**生物大分子动态修饰与化学干预重大研究计划2021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、为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性研究的综合实力，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、2021年度重点资助研究方向**

　　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，2021年对以下四项研究内容进行项目集成：

　　（一）新型核酸修饰的检测鉴定、功能调控与化学干预。

　　拟聚焦核酸新型化学修饰，发展高质量组学检测技术，揭示其生物学功能与调控分子机制，针对重要蛋白质机器以及核酸修饰开展靶向性化学干预，推动疾病早期诊断以及靶向新药发现等前沿领域内的化学生物学基础研究。包括以下方向：结合化学标记、酶促反应和高通量测序等技术，开发新型RNA修饰标记与检测的新方法；筛选可用的化合物或抗体，开发少量细胞及单细胞水平的新型RNA修饰测序技术；研究新型RNA修饰的分布和动态变化规律，揭示相关蛋白质等因子功能调控的分子机制；发展特异性识别、精准标记以及选择性干预RNA修饰的生物相容转化体系和外源小分子；全基因组水平上检测铂类等金属药物导致的DNA外源修饰及内源表观遗传修饰，解析动态图谱及相互作用模式。

　　（二）蛋白质糖基化和胆固醇化修饰的精准化学标记、合成、编辑与功能研究。

　　针对蛋白质糖基化和胆固醇化修饰，发展化学生物学技术与方法，实现糖基化的精准标记、合成与编辑，揭示糖基化和胆固醇化修饰在干细胞、发育、肿瘤中的重要功能。包括以下方向：发展高效和精准的化学标记方法，实现糖基化和胆固醇化修饰位点、糖型的全面分析；开发测定蛋白质糖基化和胆固醇化修饰时空特异性动态变化和修饰的技术，探索其调控机制；通过精准化学和生物合成，获得具有均一糖链的重要糖蛋白，开展糖基化功能的研究；发展活细胞水平蛋白糖基化的精准编辑策略；研究蛋白质糖基化和胆固醇化修饰在干细胞、发育、肿瘤等过程中的生理病理功能。

　　（三）蛋白质泛素化修饰的化学生物学前沿技术与应用研究。

　　针对重要蛋白质机器的泛素化修饰，发展化学生物学新技术、新方法，实现泛素化修饰的精准合成编辑、时空高分辨解析和化学干预，揭示泛素化修饰在重要生理和病理过程中的功能和机制。包括以下方向：发展离体和在体合成、编辑和靶向干预经典与非经典泛素化修饰的化学生物学新技术、新方法；针对泛素信号编码、识别、编辑等过程中的关键事件，开发新颖时空高分辨解析技术，解析重要E3、DUBs等泛素化相关分子机器的动态变化规律及调控机制；探索时空特异性的泛素信号在重大神经类疾病发生发展中的作用和机理，发展疾病相关的泛素修饰分子分型及化学干预策略。

　　(四) 染色体蛋白质机器动态修饰与可塑性调控研究。

　　以发现与高内涵测定核小体及其调控蛋白的赖氨酸修饰（多甲基化、巴豆酰化、琥珀酰化等）及其区室催化机制为切入点，充分发挥分析化学、合成化学、结构生物学、生物光子学等技术手段，对生命周期过程中染色体蛋白的动态修饰展开化学生物学研究，揭示有丝分裂过程中染色体可塑性的调控规律，探索新的靶向干预思路与策略。包括以下方向：发展光谱成像、高内涵质谱分析，实现染色体蛋白赖氨酸修饰时空动态分析；开发染色体蛋白质三维结构与原位动态分析技术，研究染色体高级结构的组装与调控机制；通过化学合成和原位标记，发现染色体区室化效应机制；发展基于细胞表型成像策略，发掘靶向染色体蛋白质先导化合物分子；并在类器官水平阐明其生物学功能；研究染色体蛋白赖氨酸修饰在细胞命运抉择过程中的功能。

**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，成为一个综合“项目群”。申请书应论述与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项目总体目标有显著的贡献。

　　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，明确对实现本重大研究计划总体目标和解决核心科学问题的贡献。为确保完成生物大分子动态修饰与化学干预的总体目标，其项目申请书**必须体现生物学、医学等与化学相关学科研究队伍的交叉，体现生物大分子修饰的动态属性及化学干预作用。**

**五、2021年度资助计划**

　　2021年度拟资助集成项目3－5项，直接费用资助强度约为600－1000万元/项，资助期限为3年，集成项目申请书中研究期限应填写“2022年1月1日－2024年12月31日”。**资助项目数和资助经费将根据申请情况和申请项目研究工作的实际需要而定。**

**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《2021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、《2021年度国家自然科学基金项目指南》和《关于2021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2021年4月5日－4月10日16时。

　　（1）申请人应当按照科学基金网络信息系统(以下简称信息系统)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）本重大研究计划旨在紧密围绕核心科学问题，将对多学科相关研究进行战略性的方向引导和优势整合，成为一个项目集群。申请人应根据本重大研究计划拟解决的具体科学问题和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、技术路线和相应的研究经费等。

　　（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”，附注说明选择“生物大分子动态修饰与化学干预”，根据申请的具体研究内容选择相应的申请代码。

**集成项目合作研究单位不得超过4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重点资助研究方向，以及对解决本重大研究计划核心科学问题、实现本重大研究计划科学目标的贡献。

　　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2021年4月10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4月11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。

　　（四）咨询方式。

　　国家自然科学基金委员会

　　化学科学部四处

　　联系电话：010-62327169