

# “合成生物学”重点专项 2019 年度项目申报指南

## （征求意见稿）

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。

2019 年本专项将围绕人工基因组合成与高版本底盘细胞构建、人工元器件与基因回路、特定功能的合成生物系统、使能技术体系与生物安全评估等 5 个任务部署项目。

### 1. 人工基因组合成与高版本底盘细胞构建

#### 1.1 动物染色体设计与合成

**研究内容：**研究猪、小鼠等非灵长类哺乳动物人工染色体的设计原则，发展动物超大人工染色体组装与转移技术，开发基于人工染色体的异源免疫调节等技术，构建人工动物染色体的防逃逸扩散技术。

**考核指标：**建立动物染色体组装和移植复活技术，合成动物人工染色体长度 2Mb 以上，基于人工染色体开发人源免

疫蛋白异源表达等的策略与方法，构建 2-3 个染色体疾病动物模型，建立 2 种以上防逃逸技术。

### **1.2 植物人工染色体的设计与合成**

**研究内容：**针对大豆、水稻、拟南芥等具有重要应用前景的作物或模式植物，研究人工染色体的设计与组装原则与技术，发展人工染色体向植物细胞核内转移技术；开展植物信号转导通路研究，在模式植物中实现特定功能重塑。

**考核指标：**建立植物人工染色体的设计与构建原则，获得端粒、着丝粒、自主复制序列等不同人工植物染色体的关键组件 10 个以上；构建特定功能人工染色体，合成染色体长度 2Mb 以上。

### **1.3 非天然噬菌体的设计合成\***

**研究内容：**探索非天然碱基重新谱写噬菌体密码的遗传规律，揭示非天然噬菌体在重要耐药病原体中的扩展、表达、翻译、组装等机制，研究人工噬菌体与宿主互作的分子机制及非天然噬菌体的精准控制基本原理。

**考核指标：**建立非天然噬菌体的设计原则，揭示非天然噬菌体的精准控制基本原理；人工设计并合成 1-3 组含非天然碱基、非天然氨基酸噬菌体系统；获得 3-5 种精准可控的人工噬菌体，建立耐药超级菌防治、纳米载药体系等领域人工噬菌体应用评价体系，完成人工噬菌体的临床前研究。

### **1.4 非天然原核生物的设计构建与蛋白定向进化**

**研究内容：**研究原核细胞基因密码子扩展的设计原则与技术，创建在基因组层面大规模改写基因密码子的新方法；探索非天然氨基酸对蛋白质结构功能的调控和增强，研究基因密码子扩展在酶定向进化中的应用。

**考核指标：**建立 3-5 种细菌的高效基因密码子扩展系统，实现酶等蛋白的高效表达和功能优化；实现在同一基因中同时高效编码 2-3 种非天然氨基酸；创建 2-3 种密码子重编程的天然噬菌体无法侵染的非天然细胞。

### **1.5 非天然真核生物的设计构建**

**研究内容：**在真核细胞中研究基因密码子拓展的设计原则与技术，开发同步编码多种非天然氨基酸的细胞构建技术，研究翻译系统元件在真核细胞中的正交性和兼容性。

**考核指标：**建立 3 种真核生物的高效基因密码子扩展系统，用于 10 种以上药物蛋白、疫苗、药物靶点蛋白定点修饰和功能调控；完成基于基因密码子扩展的疾病诊断和治疗方法；在基因密码子中引入 5 种以上新型功能非天然氨基酸。

### **1.6 极端微生物底盘细胞的设计与构建**

**研究内容：**建立极端微生物高效基因组编辑系统，设计合成稳定通用的耐热、耐盐、耐碱、耐酸等特殊功能生物器件模块，研究与构建极端微生物代谢网络，构建适应特定环境和特殊生长条件的高版本底盘细胞，开展规模化工业应用研究。

**考核指标：**建立 2-4 个极端微生物分子改造平台，构建利于极端微生物功能开发的基础代谢和特征网络，获得 50 个以上稳定通用的特定生物功能器件模块；发展适用极端微生物的基因组编辑技术体系，实现大片段 DNA 在染色体上的准确插入；构建表达多基因代谢通路的极端微生物底盘 5 个以上，实现高密度培养，高效生产 3 种以上产品；实现 1 种以上产品的发酵中试。

### **1.7 工业微生物全基因组代谢网络模型的优化设计和构建**

**研究内容：**构建高质量工业微生物全基因组代谢网络模型库；针对工业微生物（如链霉菌、丝状真菌等）开发系统的代谢流计算分析方法，建立全基因组代谢网络模型与高效准确的代谢流分析软件平台；基于代谢途径的计算设计构建化学品的最佳合成途径；发展胞内能量与物质的调控技术，实现代谢网络模拟理性设计和基因表达的精准调控，实现工业菌株的高效合成。

**考核指标：**建立 3-5 个高质量工业微生物全基因组网络代谢模型；建立优化算法，开发代谢流分析软件，获得软件的著作权；针对规模化工业生产菌株，构建 3-5 个重要化学品的高效工程菌株，目标产物产率提高 30%以上。实现 1-2 个优化工程菌的工业示范应用。

## **2. 人工元器件与基因回路**

## 2.1 功能性免疫分子的定向改造与人工合成

**研究内容：**以恶性肿瘤等重大疾病的免疫防治为目标，开展功能性免疫分子人工合成的设计原则和技术体系研究；发展快速模块化设计和改造优化新方法；开发基于体外蛋白合成系统的人工免疫分子筛选技术；建立免疫分子表达鉴定的高通量方法和技术体系；研发具有自主知识产权的人工合成免疫分子及相应的新技术和新平台；提高我国在原创性人工免疫分子设计方面的技术能力，实现功能性免疫分子精准、快速的定向改造与人工合成。

**考核指标：**掌握功能性免疫分子模块化设计、筛选、优化原则，建立功能性免疫分子人工合成和定向改造的新理论与技术；建立高通量的人工免疫分子表达、筛选、鉴定新技术体系和平台；获得 15 种以上专利授权的人工抗体、人工受体、信号分子、基因调控蛋白等人工合成免疫分子，完成 1~2 种人工免疫分子的临床前研究和临床研究申报。

## 2.2 代谢病诊疗基因回路的设计合成

**研究内容：**设计、构建实时监测体内代谢动态、实时反馈诊断、实时按需给药的智能化生物诊疗器件。创建能甄别代谢指标异常响应过程、调节正常代谢的基因回路和定制化细胞。设计、开发新一代基因表达控制开关用于药物精准表达释放。研究工程化病毒、细菌或哺乳动物细胞用于代谢疾病诊疗一体化的基因回路的设计和控制。建立自动化、智能

化、数字化精准给药的代谢疾病诊疗体系。

**考核指标：**建立 50-100 个用于重大代谢疾病（例如糖尿病等）诊断、治疗的标准化元件和模块；建立 2-5 种基于天然小分子或光遗传学的时空特异性的基因表达、编辑控制模块体系；建立 2-5 种针对糖尿病干预的基因回路人工类胰岛细胞或组织器官，完成 1-2 种重大代谢疾病诊疗产品的稳定性和长效性评价以及临床前研究。

### **2.3 微生物光合系统的重构与再造\***

**研究内容：**研究微生物光合作用光能吸收系统以及光合与碳代谢耦合等关键机制和过程。研究人工碳汇模块在微生物光合系统中的设计、组装、调控与适配，优化微生物光合系统，提高微生物光合固碳效率。开展异源组装光合模块的底盘细胞研究，包括对真核微生物细胞基因编辑和异源表达研究，构建相应的高效底盘细胞。

**考核指标：**建立红细菌，紫球藻，衣藻等高效遗传操作与基因组编辑改造技术，能开展异源组装的底盘细胞和操作体系；鉴定 10 种以上藻胆体组装元件并在大肠杆菌等底盘细胞中实现藻胆体主要结构的组装和重构；完成叶绿素的异源生物合成并实现绿藻天线复合物的异源组装；实现蓝细菌羧化体基因在底盘细胞的表达，实现羧化体在底盘细胞的功能性组装或部分组装，提高微生物光合固碳效率。

### **2.4 高效生物固氮回路的设计与系统优化**

**研究内容：**针对共生结瘤寄主范围狭窄、联合固氮效率低下等瓶颈问题，设计广谱结瘤、耐铵泌铵固氮等功能模块；在固氮菌中进行高效固氮基因回路的设计、集成组装与系统优化，构建最小固氮酶基因簇、根瘤菌与非豆科植物互作的人工基因回路和高效固氮工程菌，在玉米等底盘作物中进行功能性与适配性分析；在田间条件下分析固氮节肥效率并评价其对作物生长和产量的影响。

**考核指标：**构建标准化人工高效固氮回路 3-5 个，创建广谱结瘤或高效固氮基因回路工程菌等合成固氮微生物 2-3 个；在固氮菌和底盘作物中实现有效适配与系统优化，大幅度增强固氮回路的耐铵泌铵能力和底盘作物的氮高效利用等抗逆能力，与天然体系比较固氮效率提高 1 倍以上，在田间试验条件下减少氮肥用量 25% 以上。

## 2.5 生物工业过程监控合成生物传感系统

**研究内容：**针对生物工业过程实时检测的难题，研究发酵过程细胞内外代谢物积累与消长的生物传感系统。结合重要的生物反应过程，理性设计特异性响应目标分子的基因回路及细胞传感器，实现检测对象的信号放大和原位读出，构建特定代谢物的生物传感系统；实现生物工业过程动态瞬时实时监控，优化现有发酵技术。

**考核指标：**针对抗生素、氨基酸、有机酸、化工醇、发酵食品等重大生化产品的生物反应过程，构建 5 种以上感知

发酵/细胞培养过程中的底物、产物、代谢物和环境因子的生物传感器，应用于生物工业过程在线实时监控，显著提高生产效率。

### **3. 特定功能的合成生物系统**

#### **3.1 微生物化学品工厂的途径创建\***

**研究内容：**针对传统化学品或重要生物基产品，创建新反应路径、碳原子回收、生物能供给、新化合物合成的非自然途径，研究细胞代谢网络与非自然途径回路的互作关系，解决非自然功能模块在底盘细胞中的适配问题，构建人工途径的细胞工厂；发展基因编辑重排、代谢进化等技术优化细胞工厂，提高产物转化率和生产强度；完成重要化学品微生物合成的生产示范。

**考核指标：**突破微生物化学品工厂的代谢途径创建的关键科学问题，创建 7-10 种非自然生物合成新途径，获得不少于 5 个人工途径的细胞工厂；发展 3-5 种基因编辑重排、代谢进化等技术，实现 3-5 个细胞工厂性能优化，产物转化率接近或突破自然理论值；实现 2-3 个产品的工程化应用示范。

#### **3.2 新分子的生化反应设计与生物合成\***

**研究内容：**根据化学合成原理，研究化学品合成的生化反应机制，创建全新的生化反应，设计新功能分子生物合成与生物难转化分子的人工生物酶，探索不同类型惰性碳骨架的合成或修饰方法，建立新功能分子生物合成的技术基础；



开展新分子生物催化合成的微尺度规模化制备过程研究，建立新分子合成的生物系统，提高生产效率。

**考核指标：**阐明一批新功能分子生物催化的化学机制，设计 5-10 个催化碳链延长、碳氧化修饰、碳氮成键等反应的新酶，创建 5-8 条新分子的生物合成新途径，理论转化率超过 70%，形成基于厘米级微尺度规模化制备的酶催化创新工艺。

### 3.3 蛋白材料合成的细胞设计构建及应用

**研究内容：**针对以蛋白质为基础的功能材料等应用需求，进行蛋白质的结构组分设计与分析，揭示蛋白质序列组成、结构特征与活性功能之间的内在关系；研究合成蛋白质产品相关宿主表达元件与功能模块的分子基础与组装编辑原理，以及蛋白质产品高效合成的代谢与调控机制，解决人造蛋白质合成细胞构建的基础问题，创建高效人造蛋白合成细胞。

**考核指标：**建立人造功能蛋白合成的设计原则；创建 10-20 种新型人造蛋白质功能模块；实现蚕丝、蜘蛛丝等新型丝蛋白、生物水泥胶粘蛋白、新型黏附-抗污多功能蛋白等 3-5 种功能材料用人造蛋白的设计组装、细胞代谢重构与高效表达合成，创建 2-3 种人造功能蛋白高效表达细胞工厂，蛋白表达水平超过 10g/L。

### 3.4 甾体激素从头生物合成的人工细胞创建及应用

**研究内容：**研究甾体激素生物合成途径的分子基础；探究合成途径中关键蛋白的结构与功能，掌握影响其位点专一性和手性专一性的分子机制；研究甾体激素合成的碳代谢流分配与转运机制，在微生物底盘细胞中进行合成途径的重建与优化；发展蛋白理性改造、基因表达精确调控和细胞器改造等技术，提升甾体激素合成能力和效率；开发甾体激素的生物发酵合成技术，实施应用示范。

**考核指标：**突破甾体激素化合物的从头合成的非天然生物合成途径设计原则，构建出薯蓣皂素、氢化可的松、4-雄烯二酮等重要甾体激素从头合成的人工细胞，建立重要甾体激素全生物法合成技术，实现吨级规模生产示范，较传统提取工艺污染物排放减少 90%以上。

### 3.5 微生物药物合成生物体系的网络重构与系统优化

**研究内容：**针对抗肿瘤、抗感染、糖尿病治疗等重大微生物药物品种的产能提升和绿色生产的迫切需求，以聚酮类、非核糖体肽类、氨基糖苷类的工业生产菌为研究对象，解析其生物合成限速因子和复杂调控网络，构建基于胞内遗传、代谢变化和菌株-发酵环境互动的人工智能数学模型，阐明微生物药物的高产机制；重塑药物工业生产菌的基因组，重构其生物合成体系及其调控网络，并逐级放大、优化人工合成生物体系。

**考核指标：**阐明 5 种以上重大微生物药物品种的高产机

制；建立 3 个以上针对不同微生物药物类型的人工智能数学模型；构建多重耐药菌抗感染药物达托霉素和非达霉素、糖尿病治疗药物阿卡波糖、抗癌药物阿霉素、安丝菌素等天然微生物药物的高产工业菌株，实现大品种微生物药物在实际生产中发酵水平提高一倍以上或达到 10g/L。

### **3.6 活性污泥人工多细胞体系构建与应用**

**研究内容：**针对现行活性污泥适应性差、存量高、快速处理效率低等缺点，筛选和强化活性污泥污水处理相关的功能基因元件与代谢途径；研究不同菌株共培养的兼容性与协同性规律；建立对活性污泥中复合人工生物被膜体系进行观察测量和有效调控的方法，建立用人工合成细胞提升活性污泥性能并且安全可控的策略。

**考核指标：**针对抗生素、微塑料、阻燃剂、表面活性剂、持久性有机污染物(POPs)和高氨氮源等难降解污染物，发掘和强化 50 种以上降解化合物的基因元件；构建 7-10 种高效的污泥功能微生物；构建能够提升活性污泥性能的复合人工活性污泥菌群 5 个以上。

### **3.7 合成生物肠道菌群体系构建及应用\***

**研究内容：**针对重要肠道微生物，简化基因组调控和增加有益功能模块；针对有害肠道菌株构建人工合成菌群，结合动物模型，对消化系统疾病、代谢性疾病、精神疾病在内的诸多重大慢性疾病进行干预和治疗；设计构建特定代谢产

物的细菌传感器，实现诊断肠道疾病。

**考核指标：**构建基因组简化的功能强化的 3-5 种肠道功能重要微生物；实现 5-10 种维生素等营养物质的移植表达；建立 3-5 种消化系统疾病、代谢性疾病等人畜重大慢病的优势工程菌干预策略，完成动物实验。

### **3.8 新天然与人工产物的挖掘和高效合成的平台技术**

**研究内容：**基于海量基因组数据，通过利用合成生物学技术高通量合成以及组装潜在基因簇，打造化合物高效自动化挖掘平台，大量发现并开拓天然产物“暗物质”；针对重要类型化合物改造适合其高产的微生物底盘细胞，提供底物供给，还原力以及蛋白翻译后修饰系统，并优化比例和代谢网络，放大后进入应用，实现产业升级。

**考核指标：**建立一个包括 DNA 合成、优化到基因组装，到产物结构与功能的表征的高通量自动化平台，实现针对已知基因簇化合物短时间合成能力；挖掘并鉴定 1000 种以上新化合物；实现 1-2 种现有大品种的工艺提升或者改进；实现 5 种以上化合物的产业应用。

## **4. 使能技术体系与生物安全评估**

### **4.1 新一代 DNA 合成技术**

**研究内容：**针对 DNA 化学合成的技术瓶颈，开发 DNA 合成的生物酶体外催化技术；开展非模板依赖的 DNA 生物酶合成、特异性碱基连接等研究；开发寡核苷酸合成功能模

块、基于多酶系统的 DNA 合成错误修复技术、基于荧光能量共振或激光扫描的 DNA 合成长度检测功能模块；研制 DNA 生物合成仪。

**考核指标：**获得 10 个以上 DNA 生物合成酶元件；单碱基生物催化 DNA 合成速度较现有技术提高 10 倍以上；DNA 生物合成长度较现有技术提高 2-4 倍；建立自动化 DNA 生物合成技术体系，核心零部件、主要原材料与配套试剂实现国产化；与现有技术相比 DNA 生物合成综合成本降低 1-2 个数量级。

## **5 部市联动项目**

### **5.1 恶性肿瘤治疗性疫苗的设计与构建**

**研究内容：**开展全合成、安全可控的恶性肿瘤治疗性疫苗的理论基础、设计原则、合成和评价研究；建立肿瘤新抗原的高通量、智能、模块化筛选方法，研发 AI 算法，辅助人工抗原设计，快速高效标定抗原防治效果；掌握免疫调控器件的设计和制备原则，开发系列模块化、智能化调控线路及器件。设计合成具有一定通适性的仿生颗粒及细胞器等抗肿瘤疫苗输送底盘体系，推进治疗性疫苗的临床应用进程。

**考核指标：**编写完成一个自动化、智能化抗原表位预测和疫苗设计的软件，建立 2-3 个有效抗原表位预测模型；搭建 5 种以上具有调控抗原表达、转运、呈递、及免疫触发过程的器件；设计合成至少 3 种以上新型佐剂及其调控器件，

组装成至少两种人工 mRNA 疫苗调控线路。构建分别以人工改造细胞、合成仿生颗粒、合成细胞器等为底盘的 mRNA 疫苗搭载系统各 2 种以上；搭建至少 2 个体内、外免疫器件活性表征体系。针对肝癌、结肠癌等构建至少 10 种新型治疗性疫苗原型，完成动物测试，保护效果（如动物存活率）优于传统疫苗。

## 5.2 细胞微环境重编程与疾病机理及治疗的研究#

**研究内容：**开发蛋白质元件，特异性识别细胞微环境标志物及时空动态变化的鉴定方法；改进定量时空调控肿瘤细胞外基质分泌的模块，探索抑制肿瘤增殖和转移的治疗方案；设计骨关节炎各阶段微环境的感受器及调节器，改善软骨细胞及巨噬细胞的生物学性能；基于整合素设计信号线路，改造间充质干细胞，研究定向分化和治疗的新策略和产品原型；研究免疫细胞（如嗜中性粒细胞等）在调控肿瘤微环境中的作用及机制。

**考核指标：**针对细胞微环境识别、应答和调控，构建 30-50 元件、20-30 个模块及线路，鉴定 100 种以上细胞微环境相关的蛋白质分子机器；建立 2-3 个细胞外基质信号影响肿瘤转移、间充质干细胞分化及软骨细胞生物学性能的半定量关系，鉴定 2-3 个干预肿瘤和骨关节炎微环境的治疗靶点；发明 2-3 种以嗜中性粒细胞为介质的肿瘤治疗新策略和动物模型。

### 5.3 设计构建靶向实体瘤的新一代免疫细胞#

**研究内容：**以增强免疫细胞治疗技术在实体瘤领域的应用为研究重点，设计构建重大恶性肿瘤疾病免疫细胞治疗动物模型；人工设计新型 CAR 及感受-应答调控元件，构建能有效拮抗免疫抑制性肿瘤微环境、具有肿瘤浸润能力的新一代免疫细胞，并进行安全性验证，为肝癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌等多种实体瘤的防治策略提供决策支持和临床治疗手段。

**考核指标：**建立肝癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌等重大恶性肿瘤疾病免疫细胞治疗动物模型 4 种以上；针对每种肿瘤，设计构建至少 1 种新型的 CAR 和 1-2 种感受-应答元件，研制至少 1 种免疫细胞产品，完成安全性和有效性评价，并获得可支持进入临床研究的临床前研究数据。

### 5.4 外源基因元器件在农作物中的适配性评价共性技术#

**研究内容：**围绕专项研发的新元器件、新抗逆回路、新基因设计、新转化方法等，评估其对农作物生长发育、营养品质和逆境抗性的影响，建立基于外源元器件的分子特征的适配性评价共性技术方法，系统性建立基于基因组、转录组和代谢组的评价模型、数据库和技术标准；开展有关预测评价方法和田间规模化评价技术的开发，为人工合成农作物的应用评价提供新技术、新方法和技术标准。

**考核指标：**建立外源基因元器件农作物适配性评价数据库 1 个，研究评价新方法、新技术或新技术标准 10-20 项。在番茄、黄瓜等 3-5 种作物中进行适配性验证，培育相关种质 5-10 个，其中 1-2 种进入示范性应用，进行或建立田间规模种植示范 50 亩以上；对外源基因元器件对植物农艺性状、生产性能及抗逆性等进行规模化评估。

### **5.5 鲁棒型人工基因元器件的设计原理与应用#**

**研究内容：**针对生命设计过程中各种人工基因元器件功能绝缘性低、底盘通用性差和环境适配性弱等关键工程科学问题，建立生命基础过程的定量解析理论，研究多种典型模式生物中细胞内外复杂环境对人工基因元器件的功能干扰问题；设计具有超高鲁棒性的人工基因元器件，使其具备即插即用等工程化属性；开发适用于鲁棒型人工基因元器件设计、优化和组装的计算机辅助设计软件。

**考核目标：**建立包含核酸复制、转录、翻译、信号转导、生物大分子修饰等 5-10 种生命基础调控过程的通用数理模型和功能预测理论；在大肠杆菌、酿酒酵母和 HeLa 细胞等不少于 5 种模式细胞中，针对上述生命过程开发对应的元器件模块化与绝缘化设计技术，以消除或缓冲细胞外环境因素（营养、渗透压和胞外基质等）和细胞内环境因素（代谢水平、基因表达和表观遗传状态等）对人工基因元器件的干扰作用，并获得 5-10 类即插即用型基因调控元器件；开发 1



套基于上述定量设计原理的开源软件系统，以实现基因元器件设计、优化和组装过程的集成化、智能化、可视化。