

“前沿生物技术”重点专项 2024年度项目申报指南

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2024年度项目申报指南。

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。

本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。围绕生命基本物质与生命核心过程的解析调控与合成技术研究、前沿生物技术领域关键装备与核心工具研发、原创颠覆性重大生物技术创新产品研发、自由探索前沿生物技术研发、新型组织模式试点五大任务，拟按照“基础研究类”、“技术开发类”、“临床研究类”启动24个技术方向，安排国拨经费概算总计3.66亿元。其中，“生命基本物质与生命核心过

程解析、调控与合成技术研究”等三大任务中若干指南方向拟平行设立5项青年科学家项目，“自由探索前沿生物技术研发”任务拟部署12项青年科学家项目；“前沿生物技术关键装备与核心工具研发”任务中“新一代高通量测序仪研制”技术方向拟采用“赛马制”资助方式；“新型组织模式试点计划”中攻关任务“基层医疗机构辅助问诊机器人”将采用研发联盟组织形式。

项目统一按指南二级标题（如1.1）的研究方向申报，除“自由探索前沿生物技术研发”和“新型组织模式试点计划”任务中项目外，所有项目应整体申报，所申报项目须涵盖二级标题下指南所列全部研究内容和考核指标。同一指南方向下，原则上只支持1项（有关方向特殊说明除外），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，根据中期评估结果择优继续支持。实施周期不超过3年。除特殊说明外，基础研究类项目下设课题数不超过4个，项目参与单位总数不超过6家；技术开发类项目下设课题数不超过5个，项目参与单位总数不超过10家；临床研究类项目下设课题数不超过6个，项目参与单位总数不超过15家。项目设1名负责人，项目下每个课题设1名负责人。

本年度指南部署设立青年科学家项目。其中，“生命基本物质与生命核心过程解析、调控与合成技术研究”、“前沿生物技术关键装备与核心工具研发”、“原创颠覆性重大生物技术创新产品研发”三大任务中“面向活体水平的成像定量检测新技术研发”、“单粒子发光生物成像系统研制”、“细胞代谢

的人工智能调控技术”等带*标记的5个指南方向平行设立青年科学家项目，支持强度相当于常规项目，除年龄限制外，其余申报要求同常规项目，需完成指南全部研究内容及考核指标；“自由探索前沿生物技术研发”任务中6个指南方向设置12项青年科学家项目，每个指南方向2项，每项项目经费支持强度为200万元，不要求对研究内容和指标全覆盖，不下设课题，参与单位总数不超过3家。青年科学家团队成员年龄要求均不超过40周岁（1984年1月1日后出生，男女无不同要求）。

指南中“第三方测试报告”是指：非指南项目课题参与单位出具的检测报告。

本专项2024年度项目申报指南如下。

1. 生命基本物质与生命核心过程解析、调控与合成技术研究

1.1 面向活体水平的成像定量检测技术研发（基础研究类）*

研究内容：围绕人体及动物关键生理与功能参数高精度检测的需求，建立生物活体水平的成像定量检测新方法；实现关键生理与功能参数（温度、血流速度、血氧代谢、分子种类、浓度等）的高空间分辨率实时成像检测，获取生理及病理过程中重要器官、组织及细胞的关键参数定量信息，探索疾病动物模型在生理及病理状况下关键功能参数的变化规律。

考核指标：建立2-3种活体成像定量检测新方法；对不低于3种关键参数进行实时和定量成像检测；实现1种以上检测

方法的成像模态深度不低于0.5厘米，空间分辨率优于10 μ m，速度不低于30fps；建立2-3种疾病动物模型的成像定量检测指标体系，并解析其参数变化规律。

有关说明：本指南方向平行设立1项青年科学家项目，同一法人单位内人员不得同时牵头申报常规项目和青年科学家项目。本指南方向国拨经费概算各1200万元。

1.2 蛋白质发现、深度解析及相关技术研发（技术开发类）

研究内容：开发蛋白质识别、定量和相互作用分析等组学新技术和方法，系统开展蛋白质空间表达、翻译后修饰、相互作用研究；研发蛋白质及非经典开放阅读框编码蛋白质组的解析技术和低丰度蛋白检测分析技术，蛋白质原位构象和相互作用的精准及规模化解析技术，以及动态构象和结构变化的高时空精度检测及追踪方法。

考核指标：建立2-3种蛋白质原子层面结构动态的鉴定方法；开发不低于3种基于单分子水平的蛋白质原位相互作用及构象变化的检测方法；建立多项具有自主知识产权的单细胞蛋白质组学技术和空间蛋白质组学技术，将蛋白质组学精细到细胞及亚细胞等微观尺度；建立10种以上的低丰度（amol级别）蛋白质富集和定量分析技术，并建立2-3种可解析非经典开放阅读框编码蛋白的蛋白质组深度覆盖解析技术，鉴定出不低于500个人源细胞系非经典开放阅读框编码的蛋白质，并达到对模式动物98%以上蛋白质的覆盖；建立3-5种活细胞内蛋白质原位相互作用的组学技术；建立2-3种

翻译后修饰蛋白质组技术，并在人源细胞系中绘制不低于2个类型的蛋白质修饰组数据集；阐明新检出蛋白质的亚细胞动态定位和构象变化特性及病理生理功能。

有关说明：本指南方向国拨经费概算1400万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

1.3 基于人工智能的功能蛋白质设计和优化（基础研究类）

研究内容：开发蛋白质骨架生成与氨基酸序列设计的人工智能模型，结合蛋白质定向进化与高通量测试，设计并验证具有全新结构及功能的蛋白质，并进行结构与功能验证；开发基于深度神经网络的蛋白质骨架生成、蛋白质序列设计及高通量筛选方法，设计酶、小分子特异性结合蛋白质、镜像蛋白等功能元件，用于临床疾病的研究及诊疗。

考核指标：开发2种高效的蛋白质骨架生成与蛋白质序列AI设计算法，用常规GPU卡单日能生成不低于2000个中等大小（200个残基左右）蛋白的骨架并设计序列，其中经结构预测验证正确的设计结果占比大于50%；基于新算法，开发小分子结合蛋白质设计的新方法，获得3种以上可特异性识别小分子的蛋白质；开发酶设计的新方法，获得不低于3种具有活性的蛋白酶催化剂；开发基于镜像蛋白质的设计方法，获得不低于3种可作为抑制剂的镜像蛋白，亲和力达到nM级别，并能够调控重要的疾病相关信号通路。

有关说明：本指南方向国拨经费概算1500万元。

1.4 人体细胞类型多维度解析技术研发（技术开发类）

研究内容：开发超高时空分辨技术，解析不同组织细胞分子表达和精确定位，研究人体主要发育阶段和重要疾病状态下各系统、器官、组织、细胞的调控规律；建立基因组、表观基因组、转录组、蛋白组等多维组学原位时空检测方法，发展能适应细胞时空多重解析表征的信息表示体系，发现人体细胞的多重分子特征、稳态维持和动态规律，并开展生物医学示范应用。

考核指标：建立5种以上人体细胞生物分子多维检测的新型分子探针等高时空分辨成像技术；获得包含基因组学、表观基因组学、转录组学、蛋白组学或重要细胞表型信息的人体细胞全息图谱，覆盖5-10种人体重要组织器官、200种以上人体细胞，绘制10 μ m精度的多组学人体“细胞分子地图”；建立3-5个细胞多重分子特征、稳态维持与命运决定、发育演化及其动态规律解析的计算分析系统，构建5个涵盖人类细胞分类和功能研究的基础性数据库，包含不低于5000种人体细胞类型；建立2-3种重要疾病细胞标准化高选择性识别技术，实现对不低于30种活体病理细胞的全周期演化实时追踪。

有关说明：本指南方向国拨经费概算1200万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

1.5 人类基因组超复杂区域序列精细解析及功能研究（基础研究类）

研究内容：针对人类基因组超复杂区域DNA序列超高重

复、超高相似性导致其特征及功能解析困难的瓶颈，开发基于微流控分选等方案的基因组测序技术，实现基因组、转录组、表观组等多维组学信息的同步观测；建立超复杂区域在人群中的多样性特征库，明晰其演化方式；研究超复杂区域与疾病的关联关系，建立多维特征下超复杂区域的疾病早期诊断和风险预测模型。

考核指标：建立1-2套针对基因组超复杂区域的多维组学信息观测技术体系；建立1套基因组高效组装和人工智能赋能的序列重复特征挖掘方法，实现大规模样本中超复杂区域的序列多维特征发现；开发3-6种针对人类基因组不同类型超复杂区域的高效解析方法、变异检测方法和精细解析算法，并在大规模人群中分析其变异多样性和演化模式；建立一套基因组复杂区域的疾病早诊和精准分析诊断方案，并在以出生缺陷和肿瘤为代表的2-4种疾病中进行示范化应用；诊断方案包括富集捕获基因组上至少20个区间，单个区间长度大于100kb的硬件设备和实验技术、基因组复杂区域的多维组学数据联合解析算法，以及基于以上软硬件技术的2-4种疾病早期诊断和精准分型方案。

有关说明：本指南方向国拨经费概算1200万元。

1.6 全基因组-环境/生活方式暴露与跨尺度表型组大数据整合分析（技术开发类）*

研究内容：基于我国人群队列，构建标准化的跨分子表型、细胞表型、器官表型和功能表型的多维度人群表型组学数据采集、存储、质控、整合分析的方法和平台，形成高质

量的多模态数据库；整合多维表型组学、遗传、环境/生活方式暴露信息，绘制宏观至微观表型的跨尺度关联图谱，揭示中国人群常见疾病发生发展过程中的关键表型转化机制，发现疾病筛查和治疗靶点与分子标志物，建立人工智能模型预测疾病发生发展趋势，为疾病精准防控和诊疗提供决策依据。

考核指标：开发表型组学海量数据的有效压缩以及快速传输技术，建立统一的数据归档标准，搭建不低于1套以基因组和表型组学大数据为核心的跨尺度多维数据整合云平台，实现数据云共享与分析；开发不低于3套具有自主知识产权的遗传、环境/生活方式暴露、微观和宏观表型的整合分析流程；建立不低于5种可应用于中国人群常见疾病发生发展预测的分子标志物和干预靶标，构建相应算法模型；发展10-15种具有独立知识产权的跨尺度多维组学数据计算方法；验证不低于5种健康或疾病相关表型的关键调控机制和核心调控节点，并基于此开发相应的疾病预防和干预策略。

有关说明：本指南方向平行设立1项青年科学家项目，同一法人单位内人员不得同时牵头申报常规项目和青年科学家项目。本指南方向国拨经费概算各2200万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

1.7 高通量非编码 RNA 解析技术研发（技术开发类）

研究内容：发展高通量、高灵敏度转录组深度测序技术，绘制生理及病理条件下非编码RNA分布图谱与位点高分辨率修饰图谱，实现实时动态的非编码RNA检测；建立多维度调控网络模型、非编码RNA知识库和可视化交互数据分析平

台，解读非编码RNA及其转录后修饰在重大疾病中的调控机制；快速发现非编码RNA相关新药分子或标志物，发掘其临床诊断和治疗的应用价值。

考核指标：在人类和模式动物中获得不低于10种生理病理过程关联的非编码RNA表达全谱与修饰谱，发掘超过1000个与重大疾病相关的非编码RNA；发现不低于100种高分辨率的非编码RNA-蛋白质/脂质等互作关系，建立非编码RNA可视化交互数据的分析平台；解析不低于20种由非编码RNA-蛋白质/脂质等生物大分子组成的功能调控机器，获取不低于10种与重大疾病相关的非编码RNA生物标记物，实现1-2个非编码RNA在代谢性疾病、癌症、感染性疾病等重大疾病诊断中的应用（IIT备案）。

有关说明：本指南方向国拨经费概算2000万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

1.8 农作物微生物组原位编辑技术研发（技术开发类）

研究内容：针对目前缺乏农作物微生物组原位遗传操纵的问题，发展微生物组定向编辑的源头核心技术；结合多组学技术，研究农作物与微生物互作培养组学和表型组学，开发微生物原位编辑快速筛选和鉴定体系；研究微生物组与宿主和环境之间的诱导和调控作用，创建精准、高效、特异的农作物微生物群落基因组编辑工具和原位递送系统，定向操纵微生物组种类组成及功能，实现宿主单体范围内精准控制；研究影响农作物重要性状的互作微生物组特定调控通路、代

谢物与整个微生物组生态学功能的因果联系；为农作物微生物组的定向遗传操纵提供有效工具，实现我国微生物组原位编辑技术的原创性突破。

考核指标：建立不低于10套具有自主知识产权的新型基因编辑体系、高通量特异性微生物基因组编辑工具和原位精准递送工具包，实现农作物微生物组的原位遗传操纵及基因组编辑元件的高效递送；开发3-5种农作物重要病害的微生物组精准干预和人工调控技术，并在农作物性状改良及农业生产上探索落地实施。

有关说明：本指南方向国拨经费概算1200万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

1.9 前沿生物技术相关伦理、法规及生物安全管理体系研究（技术开发类）

研究内容：面对人工智能与前沿生物技术融合的生物安全全新挑战，预测基因编辑、人工合成生物、人工智能等前沿技术对自然生态系统稳定和安全的影响；研究通过模型构建实现人工智能辅助的生物安全风险分析；建立生物安全技术评估、伦理审查、隐私保护、知情同意等规范，构建符合我国国情的基因细胞产品和数据安全管控系统和治理框架。

考核指标：发展基于宏观和微观生物学大数据分析的人工智能方法，建立1套人工合成生物体、基因操控、人工智能技术危机管理与安全治理体系并在临床、疾控、科研等机构实施推广；制定1套人工合成生物体生物安全的管控准则；通过临床前安全性、有效性数据，平衡获益/风险，优化早期临

床试验方案和策略，开展1种符合我国国情的基因及细胞产品应用管控体系；提出符合我国国情的基因操控技术和人工合成生物技术生物安全管控建议和治理框架，建立与联合国及相关国际组织的直接合作，制定或参与制定人工合成生物体生物安全的国际管控准则。

有关说明：本指南方向国拨经费概算300万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

2. 前沿生物技术关键装备与核心工具研发

2.1 新一代高通量测序仪研制（技术开发类）

研究内容：针对临床、疾控、科研等领域对测序通量、准确率、测序读长、易用性等迫切需求，开发长读长测序新原理、新方法，发展新一代高通量长读长测序新技术；拓展新一代测序在基因组、转录组、表观组等多组学研究中的应用；研制基于微流控芯片、微弱信号采集模块、机电集成等技术的高性能测序仪核心器部件和原材料，进一步拓展测序仪在临床、疾控、科研等领域的应用。

考核指标：开发具有自主知识产权的新型测序方法和仪器。DNA测序方面，平均读长不低于50kb，测序通量不低于200Gb每芯片，测序准确率不低于99%；RNA测序方面，实现RNA直接测序，测序通量不低于20Gb，测序准确率不低于95%，可检测不低于3种RNA修饰；开发具有自主知识产权的国产化核心部件或芯片不低于1种，核心原材料不低于2种，测序仪及配套芯片和试剂盒根据价值测算国产化率不低于90%；系统可兼容基因组、转录组、表观组等多组学测序模

式。获得新一代测序仪在临床、疾控、科研或生态应用的标准技术 & 标准物质，实现在中国人群端粒到端粒参比基因组的应用。

一年考核指标：平均读长不低于10kb，测序通量不低于100Gb每芯片，准确率不低于95%，获取第三方测试报告；开发具有自主知识产权国产核心部件、芯片或原材料不低于1种，申请2项相关专利。

有关说明：本任务鼓励企业牵头申报，拟采用“赛马制”资助方式和“里程碑管理”机制，启动立项2项项目，根据1年“里程碑”考核结果对项目实行淘汰，最终只支持1项项目。本指南方向国拨经费概算1800万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

2.2 单粒子发光生物成像系统研制（技术开发类）*

研究内容：针对研究亚细胞尺度生物过程的迫切需求，发展无光漂白、无光闪烁、无自发背景荧光干扰，具有高时空分辨率、可用于实时长程追踪的单粒子发光生物成像技术；研发高灵敏度、智能化、模块化、可开展实时分析的单粒子发光显微成像系统；开发具有自反馈功能、智能化、正交激发发射的发光纳米探针合成模块，实现高通量筛选，建立完善的数据库；优化现有的发光标记技术，设计开发主动发光纳米粒子精准递送技术；开发应用于实时监测细胞内的蛋白质合成、细胞骨架的动态变化等领域的技术。

考核指标：开发1套实时分析的单粒子发光显微成像系统，核心技术具有自主知识产权；机器学习指导下精准合成

不低于100种发光纳米探针；建立3-5类纳米粒子精准递送平台，结合具体生物体系阐明精准递送机理；建立可应用至不同场景的3-5种成像模式，达到不同成像模式之间的互补与协作；实现多重成像通道数大于4，成像的时间分辨率低于1ms，空间定位精度优于5nm，单帧像元数不低于128*128，动态范围不低于500:1，自动智能示踪时长高于100小时。

有关说明：本指南方向平行设立1项青年科学家项目，同一法人单位内人员不得同时牵头申报常规项目和青年科学家项目。本指南方向国拨经费概算各1400万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

2.3 基于主动时空调制激发的冷冻超分辨光电联用显微镜研制（基础研究类）

研究内容：针对特定蛋白以及蛋白复合体的结构、定位以及动态变化过程，结合荧光的特异性和空间超分辨率，应用冷冻电镜进行全景原位成像；发展兼具低激发功率和高空间分辨率的新型冷冻超分辨成像方法，满足广泛生物学应用的需求；针对冷冻样品在真空中信号弱，信噪比低和分辨率低的问题，开发高亮度、高分辨率探针；实现适合冷冻生物样品、激发功率低且伪像少的超分辨冷冻光镜和光电关联成像系统。

考核指标：研发1套时间空间两种激发调制下的复合超分辨荧光图像系统与算法，解决超分辨图像重构中的伪像问题，核心技术具有自主知识产权；发展不低于2种超低温超分辨探针（液氮低温）；研发1套分辨率超过光学衍射极限5倍

的主动时空调制激发新技术，叠加结构光照明、光学波动、单分子定位以及计算超分辨等成像技术，实现激发功率小于 $100\text{W}/\text{cm}^2$ ，常温样品空间分辨率不低于 50nm ，冷冻样品空间分辨率不低于 80nm （液氮低温），重构图像的分辨率误差皮尔逊系数大于0.8。

有关说明：本指南方向国拨经费概算1200万元。

3. 原创颠覆性重大生物技术创新产品研发

3.1 危重遗传疾病筛选及治疗关键技术和应用（技术开发类）

研究内容：基于我国遗传性疾病大数据和流行病学证据，针对肾脏、心脏、神经和肌肉等脏器和系统的危重基因突变疾病，结合其所对应的细胞和重要器官，设计开发并验证基于基因编辑技术和基因治疗技术的高通量筛选和治疗策略；优化高通量定点基因编辑方法，建立致病性变异的高效筛选体系，协助相关疾病的临床诊断及药物开发；开发基因编辑体系的体内、体外高效递送系统；构建相应的模式动物和基因编辑模型，用以评估基于基因编辑技术治疗策略的有效性和安全性；开展基因编辑技术治疗的探索性临床前和临床试验。

考核指标：建立2-3种基于新型高通量功能筛选体系，鉴定不低于20种遗传病，1万种与疾病潜在相关的基因变异位点，确定不低于20个导致疾病发生的位点；建立2种创新性基因编辑技术体系和体内外高效定向递送新系统；构建不低于10种心、脑、肾遗传病模式动物；针对不低于2种适宜疾病的

研究成果进行IIT备案或获得IND批件。开展GCP注册临床研究，明确最佳临床给药剂量及给药方式，初步形成可推广的基因治疗临床应用方案。

有关说明：本指南方向国拨经费概算1200万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

3.2 基因编辑猪器官亚临床移植适配性研究（临床研究类）

研究内容：绘制异种移植免疫排斥及生理兼容的景观图谱；建立人免疫系统重建动物模型，筛选评价异种器官免疫与生理功能的靶点；优化基因编辑策略，提高异种移植器官的适配性；开展基因编辑动物心、肝、肾、皮肤、神经等组织器官的临床前及临床研究；建立异种排斥反应的监测预警技术体系，完善移植受者免疫干预方案，优化免疫耐受诱导策略；制定异种移植受者的术后管理和综合治疗方案，实现移植器官的生理功能替代和长期存活。

考核指标：获得重要器官多组学、高通量、单细胞分辨率的移植排斥及生理兼容的景观图谱；建立1-2种用于评价异种排斥反应的人免疫系统重建小动物模型，筛选获得3-5个反映固有免疫应答和适应性免疫应答水平的指标；创建3-5套基因编辑策略，获得适配于人重要组织器官移植的基因编辑动物品系；制定1-2套异种移植免疫排斥反应监测方案和免疫耐受诱导策略；建立2-3套围术期凝血、感染、炎症等并发症管理策略，实现亚临床/临床研究中移植后受体生存期不低于10天。

有关说明：本指南方向国拨经费概算2000万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于3:1。

3.3 智能自动化抗体药细胞株开发平台建设（技术开发类）

研究内容：针对抗体药生产细胞株面临的生产周期长、效率低、通用性和稳定性差等问题，建立智能自动化抗体药细胞株开发平台，生产高表达稳定细胞株；建立快速细胞株筛选方法、高通量单细胞成像和分析筛选方法；开发抗体生产用信号肽数据库及自动化信号肽优化平台、高表达抗体基因整合表位高通量筛选技术平台、自动化细胞株培养平台；开发自主化的高通量自动化智能液相色谱-串联质谱平台和人工智能数据分析平台，形成智能自动化抗体药细胞株技术体系。

考核指标：搭建完善的智能自动化抗体药细胞株开发平台，高通量单细胞成像仪、高通量液相色谱-串联质谱仪等核心装备自主化，并应用于不低于5个创新抗体药物的研发；实现平均细胞株开发周期小于24周，抗体表达量大于4g/L，单位产率大于20pg/细胞/天，倍增时间小于36小时，抗体基因至少持续30代不发生突变或丢失。

有关说明：本指南方向国拨经费概算1000万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1。

3.4 细胞代谢的人工智能调控技术（基础研究类）*

研究内容：针对细胞复杂代谢调控，应用极端微生物组学数据，开发细胞应答的光、电、磁等胞外物理信号以及小

分子代谢物等生物信号的正交调控元器件；优化各种调控元器件的特异性、灵敏度和响应范围；发展调控元器件在细胞中组装和适配策略；通过深度学习及多模态融合等技术，构建可预测、可解释、跨尺度、跨物种的代谢途径活性反馈调控系统，实现胞内外信号的实时高效响应和细胞物质代谢网络的智能动态调控。

考核指标：开发20种响应物理信号和生物信号的蛋白及核酸调控元器件，建立8种适用于复杂代谢途径的新型细胞状态调控系统；开发针对调控元器件设计改造的深度学习技术，建立针对细胞内代谢途径的实时监控技术和动态调控技术，构建10种人工正交细胞物质代谢精准调控技术，并在细胞遗传编辑、代谢调控、生物制造等方面实现应用。

有关说明：本指南方向平行设立1项青年科学家项目，同一法人单位内人员不得同时牵头申报常规项目和青年科学家项目。本指南方向国拨经费概算各1400万元。

3.5 在体智能进化技术的建立、发展和应用（基础研究类）*

研究内容：围绕催化酶、靶向药物、抗体等高效生产的重大需求，开发高正交性、高拓展性、高突变率的基因、复制子及DNA片段的胞内及在体随机突变技术，发展遗传突变的高通量胞内及在体检测和筛选技术；建立DNA-性状多对应关联的定向自主智能决策算法，构建智能进化技术体系，实现从微生物细胞到哺乳动物细胞的应用。

考核指标：开发不低于3项具有自主知识产权的在体智

能进化技术，开展不低于5项智能进化体系的延展和改进技术，实现不低于5项智能进化技术的关键应用，通过自主知识产权的智能决策算法提升定向突变效率超过千分之一，库容量达到 10^7 。

有关说明：本指南方向平行设立1项青年科学家项目，同一法人单位内人员不得同时牵头申报常规项目和青年科学家项目。本指南方向国拨经费概算各1400万元。

4. 自由探索前沿生物技术研发

4.1 蛋白质编辑技术（基础研究类，青年科学家项目）

研究内容：开发在氨基酸水平直接编辑改造生命体中蛋白质的底层通用生物技术，构建靶向蛋白质识别锚定技术，研发氨基酸残基酶等氨基酸编辑工具并完成蛋白质特定氨基酸替换及修饰，实现氨基酸水平编辑技术；开发靶向蛋白质识别结合技术整合氨基酸编辑工具，实现蛋白质分子中氨基酸残基的直接编辑。

考核指标：构建蛋白锚定元件库，库容超过1万个；构建靶向蛋白质识别锚定技术1-2套；完成蛋白质编辑技术体系构建所需的器件挖掘和搭建，国际上首次实现能够对氨基酸直接编辑的通用蛋白质编辑技术，并在原核和真核生物细胞内得到验证。

有关说明：本指南方向设立2项青年科学家项目，每项国拨经费概算200万元；不要求对研究内容和考核指标全覆盖，不下设课题，参与单位总数不超过3家。

4.2 人体器官体外构建技术研发（基础研究类，青年科学家项目）

研究内容：深入解析人体器官发生中细胞命运和细胞互作机制，通过模拟组织微环境的生化和物理特性，应用生物材料、3D打印、类器官、微流控芯片等技术体外重现器官发育模式，构建人体器官功能单元，并经器官单元融合实现重要器官的体外构建。

考核指标：构建10-15种新型人体器官功能单元；鉴定20-30种器官形成中的关键标志物；发展3-5种通用型器官单元构建新技术；经器官单元融合构建2-3种人体高级器官；揭示5-10种人体器官形成新机制；开发1-2种基于高级器官核心功能检测的高维数据分析算法，实现体内和体外组织器官级别功能系统比较；完成1-2种原研药物在高级器官体外模拟元件中的临床前评估。

有关说明：本指南方向设立2项青年科学家项目，每项国拨经费概算200万元；不要求对研究内容和考核指标全覆盖，不下设课题，参与单位总数不超过3家。

4.3 高通量高内涵细胞筛选数据库的建立、管理及智能分析（技术开发类，青年科学家项目）

研究内容：通过支持宽场、共聚焦、活细胞和固定细胞的多种成像模式及明场成像和暗场荧光成像的多模态系统，建立智能细胞数据库，实现对不同细胞类型及其特征的实时标记存储，通过图像拼接、目标分割、特征识别、多通道融合等方法开展对细胞功能的动力学建模分析，并对不同步骤

下的算法处理结果进行自动评估；通过人机交互实现细胞数据实时精准处理分析及可视化渲染视频输出，并对细胞集群中的细胞个体功能及形态完成自动实时分析。

考核指标：接近或达到国际顶级高内涵筛选解决方案商所提供的数据库和数据分析水平。

有关说明：本指南方向设立2项青年科学家项目，每项国拨经费概算200万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1；不要求对研究内容和考核指标全覆盖，不下设课题，参与单位总数不超过3家。

4.4 生物大数据分析算法、软件与平台建设（技术开发类，青年科学家项目）

研究内容：针对海量生物大数据的压缩、存储、计算、分析及归档需求，从硬件架构、网络技术和管理软件层面开发数据处理系统，解决生物大数据特别是单细胞组学数据的存储与计算管理难题。开发生物大数据的压缩、存储、加密新方法，实现高通量生命组学数据的高效压缩与加密；开发与高通量高精度单细胞基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢物组学等新技术配套的生物大数据分析算法和软件；开发解析单细胞时空属性的生物大数据分析算法和软件；形成单细胞组学大数据分析的标准操作规程与指导原则，为产业化及临床应用奠定基础。

考核指标：建立基于单细胞基因组学、转录组学与多组学数据的分析算法与软件包，对基因的各种变异、表达量、修饰与编辑、互作用、构象变化等不同分子调控水平间进行

关联和整合分析，比现有算法和软件在功能和性能上有重要突破，并在模式动物或临床上初步成功应用；建立整合单细胞组学数据与传统组学数据以及影像等其他表型组学数据的分析算法与软件，形成百万单细胞多组学数据分析能力；建立单细胞分辨率的空间转录组测序数据的分析算法与软件，解析单细胞时空属性与细胞表型、组织表型或个体表型联系，10小时内完成亿级空间标签的定位还原及表达量分析，实现千万级表达量数据的实时可视化展示；形成配套的单细胞组学数据分析与整合的标准操作流程，规范数据格式和分析流程（3-5项）；开发生物大数据处理平台，建成管理节点500个以上、处理EB或更高级别的基因文件系统，基因测序原始文件压缩率不低于50%，计算资源利用率提高到90%以上，数据治理人工运维成本降低50%以上，平台应用行业领先加密算法AES256，通信采用TLS协议，通过FIPS140-2认证。

有关说明：本指南方向设立2项青年科学家项目，每项国拨经费概算200万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1；不要求对研究内容和考核指标全覆盖，不下设课题，参与单位总数不超过3家。

4.5 单碱基编辑关键技术及产品研发（技术开发类，青年科学家项目）

研究内容：针对当前碱基编辑工具在临床应用方面存在编辑窗口、脱靶效应、体内导入等关键技术障碍，利用结构生物学、生物信息学和分子生物学等多学科研究策略，创新和发展具有自主知识产权、有临床应用潜力的新型碱基编辑

工具；挖掘单碱基编辑技术的潜在优势，结合创新性的体内体外导入体系，实现碱基编辑工具在靶细胞/器官的特异性导入和活性可控；开发精准反映人类疾病致病特征的动物模型，研发单碱基编辑技术，探索具有临床应用前景的细胞和基因治疗方案。针对现有Cas9系统识别位点有限、在人群中预先存在适应性免疫应答等缺陷，开发具有识别位点多样化、特异性强、具有临床应用价值的Cas9系统；发现与Cas9系统兼容的DNA或组蛋白修饰元件，开发基于Cas9系统的新型编辑工具、治疗方案和相关产品。

考核指标：获得编辑窗口多样化、脱靶效应低、可靶向线粒体、活性可控的单碱基编辑工具不低于10种；开发不低于5种针对肝脏、神经系统等靶器官/细胞的碱基编辑工具导入方案；开发不低于10种可利用碱基编辑技术进行治疗的、能够精准反映人类疾病致病特征的动物模型和20种以上病人来源的细胞模型；利用上述创新性的碱基编辑工具、导入体系和疾病模型，发展不低于10种能够临床转化的单碱基编辑治疗方案；发展不低于5个我国人群较少存在适应性免疫应答、在哺乳动物中活性高的Cas9系统；开发不低于5种基于Cas9的定点修饰DNA或组蛋白的编辑工具。

有关说明：本指南方向设立2项青年科学家项目，每项国拨经费概算200万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1；不要求对研究内容和考核指标全覆盖，不下设课题，参与单位总数不超过3家。

4.6 引导编辑关键技术及产品研发（技术开发类，青年科学家项目）

研究内容：针对目前引导编辑工具在动植物应用中效率低下、长片段任意插入困难、脱靶效应、递送困难等问题，开发依托不同Cas系统的新型引导编辑工具，拓宽编辑范围，释放编辑潜力；发展具有自主知识产权、动植物育种生产应用潜力大的新型引导编辑工具；依托各种新工具创建具有精准、高效和特异的动植物任意碱基编辑、不同长度片段插入的引导编辑技术；开发新型引导编辑工具的高效、精准的递送系统，实现引导编辑工具的高效转入和递送；充分挖掘引导编辑技术在动植物生产应用上的潜在优势，培育动植物关键性状改良新产品、建立基于引导编辑工具的动植物精准育种新技术。

考核指标：开发新型引导编辑工具5-10套；建立引导编辑器的高效、精准的递送系统5-10套；获得可实现动植物任意碱基编辑、不同长度片段插入的引导编辑技术不低于10套；在5-10种动植物中建立新型引导编辑技术；开发20个以上关键性状改良的动植物新产品，实现基于引导编辑技术的动植物精准育种示范。

有关说明：本指南方向设立2项青年科学家项目，每项国拨经费概算200万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于1:1；不要求对研究内容和考核指标全覆盖，不下设课题，参与单位总数不超过3家。

5. 新型组织模式试点计划

攻关任务：基层医疗机构辅助问诊机器人。

组织模式：通过广泛调研、专家论证等多种方式发掘卫生健康领域具有战略性、创新性、可行性的优秀科技项目并予以定向支持，由具备前期基础的优势单位组成研发联盟，并由联盟共同承担具体研发任务，自行提出研究内容、考核指标、经费需求等要素，经主管部门和专业机构共同组织论证，确定最终任务书内容，在合法合规范围内使用科研经费，确保攻关任务如期完成。

有关说明：本指南方向国拨经费概算3000万元，申请单位配套经费与中央财政经费比例不低于3:1。