性

## 5.2 酶约束数字细胞建模技术

**科学目标：**建立基于代谢网络模型的胞内酶参数计算和评价方法，阐释胞内酶动力学调控机制；开发基于人工智能的胞内酶参数预测方法；研发出动态数字细胞模型构建方法，针对至少 2 种重要模式底盘，构建整合胞内酶参数的数字细胞模型，各模型中胞内酶参数覆盖超过 1000 个生化反应。

**研究内容：**结合基因组规模代谢网络模型和生物学大数据，开发胞内酶动力学参数计算和评价方法，揭示胞内和胞外参数差异，研究胞内酶动力学调控机制；开发基于人工智能的胞内酶参数预测方法，构建胞内酶参数数据库，系统研究胞内酶参数变化规律；研究胞内酶调控的数字化方法，开发动态数字细胞模型构建方法，研究酶量和酶活性的适配机制，为细胞工厂设计提供理论基础。

**关键词：**酶约束，胞内酶参数，数字细胞，人工智能

## 5.3 汗液传感系统设计与应用

**科学目标：**研制出高灵敏度、高特异性及高响应性的生物传感器，实现对汗液中代谢物（包含蛋白、小分子、无机盐离子）多靶标及现场快速检测；研发出定点酶偶联电极及多酶串联自组装系统，实现生化信号高效特异转换为电信号；研制出可穿戴柔性微机电系统功能样机不少于 2 套；建立人体健康与汗液标志物的相对定量关系，获 1000 例以上样本验证；获得医疗器械注册证。

**研究内容：**针对运动健康风险，以运动代谢物作为研究对象，

通过酶的分子工程及分子定向进化技术、纳米修饰技术筛选汗液生物标志物识别元件，开发智能可穿戴汗液标志物（蛋白、葡萄糖、尿酸、乳酸、无机盐离子等）传感系统，借助标志物的蛋白质酶、核酸酶、适体的定向进化，提高传感器的特异性灵敏度、稳定性、适用范围，实现人体汗液中生物标志物的实时、动态监测，建立汗液中多种生物标志物分子识别与人体健康相关指标的关联，进一步构建舒适穿戴的柔性微机电系统功能样机，实现便捷与舒适的多体征信息同步、长程、智能化监测。

**关键词：**运动健康，汗液标志物，合成传感系统，柔性可穿戴

#### 5.4 畜禽动物生物反应器设计与应用

**科学目标：**畜禽动物原始生殖细胞大片段 DNA ( $\geq 2$  kb) 敲入效率达到 10%；基因编辑的原始生殖细胞生殖基定植效率达到 20%；重组蛋白表达量达到 1 mg/mL 以上，实现高价值药用重组蛋白生产应用。

**研究内容：**基于畜禽动物原始生殖细胞、胚胎干细胞等，利用同源重组和基因编辑技术，开展长度大于 2000 bp DNA 片段敲入研究。优化畜禽动物原始生殖细胞体外培养和移植技术，构建高效动物遗传改造体系。针对高价值重组蛋白类药物，利用长片段 DNA 敲入技术，构建动物生物反应器。开展高价值蛋白的纯化及制剂工艺技术，提高药用重组蛋白生产效率和药物效价。

**关键词：**生物反应器，基因编辑，重组蛋白

## 5.5 合成益生微生物与老龄代谢病智能化诊疗

**科学目标:** 建立抗衰老、降血糖、降血压、降血脂益生微生物菌库, 针对衰老和老龄化疾病(如糖尿病、心血管疾病等), 鉴定出新型抗衰老及其相关疾病功能活性物质; 建立合成生物学使能技术元件库, 构建针对衰老的高灵敏、高特异的新型生物传感器; 筛选出 5 株以上具有抗衰延寿功能的益生菌株, 实现延长模式动物自然寿命 10% 以上, 改善模式动物血糖、血压、血脂等; 获得可以商品化益生菌株。

**研究内容:** 以智能化识别老龄慢性代谢疾病的特征分子信号为目标, 开发基于逻辑门多信号响应的元件、多基因线路动态调控系统, 优化整合抗衰老功能活性物质的生物合成基因簇及其表达调控模块, 构建智能化监测与改善衰老及其相关疾病的益生微生物体系。实现动态识别宿主代谢变化、功能活性物质的智能化合成和靶向递送。完成延长自然寿命, 改善血糖、血压、血脂等的益生微生物菌剂临床前研究。

**关键词:** 益生菌, 生物传感器, 抗衰老

## 5.6 芳香族化学品细胞工厂创建及应用

围绕 3.3 中的部分内容开展研究。

## 5.7 长片段 DNA 生物合成技术

**科学目标:** 建立 AI 辅助的 DNA 合成工具酶进化完整流程, 获得高于目前酶活 1 个数量级的 DNA 合成酶突变体, 单步合成效率不低于 99%, DNA 合成酶发酵制备不低于 1.5 g/L; 定量表

征酶促 DNA 合成过程的结合、解离常数，阐明影响 DNA 合成速率和产率的分子机制，建立错误率低于  $10^{-4}$ 、长度大于 3000 碱基的长片段 DNA 分子可靠制备方法；构建通量大于 100 万的 DNA 自动化生物合成仪器原理样机。

**研究内容：**建立大规模生物信息学挖掘平台，高效获取适用于 DNA 合成的生物酶，开发 AI 辅助的 DNA 合成酶定向进化方法；发展单分子层次的酶促 DNA 合成原位观测新方法，揭示 DNA 合成生化反应的动力学与热力学特征，基于优化 DNA 合成流程，实现生物酶催化的长片段 DNA 合成。设计开发高通量、长片段 DNA 自动化生物合成仪原理样机

**关键词：**长片段 DNA，DNA 生物合成，AI 辅助设计，DNA 自动化生物合成仪