生物大分子动态修饰与化学干预重大研究计划2022年度项目指南

 生物大分子的动态修饰是指作为生命体系基本“元件”的生物大分子（蛋白质、核酸、糖脂等）时刻处于修饰位点与种类多变、时空特异和双向可逆的化学修饰之中。生物大分子化学修饰的动态属性在生物体的生理活动和病理变化中通常都发挥着关键作用。

　　一、科学目标

　　本重大研究计划拟充分发挥化学、生命科学和医学的学科特点以及学科交叉的优势，引领生物大分子动态修饰与化学干预研究，为生物大分子动态修饰的机制研究提供具有化学特征的新工具和新模式，获得针对动态修饰的新药物靶标和相应的干预小分子；加速从基础研究到药物开发的转化，为认识生命体系调控的内在规律、重大疾病的诊断与防治提供基础性和前瞻性的科学技术储备；促进化学与生命科学和医学研究的衔接和交叉集成，形成新的学科生长点，提升我国生物大分子动态修饰的基础研究和应用研究的综合实力，及其在国际化学生物学领域和生物医学前沿研究中的地位；同时，造就一支学科深度交叉、具有国际影响力的化学生物学科研队伍。

　　二、核心科学问题

　　生物大分子动态修饰研究的最基本问题是发现和阐明生物大分子化学修饰的动态特性，揭示其生物学效应和调控机制，并实现对生物大分子动态修饰的靶向化学干预。本重大研究计划旨在以化学生物学研究模式为指导，发展生物大分子动态修饰的特异标记和检测工具，解析生物大分子动态修饰的功能和调控机制，为药物研发提供潜在干预小分子和新靶标。本重大研究计划将组织包括化学、生命科学、医学、数理科学、信息科学等多学科的科学家共同开展研究。拟解决的核心科学问题如下：

　　（一）生物大分子化学修饰的动态特性：生物大分子化学修饰的化学特征与动态过程。

　　（二）生物大分子动态修饰的调控机制: 动态修饰的生物学效应和调控规律。

　　（三）生物大分子动态修饰的化学干预：基于动态修饰的新药靶和靶向干预策略。

　　三、2022年度拟资助研究方向

　　为进一步聚焦生物大分子动态修饰与化学干预研究核心科学问题，在本重大研究计划前期执行的基础上，2022年以集成项目和重点支持项目的形式对以下四项研究内容进行资助：

　　（一）新技术新方法驱动的生物大分子动态修饰研究。

　　发展高时空分辨的蛋白质组解析、单细胞水平的生物大分子动态修饰检测以及基于类器官模型的蛋白质动态修饰分析等新技术新方法，推动生物大分子动态修饰的定量化和精细化研究。具体包括：（1）发展基于质谱的超微量蛋白质组学技术和动态修饰解析技术，发展亚细胞和组织样本的空间蛋白质组学新技术，发展活体生理或病理过程相关蛋白质修饰的高精度动态定量分析以及修饰酶、去修饰酶、修饰依赖复合物的协同表征；（2）在当前以转录组为主的单细胞分析技术的基础上，发展其他类型的超微量、高灵敏度的生物大分子检测技术，包括单细胞的核酸表观修饰检测新技术、单细胞水平的生物大分子动态修饰检测新技术、动态修饰与细胞相互作用的协同分析新技术；（3）以三维类器官为模型，发展蛋白质动态修饰的实时可视化技术、高时空分辨监测动态修饰变化的新技术，发展由动态化学修饰介导的生物大分子相分离的新型分子探针。

　　（二）蛋白质合成化学新技术及泛素化修饰合成、编辑与功能研究。

　　针对蛋白质复杂修饰发展设计与合成的新方法与新技术，实现复杂蛋白质修饰特别是泛素化修饰的精准合成与编辑，揭示其在重要生理和病理过程中的机制和功能，开发精准靶向干预和诊疗新策略。具体包括：（1）发展蛋白质化学合成新方法与新技术，实现复杂蛋白质翻译后修饰的精准化学合成，整合生物物理、生物化学、及计算机模拟等多学科方法阐释翻译后修饰动态可逆调控蛋白质的结构与功能；（2）针对蛋白质的泛素化修饰，发展离体和在体合成、编辑经典与非经典泛素化修饰的化学生物学新技术，融合基于人工智能的蛋白质计算方法，设计靶向泛素化修饰的抗体/类抗体工具和化学新探针；（3）使用化学生物学新技术实现重要泛素化相关蛋白质的时空高分辨动态变化规律的解析，阐明泛素连接酶、去泛素化酶等分子机器活性调控时空特异性的泛素化信号的机理，探索重要蛋白质泛素化修饰在神经精神类重大疾病发生发展中的作用机制及其靶向干预新策略。

　　（三）基于蛋白质修饰的抗肿瘤新靶标鉴定、功能调控与化学干预。

　　聚焦肿瘤疾病相关生物大分子动态修饰及蛋白靶标，发现新型靶向探针分子及化学干预新策略，解析关键修饰及蛋白靶标在调控肿瘤生长、转移、耐药方面的功能和分子机制，为靶向生物大分子动态修饰的抗肿瘤药物研究提供新靶标和干预分子。具体包括：（1）基于临床样本多组学分析，发现与疾病演进相关的生物大分子动态修饰机制，在此基础上发现药物作用新靶标；（2）针对动态修饰机制与相关靶标，发展靶标确证和干预分子筛选新方法和新技术；（3）针对与肿瘤免疫、肿瘤微环境等相关的生物大分子动态修饰新机制，发现靶向干预新分子。

　　（四）代谢相关的生物大分子动态修饰生理病理机制及化学干预。

　　研究代谢物修饰生物大分子的功能和生理病理机制，在此基础上发现调控代谢物信号的药物新靶标及先导化合物。具体包括:（1）鉴定包括氨基酸、乳酸、巴豆酰等代谢物修饰生物大分子的修饰酶与去修饰酶，阐明其与代谢性疾病的关联及作用机制；（2）研究修饰生物大分子代谢物的稳态调控机制，阐释代谢物失调的致病机理；（3）通过多学科交叉研究，利用DNA 编码化合物库等新技术，发现代谢相关的生物大分子动态修饰的干预分子。

　　四、项目遴选的基本原则

　　本重大研究计划以学科交叉研究为基本特征，旨在将相关研究项目组织起来，围绕核心科学问题形成一个综合“项目群”。项目申请书应论述与本项目指南最接近的科学问题，同时要体现学科交叉研究的特征以及对解决核心科学问题和实现本重大研究计划总体科学目标有显著的贡献。

　　对集成项目，要在前期已经取得的重要进展基础上，进一步聚焦核心科学问题，对本重大研究计划总体科学目标和解决核心科学问题要有实质性贡献。项目申请书中必须体现生物学、医学等与化学相关学科研究队伍的交叉。

　　对重点支持项目，要有较好的前期研究成绩和积累，提出明确的重要、前沿科学问题进一步深入系统研究，体现学科交叉特征。同等条件下优先支持具有学科交叉研究基础的青年学者。

　　五、2022年度资助计划

　　2022年度拟资助集成项目5-10项，直接费用资助强度在200-1000万元/项范围内，资助期限为3年；拟资助重点支持项目3-6项，直接费用资助强度在150-300万元/项范围内，资助期限为3年。集成项目与重点支持项目申请书中研究期限应填写“2023年1月1日-2025年12月31日”。 将根据申请情况和申请项目研究工作的实际需要确定资助项目数和直接费用资助金额。

　　六、申请要求及注意事项

　　（一）申请条件。

　　本重大研究计划项目申请人应当具备以下条件：

　　1. 具有承担基础研究课题的经历；

　　2. 具有高级专业技术职务（职称）。

　　在站博士后研究人员、正在攻读研究生学位以及无工作单位或者所在单位不是依托单位的人员不得作为申请人进行申请。

　　（二）限项申请规定。

　　执行《2022年度国家自然科学基金项目指南》“申请规定”中限项申请规定的相关要求。

　　（三）申请注意事项。

　　申请人和依托单位应当认真阅读并执行本项目指南、《2022年度国家自然科学基金项目指南》和《关于2022年度国家自然科学基金项目申请与结题等有关事项的通告》中相关要求。

　　1. 本重大研究计划项目实行无纸化申请。申请书提交日期为2022年9月25日- 9月29日16时。

　　（1）申请人应当按照科学基金网络信息系统中重大研究计划项目的填报说明与撰写提纲要求在线填写和提交电子申请书及附件材料。

　　（2）申请人应根据本重大研究计划拟解决的核心科学问题和本项目指南公布的拟资助研究方向，自行拟定项目名称、科学目标、研究内容、技术路线和相应的直接费用等。

　　（3）申请书中的资助类别选择“重大研究计划”，亚类说明选择“集成项目”或“重点支持项目”，附注说明选择“生物大分子动态修饰与化学干预”，根据拟申请的具体研究内容选择相应的申请代码。

　　集成项目的合作研究单位不得超过4个。重点支持项目的合作研究单位不得超过2个。

　　（4）申请人在申请书“立项依据与研究内容”部分，应当首先明确说明申请符合本项目指南中的拟资助研究方向，以及对解决核心科学问题和实现本重大研究计划总体科学目标的贡献。

　　如果申请人已经承担与本重大研究计划相关的其他科技计划项目，应当在申请书正文的“研究基础与工作条件”部分论述申请项目与其他相关项目的区别与联系。

　　2. 依托单位应当按照要求完成依托单位承诺、组织申请以及审核申请材料等工作。在2022年9月29日16时前通过信息系统逐项确认提交本单位电子申请书及附件材料，并于9月30日16时前在线提交本单位项目申请清单。

　　3. 其他注意事项。

　　（1）为实现重大研究计划总体科学目标和多学科集成，获得资助的项目负责人应当承诺遵守相关数据和资料管理与共享的规定，项目执行过程中应关注与本重大研究计划其他项目之间的相互支撑关系。

　　（2）为加强项目的学术交流，促进项目群的形成和多学科交叉与集成，本重大研究计划将每年举办1次资助项目的年度学术交流会，并将不定期地组织相关领域的学术研讨会。获资助项目负责人有义务参加本重大研究计划指导专家组和管理工作组所组织的上述学术交流活动，并认真开展学术交流。

　　（四）咨询方式。

　　国家自然科学基金委员会化学科学部化学科学四处

　　联系电话：010-62327169