

附件 3

“前沿生物技术”重点专项 2023 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)

为落实“十四五”期间国家科技创新有关部署安排，国家重点研发计划启动实施“前沿生物技术”重点专项。根据本重点专项实施方案的部署，现发布 2023 年度重点专项项目申报指南。

本重点专项总体目标是：以全球化视野统筹资源和要素，突破一批颠覆性前沿生物技术，提升我国生命科学与前沿生物技术原始创新能力，构建生物技术体系基本框架，为我国生物产业发展提供引导和支撑，为经济创新发展提供新引擎，引领生物技术产业革命，使之成为健康、制造、农业、环境、安全等领域的高质量发展的有力支撑。争取到 2025 年建立自主知识产权的底层技术，在生命精准解析、生物成像、精准操控、生物制造、生物医疗等领域取得重大技术突破，产出一批有重要影响力的原创成果。

2023 年度指南部署坚持面向科技强国、健康中国重大战略需求，以引领科学前沿和服务国民健康为宗旨，进行前瞻性布局。围绕生命基本物质和生命核心过程的解析、调控与合成技术研究，布局原创的未来生物技术重大创新产品等任务，拟启动 10 个方向，拟安排国拨经费 0.2 亿元，每个项目 200 万元。

本专项以前沿生物技术研发体系中的关键技术难点或卡点为主导任务，支持有颠覆性、探索性的新技术路线。每个指南方向原则上支持 1 个项目。

本专项指南要求以项目为单元整体组织申报，需覆盖所申报指南方向下的所有研究内容和考核指标，项目实施周期为 2 年。项目应根据考核指标提出细化、明确、可考核的预期目标。项目设 1 名负责人，项目不下设课题，参加单位原则上不超过 3 家。项目负责人年龄要求，应为 1978 年 1 月 1 日以后出生，原则上团队其他参与人员年龄要求同上。

本专项 2023 年度项目申报指南如下。

1. 单细胞多模态表观基因组学关键技术（基础研究类）

研究内容：针对生命过程中单细胞内基因组 DNA 序列、染色质不同层面的表观基因组信息、与基因转录之间的相互影响和内在表观调控机制，开发 2~3 种在单个细胞中实现 3 个或以上模态（DNA 序列、染色质可及性、转录组、组蛋白修饰、蛋白质-DNA 结合或空间等模态信息）任意组合的多组学测序技术，并利用生信分析方法构建出相应多模态之间的详细动态调控网络和信息互作数据模型，提供新颖的表观调控原理和模型；研究在单个样本同时进行多种多模态测序，并利用数据整合分析方法在单样本中实现覆盖 DNA 序列变异信息、多项组蛋白修饰、关键转录因子结合位点、染色质可及性以及基因表达的高通量单细胞表观多模态组学测序和分析技术；在此基础上整合空间组学分析数据绘制

单细胞时空表观基因组学图谱；研究 DNA 序列、染色质不同维度信号与基因转录调控在肿瘤发生或细胞衰老等生命过程中的时空变化规律和内在表观调控机制。

考核指标：成功开发出 2~3 种在单个细胞中实现 3 个或以上模态的多组学测序实验技术；成功开发出在单样本中实现覆盖至少 4~5 项主要的组蛋白修饰、关键转录因子结合位点、染色质可及性、DNA 序列变异信息以及基因表达的高通量单细胞测序技术；实现单次实验通量达到 10~100 万个细胞，单个细胞中获得 5000~20000 个染色质可及性片段，5000~10000 个以上转录本片段；针对新开发的单细胞多模态测序技术开发出相应的构建多模态之间动态调控网络和信息互作数据模型的生物信息学方法；开发出整合不同多模态组学测序数据和空间组学数据的方法，建立单细胞时空表观基因组学图谱的关键生物信息学方法；建立 1~2 类癌种的单细胞多模态时空完全表观基因组学图谱，解析癌症特异性的组蛋白修饰异常，提示可能的癌症相关的表观调控机制；建立 1~2 类组织的衰老单细胞时空多模态完全表观基因组学动态图谱，解析衰老相关的组蛋白修饰改变和表观调控机制。

关键词：单细胞多模态、多组学测序技术、高通量、表观基因组学动态图谱

2. 大人群端粒到端粒基因组图谱重构技术（基础研究类）

研究内容：针对单倍体分型、超长重复序列组装等国际技术难题，开发单染色体或大片段 DNA 富集测序技术，研发从头组

装分型新算法，构建大人群特异 T2T 参考基因组；研发高效泛基因组构建及分析算法，解析大人群的核心基因和基因序列，建立大人群的高质量泛基因组图谱；在大人群进行新基因序列的鉴定、大尺度复杂结构变异研究、着丝粒多样性研究等；发展基因组完成图、泛基因组研究新方法和新技术，支撑我国人群基因组学和精准医学研究的示范应用。

考核指标：研发 1 套单染色体或大片段 DNA 富集测序技术，实现基因组靶向富集测序；研发 1~2 套从头组装算法，实现人类基因组的 T2T 单倍型组装；开发个体基因组大尺度复杂结构变异检测流程 3 项以上，结构变异断点达碱基分辨率；覆盖大人群多样性的单倍型基因组参考集 20 套以上；完成人类染色体端粒和着丝粒序列的精细组装，实现人类基因组的端粒到端粒单倍型组装。

关键词：超长重复序列组装、大片段 DNA 富集测序、T2T 单倍型组装、单倍型基因组参考集

3. 细胞间蛋白互作组学关键技术（基础研究类）

研究内容：围绕血液免疫细胞在血液肿瘤和实体肿瘤免疫微环境中的调控和作用机制，建立在细胞生理情况下细胞间蛋白顺式及反式相互作用的高通量筛选系统，绘制肿瘤细胞及免疫细胞间细胞互作网络，构建多种利用功能基因组学筛选新技术及高通量筛选平台，鉴定肿瘤免疫治疗新靶点，搭建新靶点构建原代细胞、动物模型及人源化动物模型的功能评价体系，揭示新靶点免疫调控机制，构建高通量功能性抗体筛选平台，开发新靶点免疫

治疗的抗体类药物。

考核指标：建立 1~2 套高通量全基因组膜/分泌蛋白顺式及反式相互作用筛选体系；绘制 2~3 幅肿瘤免疫微环境中细胞互作图谱；构建 2~4 项基于 dCas9/CRISPR 筛选和逆转座子功能解析技术；发现 2~5 个肿瘤细胞免疫逃逸过程中的新关键靶点；构建 1~2 个基于真核细胞展示的高通量功能性抗体筛选平台；开发 2~3 个具有自主知识产权的新靶点的抗体类先导药物。

关键词：膜/分泌蛋白互作组、顺式及反式互作、功能基因组、抗体类药物

4. 免疫细胞效应功能在体动态可视化技术（基础研究类）

研究内容：建立蛋白类生物大分子介导的新型肿瘤微环境靶向技术平台，开发具有临床应用前景的关键免疫细胞功能变化的在体可视化技术；基于具有肿瘤靶向特性的内源蛋白、抗体及多肽，设计新型靶向肿瘤微环境的蛋白免疫调节药物及非对称性抗体药物，并设计肿瘤微环境关键免疫细胞效应功能在体可视化显像探针；基于肿瘤动物模型开展蛋白类药物及探针的靶向特性及药代动力学优化，并完成先导探针的初步临床试验，揭示蛋白类药物的免疫调节能力，构建动物肿瘤模型完成蛋白类药物免疫调节功能鉴定。

考核指标：建立 2~3 种肿瘤免疫微环境靶向蛋白免疫调节药物前体及非对称性抗体，研发具有自主知识产权的免疫细胞效应功能在体可视化显像探针 8~10 种，并完成 2~3 种核素探针的临

床验证，阐明蛋白药物与肿瘤放疗及免疫治疗等的联合治疗效果并阐明其作用机制。

关键词：在体动态可视化、蛋白药物、免疫靶向调控、显像探针

5. 蛋白动态变构位点预测及干预关键技术（共性关键技术类）

研究内容：针对当前靶点同质化严重及原创性先导化合物匮乏的难题，建立生物大分子位点干预与功能的知识关联图谱，生成标准化功能性变构位点数据集，构建基于基因指纹和深度学习的靶标预测系统；发展干预机制的关键技术研究，基于人工智能分子力场和智能增强采样等计算方法预测功能性变构位点，基于分子力场和增强采样等计算方法预测功能性变构位点，发展变构位点动态构象的虚拟筛选和评价函数技术，构建基于人工智能和大数据的变构药物设计体系；基于以上技术，在衰老、肿瘤、代谢等疾病模型中完成功能性验证，阐明功能位点的作用机理。

考核指标：完成基于基因表达变化谱和深度学习的靶标预测系统，准确率大于 40%；在衰老、癌症、代谢等疾病中验证靶点的有效性（在至少一个疾病验证并取得至少 1 个有效实例）；建立 1 款包含两种实现方法的基于人工智能和大数据的变构药物设计体系；基于发现的新靶点，使用变构药物设计体系，识别 2 个以上新位点，确证 5 个以上有效化合物，申请 2 个以上专利。

关键词：变构药物设计、人工智能、基因指纹、靶点预测

6. 表观遗传调控代谢物的实时监测技术（基础研究类）

研究内容：针对能够调节表观遗传修饰酶催化活性的代谢分子，研发基于蛋白质的代谢分子浓度感应探针；发展在亚细胞分辨率实时监测调控表观遗传修饰相关代谢分子浓度的新技术，绘制营养应激状态下细胞核内表观遗传调控代谢物浓度实时动态变化图谱，揭示代谢物局部浓度变化与表观遗传修饰之间的调控关系。

考核指标：针对 1~2 种调控表观遗传修饰重要代谢物开发基于蛋白质的代谢分子浓度感应探针；实现对 1~2 种表观遗传调控代谢物在活细胞内染色质局部区域的浓度动态监测，绘制 1~2 种表观遗传代谢调控物在营养应激条件下的浓度动态变化图谱，并揭示该图谱的生物学意义。

关键词：表观遗传调控、代谢物实时监测、动态变化图谱、浓度感应探针

7. 人工酶的理性设计与智能创制技术（共性关键技术类）

研究内容：针对人工新酶理性设计难题，构建物理原理和人工智能融合驱动的新酶精准设计方法。采用多尺度计算方法研究物质转化基本原理，明确化学键重排规律、电子传递机制等关键问题，开发人工智能驱动的动力学模拟方法，研究蛋白结构的动态变化规律，探索蛋白质复合物的功能构象调控机制，解决功能动力学难以刻画的难题；基于结构与功能信息，建立人工酶理性设计新方法，指导实现高效人工酶的精准智能创制。

考核指标：围绕低碳生物合成国家战略，通过人工智能算法

结合量子力学分析等物理建模方法，开发至少 1 种物理建模和大数据融合驱动的新酶设计与创制新方法，实现至少 10 种以上低碳生物合成途径中关键人工酶的设计，获得至少 3 种具有工业应用价值的高效新型人工酶，酶催化效率比现有水平提高至少 2 倍，实现至少 5 种非天然反应。

关键词：人工酶、人工智能、蛋白功能构象、低碳生物合成

8. 核酸疫苗多元智能递送载体关键技术（应用示范类）

研究内容：针对抗肿瘤疫苗在宫颈癌、食管癌、肝癌、乳腺癌等恶性肿瘤治疗中面临的问题及挑战，开发兼具免疫活化功能及核酸疫苗体内靶向递送功能的新型可离子化脂质载体技术。利用高通量方法构建新型可离子化脂质分子库并在体内快速筛选出多功能类脂质结构；利用分子模拟、分子生物学实验等方法探究可离子化脂质头部、链接、尾部的设计对干扰素基因刺激蛋白（STING）等免疫应答通路的调控能力；发展实时成像与高灵敏报告技术，在细胞内及亚细胞器层面，探究可离子化脂质激活免疫应答的调控机制；构建体内肿瘤模型，验证类脂质免疫激活型载体与核酸疫苗联用的靶向性、免疫调控作用和抗肿瘤效果。

考核指标：开拓 1~2 种具有自主知识产权的可离子化脂质分子库；开发 1~2 种可视化报告技术用于脂质免疫佐剂调控机理的研究；获得 2~3 种有转化应用前景的免疫通路激活型新型脂质载体，研发 2~3 项核酸肿瘤疫苗递送系统，并完成动物模型在体功能验证，其中 1~2 个核酸肿瘤疫苗获得新药临床试验申请（IND）

临床批件。

关键词：离子化脂质载体、核酸疫苗、靶向递送、免疫调控

9. 功能核酸适体药物关键技术（应用示范类）

研究内容：针对我国高发恶性肿瘤、重大传染性疾病、代谢性疾病等，利用新型靶向分子核酸适体对疾病相关靶点的特异性识别和作用功能，开发功能性核酸适体药物调控生命过程重要各类分子如核苷、多肽、蛋白质等，在重大疾病模型中完成临床前验证；通过体内外筛选与智能设计结合大数据分析鉴别功能核酸适体分子，同时发展各类安全有效的功能修饰与药物分子赋予核酸适体稳定性、长效性、药物性能，开发一类全新的具有明确分子结构、作用靶点、作用机制的功能核酸适体药物；针对特定疾病与靶点，筛选特异性核酸适体，通过化学修饰进行系统优化改造，利用化学固相合成制备核酸适体，利用纳米组装、生物正交等方式构建各类基于核酸适体药物，在精准动物模型中开展系统生物评价和深入研究，优选出候选药物；开展规模化制备工艺和质量控制研究，促进临床转化。

考核指标：研究揭示核酸适体在抗肿瘤、抗病毒、治疗代谢性疾病等过程中的靶向作用机制，以及体内代谢分布、疗效及安全性的基本规律；搭建功能核酸适体筛选和化学修饰以及不同类药物高效精准偶联技术平台，获得系列新靶点核酸适体药物；发展 1~2 种功能核酸适体筛选新方法；筛选得到针对不少于 3 个靶标、不少于 10 条高性能核酸适体；研发 2~3 个候选创新型核酸

适体药物，完成临床前疗效和安全性等系统生物学评价，申请 2~4 个技术领先的国内/国际专利。

关键词：功能核酸适体、智能设计、化学修饰、精准偶联技术

10. 肿瘤新抗原筛选技术以及纳米疫苗开发（应用示范类）

研究内容：针对恶性肿瘤如肺癌、肝癌、胃癌的治疗性疫苗的临床需求，采集肿瘤样本，利用第三代测序及多组学测序技术，结合人工智能技术筛选出肿瘤特异性新抗原，建立基于第三代测序及多组学测序数据基础上的人工智能分析筛选肿瘤特异性新抗原的新技术；通过自组装技术结合纳米佐剂与肿瘤新抗原，开发新型肿瘤疫苗，并完成在体适应性免疫应答功能检测。

考核指标：建立至少一套筛选肿瘤特异性新抗原的人工智能分析系统，筛选出 3~5 个肿瘤特异性新抗原，构建 2~4 种新型纳米疫苗，构建在体功能检测系统，阐明纳米疫苗的免疫作用机制。

关键词：肿瘤新抗原、人工智能、纳米疫苗、细胞免疫机制

“前沿生物技术”重点专项 2023 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) 项目负责人应为 1978 年 1 月 1 日以后出生，具有高级职称或博士学位。

(2) 受聘于内地单位的外籍科学家及港、澳、台地区科学家可作为项目（课题）负责人，全职受聘人员须由内地聘用单位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，并作为项目预申报材料一并提交。

(4) 参与重点专项实施方案或本年度项目指南编制的专家，原则上不能申报该重点专项项目（课题）。

(5) 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。

(6) 中央、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）。

(7) 项目申报人员满足申报查重要求。

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。国家机关不得作为申报单位进行申报。

(2) 注册时间在 2022 年 6 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

项目实施周期为 2 年，项目设 1 名负责人，项目下不设课题，参与单位不超过 3 家。

本专项形式审查责任人：田金强、张鑫

抄送：中国生物技术发展中心。

科学技术部办公厅

2023 年 7 月 27 日印发

附件 1

项目申报查重要求

1. 项目（课题）负责人限申报 1 个项目（课题）；国家重点研发计划、科技创新 2030—重大项目的在研项目负责人不得牵头或参与申报项目（课题），课题负责人可参与申报项目（课题）。

项目（课题）负责人、项目骨干的申报项目（课题）和国家重点研发计划、科技创新 2030—重大项目在研项目（课题）总数不得超过 2 个。国家重点研发计划、科技创新 2030—重大项目的在研项目（课题）负责人和项目骨干不得因申报新项目而退出在研项目；退出项目研发团队后，在原项目执行期内原则上不得牵头或参与申报新的国家重点研发计划项目。

2. 涉及与“政府间国际科技创新合作”“战略性科技创新合作” 2 个重点专项项目查重时，对于中央财政专项资金预算不超过 400 万元的“政府间国际科技创新合作”重点专项项目、中央财政专项资金预算不超过 400 万元的“战略性科技创新合作”重点专项港澳台项目，与国家重点研发计划其他重点专项项目（课题）互不限项，但其他重点专项项目的在研项目负责人不得参与申报此类不限项项目。

3. 与国家自然科学基金部分项目实施联合查重。对于国家重点研发计划项目的项目（课题）负责人，需与国家自然科学基金

重大项目（限项目负责人和课题负责人）、基础科学中心项目（限学术带头人和骨干成员）、国家重大科研仪器研制项目（限部门推荐项目的项目负责人和具有高级职称的主要参与者）实施联合限项，科研人员同期申报和在研的项目（课题）数原则上不得超过2项，但国家重点研发计划中的青年科学家项目、科技型中小企业项目、国际合作类项目3类项目不在与国家自然科学基金联合限项范围内。

4. 项目任务书执行期（包括延期后执行期）到2023年12月31日之前的在研项目（含任务或课题）不在限项范围内。