附件3

生命科学部重大项目指南

2020年生命科学部共发布8个重大项目指南，拟资助6个重大项目。项目申请的直接费用预算不得超过1800万元/项。

“虫媒传播病毒的分子生物学基础”重大项目指南

病毒的自然疫源圈与人类社会文明圈的交汇导致由虫媒传播的新发突发再发传染病在人类和人类主导的生态系统中流行。媒介节肢动物（简称虫媒）通过刺吸和吸血等取食过程从感染宿主获得病毒并将其传播给健康宿主，虫媒本身通常能耐受病毒，而受到感染的宿主（人、动物或植物）却引起疾病或病害。自然条件下病毒借助虫媒传播，不但涉及病毒本身，而且涉及宿主、媒介以及宿主和媒介体内的共生微生物，是一个多因素的复杂生物学过程。目前，世界范围内对虫媒这一类特殊生物传播病毒的生物学基础和分子生物学机制的认识依然不足。多数虫媒病毒病至今缺乏像临床药物和疫苗等在内的有效控制手段，在人及动植物领域，对于新发突发虫媒病毒病均只能在暴发后采取被动控制措施。因此，通过多学科交叉合作，系统深入了解虫媒传播病毒生命循环的基本过程和机制迫在眉睫，对虫媒病毒传播的生物学基础和病毒适应跨界宿主机制进行解析，并进一步研发干预病毒传播和抗病毒免疫技术势在必行。

一、科学目标

基于虫媒传播病毒领域的重大科学问题和国家实际需求，聚焦于进化上关系相近的2-3种虫媒传播的植物和动物病毒，如飞虱、叶蝉等农业害虫传播的植物病毒和蚊虫、蜱虫等传播的人类病毒，深入探究病毒跨界适应媒介昆虫和动植物宿主的内在机制；揭示病原-虫媒-宿主间的识别和反识别机制；阐明媒介取食行为、生殖方式对病毒的水平传播和垂直传播的影响；探寻我国媒介昆虫存在的新病毒；揭示虫媒和宿主共生微生物对病毒传播的影响，建立以虫媒和宿主的共生菌群为底盘的抗虫媒病毒新技术；设计新型高效安全的早期防控策略以及探索开发新型疫苗和抗病毒药物。

二、研究内容

（一）虫媒传播病毒适应宿主的生物学基础解析。

（二）虫媒病毒在媒介昆虫和宿主两界生物中的适应演化机制。

（三）病毒-虫媒-宿主间的识别和相互依存机制。

（四）微生物组调控虫媒病毒的传播机制及其精准干预。

三、申请要求

（一）要求项目申请人围绕核心科学问题，按四个研究内容设置4个课题，综合运用多学科研究方法和模式系统，紧密围绕“虫媒传播病毒的分子生物学基础”这一主题，开展深入、系统研究，课题间要有紧密和有机联系，研究内容互补，充分体现合作与材料、数据和方法的共享。

（二）申请书的附注说明选择“虫媒传播病毒的分子生物学基础”，申请代码1请选择C01。

（三）项目依托单位和合作研究单位数量合计不得超过4个。

“豆类作物产量性状形成的分子遗传基础”

重大项目指南

豆类作物是我国重要的经济作物，进一步提高单产对我国农产品安全具有重要战略意义。单株荚数、荚粒数和粒重是决定豆类作物产量的主要性状，其形成受遗传与环境因素调控，是一个复杂的生物学过程。单株荚数由有效节数和每节荚数构成。虽然增加有效节数可以提升单株产量，但是节数增多使株高增加，易产生倒伏，不利于稳产。育种实践证明在我国现有栽培措施下，增加每节荚数是提高豆类作物产量的有效途径。落花落荚率决定每节荚数，花荚脱落是限制豆类作物单产进一步提升的瓶颈，其遗传机理的解析是豆类作物研究前沿和核心科学问题。

单株荚数、荚粒数和粒重三者之间紧密关联，它们如何协同调控进而决定产量的遗传基础尚不清楚。因此，研究豆类作物产量性状形成的分子遗传基础，明确环境因素对上述产量性状的影响，将有助于理解豆类作物产量性状形成的生物学基础，对指导豆类作物分子设计育种、促进增产稳产具有重要理论和实践意义。

一、科学目标

以同一种豆类作物为研究对象，解析单株荚数、荚粒数和粒重形成的遗传基础，阐明营养、光周期、温度调控产量性状形成的分子机制，揭示落花落荚机理，为培育适于高产栽培模式的豆类作物新品种、解决限制单产的瓶颈问题提供理论依据和遗传资源。

**二、研究内容**

（一）落花落荚调控基因的克隆与功能解析。

（二）荚数、荚粒数和粒重的分子调控网络。

（三）主要营养元素调控荚数、荚粒数和粒重的分子机理。

（四）光周期、温度调控荚数、荚粒数和粒重的遗传机制。

（五）高产稳产品种的分子设计。

**三、**申请要求

（一）要求项目申请人围绕核心科学问题，按五个研究内容设置5个课题，以同一种豆类作物为研究对象，紧密围绕“豆类作物产量性状形成的分子遗传基础” 这一主题，开展深入、系统研究，课题间要有紧密和有机联系，研究内容互补，充分体现合作与材料、数据和方法的共享。

（二）申请书的附注说明选择“豆类作物产量性状形成的分子遗传基础”，申请代码1请选择C13。

（三）项目依托单位和合作研究单位数量合计不得超过5个。

“基于人工智能方法的跨尺度生物学交互研究”

重大项目指南

以生物化学、分子生物学和细胞生物学等方法为基础的现代生物学，主要是在分子层面上探讨生物分子组成及其特定时空状态与宏观表型之间的相关性和线性因果关系。由于生命体系的相互作用和调控往往是多因素协同作用的结果，这些因素之间存在一对多、多对一和多对多的关系，这种极端复杂性导致当前生物学得到的相关性结果不足以在各个层面上阐明生命系统非线性因果关系的基本规律。

基于大数据和强监督的机器学习方法已经在传统人工智能领域取得巨大进展，但依然难以处理生物学领域的独特数据结构特性。本项目旨在利用人工智能技术的发展，开发面向生物学数据的新型机器学习理论与方法，重点解决人工智能生物学中的“高维度、小样本、弱标记、变分布、强交互”的核心难点。对现代分子生物学和细胞生物学中的一些热点的问题，进行人工智能生物学和方法学的科学探索。

**一、科学目标**

聚焦人工智能生物学的核心技术，围绕重要生物学科学问题，开展多学科交叉研究，发展新的人工智能学习框架；探索生物大分子序列、结构和相互作用调控其动态功能的基本规律；定量分析细胞表型、状态和功能与关键因子和亚细胞器之间的非线性因果关系；整合环境因素与生命体内在因素相互作用的高维大数据，推断生命适应特定时空而正常生存遗传的复杂因果关系，利用人工智能的方法，揭示生命现象规律的理论基础和方法学。

**二、研究内容**

（一）人工智能背景下的机器学习新理论与新方法。

（二）基于人工智能方法的生物分子事件研究。

（三）基于人工智能方法的细胞状态描述与细胞行为模拟。

**三、申请要求**

（一）要求项目申请人围绕核心科学问题，按三个研究内容设置3个课题，综合运用多学科研究方法和模式系统，紧密围绕“基于人工智能方法的跨尺度生物学交互研究”这一主题，开展深入、系统研究，课题间要有紧密和有机联系，研究内容互补，充分体现合作与材料、数据和方法的共享。

（二）申请书的附注说明选择“基于人工智能方法的跨尺度生物学交互研究”，申请代码1请选择C21。

（三）项目依托单位和合作研究单位数量合计不得超过4个。

“染色体蛋白质机器组装的相分离与相变机制研究”

重大项目指南

细胞是生命活动的最基本单元。细胞内由膜分隔的功能各异的细胞器，新近研究提示, 细胞中还存在大量的无膜区室, 例如核内的核仁、胞质中应激颗粒等。这些无膜区室又被称为无膜细胞器或生物大分子凝聚物。尽管人们早已知道这些生物大分子凝聚物的存在且具有重要的生物学功能，但对无膜细胞器的形成过程、存在的物质状态与识别机制及其应答微环境改变而出现的动态重塑机制知之甚少。

染色体是真核细胞遗传信息传承的载体。染色体的不同部分也被区室化，形成类似无膜细胞器的染色体蛋白质机器，从而在基因调控和基因组的复制等方面行使其独特的生物学功能。端粒、着丝粒和异染色质是染色体性状与功能完整性维系的三大要素，其功能异常导致肿瘤的发生和发展，随着研究技术和方法的多元化，高精度染色体蛋白质机器组装的时空动力学特征及其生物学功能的探索，已成为细胞生物学、发育生物学和肿瘤生物学研究领域的科学前沿。

**一、科学目标**

研究染色体蛋白质机器的相分离与相变分子机理及其功能意义，发现新型染色体蛋白质机器的构架特征、可塑性调控的相分离与相变机制，揭示染色体稳定性调控的新规律，探讨染色体可塑性及其调控在重要生理（如有丝分裂、减数分裂、细胞衰老等）和病理过程中的生物学功能及作用机制。

**二、研究内容**

（一）兼性异染色质可塑性与相分离、相变的分子机理及功能意义。

（二）端粒可塑性的结构基础及其相分离与相变调控细胞命运抉择机制。

（三）相分离与相变驱动兼性异染色质、着丝粒与纺锤体动态组装及其调控机制。

（四）相分离与相变介导染色体蛋白质机器动态组装研究的新技术方法。

**三、申请要求**

（一）本项目要求项目申请人围绕核心科学问题，按四个研究内容设置4个课题，紧密围绕“染色体蛋白质机器组装的相分离与相变机制研究”这一主题，开展深入、系统研究，课题间要有紧密和有机联系，研究内容互补，充分体现合作与材料、数据和方法的共享。

（二）申请书的附注说明选择“染色体蛋白质机器组装的相分离与相变机制研究”，申请代码1请选择C07。

（三）项目依托单位和合作研究单位数量合计不得超过4个。

“体细胞进化的模式与机制研究”重大项目指南

研究动物体细胞突变与演化模式，可完善生物进化理论。将物种之间的宏进化，种群内的微进化以及细胞层次的超微进化统一起来，形成跨越时间尺度的综合进化理论，这也将是生命科学研究的创新前沿领域。

一、科学目标

以哺乳类体细胞为模型，探索突变和自然选择对个体发育过程的影响。运用新的细胞技术（高通量测序，单细胞技术，基因编辑等）建立完善的体细胞谱系。以细胞的系统树为基础，建立新理论分析不同分支的增长来探索细胞过度增生与肿瘤进化的机制。同时从细胞分支的消亡来计算老化的动态和机制。结合体细胞演化与物种进化的作用机制，可望完善进化生物学的理论。

二、研究内容

（一）哺乳动物体细胞高通量分子测量与体细胞谱系的追溯和模型建立。

（二）体细胞非正常增生与癌变细胞在突变与选择交互作用下的进化机制。

（三）老化组织体细胞突变积累与细胞群体退化的动态机制与理论分析。

（四）体细胞与物种进化研究的大尺度综合理论与数学模型的建立。

三、申请要求

（一）要求项目申请人围绕核心科学问题，按四个研究内容设置4个课题，综合运用多学科研究方法和模式系统，紧密围绕“体细胞进化的模式与机制”这一主题，开展深入、系统研究，课题间要有紧密和有机联系，研究内容互补，充分体现合作与材料、数据和方法的共享。

（二）申请书的附注说明选择“体细胞进化的模式与机制研究”，申请代码1请选择C06。

（三）项目依托单位和合作研究单位数量合计不得超过4个。

# “异种器官移植相关免疫机制研究”重大项目指南

器官移植是人类各种脏器衰竭有效治疗手段，但供体短缺和免疫排斥限制其发展。异种移植作为潜在可能的器官供体来源一直是生物医学领域关注的焦点，但因急性免疫排斥、生物安全性等一系列问题使得相关的研究进展缓慢。随着大动物基因编辑，免疫学和畜牧学的进步，使得多学科联手克服这些问题成为可能，心脏、肝、肾等实体器官移植（猪-猴）均有长期存活的报道，因此整合生物学、基础医学、畜牧学和临床医学不同学科对异种移植前沿科学问题进行联合攻关，是目前非常有前景和优势的研究领域。心脏由于自身生理特点（泵器官，承担内分泌和免疫功能较少）是最有可能成为走向临床前实验的实体器官，心脏异种移植先导研究也将为其它器官异种移植面临的共性问题解决提供借鉴与参考。构建稳定的异种心脏移植模型（猪-猴心脏移植）将是探究异种免疫排斥机制，凝血紊乱和移植后供体生物安全性的重要平台。因此整合不同学科，在建立良好异种心脏移植大动物模型基础上，对异种心脏移植面临的排斥、凝血、移植供体异常生长和生物安全性4大瓶颈问题进行全面解析，力求加快异种心脏移植走向临床的进程，积累异种器官移植经验，促进其它实体器官移植发展，为解决人类重大健康需求提供支撑。

一、科学目标

聚焦异种器官移植前沿科学问题，建立1-2种长效稳定的大动物心脏移植模型，用于多学科交叉合作研究；探究同种和异种免疫排斥不同特点；探究排斥引起供体内皮损伤导致凝血功能异常间的内在机制，寻找逆转异常凝血的潜在靶点；探索动物内源性病毒感染在异种器官移植中的生物安全性，以评估移植后受体的生物安全；探讨从猪到灵长类动物心脏移植的器官长期存活机制与方法，为异种心脏移植长期存活提供理论支撑。

二、研究内容

（一）异种心脏移植（猪-猴心脏移植）模型的构建与长期存活策略研究。

（二）异种心脏移植免疫排斥分子机制研究。

（三）异种排斥导致内皮损伤引起异常凝血的分子机制及干预研究。

（四）不同物种异种心脏移植生物安全性保障策略和评估方案。

三、申请要求

（一）要求项目申请人围绕核心科学问题，按研究内容设置4个课题，综合运用多学科交叉合作研究方法和异种心脏移植（如猪、猴等）模型，紧密围绕“异种器官移植相关免疫机制研究”这一主题，开展深入、系统研究，课题间要有紧密和有机联系，研究内容互补，充分体现合作与材料、数据和方法的共享。

（二）申请书的附注说明选择“异种器官移植相关免疫机制研究”，申请代码1请选择C08。

（三）项目依托单位和合作研究单位数量合计不得超过4个。

“有害生物类群对全球变化的响应与适应机制研究”

重大项目指南

近年来，由于全球化加剧，我国有害生物种群暴发和危害的风险不断加大。一方面，全球气候变暖加快，有害生物分布区快速变化，加大高纬度、高海拔地区有害生物发生的风险；全球变暖还会改变降水分布格局和生物群落组成，改变有害生物与原有生物和非生物因子的关系，从而增加了有害生物种群暴发、扩张和危害的风险。另一方面，人类活动不断增加，群落结构改变，竞争、捕食、寄生等生物制约因素减少，导致有害生物数量增加；交通运输及贸易剧增、土地利用改变，加快了有害生物分布区的快速变化。与此同时，有害生物也会通过生理调节（包括温度、水分和能量调节）、行为调节、遗传调节来应对和适应快速的气候变化和环境改变。我国有害生物种类多，生态环境复杂，人类活动剧烈，亟需加强和开展有害生物类群对全球变化的响应和适应的研究。

一、科学目标

选择典型自然生态系统内主要有害生物3-4种，明确其对全球变化响应的基本规律，揭示气候和环境因子及生态关系等改变在有害生物种群暴发和扩张上的调控作用，阐明有害生物通过生理、行为及遗传调节应对全球变化的快速适应机制，为全球变化加剧下我国生物灾害预警与防控提供科学依据和支撑。

二、研究内容

（一）气候和环境因子对有害生物种群动态的影响及调控机制。

（二）有害生物响应和适应气候和环境变化的微观生物学机制。

（三）种间关系对有害生物种群发生的调控作用和制约机制。

（四）群落结构改变及生物多样性对有害生物种群暴发的影响及调节机制。

三、申请要求

（一）要求项目申请人围绕核心科学问题，按四个研究内容设置4个课题，综合运用多学科研究方法，依托野外长期监测资料和设施，结合室内模拟和分析，紧密围绕“有害生物类群对全球变化的响应与适应机制研究”这一主题，开展深入、系统研究，课题间要有紧密和有机联系，研究内容互补，充分体现合作与研究材料、数据和方法的共享。

（二）申请书的附注说明选择“有害生物类群对全球变化的响应与适应机制研究”，申请代码1请选择C03。

（三）项目依托单位和合作研究单位数量合计不得超过4个。

“真核细胞DNA复制相关的DNA代谢事件分子

机制”重大项目指南

DNA代谢，包括DNA复制、重组以及损伤修复，是生命科学的核心研究内容之一。目前，DNA代谢的研究主要集中在真核细胞DNA复制、复制叉稳定维持、双链DNA断裂修复以及细胞对这些事件精细调控的分子机制。真核细胞DNA复制过程中复制叉垮塌及随后的DNA双链断裂是产生内源性基因组不稳定的主要原因，同源重组及末端连接是双链DNA断裂修复的两条主要途径，也是维护人体细胞基因组稳定性的关键机制。因此，阐明遗传物质DNA的复制机制、细胞维持基因组稳定的分子机制、 及DNA代谢与其它重要生物事件的关系，将极大提高我们对生命本质及疾病发生机制的认识，已发展成为生命科学及生物医药研究的前沿。

一、科学目标

诠释真核细胞染色体DNA复制起始机制；探讨发生于复制叉里的生化反应机制；阐明细胞周期检验点及相关调控维持复制叉稳定的分子机制；揭示DNA重组及DNA双链断裂修复机制; 深入理解这些DNA代谢事件在重要生理和病理过程中的生物学功能及作用机制。

二、研究内容

（一）真核细胞DNA复制起始及复制叉里的生化反应机制。

（二）真核细胞维持DNA复制叉稳定的机制。

（三）DNA同源重组及DNA双链断裂修复的分子机制。

（四）DNA复制及相关DNA代谢事件导致疾病发生的机制。

三、 申请要求

 （一）本项目要求项目申请人围绕核心科学问题，按四个研究内容设置4个课题，紧密围绕“真核细胞DNA复制及相关DNA代谢事件的分子机制”这一主题，开展深入、系统研究，课题间要有紧密和有机联系，研究内容互补，充分体现合作与材料、数据和方法的共享。

（二）申请书的附注说明选择“真核细胞DNA复制相关的DNA代谢事件分子机制”，申请代码1请选择C05。

（三）项目依托单位和合作研究单位数量合计不得超过4个。

国家自然科学基金委员会办公室 2020年8月26日印发