附件2

生命科学未来产业具体攻关方向

一、基因工程

面向医学、农业和新材料等行业需求，聚焦基因组学、基因测序和基因编辑等重点方向，阐释关键核心元件调控基因表达的分子功能机制等，加快突破高通量测序、单分子测序、精准碱基编辑、染色体编辑、先导编辑等关键核心技术，开发任意基因位点高效编辑的新型低脱靶碱基编辑系统和全新的大片段DNA高效操纵系统等工具。

|  |
| --- |
| 专栏1 基因工程 |
| 基因组学。聚焦基因组测序、基因组编辑、基因组合成等关键技术开展攻关。突破单细胞多模态组学技术、基因组重排技术，染色质构象捕获技术及其衍生技术等关键核心技术，开发三维基因组学技术，构建完善的基因组数据库，开展高通量CRISPR基因编辑筛选、表观遗传组学和RNA结构组学等技术，阐释关键核心元件调控基因表达的分子功能机制，全面解析基因组进化和功能。基因测序。聚焦高通量测序、单分子测序、纳米孔测序等关键技术开展攻关。重点突破文库构建技术、高通量测序数据处理技术、边合成边测序技术、单分子实时测序技术、单分子测序直接检测表观遗传修饰、单细胞多组学成像技术、碱基识别技术、纳米孔测序读段仿真技术、纳米孔测序信号仿真技术、数据纠错处理技术等关键核心技术，加快高通量测序DNA聚合酶、连接酶、末端转移酶、空间转录组成像与智能分析、多肽测定等关键酶和系统研发。基因编辑。聚焦精准碱基编辑、染色体编辑、先导编辑等关键共性技术开展攻关。建立编辑元件高通量筛选和鉴定平台，系统挖掘并改造小型可编程核酸酶、高活力碱基修饰酶、新型重组酶和整合酶等核心底层元件，迭代和创新新型编辑工具。开发任意基因位点高效编辑的新型低脱靶碱基编辑系统和全新的大片段DNA高效操纵系统，实现基因组的多重简便高效精准操控。 |

二、合成生物

围绕合成生物“设计-构建-测试-学习”全过程，建立自动化合成与组装、底盘细胞的高效进化等平台，开发基因组合成与组装、酶定向进化设计、生物元器件库设计构建、底盘细胞构建、代谢调控、微流控、无细胞系统等关键共性技术，创制生长周期短、营养需求低、产物表达量高的强鲁棒性高版本底盘细胞，推进在医药、食品、材料等领域应用。

|  |
| --- |
| 专栏2 合成生物 |
| 基因组合与组装。构建寡核苷酸合成平台，创新化学保护基团和合成试剂，提高合成准确性和效率。开发大片段组装技术，创新CRISPR-Cas系统用于基因编辑辅助组装，实现较大基因片段的高效拼接。建立自动化合成与组装平台，同时处理多个基因片段，提高通量。提高基因组合成准确性，减少碱基错配，加速基因组合成与组装进程，构建更复杂、更大规模的基因组合体。底盘细胞构建。基于枯草芽孢杆菌、黑曲霉等工业微生物，设计菌体代谢流通路，挖掘调控菌体生长状态的关键靶点，探究菌体中影响蛋白折叠与降解、识别与转运的关键因子，获得生长周期短、营养需求低、产物表达量高的强鲁棒性高版本底盘细胞。生物元器件库设计构建。突破底盘宿主新型转录翻译调控元器件改造技术、标准化元件构成表达调控模块组装技术，构建转录翻译机器，获得容量大、强度范围广、灵活可控的人工转录翻译调控元器件库和转录强度与翻译效率适配比的调控装置，加快设计不同逻辑线路，建立实时动态精准调控生物系统，增强目的基因-表达工具-底盘宿主间的适配度，解耦菌体生长与产物合成过程，实现生产菌株的高密度发酵以及目的产物自诱导高效胞外表达。体内定向进化。开发高灵敏度核糖体开关以及具有上下调的双功能拨动开关，实现通过感应外界环境进而精准控制细胞的状态；构建双碱基编辑器，开发底盘细胞的高效进化平台，建立CRISPR大规模筛选鉴定工程，突破精准编辑基因组特定位点技术；开发体内连续定向进化新型高效筛选方法，加强高灵敏度、高通量培养和检测技术研究，加快具有更快、更长与更多的进化轨迹，选择条件更加迭代细化、有针对性的体内连续定向进化体系研发。 |

三、生物育种

聚焦我省主要粮油作物和特色优势畜禽产业，建立完善基因型高通量分析、基因编辑定向改良、分子设计育种、表型高通量精准鉴定和测试评价、快速育种技术体系和平台，开展重要性状关键基因发掘利用和作物高效广适基因编辑技术研发，筛选创制一批符合生产需求的优异核心亲本，发掘一批优异基因，培育一批优良品种（系）并推广应用。

|  |
| --- |
| 专栏3 生物育种 |
| 基因工程育种。建立不同动植物物种的转基因体系，围绕我省特色优势作物和畜禽品种，研发分子工具递送技术，构建高通量、规模化的转基因平台。开发高效精准基因组编辑工具，构建主要农作物及畜禽重要基因的高效编辑载体构建与转化适配体系，建设多基因快速编辑平台。创制新材料、新种质，开展高价值性状关联基因饱和突变和人工进化研究，建立精准快速定向的种质创新技术体系，培育具有全新性状和特性的作物新品种（系）。细胞工程育种。围绕粮油、蔬菜、中药材等，突破高效、低成本、品种适应性广的组培快繁、单倍体培养鉴别和加倍等关键技术，发掘更多单倍体诱导关键基因，构建单倍体工程化育种体系，推进优异种质资源的品种化。开发畜禽繁殖调控和配子、胚胎操作技术，突破卵母细胞的体内外高效发育、精子的分选以及高效保存与利用关键技术。分子育种。围绕我省特色优势作物和畜禽品种，突破规模化基因发掘和分子设计技术，高通量挖掘调控产量、品质、育性、抗逆等关键性状的优异基因（位点），解析复杂性状形成规律及调控网络。开展重要性状决定基因的核心变异及组合研究，阐明性状遗传规律。开展基因组选择和优异基因的分子聚合研究，创制一批能够应用于育种实践的优异种质。 |

四、免疫治疗

面向肿瘤、自身免疫炎症、退行性等重大疾病防治需求，聚焦细胞治疗、分子治疗、基因治疗等方向，加快推进免疫新靶点发现、干细胞命运调控、基因表达与调控新路径等基础理论突破，攻克肿瘤抗原发掘、通用型免疫细胞药物制备等关键技术，开发抗体偶联药物、mRNA疫苗、用型免疫细胞药物等系列药物并加速临床应用。

|  |
| --- |
| 专栏4 免疫治疗 |
| 细胞治疗。细胞疫苗领域突破DC细胞体外扩增和分化、肿瘤抗原发掘、抗原荷载等关键技术，运用AI等技术手段进行抗原片段设计。干细胞移植领域突破工业化、大规模生产制备iPSC 来源的NK、T细胞技术，提高细胞治疗的有效率和稳定性，探索不同角度的免疫排斥预防策略，促进移植后髓系、巨核系造血重建。过继免疫细胞治疗领域突破免疫细胞定向分化、规模化扩增、货架式生产以及个性化定制等技术瓶颈，发展通用型免疫细胞药物制备技术、突破微环境障碍的多元件基因线路、逻辑门控、精准感应等免疫细胞工程化和智能化操控技术。分子治疗。抗体药物领域揭示阻碍免疫应答的微环境新组分和免疫细胞功能障碍的关键分子机理，开发系列针对新靶点的单克隆抗体、双功能抗体、抗体偶联药物等生物大分子候选药物。分子疫苗领域围绕多肽疫苗开发生物信息学和免疫多肽谱分析、多肽序列化学修饰等新方法和多肽GMP化生产新工艺，研究病毒样颗粒、纳米颗粒和融合表位等新的抗原表位呈递方式，针对T细胞和B细胞表位设计的多肽疫苗；围绕mRNA疫苗，开发促进蛋白质翻译功能和提高mRNA稳定性的非天然RNA元件，研究活性反应基团修饰、大分子基团共轭连接和内源性修饰等方法，开发体内安全高效递送mRNA的新功能脂质、类脂质或聚合物辅料、局部给药或系统性给药的靶向递送载体系统。基因治疗。AAV载体基因治疗领域重点优化AAV载体，设计和筛选新型AAV血清型，开发表面修饰或包装改进策略，建立免疫疾病模型。非病毒载体基因治疗领域设计和优化新型LNP材料，提升非病毒载体在特定脏器和免疫细胞中的靶向性和递送效率，建立非病毒载体的疗效与安全性评价体系，开发并验证非病毒载体与其他治疗手段的联合治疗策略。免疫调节剂治疗。免疫抑制剂领域鉴定肠道等疾病高发器官组织中微生物、代谢物调节机体免疫应答通路的关键分子，开发基于肠道微生物或者微生物代谢产物的创新药物。生物应答调节剂领域开展超级细胞因子设计与合成、双/多功能抗体设计与合成、免疫系统人工精确调控、定制式设计改造等理论和技术研究，突破疾病微环境响应的智能化抗体、疾病微环境响应的智能化工程菌等关键技术，开发靶向NK、T等免疫细胞的抗体偶联免疫因子的免疫细胞因子或双/多功能抗体等药物，mRNA、微生物等新型免疫调节药物。 |

五、低温生物医学

面向细胞治疗、器官移植、辅助生殖、生物样本库等低温生物医学关键领域，以生命资源和生物材料深低温保存及其生物医学应用和转化为目标，加快突破细胞/组织低温保存、冻干保存、大尺寸样本/器官保存、生物样本库等关键技术，开发适应高压低温环境的材料和容器结构、高效磁热复温系统、低温保护剂等关键材料、部件和产品。

|  |
| --- |
| 专栏5 低温生物医学 |
| 细胞/组织低温保存。类器官领域重点突破脑类器官、心脏类器官等复杂类器官构建和低温冷冻保存技术，形成专用低温保存液等产品。慢速冷冻领域重点突破降复温程序高精度控制、稳定的机械结构、智能化控制系统等关键共性技术。玻璃化领域重点研发高浓度、毒副性化学试剂，开发新型玻璃化保存、绿色无毒低温保护剂、高效无毒抑冰纳米材料、低温保护剂超渗与递送等关键技术和材料，研制相关试剂产品和专用设备。冻干保存。突破热敏感性物质低温保护技术、冻结过程冰晶可控形成与生长技术、干燥过程收缩与塌陷控制技术、残余水分含量分步与测定技术、复水过程控制与优化技术、细胞冻干与功能检测技术，开展珍贵生物样本冻干关键技术参数探索的系统研究，突破以红细胞为代表的细胞室温下长期稳定干燥保存技术。大尺寸样本/器官保存。高压等容过冷保存领域开展高压条件下的低温均匀冷却、过冷环境稳定性及冰晶抑制机制研究，重点突破高压过冷条件下的传热传质控制、压力-温度动态耦合调节等技术，开发适应高压低温环境的材料和容器结构、高灵敏度温度和压力传感器和实时监测系统等关键部件和设备。仿生控冰器官保存领域重点突破器官级仿生抗冻蛋白设计与合成技术，开发高效纳米抗冻材料、高效仿生控冰材料、精确控冰传热系统、高灵敏度低温传感器等核心材料和部件。玻璃化冷冻/磁热复温领域重点突破器官玻璃化防冻液优化、磁热复温场强分布控制、复温热流均匀性控制、多物理场传热传质调控等关键技术，研发高效玻璃化抗冻剂、复温温度场控制系统、玻璃化冷冻设备等关键材料和部件。生物样本库。肿瘤生物样本库领域建设覆盖各类实体肿瘤的样本库及其综合信息平台，突破样本库肿瘤类型单一局限性。特种细胞库领域重点突破免疫细胞、血小板、造血干细胞、胰岛细胞、人造红细胞等的深低温保存，建立种族特色细胞信息库。有活性生物样本库领域重点突破胰岛组织、卵巢组织、血管组织、神经组织的高质量冻存技术，攻关心脏、肺脏、肝脏、肾脏等器官的冻存技术。低温保存新技术/新工具。微流控技术/液相追踪领域开发适用于低温生物学的微流控芯片材料，重点突破微流控芯片精确控温难度大、流体操控复杂、低温条件下观测困难、传热传质规律不明确等技术瓶颈。磁热复温/光热复温/微波复温领域重点突破物理场辅助的超快速复温、空间均匀复温、多物理场可靠性仿真等关键技术，研发磁热、光热、微波等物理场耦合小型化装置。微液滴/3D冷冻打印领域突破高分辨打印、水凝胶材料高速打印、细胞与打印结构共培养等关键技术，研发细胞-生物材料复合的3D冷冻打印系统。低温保护剂与冰晶控制。微纳米抑冰材料领域开展界面、尺寸效应等外部条件影响冰晶生长的理论研究，突破冰晶生长控制、冰重结晶抑制、控冰技术和米复温技术相结合的多模态抑制冰等关键技术。抑冰剂领域突破非渗透性保护剂的胞内递送、分子仿生抑冰、结构仿生抑冰分子、协同抑冰等关键技术，突破生物样品耐受温度的限制，实现生物样品的长期低温保存。低温医疗。肿瘤冷冻消融领域重点突破多针叠加消融、适形冷冻区域控制、冷冻损伤机制解析等核心技术，研发高精度影像引导的冷冻消融针、智能控温反馈系统、高效冷冻消融系统精准控温反馈模块等核心部件。低温保健领域重点突破液氨蒸汽低温生成与稳定控制、蒸汽温度与分布的精准调节、动态热舒适度反馈等关键技术，推进液氨蒸汽发生装置、低温分布与控温技术、实时安全监测反馈系统研发。表层皮肤治疗领域重点突破液氮喷射冷冻技术，开发微小型冷冻探头、温度实时监测与反馈系统、适用于表层冷冻的皮肤屏障修复剂、抗炎修复因子及低温抗氧化护理产品等。低温抑制化疗过程防脱发领域重点突破头皮低温冷冻、微循环控制、头皮血流管理、智能温控算法、温度传感反馈及冷却速率控制等关键技术，研发高效制冷设备、小型可穿戴冷帽及其温度精准调控系统。术中低温冷保护领域重点突破体温管理、器官保护、低温抗炎等关键技术，研发精准控温设备、局部低温冷却装置及智能温度反馈控制系统，开发微创冷却技术、低温保护剂、低温抗氧化剂等。 |