

## 附件 5

# “合成生物学”重点专项 2022 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)

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。

2022 年度指南围绕人工基因组合成与高版本底盘细胞、人工元器件与基因回路、特定功能的合成生物系统等 3 个任务进行部署，拟支持 8 个项目，其中包括 2 个部市联动项目，拟安排国拨经费概算 1.46 亿元。同时，拟支持 10 个青年科学家项目，其中包括 4 个部市联动项目，拟安排国拨经费概算 4000 万元，每个项目 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。项目实施周期一般为5年。一般项目下设课题数原则上不超过4个，每个项目参与单位总数不超过6家。项目设1名负责人，每个课题设1名负责人。部市联动项目分两类：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）；另一类可由所有渠道组织推荐，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（男35周岁以下，女38周岁以下）承担国家科研任务，根据指南要求组织申报。青年科学家项目不再下设课题，项目参与单位总数不超过3家。项目设1名项目负责人，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》《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《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.人工基因组合成与高版本底盘细胞**

### **1.1 工业菌株重编程优化**

研究内容：针对重大工业生产菌株，开展工业菌株定量生物

学、比较基因组、快速高通量（动态）工业发酵组学分析、高通量原位实时检测及原位代谢组学分析，研究菌株高产瓶颈问题；进行工业菌株的物质合成与能量代谢的理性设计、编辑体系高效转化、高通量基因组快速示踪与迭代编辑和全局性改造优化研究，提升工业菌株发酵生产的产量、转化率、生产强度与发酵鲁棒性（菌株耐受性），建立高产菌株核心专利体系；开展重编程优化的工业菌株的工程应用性能评价研究，进行万吨以上级别的工业应用实验。

考核指标：建立 2~3 个工业菌株细胞生长、物质代谢、高产进化定量描述与预测的高精度数学模型，阐明 5~7 种菌株稳产高产瓶颈的生物学因素，开发 3~5 个细胞代谢网络理性设计与精确调控技术，实现工业菌株的全局性改造优化，建立工业菌种设计和重编程优化的新理论与创新技术体系；获得 5~7 种重大产品的工业新菌株，分别实现万吨或超万吨级工业化应用，转化率和产率提升 10%以上。

## **2.人工元器件与基因回路**

### **2.1 人工光合固碳**

研究内容：针对人工光合固碳系统的关键科学问题和技术瓶颈，研究光生电子传递和质子迁移的规律，发展提高电荷分离效率和高效利用光生激子的新策略，实现高效、稳定太阳能二氧化碳还原制备化学品，搭建小型人工光合固碳示范装置，为利用太阳能仿生固碳实用化奠定基础；研究使生物光化学反应稳定进行

的类细胞材料和结构，设计生物光电转换模块和生物固碳模块的类细胞人工光合系统，形成太阳能驱动 NADPH 和 ATP 的自主循环，实现生物光电转换和固碳的高效耦合，大幅度提高人工光合固碳效率。

考核指标：发展 2~3 个仿生结构 CO<sub>2</sub> 还原仿酶催化剂，开发 2~3 种类细胞材料和结构；创建 2~3 个仿生人工光合固碳系统和类细胞人工光合固碳系统；实现 CO<sub>2</sub> 高选择性还原制备化学品，化学品光能转化效率达到天然光合细胞的 10 倍以上。

## 2.2 高效氢电人工生物装置的设计组装

研究内容：针对高效产氢及与电能的耦合问题，开展生物氢电的合成生物学技术研究。研究和挖掘对氧敏感度低的 NiFe 氢酶等高稳定性、高催化效率、高表达水平的超稳酶元件；设计高效和低成本的人工烟酰胺辅酶元件，阐明氢酶与人工生物合成体系的适配机制；开发多酶共固定化等技术，设计新型产氢及其应用的生物反应器，组装具有高氢得率、高产氢速度、高稳定性和低成本的生物产电及生物合成装置，进行中试示范，为氢电生物合成技术奠定基础，推动氢经济和生物电合成技术的重大技术创新。

考核指标：建立生物产氢高得率的理论基础；获得高效产氢相关的超稳酶元件 100 个以上，氢酶的表达量占菌蛋白表达量的 10% 以上，比酶活超过 800U/mg，在 80°C 的活性半衰期超过 10 天；获得 3~5 个人工烟酰胺辅酶等人工辅酶元件；建立以淀粉为

底物的高效生物氢电生物装置，最高产氢速度高于 5 克氢气每升每小时，产氢得率高于 11 摩尔/摩尔葡萄糖，年产氢气 1 亿升以上；建立车载生物氢电电池模型。

### 2.3 以碳增氮高效生物固氮回路设计与系统优化

研究内容：针对豆科植物与根瘤菌如何高效利用碳源和能量进行共生固氮的问题，阐明豆科植物—根瘤菌共生固氮过程中能量产生和高效利用的功能模块，提升侵染细胞或共生体的呼吸和产能效率；解析共生固氮过程中调控碳源利用的关键模块，提高固氮中的碳利用效率；鉴定黑暗下豆科植物共生结瘤的碳源利用调控模块，合成在黑暗下通过外施碳源形成共生根瘤的基因回路，在豆科植物中适配优化；揭示固氮菌利用碳源供能的关键调控元件和功能模块，重构氢气再氧化人工途径；以大豆和固氮菌为底盘，设计和合成底盘特异性的启动子和高效固氮模块，创建在黑暗或弱光下高效利用碳源和能量固氮的设施农业系统。

考核指标：构建碳源和能量高效利用的共生固氮分子模块 3~5 个；鉴定黑暗或弱光下共生结瘤的人工基因回路 1~2 条；创建具有碳源高效利用基因回路的工程固氮菌 2~3 个；在底盘豆科作物和根瘤菌中实现有效适配与系统优化，提升共生固氮过程中碳源和能量利用效率，提高共生固氮效率 20% 以上。

### 2.4 工业发酵中噬菌体污染防御的合成生物学设计

研究内容：针对工业发酵过程中噬菌体污染的重大难题，挖掘细菌中的抗噬菌体功能模块，揭示微生物抵抗不同噬菌体的分

子机制，解析其影响基因表达和代谢网络调控的时空机制，设计组合并筛选具更优抗噬菌体能力的系统，发展即插即用的抗噬菌体功能模块，综合开发这些系统在工业发酵中的噬菌体防御应用；改造底盘菌株噬菌体识别受体，创建噬菌体立体防御网络；将高效噬菌体防御系统整合设计在不同工业发酵底盘基因组中，组装抗噬菌体工程底盘细胞，为防治工业发酵噬菌体污染提供合成生物学解决方案。

考核指标：揭示噬菌体污染防御系统的分子机制，挖掘 3~5 个细菌中新的噬菌体防御系统；解析噬菌体防御系统的分子机制，设计组装 6~8 个组合优化和即插即用的抗噬菌体功能模块；开发 3~5 种具有超强抵抗噬菌体能力的工业工程菌。

### **3.特定功能的合成生物系统**

#### **3.1 木质纤维素制淀粉的非细胞生物合成系统创建与应用**

研究内容：针对粮食安全战略储备，开发以木质纤维素为原料转化生产人造淀粉的技术。重点研究木质纤维素降解和淀粉合成相关的酶元件的设计构建，开发生产低  $\beta$  糖苷酶的纤维素酶的真菌菌种以及低成本发酵工艺、高效纤维寡糖磷酸化酶；研究多酶级联反应的高效作用机制，发展多酶固定化技术与多酶体系转化技术，构建从秸秆纤维素到淀粉的生物转化生产体系，进行从原料到产品的完整工艺研究。

考核指标：以木质纤维素为原料转化生产人造淀粉，木质纤维素的利用率超过 65%，建成百吨级木质纤维素转为人造淀粉生

产示范装置。

#### 4.部市联动项目

##### 4.1实体瘤响应增强的免疫细胞治疗体系的设计合成与应用#

研究内容：针对实体瘤免疫细胞治疗响应率低等关键瓶颈问题，利用合成生物学手段开展响应增强免疫细胞的定向设计和合成改造研究。设计合成适用于增进实体瘤中免疫细胞招募和浸润的通用元件模块和基因线路，实现免疫细胞向肿瘤定向富集；设计合成靶向髓系免疫检查点的核酸或小分子药物前体，发展基于特异性基因反馈分泌回路的肿瘤免疫微环境重编程技术；筛选靶向致癌驱动基因突变或肿瘤病毒抗原等的新表位和免疫受体序列，设计合成基于组织相容性抗原等抗原识别器的肿瘤特异性靶向杀伤技术体系；解析由细胞叠套结构等介导高效免疫杀伤的关键分子调控元件，发展基于新机制的免疫杀伤增强技术；发展基于基因编辑的免疫细胞高效改造技术和基于密码子拓展的正交调控技术，实现免疫细胞杀伤的精准、可控。

考核指标：掌握实体瘤响应增强免疫细胞治疗体系的设计合成原则，建立相应的创新理论与技术路径；基于T细胞、NK、NKT细胞等免疫杀伤效应细胞，构建获得1~2种能增强免疫细胞定向浸润实体瘤的通用元器件，2~3种能重塑肿瘤免疫微环境的基因线路；建立肿瘤特异性抗原T细胞识别器筛选技术体系，获得新表位和特异性T细胞免疫受体10~15个，实现肿瘤细胞的高效精准杀伤；鉴定1~2种调控细胞叠套结构等介导高效免疫杀伤的关键

分子元件，发展1~2种基于新机制的免疫杀伤增强技术；建立1~2种免疫细胞高效编辑技术，2~3种基于密码子扩展调控免疫杀伤的正交技术；获得1~2个靶向髓系免疫检查点增强杀瘤活性的核酸或小分子药物前体；开展针对2~3类肿瘤的动物水平研究，完成1~2种人工免疫细胞的临床前研究和临床研究申报。

#### **4.2水环境污染修复的合成微生物体系设计与构建**

研究内容：针对水环境污染生物修复过程，利用微生物包括细菌和古菌的代谢潜能来消除或减少水体中有毒化合物、重金属及抗生素等工业、医疗污染物，系统挖掘微生物中污染物高效降解代谢元件，解析污染物代谢途径及模块的功能；鉴定基因组修饰、表观遗传调控等基因网络，构建环境适应性强、污染物代谢谱广的合成微生物体系。

考核指标：获得50个以上细菌和古菌来源的污染物代谢元件，阐明10种以上污染物代谢途径，鉴定5~6套基因组修饰、表观遗传的基因调控和环境适应模块系统，构建3~5种适用于水环境污染修复的环境适应性强、污染物代谢谱广的合成微生物工程细胞。

#### **4.3 肿瘤免疫微环境体外合成及新型药物筛选应用#（青年科学家项目）**

研究内容：确立可表征适应性免疫应答，特别是T细胞抗原特异性的肿瘤类器官形成条件，设计构建皮肤和肠道等器官来源的肿瘤细胞、结构性细胞和免疫细胞的肿瘤微环境类器官模型；



基于单细胞免疫组学、单细胞空间转录组学技术追踪 T 细胞等免疫细胞在肿瘤发生发展过程中的谱系变化及应答；基于以上肿瘤类器官模型筛选和开发新型免疫治疗策略。

考核指标：建立皮肤和肠道的新颖肿瘤微环境类器官模型 1~2 种，开发其对不同免疫治疗药物的反应检测平台；开发 1~2 种多层次多维度的单细胞组学分析新策略，获得肿瘤演化及治疗过程中 T 细胞、巨噬细胞的动态变化；鉴定 3~5 种免疫治疗候选策略或肿瘤新生抗原相关疫苗，实现不同肿瘤治疗策略的个人化应用。

#### 4.4 疾病诊断及检测的合成生物传感系统的研发及应用#(青年科学家项目)

研究内容：开发医学传感系统，揭示疾病标志物分子识别与信号传递机制具有重要意义。采用合成生物学技术（无细胞系统、基因回路等），结合材料（量子点、纳米酶等）合成方法与传感技术手段（荧光分析、比色分析、单颗粒成像等），构建疾病标志物分子特异性识别元件与信号元件的精准自组装体系。设计疾病标志物多靶标识别与级联信号放大的生物响应系统，拓宽分子识别范围，增强信号传导能力。

考核指标：设计疾病标志物特异性分子识别元件 3~5 种；合成荧光/比色等信号元件 3~5 种；构建低成本、高灵敏度、多靶标和现场快速检测的生物传感体系 2~3 种；基于分子识别元件与信号元件的精准自组装，实现 1~2 种疾病的早期诊断及预后监测等

研究。

#### **4.5 光驱酵母细胞工厂的智能模块化设计与构建#（青年科学家项目）**

研究内容：通过纳米调控技术、单原子合成技术精准控制合成捕光纳米元件；在酿酒酵母中整合中短链脂肪酸衍生物转化和一碳同化模块；开发以生物质为原料的材料—细胞动态组装—解组装技术，智能调控捕光元件与工程酿酒酵母杂合生命体系的模块化装配；实现光能驱动一系列中短链脂肪酸衍生物的低成本、高效率转化；研究纳米元件与细胞之间的耦合规律以及外源光电子对细胞合成通路的调控机制。

考核指标：设计合成 10 种基于不同捕光基元且表面电荷分离效率达到 50% 的捕光纳米材料；构建具有动态组装—解组装能力的材料—酵母模块化杂合生命体系；在工程酿酒酵母中实现光能驱动 3~5 种中短链脂肪酸衍生物（脂肪醛、脂肪醇、烷烃、烯烃等）的低成本、高效率转化；实现杂合生命体系的光能到化学能转化率达到 10%。

#### **4.6 人体微生物组非编码 RNA 功能元件的解析与改造合成的平台技术#（青年科学家项目）**

研究内容：结合宏基因组和转录组分析，系统性挖掘人体微生物组非编码 RNA 功能元件；鉴定具有转录翻译调控功能的新型非编码 RNA 调控元件，并在肠道共生菌底盘中进行异源表达

和验证，应用于工程菌的转录翻译调控。通过定向进化，强化和改造微生物非编码 RNA 的转录调控功能用于真核体系表达调控和蛋白靶向。

考核指标：建立 1 个人体微生物组的非编码 RNA 数据库，筛选获得 3~5 种具有新功能的非编码 RNA 元件并且在人体肠道共生菌中进行功能验证，解析 2~3 种微生物组非编码 RNA 调控机制，改造优化 2~3 种非编码 RNA 工具。

## **5. 青年科学家项目**

### **5.1 多重耐药细菌诊疗的基因回路设计合成**

研究内容：针对胞内或胞外临床常见多重耐药细菌的防控问题，开展多重耐药病原菌致病和耐药机制研究，利用合成生物学技术针对性设计其诊疗基因回路；挖掘和设计特异性消杀临床典型多重耐药菌的基因元器件，研究用于多重耐药病原菌消杀的合成基因回路设计原理和递送途径，实现在实验动物体内对耐药菌的消杀测试。

考核指标：设计 3~5 种以上特异性筛选临床典型多重耐药菌的新型基因元器件；设计 3~5 种针对性消杀不同临床多重耐药性菌（如鲍曼不动杆菌等 3 种以上）的新型基因回路；利用新型基因回路完成 2~3 种耐药病原菌消杀研究，实现实验动物体内耐药菌检出率下降 10 倍以上。

### **5.2 新分子的生化反应设计与合成生物系统创建**

研究内容：创建重要含氮、含硫化合物生物合成技术；构建

化工难合成或非天然分子的高效生物合成新路线；开展新分子的规模化合成制备研究，优化新分子合成的生物系统，评价合成生物系统的安全性与稳定性，建立新化学分子的发酵制备工艺，提高生产效率，形成从细胞创制到工艺创新的全链条技术方案。

考核指标：构建针对含氮、含硫化合物生物合成的万级优质生物酶数据库；构建 1~2 种化工难合成或非天然分子的高效生物合成新路线，为开展含氮、含硫新分子的规模化合成制备的全链条技术方案奠定基础。

### 5.3 低劣生物质转化的人工多细胞体系构建与应用

研究内容：针对可再生能源产业化发展所面临的原料供应短缺等问题，开发以低劣生物质为原料的生物转化技术。重点研究外源菌株强化的人工多细胞体系构建技术，建立生物甲烷转化系统；研究过程中微生物群落变化动态规律与产气效率间的关联机制，优化生产过程，研究将产气中的  $\text{CO}_2$  气体进一步转化为甲烷的电子供体与转化途径；研发材料介入的细胞固定化技术与产物原位分离装置，强化细胞长周期催化效率，提升产物转化效率；基于细胞控制的代谢流分析，设计和开发用于低劣生物质转化的新型生物反应器，开展产业化应用。

考核指标：获得用于低劣生物质转化的人工菌群 2 套以上，建立甲烷生物转化工艺路线 2 种，建立有效的电子供体 2 种以上，解析  $\text{CO}_2$  转化甲烷途径 2 个以上；甲烷容积产气率  $2\text{M}^3/(\text{M}^3\cdot\text{d})$ ，产气效率提高 80% 以上；建立 2 个万吨级规模的产业化示范工程。

#### **5.4 人造蛋白合成优化与生产示范**

研究内容：组合设计蛋白质材料（如蜘蛛丝等）合成的新型调控元件、翻译后修饰元件、转运或分泌途径、进行基因组规模的基因编辑优化、建立高效的蛋白质材料的表达和转运体系；开展人工蛋白质材料合成的规模化高密度发酵表达，进行人工构建新型蛋白质材料的设计组装，建立标准化的分离、提纯生产工艺。完成人造蛋白在吨级规模的应用示范和生产。

考核指标：完成 2~3 种人造蛋白材料表达系统的构建，合成效率提高 2 倍以上，材料性能与其野生型相当；完成 2~3 种人造蛋白材料在吨级规模的应用示范和生产。

#### **5.5 迷你染色体的设计构建与应用**

研究内容：建立迷你染色体的高效合成、改造和组装的系统，研究染色体三维组织，表观遗传调控在疾病发生中的作用机制，研究迷你染色体承载合成基因线路的安全稳定性及其在诊疗领域的应用；在裂殖酵母等细胞内，构建带有多于天然染色体数目的基因组，探究不同染色体数目在各种应激条件下适应性演化的机制。

考核指标：合成 3~5 个基于迷你染色体的大型基因线路及调控系统，染色体长度超过 1Mb，实现细胞诊疗功能化应用。设计构建 2~3 种带有不同数目染色体的裂殖酵母，完成 3 种以上应激条件下适应性演化机制研究。