

## 附件 4

# “合成生物学”重点专项 2018 年度 项目申报指南

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。

2018 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。

根据科技部、深圳市人民政府《部市联动组织实施国家重点研发计划“合成生物学”重点专项框架协议》,中央财政和深圳市联合出资,共同组织实施“合成生物学重点专项”。根据专项实施方案和“十二五”期间有关部署,2018 年优先支持 32 个研究方向,其中包括 8 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。2018 年度专项拟部署项目的国拨经费总概算为 8.37 亿元（其中，拟支持青年科学家项目不超过 4 个，国拨总经费不超过 2000 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。青年科学家项目支持 35 周岁以下青年科研人员承担国家科研任务，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。

## 1. 人工基因组合成与高版本底盘细胞构建

### 1.1 原核生物基因组的人工设计与合成

研究内容：针对大肠杆菌等模式原核生物，开展人工基因组

的理性设计与化学合成研究。发展原核基因组深度设计、化学再造的新方法和新技术；进行基因组的系统简化和高度简约基因组的人工合成、组装与功能分析。

考核指标：建立人工基因组的模块化、适配性、正交性、成簇化的基本原则；创建大肠杆菌基因组设计合成与定制化重塑的方法；实现 2~3 种重要代谢通路等特殊功能的再造；化学全合成基因组 3.5 Mb 以上。

### 1.2 真核微生物基因组的人工设计与合成

研究内容：针对真核模式生物酿酒酵母等，建立真核生物基因组的设计新原则和组装新策略，发展真核染色体深度设计再造与功能重塑的新方法和新技术；化学全合成深度设计酵母基因组，研究真核基因组简化的规律。

考核指标：建立酿酒酵母人工基因组深度设计合成的新原则；建立酵母基因组的模块化组装和人工基因组精简的新策略；合成再造的酿酒酵母基因组精简 20%；化学全合成染色体 10 Mb 以上。

### 1.3 高版本模式微生物底盘细胞\*

研究内容：以解决生命科学研究中重大科学问题为导向、以重要微生物为对象，提升其研究性能或拓展其研究与应用范围而进行微生物比较与进化基因组分析，或系统与定量生物学分析，实现生理或遗传的数字建模或/和“底盘化”细胞的理性设计、编

辑、重构及相关研究。

考核指标：针对重要微生物的研究目标，建立多层次基因组结构功能分析体系或模块化微生物数字细胞，在相应基因组层次或功能范围内实现基因型与表型相关的预测能力；建立相应的全基因组及特殊基因模块的理性设计体系；实现基因组改造与重编程以及基因表达的精细调控；构建 4~5 种在所设计的生物学功能上具有显著超越现有天然细胞的人工高版本底盘细胞，并进行相关功能测试。其中，1~2 种人工底盘细胞在科研应用中获得突破性进展。

#### 1.4 微藻底盘细胞的理性设计与系统改造\*

研究内容：研究微藻底盘细胞设计、开发通用技术和工具，实现微藻基因组的编辑、大片段删减和功能模块的稳定表达；研究微藻细胞代谢和生理功能模块，再设计、组装和适配高效的生物合成与调控功能模块；研究微藻底盘细胞的逆境适应机理，提升其适应力，开展合成微藻的工程化示范。

考核指标：建立聚球藻、鞘丝藻、微拟球藻等可工程化微藻的高效遗传操作与基因组编辑改造技术，构建 2 种以上基因组简化、具有多重可调控基因回路、可编程控制产物积累的新型微藻底盘细胞；实现 1~3 个微藻代谢和生理功能模块的鉴定、重构，开发 3~5 种重要能源化工产品和高值天然产物的生物合成与调控

模块，突破天然生物合成的调控和效能限制，实现目标产品的高效固碳合成；鉴定、设计 8~10 种可移植型微藻抗逆功能元件，获得可在大规模培养条件下应用的微藻底盘细胞和细胞工厂，实现合成微藻制造的工程化示范。

### 1.5 高版本工业放线菌底盘

研究内容：根据产物类型研究外源复杂生物合成途径在放线菌底盘中的适配机制（包括底盘对产物耐受，底物供给与辅酶平衡，合成元件的翻译后修饰等机制），开发人工蛋白骨架技术以及高效率多靶点的基因编辑技术，构建基于多组学分析和体外重建系统的数学网络模型，将放线菌底盘服务于新产物挖掘和药物高产。

考核指标：建立针对聚酮、萜类、核糖体肽、氨基糖苷等产物异源表达和高产的放线菌底盘细胞，实现 100kb 以上基因簇的抓取和异源表达，实现通用、高效率、多靶点的基因编辑技术在放线菌底盘中的应用，实现人工骨架对合成元件的体内重构，建立高通量高灵敏度的中间代谢产物和终产物检测平台，建立 2 种以上放线菌底盘的数学网络模型，实现 50 种以上关键功能催化元件的表征，实现 1~2 种新天然产物在放线菌底盘的发酵中试，提升 3 个重大产品的工业菌株水平，5 个产品实现产业化应用。

### 1.6 高版本工业丝状真菌底盘

研究内容：针对开发分别适用于蛋白质、生物基化学品等工业化生产的通用丝状真菌底盘细胞的科学技术问题，研究底盘代谢途径、生物大分子合成与外泌、细胞生长与生理、遗传与发育分化等系统生物学问题；发展与完善底盘细胞的基因组设计与重编程技术体系；设计、重构、组装高效功能模块及核心骨架代谢途径，提升丝状真菌底盘的通用性和特征性工业性能。

考核指标：解析工业丝状真菌底盘细胞代谢冗余、生长速度、生长温度等关键生理特征的调控机制，以指导针对外源生物大分子合成外泌、复杂原料利用、副产物消除等工业生产属性提升的底盘细胞改造重构；实现丝状真菌基因组水平设计与重编程，构建3~4种生产性能显著提升、并在蛋白质或生物基化学品等类别产品生产中具有通用性的工业丝状真菌底盘；实现2~3种丝状真菌底盘细胞在蛋白质、重要生物基化学品生产中的工业化测试，其中1~2种重要大宗产品实现45℃以上高温发酵，1~2种重要产品使用新底盘实现万吨级工业化生产。

### 1.7 植物底盘的设计与构建

研究内容：发展和完善植物底盘基因组水平设计与重构的技术，构建通用植物底盘系统；解析重要植物活性代谢物的生物合成、调控及转运的分子机制；设计和重塑植物次级代谢及调控等特化性状。

考核指标：针对萜类、苯丙烷类、黄酮类、生物碱类等重要次级代谢物，设计4~5种目标专一的通用植物底盘系统，建立相应功能元器件的表征方法和技术平台；研发植物底盘设计、构建与重编程的原理、方法和技术及优化算法，建立植物底盘代谢模型；在植物底盘中鉴定并表征一批重要元器件，发现并验证若干次生代谢通路或关键步骤，实现一批（5~10种）重要活性代谢物的有效、定向合成，部分产物合成效率优于原生产方式，特别有开发价值的产物含量应达到干重的3‰~5‰。

## 2. 人工元器件与基因回路

### 2.1 生物元器件标准化设计组装与应用

研究内容：基于生物元件的产物靶向催化功能和底盘靶向调控功能，研究目标特定的普适元器件功能表征标准及相关技术；研发针对特殊目标的通用基因元件组装标准技术体系；通过挖掘、设计、构建与测试，获得高性能元件。探索人工生命系统中多个元器件之间及其与底盘细胞系统的相容性、适配性、稳定性、可控性的影响因素，发展生物元件的功能预测与设计的新算法。研发与生物元件相关数据标准化整合、交互共享、高效利用的方法，建立统一的、适应特定需求的生物元件库及相关高维度知识集成的优质元件设计平台，提供研发应用。

考核指标：针对天然化合物的合成生物学研发，基于大肠杆

菌、放线菌和酵母等重要底盘细胞，获得一批（10 万个以上）具有表征信息的催化和调控生物元器件并有文献支撑；建立 15~20 种与天然化合物合成或底盘细胞调控/正交线路构建等功能相关的生物元器件功能预测、设计、标准化表征、改造与构建的技术；构建 50~100 个跨物种的普适性新功能调控元件，研发 5~10 种响应各种物理和化学信号的高效生物感应新元件，完成其在模式底盘细胞中的功能测试；形成针对 3~5 种通用底盘细胞的生物功能模块设计与构建技术平台，实现人工生命系统设计的快速迭代，实施创新基因元件组装标准技术体系；配套建立具有提供生物元件与底盘细胞数据信息标准化递交和交互查询功能、整合生物元器件分析和设计创新技术的在线共享平台，应用于天然化合物异源合成和高版本微生物底盘设计。

## 2.2 重要病原体疫苗的人工合成

研究内容：开展全合成、安全可控的高变异病原体减毒疫苗的理论基础、设计原则、合成和评价研究；建立基于全病原体和基因组高级结构的大片段设计、合成与拼接组装技术，开关元件人工基因回路设计技术，特异性免疫回路调控技术，选择性扩增模型，快速变异评价模型；打通重要病原体疫苗人工设计合成和定向改造的关键技术环节，实现高特异性、智能性、适应性减毒疫苗的全合成。



考核指标：建立病原体疫苗人工合成的新理论与技术体系，掌握模块化人工疫苗的设计和制备原则；解析重要病原体基因组和全病原体的高级结构 3~5 种，确定 1~2 种基于高级结构的基因组设计原则；获得 3~5 种标准化、精确调控的分子开关和免疫回路元件；建立 2~3 种病原体选择性高效扩增模型和快速变异评价模型（如全细胞内化模型）；获得 2~3 种保留病原体原始抗原结构的人工合成候选疫苗，完成疫苗株稳定性、免疫效力和安全性评价。

申报要求：申报单位须有从事病原微生物和疫苗研究的成功经验，获得过病原微生物疫苗临床批件，具备开展相关实验活动的高等级生物安全实验室等保障条件。

### 2.3 合成溶瘤病毒与肿瘤治疗

研究内容：建立适用于溶瘤病毒的肿瘤治疗人工基因回路的设计合成、功能分析、计算模拟技术体系，研究溶瘤病毒免疫调节肿瘤微环境的理论基础，建立溶瘤病毒产品的生产工艺、稳定性和安全性评价技术体系。

考核指标：建立不少于 50 个适用于溶瘤病毒的标准化基因元件和模块，建立 1~2 项人工基因回路控制溶瘤病毒的设计原则。建立 1~2 项溶瘤病毒免疫调节肿瘤微环境的计算模拟和功能分析技术平台。获得不少于 3 种溶瘤病毒产品在模式动物肿瘤模型测

试中达到显著治疗效果，肿瘤抑制有效率 80%以上；完成 1~2 项溶瘤病毒品种的生产工艺研究，完成 1~2 种溶瘤病毒产品的有效性、稳定性和安全性评价，获得 1~2 个溶瘤病毒产品的临床试验批件。

#### 2.4 抗逆基因回路设计合成与抗逆育种

研究内容：围绕农作物耐盐碱和耐旱、工业微生物抗酸、抗高温性能，重点研究相关自然抗逆回路的作用机制、植物和微生物趋同抗逆途径的生物学基础，发掘和表征特殊环境生物相关抗逆元器件；建立通用人工智能抗逆模块和回路的设计原则、评估模型和高通量筛选平台；探索建立多功能抗逆回路设计与评价的新方法；结合玉米或棉花等农作物及微生物育种，开展人工抗逆回路的适配性和系统优化研究，进行田间规模种植示范和工厂发酵生产示范。

考核指标：获得 10~20 种高效抗逆元器件；实现 5~7 个人工智能抗逆模块和回路的有效适配与系统优化；完成 10 亩以上田间种植示范及 1000~3000 立方米以上工厂发酵生产示范。实现指标包括：模式植物耐受 2%盐浓度，农作物耐受中度盐碱化、耐旱节水 15%，重要工业微生物耐受氢离子浓度指数（pH）下降 1~1.5 个单位，发酵温度提高 3~4℃，节能降耗约 15%。

#### 2.5 高灵敏环境持久性有毒污染物感知与识别生物系统

研究内容：针对二恶英类、有机氯、硝基多环芳烃等持久性有毒污染物，明晰生物体对持久性有毒污染物的信号识别、信号传递、信号响应等基因网络调控机制及关键分子，设计组装新型污染物识别元件及高效传感通路，优化识别分子及生物响应元器件，应用基因编辑构建针对持久性有毒污染物的高灵敏人工感知生物元器件，提高污染物传感通路的效率及识别元件的特异性，组装污染物感知与识别合成生物系统，研究环境中持久性有毒污染物识别与分析中的适用性及检测能力。

考核指标：明晰 3~5 种持久性有毒污染物的识别生物分子、传感通路、响应基因等感知元件，构建 2~3 种污染物识别、传感与生物响应的人工感知生物元器件，组装 1~2 种高灵敏污染物感知与识别合成生物系统，检测的灵敏度超出现有同类生物传感指标，并能应用于实际环境样品持久性有毒污染物的监测。

## 2.6 难降解有毒污染物降解代谢合成生物体系

研究内容：针对水体、土壤环境中难降解有毒污染物原位治理的难题，在微生物系统中挖掘降解基因、转运基因、分子开关、抗逆基因，理性设计降解通路，系统优化高效降解元器件，提高合成生物细胞运动、聚集、互作功能以及对复杂环境的适应能力，设计组装多功能代谢网络，利用人工干预手段构筑难降解有毒污染物降解代谢的合成生物体系，开展人工降解代谢体系在区域性

污染物原位治理以及规模化工业生产中的应用研究。

考核指标：针对难降解有毒污染物，发掘 3~5 种化合物降解代谢分子元器件，构筑 2~3 种化合物的高效降解代谢生物元器件。开发针对 2~3 种难降解有毒污染物降解代谢的人工微生物，完成至少 2 项污染治理新技术中试，并形成规模化产业应用。

### 2.7 电能细胞设计与构建\*

研究内容：研究电能细胞还原力、代谢调控和双向电子传递的系统作用机制，设计构建提高电能细胞导电及电能利用效率的生物元件及系统。

考核指标：实现 2~3 种电子传递载体的生物合成，设计合成提高导电效率的跨膜导电色素蛋白支架（骨架）和胞外人工导电纳米线；阐明丝状电缆微生物细胞的长距离电子传递机制，提高工程化效率；模块化设计合成 5~10 种高效双向电子传递的电能细胞，使工程菌电能输出功率密度高于  $10\text{W}/\text{m}^2$ ；构建 1~3 套电化学—微生物融合的复合电催化体系和高效生物电合成系统装备，实现以电能为还原力高效合成高级醇等高附加值化学品。

## 3. 特定功能的合成生物系统

### 3.1 微生物化学品工厂的设计重构

研究内容：针对特定化学品的生物合成，研究微生物细胞工厂的设计原理，设计重要化学品的最优合成途径，重构微生物生

化合成网络，组装人工代谢途径；研究生物元件、途径、细胞及环境的适配机制，解决代谢物质流和能量流的定向控制问题，构建高效的微生物化学品工厂，建立化工产品的微生物合成关键技术，实施重要化学品微生物合成技术的应用示范。

考核指标：开发出化学品合成途径设计预测软件，准确率国际领先；明确 3 种以上满足原子经济性高或还原力平衡的最优合成途径设计原则，阐明 3~5 种元件、途径、细胞及环境的适配机制；完成不少于 10 种有机化学品的合成途径重构设计，获得不少于 5 个新的微生物化学品工厂，目标化学品生物合成原子经济性接近或突破自然途径理论值，经济技术指标优于目前化学工艺；实现 2~3 个千吨级至万吨级工程化应用示范，相比现有化工生产路线，生产成本降低 50%以上，污染物排放减少 90%以上。

### 3.2 有机碳一原料利用的人工细胞构建

研究内容：研究有机碳一原料的生物转化分子基础与调控机制，重构有机碳一分子的细胞吸收与胞内转化的代谢及调控网络，设计、创建及优化以碳一分子为原料合成重要化合物的人工细胞，提高有机碳一化合物的生物利用速率，建立有机碳一原料生物转化与发酵技术，实施人工生物转化利用有机碳一原料的规模化产业示范。

考核指标：发现、表征和优化不少于 10 个有机碳一利用分子

元件，设计合成 5 个以上新的有机碳一分子碳链延长关键生物元件，设计构建 10 条以上有机碳一原料生物转化的人工途径，创建 5 个以上非天然利用有机碳一原料的高效人工细胞，有机碳一原料利用速度与葡萄糖利用速度相当；实现甲醇等制备高碳醇、氨基酸、有机酸、油脂等产品的中试到千吨级产业示范，目标产品生产具有市场竞争力。

### 3.3 新分子生化反应设计与合成生物系统创建\*

研究内容：研究新生化反应与新酶设计的基本原理，设计、合成有新催化活性的人工生物酶，创建碳链和功能基团增减、重排、氧化还原等人工设计的新生化反应，创建新分子生物合成途径并进行人工酶、人工途径的组装与适配，打通非天然、难合成分子的生物合成路线。

考核指标：建立新酶设计方法，确立非天然生化反应与生物合成途径设计原则。开发 1~3 套新酶计算设计工具，具备过渡态分析、蛋白结构预测、催化活性预测等功能；设计 2~3 类催化分子机理清晰的人工生物新酶，催化自然生物不能催化或难催化的反应，创建 1~2 种自然生物难合成的新分子的高效生物合成新路径。

### 3.4 非细胞生物合成系统的构建与应用

研究内容：针对目标应用技术体系，开展非细胞合成途径的

热力学和动力学模拟研究，设计合成超稳酶的元件和人工辅酶元件，研究酶元件、辅酶元件的体外组装与多酶级联反应调控机制，解决非细胞生物合成系统组装的适配性、稳定性、有效性等问题，构建先进的非细胞生物合成系统，建立以生物质为原料生产高附加值化学品的非细胞生物合成技术，实施非细胞生物合成系统的应用示范。

考核指标：阐明人工酶系组装与稳定的分子机制，构建库容大于1000的超稳人工酶元件库，创建5个以上非天然生物酶，创建20种以上的人工辅酶元件，其中3~5个人工辅酶的性能接近或达到天然辅酶；构建20个以上的人工多酶复合体，建立10种以上化学品非细胞生物合成新途径；完成5种以上稀少糖、维生素、医药原料等高附加值精细化学品的非细胞合成技术，完成从生物质合成高附加值特种人造淀粉的非细胞合成技术，实现2种以上产品实现千吨级至万吨级的应用示范，与现有工艺相比，生产成本降低50%以上，污染物排放减少90%以上。

### 3.5 植物天然产物合成的工程细胞构建

研究内容：针对已知合成途径的植物天然产物，研究合成途径中关键酶催化效率和专一性的分子机制；研究外源基因在底盘细胞中的组装、适配机制和细胞全局调控机制，发展植物天然产物合成的高效基因组装和基因组编辑技术，开发植物天然产物的

微生物工程细胞合成技术，并实施应用示范。

考核指标：阐明 4 种以上基因元件、途径与底盘细胞的适配原理，创建含 8 个以上外源基因的天然产物复杂合成途径；构建出 20 种以上植物天然产物高效合成的微生物工程细胞，其中 5 种天然产物发酵产量不低于 15 克/升；建立 5 条以上吨级规模应用示范生产线，发酵生产成本低于植物提取或化学合成成本 50% 以上。

### 3.6 微生物天然产物的新结构创制和构效改良

研究内容：发现新型微生物天然产物生物合成酶和调控元件，研究其在天然产物合成中的工作机制；构建天然产物合成的生物元件库；设计和构建微生物天然产物的人工生物合成途径及合成体系，创建新结构、新功能天然产物库。

考核指标：构建库容大于 2000 的生物合成元件库；挖掘和解析 20 个以上催化新反应、构建新结构的新型酶元件；创建 10 个以上重要抗菌和抗肿瘤等微生物天然产物人工生物合成体系；获得 200 个以上新结构天然产物，其中 3 种以上为药物先导化合物。

### 3.7 油藏环境合成微生物组的构建

研究内容：开展高含水、稠油油藏环境合成微生物组理性设计与构建原理的研究，开发高效、稳定可控的高含水、稠油油藏微生物组的定向合成与调控技术，实施合成微生物组提高石油采



收率的示范应用。

考核指标：获得石油烃互养代谢模块，微生物互作功能模块与微生物互作、互养基因回路；设计构建出含有 5 种核心功能微生物的微生物组群；阐明代谢分工、互养、互作等对合成微生物组功能与鲁棒性的影响，实现油藏合成微生物组功能的可编程化；在 2~3 个温度大于 80 度的高温油藏开展合成微生物组的现场试验；实现 150 口以上关停高含水稠油油井的现场应用，实现已关停稠油油井的重新采油，提高石油产量 80000 吨以上。

### 3.8 低劣生物质转化利用的人工多细胞体系构建

研究内容：设计构建人工多细胞体系，研究体系中菌群协作和适配的信号通讯、群体行为关系和调控，实现从低劣生物质到有用化学品的高效转化。

考核指标：建立系统鲁棒、稳定和可控的包含 5 个工程细胞的人工多细胞体系，阐明低劣生物质转化人工多细胞体系的协作机制；创建 4 个以上识别和消除低劣生物质中胁迫因子的人工协作菌群，实现人工多细胞体系鲁棒性和稳定性；实现低劣生物质为原料有机酸衍生物、氨基酸衍生物、表面活性剂等的高效生物制备；产物合成收率达到理论值的 80% 以上，实现百吨级的产业化示范。

## 4. 使能技术体系与生物安全评估

#### 4.1 高通量脱氧核糖核酸(DNA)合成创新技术及仪器研发

研究内容：开发化学法 DNA 合成新技术、复杂结构序列的高效合成技术和大片段 DNA 高效组装技术；研制基于高通量芯片的原位组装控制系统及仪器。

考核指标：开发 2~3 种全新的 DNA 合成技术体系；研制出新一代 DNA 合成仪及低成本配套试剂，与现有技术相比 DNA 合成综合成本降低 2~3 个数量级，基因合成成本单碱基不高于 0.01 元，寡核苷酸单碱基不高于 0.001 元；形成 1 Mb 以上的 DNA 自动高保真合成、组装能力；实现 5000 样品/天的 DNA 自动化克隆通量；实现 10 Mb/天 DNA 自动化组装能力。开发 1 套从数据库到自动化设备的 DNA 合成组装全流程信息化控制软件。

#### 4.2 合成生物学伦理、政策法规框架研究

研究内容：参考全球范围内现有的合成生物学研究和应用的有关政策和法规、标准和指南，为政府制定符合中国国情的、可行的合成生物学研究与应用的政策提供伦理、法律和社会支撑。研究重点包括：考察合成生物学研究的目的、手段与特征，鉴别合成生物学在研究和产业化过程中可能涉及到的伦理问题；研究合成生物学实验室管理、市场准入以及安全监管等方面的规范；研究合成生物学相关的知识产权问题；研究公众对合成生物学的认知与可接受性。

考核指标：（1）建立合成生物学研究和应用的伦理规范，针对合成生物学在能源、医药、材料、农业、食品和环境等不同领域研究和应用的具体情况，提出具有可操作性的具体的伦理准则、市场准入规范和政府监管政策建议；（2）针对合成生物学涉及的生物安全和生物安保问题，及生物安全与信息公开共享的关系，提出行之有效的实验室研究和安全管理规范及实施办法等相关建议；（3）制定促进合成生物学从发现到创新、从“专有/闭环/监管”到“共享/开放/创新”的知识产权机制；（4）建立常态化的合成生物学公众教育和研发成果的公共沟通渠道和公众参与途径。

## 5. 部市联动任务指南

### 5.1 药用单细胞真核微藻工程株的设计构建<sup>#</sup>

研究内容：开展莱茵衣藻、原始小球藻、微拟球藻等单细胞真核微藻细胞器基因组的人工设计、合成和改造研究，建立稳定高效的定向同源编辑及外源基因表达体系，设计构建系列药用单细胞工程藻株库，开展新型药用单细胞真核藻株规模化培养与药物生产的工程示范。

考核指标：完成 2~3 种单细胞真核绿藻细胞器的全基因组人工合成，构建带有合成及定向改造细胞器基因组的藻株；实现 3~5 个生物药物合成途径在微藻叶绿体或核基因组中的构建、组装和调控表达；构建并筛选出药用单细胞真核工程藻 50 株系以上；

建立吨级药用单细胞真核藻株培养与药物生产的工程示范。

### 5.2 使用合成 DNA 进行数据存储的技术研发<sup>#</sup>

研究内容：开发利用合成 DNA 高效快速、高密度数据加密编码转码,随机读取,无损解读新方法;开发多类型数据存储 DNA 介质;通过合成 DNA 开发快速编码,存储及数据读取的集成型软件系统。

考核指标：开发 1 套 DNA 数据编码算法,实现数据信息到 DNA 码的高密度存储(单位编码效率 bits/base >1.6);开发 1 套 DNA 纠错及索引算法,实现数据无损解读;开发 1 套分区及随机读取流程,实现 DNA 数据存储的随存随取;开发 1 套适用不同类型数据到 DNA 序列转换算法。

### 5.3 肿瘤的合成微生物线路治疗<sup>#</sup>

研究内容：构建实体瘤治疗相关基因元器件、多基因模块交互数理分析模型。研究基因回路精确控制机理、适配性组装机理及体内环境下的基因回路设计原理等关键科学问题。发展合成微生物治疗实体瘤的理论与实用方法,阐明新型基因线路定量手段和多基因线路组装的基础理论,开发新型基因回路体外测试技术,阐明合成微生物在实体瘤治疗过程中体内的免疫学效应与变化,建立合成微生物治疗实体瘤评价体系和应用方案。

考核指标：构建 10~20 个实体瘤识别、治疗与适配模块;构

建 3~5 个针对实体瘤特异识别、高效干预的基因回路；开发 1~2 种基因线路体内定量技术；建立 1~2 种新型体外肿瘤微环境模拟系统；建立合成菌株与肿瘤共培养的生理模型；开发 3~5 种载有基因诊疗回路的合成微生物；完成临床前医学和药学评价。

#### 5.4 肿瘤细胞基因回路在膀胱癌诊疗中的应用<sup>#</sup>

研究内容：设计基因回路调控膀胱癌肿瘤细胞复杂信号网络，有效区分和干预肿瘤细胞；创建基因回路组装集成，定量控制的理论原理；建立基因线路调控膀胱癌等恶性肿瘤细胞、肿瘤相关免疫细胞以及肿瘤干细胞命运的技术体系；开发膀胱癌靶向大容量基因线路传递系统和标准化、模块化佐剂。

考核指标：构建 10~30 个适用于肿瘤细胞环境的标准化基因元件和模块；设计 3~5 种调控膀胱癌等恶性肿瘤细胞命运的基因回路；集成 1~2 套智能识别和干预恶性肿瘤、肿瘤微环境及肿瘤干细胞的细胞治疗性产品并完成安全性及有效性评价研究。

#### 5.5 高效医学生物成像元件库的挖掘与应用研究<sup>#</sup>

研究内容：挖掘和鉴定生物合成超声或光声造影剂的生物体系，构建生物合成医学造影剂的种子资源库；研究造影剂生物合成的分子机制与调控网络，重构细胞或微生物合成造影剂的生物合成途径及其酶学图谱；设计、创建及优化合成造影剂的人工细胞或微生物系统，建立标准化、规模化、功能化生物合成医学造

影剂的关键技术和平台，实施造影剂生物合成技术的应用示范。

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及其酶学图谱，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或生物系统的重构设计，获得不少于 5 个能用于医学影像应用的造影剂或分子探针；实现生物合成造影剂在疾病诊疗方面的应用示范。

#### 5.6 合成生物学自动化铸造平台关键技术研发<sup>#</sup>

研究内容：完成合成生物学自动化铸造平台的系统集成，实现设备仪器互联互通与自动化控制；针对最核心的菌株设计改造等任务，优化实验流程并开发云平台的高级设计软件，实现菌株改造的全流程自动化；自主研发自动化实验设备，执行高精度、高通量移液与生物颗粒的高灵敏、高通量、多参数光学检测分析等关键技术环节。

考核指标：实现合成生物学自动化铸造平台的模块化、智能化、柔性化系统集成，可并行处理不少于 2 套工艺操作，完成动态信息采集及实验过程的信息化管理，所提取的关键数据具有分布式汇总及初级分析能力；3~5 种模式菌株的合成改造实现全流程自动化，可由云平台远程操纵，且实验效率比人手提高 1 个数量级以上，通量达到 5000 菌株/月；高精度移液的液滴最小精度

<20nL，可同时进行不少于 2 个移液操作；可同时实现 8 通道和 96 通道高通量移液操作，移液误差 100 $\mu$ l 加样针<2%，1ml 加样针<1%，5ml 加样针<0.6%；生物颗粒分析参数不少于 3 个（如粒径、计数、浓度等），单颗粒检测最小粒径<1 $\mu$ m，荧光检测灵敏度 $\leq$ 50MESF，采样率 $\geq$ 10000 颗粒/分钟；多颗粒检测最低检测量 $\leq$ 2 $\mu$ L/孔，吸光度灵敏度 $\leq$ 0.001Abs，荧光灵敏度 $\leq$ 0.4fmol 荧光素分子/孔，96 孔检测时间 $\leq$ 10 秒；建立单细胞表型组识别算法和表型组数据库系统，库容量大于 100000 个；耦合单细胞流式拉曼分选和高通量测序，细胞分选后存活率>80%；耦合 96 孔板与分选系统的自动进样，细胞损失率<1%。

### 5.7 水华蓝藻合成微生物控制系统构建与应用

研究内容：深入研究噬藻体侵染微囊藻细胞的机制以及噬藻体基因组中各基因功能模块，人工组装合成可侵染藻细胞的噬藻体，研究模块式改造噬藻体的技术，并测试工程菌株在水华治理中的应用；改造利用藻毒素多肽合成系统作为合成生物学元件生产平台。

考核指标：建立高效基因编辑技术，组装、优化不同功能模块，构建多个基于藻毒素多肽的合成生物学元件。构建 1~3 株可生产不同环肽的合成菌。构建 1~2 株高效的可侵染藻细胞噬藻体用于定向治理水华蓝藻。

## 5.8 重要活性天然产物的合成途径解析及异源表达

研究内容：开发高通量功能元件挖掘技术和沉默基因激活技术，揭示药用植物、放线菌和真菌中具有重要活性的新天然产物的生物合成途径，阐明关键酶的生物催化机制，开发适用于天然产物生物合成途径高效重构的异源表达体系，实现重要活性天然产物的生物制造。

考核指标：发现 100 种以上具有重要生物活性的新天然产物、阐明 10 种以上重要活性天然产物的生物合成途径、解析 5~10 关键酶的生物催化机制，实现聚酮合酶的定向设计与改造，开发或改进 1~2 种高效的异源表达体系，实现 1~2 种重要活性天然产物的微生物高效制造。



## “合成生物学”重点专项 2018 年度 项目申报指南编制专家组名单

序号	姓名	工作单位	职称
1	张先恩	中国科学院生物物理研究所	研究员
2	赵进东	中科院水生生物研究所/北京大学	研究员
3	马延和	中科院天津工业生物技术研究所	研究员
4	元英进	天津大学化工学院	教授
5	戴俊彪	中科院深圳先进技术研究院	研究员
6	赵国屏	中国科学院上海生命科学研究院	研究员
7	邓子新	上海交大学生命科学技术学院	教授
8	曹竹安	清华大学化学工程系	教授
9	江桂斌	中科院环境中心	研究员
10	陈薇	军事医学科学院	研究员

# “合成生物学”重点专项 2018 年度项目 申报指南形式审查条件要求

申报项目须符合以下形式审查条件要求。

## 1. 推荐程序和填写要求

(1) 由指南规定的推荐单位在规定时间内出具推荐函。

(2) 申报单位同一项目须通过单个推荐单位申报，不得多头申报和重复申报。

(3) 项目申报书（包括预申报书和正式申报书，下同）内容与申报的指南方向基本相符。

(4) 项目申报书及附件按格式要求填写完整。

## 2. 申报人应具备的资格条件

(1) 项目及下设课题负责人应为 1958 年 1 月 1 日以后出生，具有高级职称或博士学位。港澳申报人员应爱国爱港、爱国爱澳。

(2) 青年科学家项目负责人应同时具有高级职称和博士学位，所有参加人员应为 1983 年 1 月 1 日以后出生。

(3) 受聘于内地单位或有关港澳高校的外籍科学家及港、澳、台地区科学家可作为重点专项的项目（课题）负责人，全职受聘人员须提供全职聘用的有效材料，非全职受聘人员须由双方单位同时提供聘用的有效材料，并随纸质项目申报书一并报送。

(4) 项目（课题）负责人限申报 1 个项目（课题）；国家重

点基础研究发展计划（973 计划，含重大科学研究计划）、国家高技术研究发展计划（863 计划）、国家科技支撑计划、国家国际科技合作专项、国家重大科学仪器设备开发专项、公益性行业科研专项（以下简称“改革前计划”）以及国家科技重大专项、国家重点研发计划重点专项在研项目（含任务或课题）负责人不得牵头申报项目（课题）。

国家重点研发计划重点专项的在研项目负责人（不含任务或课题）不得参与申报项目（课题）。

（5）特邀咨评委委员不能申报项目（课题）；参与重点专项实施方案或本年度项目指南编制的专家，不能申报该重点专项项目（课题）。

（6）诚信状况良好，无在惩戒执行期内的科研严重失信行为记录和相关社会领域信用“黑名单”记录。

（7）中央和地方各级国家机关及港澳特区的公务人员（包括行使科技计划管理职能的其他人员）不得申报项目（课题）。

### 3. 申报单位应具备的资格条件

（1）在中国大陆境内登记注册的科研院所、高等学校和企业等法人单位，或由内地与香港、内地与澳门科技合作委员会协商确定的港澳高校。国家机关不得作为申报单位进行申报。

（2）内地单位注册时间在 2017 年 9 月 30 日前。

(3) 诚信状况良好，无在惩戒执行期内的科研严重失信行为记录和相关社会领域信用“黑名单”记录。

#### 4. 本重点专项指南规定的其他形式审查条件要求

(1) 项目执行期一般为 5 年。每个项目下设课题数不超过 4 个，项目所含单位总数不超过 6 家。

(2) 青年科学家项目可参考重要支持方向组织项目申报，但不受研究内容和考核指标限制。

(3) 部市联动任务申报分两类：指南方向 5.1~5.6 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（指南中标#的方向）；指南方向 5.7~5.8 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。

本专项形式审查责任人：王德平 010-88225123