

# “合成生物学”重点专项 2022 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。

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。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。

青年科学家项目根据指南要求组织申报，不再下设课题。

## 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、工业发酵组学分析，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、基因组快速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、转化率和生产强度，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，进行在万吨以上级别进行工业应用测试。

**考核指标：**突破和建立工业菌种设计和重编程优化的理论与创新技术体系，获得多种重大产品的工业新菌株，突破 5-7 个品种，分别实现万吨或超万吨级工业化应用，重大产品发酵浓度、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：**模拟光合作用的结构和功能，设计仿生人工光合固碳体系，通过构建仿生催化剂或电催化剂与光敏单元的组合，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，搭建小型的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；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，研究使生物光化学反应稳定进行的类细胞材料和结构，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：**构筑 2-3 个人工光合固碳系统，发展 2-3 个仿生结构 CO<sub>2</sub> 还原仿酶催化剂，建立 2-3 个光电催化人工光合系统；开发 2-3 种类细胞材料和结构，创建 1-2 个类细胞人工光合系统；实现 CO<sub>2</sub> 高选择性还原制备化学品，转化效率超过 10%，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，阐明酶与人工辅酶的适配机制；开发多酶共固定化等技术，设计新型产氢生物反应器，构建氢气和二氧化碳分离膜材料以及与氢燃料电池耦合体系，组装具有高氢得率、高产氢速度、高稳定性和低成本生物产电装置，进行生物产氢中试示范，

并为车载生物电能技术奠定技术基础，推动氢经济和生物电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 300 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 800 U/mg, 在 80°C 的活性半衰期超过 3 天；获得 3-5 个人工烟酰胺辅酶等人工辅酶元件；建立以淀粉或纤维素为底物的高效生物氢电生物装置，产氢得率高于 11 摩尔/摩尔葡萄糖；建立出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：**针对豆科植物和固氮微生物如何利用能量和碳源进行高效固氮的问题，阐明能量调控生物固氮的关键元件和基因回路，提升根瘤侵染细胞线粒体的呼吸和产能效率；解析生物固氮过程中碳源利用效率的关键模块和代谢路线，提高固氮中的碳利用效率；阐明黑暗下根瘤中能量代谢通路的调控机制，设计、重构黑暗下结瘤固氮的基因回路；揭示固氮菌利用碳源供能的关键调控模块和代谢路线，优化和重构氢气再氧化途径；以大豆、苜蓿为底盘，设计和合成底盘特异性的启动子和高效固氮模块，人工创建在黑暗下利用碳源固氮适用于设施农业的固氮系统。

**考核指标：**获得在生物固氮中高效利用能量和碳源的关键元件和分子模块 3~5 个，并阐释其作用机理；在底盘植物中组装和系统优化生物固氮中碳和能量高效利用的调控回路 3-5 个，提升生物固氮过程中的碳源和能量利用效率，并实现豆科植物黑暗或弱光下共生固氮；在底盘菌中组装和系统优化碳源高效利用的通路 2-3 条。发展豆科作物以碳增氮调控模型，提高生物固氮效率 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：**突破噬菌体污染防御系统的关键科学问题，挖掘 3-5 个细菌中新的噬菌体防御系统，鉴定其模块组成和

功能；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、辅因子的设计构建，开发低糖苷酶的纤维素酶、高效纤维寡糖磷酸化酶及 ATP 再生系统；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，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；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，优化抗病毒等功能适应模块并在工程细胞中整合，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：**获得细菌和古菌来源50个以上的污染物代谢元件，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、抗病毒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，体外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 合成医学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。结合识别元件与信号元件，构建基于生物纳米模块的复合医学传感系统。

**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；构建高灵敏、多靶标的生物感知体系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：**发掘 3-5 种以上特异性消杀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。

## 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；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**

**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网络系统，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。