

“十四五”国家重点研发计划“生物大分子与微生物组”重点专项 2021 年度 项目申报指南 (征求意见稿)

专项围绕我国经济与社会发展的重大战略需求和重大科技问题,结合生物大分子和微生物组研究的前沿发展态势,开展战略性、基础性、前瞻性研究,增强我国在生物大分子和微生物组研究的核心竞争力,产出国际领先、具有长远影响的标志性工作,实现重点领域对国际前沿的引领,在原创性基础和理论研究中取得突破,为人口健康、生物医药、农业与环境、生物安全等领域提供理论支持和技术支撑。

2021 年专项拟优先支持 19 个研究方向,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,围绕重大科学问题和关键技术进行设计。项目应整体申报,须覆盖相应指南方向的全部内容。项目执行期一般为 5 年。一般项目下设课题数原则上不超过 4 个,每个项目所含单位数不超过 6 家。

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，可参考指南支持方向组织项目申报，但不受研究内容限制。青年科学家项目不设课题。

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》《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. 生物大分子与生命活动维持及调控关系等方面的基本科学原理

1.1 真核生物基因转录调控蛋白质机器的结构与功能

围绕真核生物基因转录调控，发现参与真核生物基因转录调控的新型蛋白质机器，研究基因转录各阶段关键蛋白质机器的组成、结构、功能及调控的分子机制，研究共转录染色质修饰对转录的调控和分子机制，揭示真核生物基因转录的基本原理，发展针对真核生物基因转录调控过程的干预手段。

1.2 泛素化修饰关键蛋白质机器调控疾病发生发展的功能机制

围绕严重威胁我国居民健康的消化系统肿瘤（如肝癌、肠癌等）发生发展过程中的炎症、免疫和代谢微环境稳态维

持及失衡，发现参与稳态调控的蛋白质泛素化修饰相关的新型蛋白质机器，研究其结构、功能、动态变化及与疾病的关系，发展基于泛素化修饰和蛋白质降解的靶向干预手段。

1.3 生物大分子调控生物膜完整性的功能机制

围绕生物膜的时空变化规律，研究细胞内膜系统完整性的稳态调控机制，研究生物大分子介导内膜系统完整性维持、膜损伤的修复机制，研究生物膜完整性维持的生理意义，发展和优化运用于内膜系统完整性监控的技术，发展生物膜稳态维持的新型干预手段。

1.4 哺乳动物细胞命运决定过程中生物大分子互作网络的系统演化规律

围绕哺乳动物细胞命运决定过程，发展超高分辨率的细胞谱系追踪技术，研究哺乳动物发育中的细胞命运决定过程；研究细胞命运决定过程中生物大分子互作网络的定量表征、数学模型及其转变规律；研究细胞命运的分子互作网络对脏器发育鲁棒性的贡献。

1.5 重要生物的多维蛋白质组精细图谱和动态网络

针对重要经济农作物或高等模式生物，在蛋白质表达、合成、降解、修饰、互作等多维层面，绘制具有时空特性的组织/器官蛋白质组精细图谱，并且通过基于人工智能算法的自然语言处理，重构生命体系中的动态网络，建立蛋白质组数据与知识分享平台。

1.6 环形 RNA 加工代谢与功能调控

研究环形 RNA 在生理和病理条件下的加工、结构、翻译和降解特性，阐明环形 RNA 生成、代谢和调控过程及其与蛋白质机器的作用机制，揭示环形 RNA 在神经发育、天然免疫及细胞代谢系统中的调控功能和机制。

1.7 恶性肿瘤发展中的生物大分子网络及机制

研究功能性 RNA、蛋白质机器等生物大分子在肿瘤细胞恶性转化和可塑性调控等过程中的功能机制，研究生物大分子与基因表达调控、炎症信号转导、临床耐药等相关的网络及分子机制，发展生物大分子在诊断分型和防治中的应用技术。

1.8 植物免疫过程中生物大分子的作用机制和应用研究

围绕植物对病原微生物的感受和识别，阐明植物免疫受体、信号编码器、感受器及其高级组装结构等生物大分子的关键作用机制，研究植物离子转运与植物响应危险因子的早期信号途径，挖掘可能应用于作物育种的新型抗病生物大分子及其功能，发展基于植物免疫受体、编码器、感受器等大分子的作物抗病新技术。

1.9 新型冠状病毒重塑宿主细胞关键细胞器的机制研究

揭示新型冠状病毒在宿主细胞内用于复制的膜状结构的形成机理；研究病毒从复制、蛋白质合成、装配到释放的细胞内系统路径，以及病毒逃避胞内自噬降解的分子基础和机制；阐明病毒对关键细胞器产生影响的分子机制。

1.10 结核分枝杆菌感染和致病过程中的蛋白质机器研究

针对结核分枝杆菌等重要分枝杆菌感染、致病、耐药相关的关键蛋白质机器，研究其组成、结构、功能及调控机制；研究分枝杆菌与宿主免疫系统相互作用的特征；发展针对结核病的新诊断、治疗、预防手段。

2. 标准微生物组及其与宿主/环境作用对生命活动影响的原理与机制

2.1 健康人微生物组库和特征解析

建立全国范围不同地区的不同生活环境、不同饮食习惯、不同年龄段万人级队列，建立标准化的微生物组样本库和共享体系，获得微生物组及基因组基线大数据库；研究中国健康人群的微生物组特征，及其与遗传、生活环境及饮食习惯等因素的关系。

2.2 人体肠道微生物组稳态平衡及其失衡调控重大疾病的分子机制

研究维持健康人群肠道微生物组稳态平衡和可塑性的机制，鉴定核心菌群和基本特征，发现菌群来源的活性分子和宿主应答信号通路；围绕肠道微生物组调控宿主代谢、免疫等生理过程并影响相关疾病（如糖尿病等）发生发展，阐明肠道微生物组失衡调控相关疾病的分子机制，发展治疗疾病的新手段。

2.3 微生物组与药物交互作用影响疗效及安全性的分子机制

发展元基因组和代谢组的时空分析技术，研究药物调控微生物代谢及代谢信号传递机理；解析微生物组对临床常用药物体内代谢和处置过程的影响，揭示微生物组代谢药物的功能酶系、代谢途径及内源代谢通路的整合作用与机理；鉴定影响药物临床疗效和安全性的关键菌谱，建立预测个体对药物响应的模型，为精准治疗提供科学依据。

2.4 微生物组学新技术及实验动物体系

发展微生物单细胞成像与物种快速鉴定、单细胞分选和测序、微生物培养、跨尺度微生物组数据分析、元基因组功能注释与可视化等的共性创新技术；建立用于微生物组研究的实验小鼠等规范化无菌动物技术体系和动物模型，并用于相关疾病的研究。

2.5 病原微生物感染过程中的宿主免疫机制

围绕病原微生物感染过程，建立宿主免疫在感染和预后期的多维度动态图谱，研究宿主免疫持续时间、免疫效应强度差异的生物学和分子机制，研究病原微生物新发突变对既存抗体免疫效果的影响，发展针对宿主免疫的调控靶标和新手段。

3. 结构生物学、蛋白质组学等方向的新技术和新方法

3.1 面向超大蛋白质机器结构研究的整合性技术方法

基于冷冻电镜技术、X 射线晶体学和核磁共振波谱学等结构生物学方法，并结合质谱、小角散射、超高分辨率荧光显微镜、人工智能及其他新技术，开发整合性的多尺度结构研究技术体系，用于研究重要生理病理过程中的关键蛋白质机器的高分辨率三维结构、在体结构或者动态变化等。

3.2 蛋白质组与生物大分子互作的时空分析新方法

发展细胞表面蛋白质组与外源性生物大分子动态相互作用的鉴定方法；发展细胞内蛋白质变体及复合物的动态表征技术；发展活细胞中亚细胞器定位的蛋白质相互作用规模化鉴定方法；建立蛋白质组与 RNA 原位相互作用位点的动态表征技术。

3.3 新型生物大分子统计力场的开发与应用

发展新型高效能增强取样算法、人工智能算法等技术，发展新型非自然态统计力场、符合统计力学意义分布的蛋白质非自然态的结构数据库等，研究增强取样算法与统计力场在重大疾病相关的无定型蛋白结构与功能等研究上的应用。

3.4 大队列临床蛋白质组研究关键技术

面向中国人群高发肿瘤的临床大队列样本与基于质谱的蛋白质组分析，发展快速可配置、标准化、高稳定、全面质控，智能化的样本制备流水线；发展基于深度学习的融合型质谱数据采集与分析方法，实现微量临床样品的蛋白质组深度覆盖与精准定量，建立标准化输出格式；发展基于人工智能的多层次信息学整合分析新技术及标准；建立包含模型、

标准库、 workflow、实验设计等在内的高质量蛋白质组学研究
辅助知识库系统。