

附件 5

“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项

2017 年度项目申报指南

蛋白质机器,是指由大量蛋白质和生物分子形成的高维度的、复杂的超级功能复合体(如核糖体、剪切体等),此外也包括蛋白质与蛋白质或其他分子形成的低维度复合物,以及具有特定生物学功能的蛋白质分子(如酶、抗体、受体、动力蛋白等)。对蛋白质机器复杂的结构和功能、调控网络、以及动态变化规律的深入认识,是揭示生命现象本质、了解自然和人类自身的核心基础生物学问题之一,也是涉及国家生物安全、粮食安全、医药卫生、农业和绿色产业发展等的重大战略需求。

为提升我国蛋白质研究水平并推动应用转化,按照《国家中长期科技发展规划纲要(2006-2020年)》的部署,根据《国务院关于深化中央财政科技计划(专项、基金等)管理改革的方案》,科技部、教育部、中国科学院等部门组织专家编制了“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项实施方案。专项围绕我国经济与社会发展的重大战略需求和重大科技问题,发挥蛋白质科学研究设施等国家大科学装置的支撑优势,以重大基础科学问题为导向,以重大技术方法创新为支撑,以重大应用基础研究为出口,开展战略性、基础性、前瞻性研究,增强我国蛋白质机器研究的核心竞争力,产出一批国际领先、具有长远影响的标志性工作,实现重点领域对国际前沿的引领,在原创性基

础和理论研究中取得突破，为人口健康、医药与生物技术、现代农业、环境生态与能源、国家安全等领域中重大科学问题的解决和关键技术的发展，提供基础理论引导和技术方法支撑。

2016 年，蛋白质机制与生命过程调控重点专项针对重大基础科学问题、重大技术方法和重大应用基础研究三个专题部署研究任务，共立项支持了 33 个研究项目（其中青年科学家项目 10 项）。根据专项实施方案和国际蛋白质机器研究的最新进展，2017 年将继续围绕经济与社会发展的重大战略需求和重大科技问题，结合国际蛋白质研究的前沿发展趋势，在重要细胞器及生物膜相关蛋白质机器等重大基础科学问题研究领域，高分辨率冷冻电镜、磁共振技术等重大技术方法研究领域，以及肿瘤、免疫类等疾病防治等重大应用基础研究领域部署研究任务，拟优先支持 26 个研究方向（每个方向拟支持 1-2 个项目），国拨总经费 7.8 亿元（其中，拟支持青年科学家项目不超过 8 个，任务总经费不超过 4000 万元）。

申报单位根据指南支持方向，面向解决重大科学问题和突破关键技术进行一体化设计。鼓励围绕一个重大科学问题或重要应用目标，从基础研究到应用研究全链条组织项目。鼓励依托国家重点实验室等重要科研基地组织项目。项目应整体申报，须覆盖相应指南方向的全部考核指标。

项目执行期一般为 5 年。一般项目下设课题数原则上不超过 4 个，每个项目所含单位数控制在 4 个以内。

青年科学家项目可参考重要支持方向（标*除外）组织项目申报，但不受研究内容和考核指标限制。

1. 重大基础科学问题研究

1.1 细胞自噬中的蛋白质机器

研究内容: 发现细胞自噬相关的新型蛋白质机器, 研究其动态变化、结构、调控与发挥功能的分子机制。

考核指标: 发现 5-10 种在细胞自噬过程中发挥核心功能、且结构或功能尚不清晰的新型蛋白质机器, 揭示其结构、功能、组装模式及调控机制, 阐明其在细胞稳态维持、代谢调控和细胞器质量控制等细胞生物学过程中的作用。

1.2 细胞运动中的蛋白质机器

研究目标: 发现细胞运动相关的新型蛋白质机器, 研究其动态变化、结构、调控与发挥功能的分子机制。

考核指标: 发现 5-10 种在细胞运动相关过程中发挥核心功能、且结构或功能尚不清晰的新型蛋白质机器, 解析其三维结构和动态调控机制, 阐明其在细胞运动、物质运输等过程中的作用。

1.3 调控细胞命运抉择的染色体蛋白质机器

研究内容: 发现与着丝粒或端粒的组装和功能调控相关的新型蛋白质机器, 研究其结构、组装和功能的分子机制, 发展对其进行示踪和功能调控的新手段。

考核指标: 发现 1-2 种与着丝粒或端粒的组装和功能调控相关的新型蛋白质机器; 针对 5-10 种参与着丝粒或端粒组装与功能调控、且结构或功能尚不清晰的新型蛋白质机器, 阐明其对细胞命运抉择的调控机制; 发展研究着丝粒动态组装的单

分子标记及高分辨成像方法；发掘 5-10 种能够矫正着丝粒组装动态特征变化异常的先导化合物。

1.4 植物光合作用相关的特殊蛋白质机器

研究内容: 解析与植物细胞光合作用相关蛋白质机器的精确三维结构, 研究植物光合作用的分子机制。

考核指标: 针对参与植物叶绿体光合作用的 4-6 个核心蛋白质机器开展研究, 解析其原子分辨率的三维结构, 阐明植物光合作用、能量转化的核心分子机制, 发现 3-5 种模拟或干预植物光合作用的人工物质。

1.5 光信号参与高等植物生长发育调控的蛋白质机器

研究内容: 研究高等植物光信号转导通路的蛋白质机器调控网络, 发现光信号与植物内源激素及其他环境信号的关键信号整合蛋白, 揭示光信号介导季节变化调控植物生长发育的蛋白, 研究其功能与调控机制。

考核指标: 建立植物光受体调控植物光形态建成的遗传调控网络, 揭示光调控植物生长发育核心过程的分子机制; 发现 8-10 个高等植物光信号转导通路的未知蛋白与核酸因子, 解析其功能与分子机制; 鉴定光信号与植物内源激素的关键信号整合蛋白 5-7 个, 揭示光信号与植物激素信号途径的互作机制, 揭示光信号介导季节变化调控植物生长发育的分子机制。

1.6 遗传信息稳定性维持相关蛋白质机器

研究内容: 发现与细胞 DNA 损伤应答相关的新型蛋白质机器, 研究其结构、动态变化、调控与发挥功能的分子机制, 研究其与人类疾病的关系。

考核指标: 发现 5-10 种在 DNA 损伤应答过程中发挥核心功能、且结构或功能尚不清晰的新型蛋白质机器, 揭示相关蛋白质机器的结构, 组装及调控机制, 阐明其在细胞稳态维持、代谢调控等疾病相关细胞过程中的作用。

1.7 蛋白质稳态调控相关过程的蛋白质机器

研究内容: 发现与蛋白质稳态调控相关过程的新型蛋白质机器, 研究其结构、动态变化、调控与发挥功能的分子机制, 研究胁迫条件下或翻译后修饰途径中蛋白质稳态控制的分子机制。

考核指标: 发现 20-30 种蛋白质稳态调控相关途径中关键的新型蛋白质机器, 揭示其结构、功能、组装及其动态调控的分子机制, 阐明氧化应激或热激等胁迫条件下的蛋白质应答、稳态维持和质量控制等过程中关键蛋白质机器的功能机制; 或针对 5-10 种蛋白质稳态调控相关的蛋白质机器, 揭示重要蛋白质翻译后修饰途径调控蛋白质稳态的分子机制, 阐明蛋白质的质量控制和逃逸的分子机理。

1.8 细胞发育、自我更新、定向分化与重编程等相关的蛋白质机器

研究内容: 发现与染色质或表观遗传相关的新蛋白质机器和信号蛋白, 研究其结构、动态调控与发挥功能的分子机制, 研究其调控细胞基本生命活动或表观遗传的分子机制。

考核指标: 发现 5-10 种细胞内染色质水平重要调控蛋白 (组蛋白伴侣和染色质重塑因子) 和信号蛋白, 阐明其对细胞基本生命活动和机体发育的功能; 或针对 5-10 种与表观遗传

修饰相关的新型蛋白质机器，阐明其在细胞定向分化与重编程中建立与维持的规律。

1.9 染色质结构及功能动态调控的蛋白质机器

研究内容：发现与染色质、异染色质的形成与功能相关的新型蛋白质机器，研究其结构、组装及功能动态调控的分子机制。

考核指标：发现 1-2 种与染色质、异染色质的形成与功能相关的新型蛋白质机器；针对 5-10 种与染色质形成与功能相关的新型蛋白质机器，阐明染色质装配与动态调控；解析染色质高级结构及其调控机理；揭示异染色质与基因沉默的结构基础，以及对细胞功能的调控。

1.10 控制哺乳动物重要生命过程的 RNA-蛋白质复合体机器

研究内容：发现与重要生命过程相关的新型 RNA-蛋白质复合机器，研究非编码 RNA-蛋白质复合机器的生成、调控机理及生物学功能。

考核指标：发现 3-5 种控制哺乳动物重要生命过程的新型 RNA-蛋白质复合机器，解析其结构与发挥功能的分子机制，揭示其在基因转录及转录后加工中的作用及在重要生命过程中的调控机制。

1.11 控制重要组织器官的系统发育与重塑的蛋白质机器

研究内容：发现决定外周组织的发育、分化等相关的蛋白质机器，研究其组成、结构和功能调控的分子机制，研究其与重大疾病的关系，发展新型调控手段。

考核指标：针对骨骼、血液和肝脏、肌肉等，聚焦其中一种，发现 5-10 种与外周组织的发育、分化、重塑及器官大小调控等生理过程中相关蛋白质机器，阐明其组成、结构与功能，解析在组织病理变化中相关蛋白质机器的结构和功能改变与发病机制的关联，发现 10-20 种针对蛋白质机器功能异常相关疾病的先导化合物。

2. 重大技术方法研究*

2.1 超大蛋白质机器的结构生物学研究

研究内容：发展超大蛋白质机器的样品制备、结构解析等结构生物学研究相关的新技术和新方法，并针对具有重大生物学意义、极大研究难度、结构未知的超大蛋白质机器开展研究。

考核指标：在线粒体、核糖体、核糖体组装复合体等 8-10 种具有重大基础生理功能的超大蛋白质机器或亚细胞器中，聚焦其中一类，发展综合利用冷冻电镜、蛋白质晶体学等多种生物物理技术的整合型技术手段，阐明细胞能量传递或蛋白质翻译等核心生命过程的分子机制。

2.2 高分辨率冷冻电镜在结构生物学中应用

研究内容：建立完整的冷冻电镜研究技术平台，发展单颗粒分析等前沿技术，并依托建立的平台和利用新方法，开展对重要蛋白质机器的结构生物学研究。

考核指标：建立高通量冷冻电镜单颗粒分析技术，普遍实现蛋白质机器的原子分辨率结构解析；建立蛋白质机器在细胞原位的完整冷冻电镜结构分析技术，实现好于 8 埃的细胞原位结构解析分辨率；针对结构生物学的具体应用需求，探索时间

分辨率电镜技术和冷冻电镜技术的有效结合方式,实现蛋白质机器的高时空分辨率的结构解析。

2.3 膜蛋白结构研究的新方法及应用

研究内容:发展膜蛋白的表达、纯化及结构研究的新技术和新方法,并利用新方法,对具有重大生理功能的膜蛋白质机器开展结构生物学研究。

考核指标:发展、优化 3-5 种膜蛋白结构研究的技术方法,将膜蛋白表达、纯化、及结构研究的效率提高 5%-10%;选择 10-15 种信号传导、或能量物质运输、或其他具有重要生物学功能、且结构长期未得到解析的膜蛋白为实例,实现对 10-15 种与重要生理、病理过程相关的膜蛋白的结构解析和功能阐释。

2.4 蛋白质晶体学新技术和新方法

研究内容:发展依托于同步辐射光源的蛋白质晶体学新技术和新方法,建立完整的同步辐射光源晶体学研究平台,研究自由电子激光等关键技术。

考核指标:依托蛋白质科学研究设施,构建综合性、前沿性结构生物学新技术和新方法研究平台;发展 5-10 种与第三代同步辐射光源相关的结构生物学新技术和新方法,发展自由电子激光作为新一代的实验用 X 射线源发展的串列晶体学研究。

2.5 新一代蛋白质组学分析技术研究

研究内容:研究高精度、定量蛋白质组学的新型分析技术,研究蛋白质组学的高覆盖技术。

考核指标: 发展和优化 1-2 种正在翻译的蛋白质种类以及蛋白质可变剪切的鉴定技术; 发展和优化 1-2 种可一步富集重要 sub-proteome 的亲和技术; 发展和建立 1-2 种单个纯化蛋白的全序列测序覆盖技术和蛋白质组整体覆盖或高覆盖技术; 发展 5-10 种定量蛋白质组学研究所需的细胞、组织和整体动物标记技术。

2.6 高维度蛋白质组学研究

研究内容: 研究蛋白质翻译后修饰分析、高纬度蛋白质组作用网络分析等高维度蛋白质组学研究的新技术和新方法。

考核指标: 发展 3-5 种蛋白翻译后修饰鉴定技术, 实现常规翻译后修饰的深度覆盖, 开发新型翻译后修饰的规模化鉴定方法; 建立 1-2 种复杂蛋白质组高维度相互关系的模式网络; 阐明 3-5 种代谢通路、信号转导和翻译后修饰的调控等重要途径、特定类型细胞、人体重要器官以及重要农作物、重要工业微生物性状改变等过程中的蛋白质相互作用网络和翻译后修饰的动态变化规律。

2.7 化学生物学在蛋白质机器标记和功能调控中的应用

研究内容: 研究能够普遍应用于蛋白质研究的生物正交反应等化学生物学新方法, 发展利用新型化学探针, 对重要蛋白质机器的功能调控进行研究和干预的新手段。

考核指标: 发展生物相容、正交反应的设计、开发与应用, 实现对 80% 以上的蛋白质进行特异性标记的能力; 针对重大疾病相关的关键蛋白机器, 开展外源性化学小分子探针发现技术, 阐明可逆与不可逆小分子探针发现规律, 发展 20-30 种外

源性小分子探针，实现功能调控；阐明蛋白质机器对小分子探针的应答机制，在分子水平上精准预测应答方式。

2.8 超高时空分辨、高灵敏度的生物成像技术

研究内容: 研究超高时空分辨、高灵敏度的生物成像技术，研究提高其时空分辨率、动态信息记录、样品制备、数据计算等相关的新技术和新方法，并对重要蛋白质机器开展研究。

考核指标: 发展 1-2 种超高时空分辨的蛋白质定位与动态成像技术，在目前国际先进水平的基础上，将同类技术的分辨率、速度、灵敏度和时空分辨率提高 20%；利用光电交叉技术和冷冻电镜三维断层重构等手段，自主搭建检测平台，实现对蛋白质机器三维动态信息的记录；发展 2-3 种新型样品制备手段和计算方法等，实现在体断层成像的数据收集速度、分辨率等关键技术指标提升 10%；利用新技术，对 10-20 种蛋白质机器开展研究，阐明其功能的三维动态机制。

2.9 细胞中蛋白质机器结构和互作的原位分析新技术与新方法

研究内容: 研究在活细胞中研究蛋白质机器的原位磁共振分析技术，重点研究提高蛋白质标记效率、提升检测灵敏度等相关的新技术和新方法，并对蛋白质翻译、修饰等相关的重要蛋白质机器开展研究。

考核指标: 发展细胞内重要蛋白质的高效和特异性标记方法，在现有基础上提高标记效率 20%；发展高分辨率及高灵敏的结构、互作的高特异性检测方法，在现有基础上提高灵敏度 20%；发展检测活细胞内蛋白质翻译后修饰及其诱导的构

象转化和功能变化的新方法,并成功应用于揭示活细胞中重要蛋白质机器功能的结构、互作和调控的分子机制。

2.10 重要生理、病理过程中蛋白质机器的功能和调控网络的系统生物学研究

研究内容:发展系统生物学相关的新理论和新型实验,研究重大蛋白质机器的动态示踪、信号作用网络、动态临界过程等。

考核指标:发展5-10种新型系统生物学研究方法,对重要生理过程中蛋白质的功能和动态变化进行实时跟踪;分析重要的信号转导网络的结构和功能;对蛋白质修饰、表观遗传等进行系统分析,阐明生物动态临界过程的理论和分子机制;发展蛋白质相互作用网络、功能调控网络等的拓扑结构和动力学过程的实验手段和理论计算手段。

3. 重大应用基础研究*

3.1 重大疾病发生发展过程中蛋白质机器的功能机制

研究内容:针对血管疾病或肿瘤,聚焦其中一种,发现与疾病发生发展相关的新型蛋白质机器,研究其功能机制、作用网络和与疾病的关系,发展针对疾病的新型干预手段。

考核指标:发现5-10种与疾病发生、发展密切相关的新型蛋白质机器,阐明疾病发生、发展过程密切相关的蛋白质机器的组成、功能、结构、作用网络和调控机制;发现10-20种针对蛋白质机器的先导化合物,为开发新型药物提供基础。

3.2 重大脑疾病发生发展过程中蛋白质机器的功能机制

研究内容: 针对常见重大精神或神经疾病, 聚焦其中一种, 发现与疾病发生发展相关的新型蛋白质机器, 研究其功能机制、作用网络和与疾病的关系, 发展针对疾病的新型干预手段。

考核指标: 针对常见重大精神或神经疾病, 聚焦其中一种, 发现 5-10 种与疾病发生、发展密切相关的新型蛋白质机器, 阐明疾病发生、发展过程密切相关的蛋白质机器的组成、功能、结构、作用和调控机制; 构建与该疾病相关的模式生物脑蛋白质分子网络图谱, 揭示脑疾病新的发病机制; 发现 10-20 种针对相关蛋白质机器的先导化合物, 为开发新型药物提供基础。

3.3 免疫反应过程中蛋白质机器的功能机制

研究内容: 发现免疫细胞的受体、配体和调控因子, 研究免疫应答、炎癌转化、肿瘤治疗等过程中的免疫调控机制和作用网络, 研究针对免疫相关疾病的新型干预手段。

考核指标: 发现 10-15 种在重要疾病过程中免疫细胞各种受体、配体分子与调控因子, 在抗原免疫应答过程的效应蛋白网络、免疫效应蛋白和病毒蛋白相互作用的网络、免疫受体识别自身和非自身模式分子的机制和相关疾病、炎症因子在肿瘤微环境中的效应机制和调控网络、以及肿瘤化疗抵抗过程中免疫负调控分子网络等科学问题中, 重点选择一种开展研究, 阐明相关免疫反应过程的分子机制, 发展新的免疫干预策略。

3.4 病原体感染与致病过程中蛋白质机器的功能机制

研究内容: 针对具有重大临床意义的病原体, 发现与病原体感染与致病密切相关的新型蛋白质机器, 研究其结构、功能

和致病的分子机制，研究与传染病相关的新型干预手段。

考核指标：聚焦 2-3 种重要临床病原体（病原菌或病毒），发现 5-10 种与病原体感染、复制、致病、耐药等相关的新型蛋白质机器，研究其组成模式、功能机制和调控网络，发现 20-30 种新型抑制剂，发展针对传染性疾病的干预手段。

3.5 基于蛋白质机器的创新药物研究

研究内容：围绕恶性肿瘤、心脑血管疾病、代谢性疾病、神经退行性疾病、自身免疫性疾病、遗传性疾病和传染性疾病等，选择其中一种或几种重大疾病，发展基于蛋白质机器的创新药物研究新方法，发现新型靶点蛋白和先导化合物。

考核指标：针对选定的重大疾病，发展化学生物学、结构导向药物设计等新型靶点和先导化合物发现的技术手段，发现 50 种左右的先导化合物。