**“蛋白质机器与生命过程调控”重点专项**

**2018年度项目申报指南**

1．细胞内部膜系统稳态维持的蛋白质机器

研究内容：揭示细胞内部膜系统稳态维持的重要新型蛋白质机器的结构、动态变化与功能。

考核指标：发现5-10种在细胞内部膜系统，包括线粒体、内质网、高尔基体、脂滴、溶酶体等的完整性维持、损伤修复、选择性清除、质量控制等稳态维持过程中发挥核心功能的新型蛋白质机器；揭示相关蛋白质机器结构与功能的动态变化规律，阐明其调控、协同作用、组装/分解模式及修饰方式；阐明其在响应细胞内外环境变化、调控细胞物质能量代谢、维持细胞稳态和决定细胞命运中的作用和分子机制，阐明细胞内部膜系统稳态异常在人类重大疾病发生中的关键作用。

 2．蛋白质膜信号转导的分子机制

研究内容：发现重大生理过程和重大疾病相关细胞信号转导过程中的新型膜蛋白质机器（如GPCR等）及其功能性配体，研究其生理病理过程中动态变化的分子机制，并研究其功能调控手段。

考核指标**：**针对重大生理过程和重大疾病相关细胞信号转导过程，选择20-30种关键膜蛋白质机器（如GPCR等），解析其三维结构和构象动态变化机制，阐明细胞生命活动中信号转导的分子机制，揭示其构象变化与疾病的关系，发现20-30种新型调控分子；发展能够普遍应用于细胞表面信号转导相关膜蛋白动态变化研究的新方法，并应用于重要生理以及病理过程中膜蛋白机器构象变化的研究。

 3．功能性非编码RNA相关新型亚细胞器中的蛋白质机器

研究内容：发现并鉴定以外泌体、迁移体及siRNA－body等为代表的调节功能性非编码RNA生成/修饰、分拣/分泌和吸收相关新型亚细胞器及其蛋白质机器；深度解析非编码小RNA产生、加工、修饰和功能相关新型亚细胞器及其蛋白质机器分子机制。

考核指标：发现细胞内功能性非编码小RNA生成/修饰相关的新型亚细胞器中的蛋白质机器及其作用机制；发现5-10种动物细胞中功能性非编码小RNA转运和选择性分泌的蛋白质机器及其作用机制；发现5-10种异源功能性非编码小RNA选择性吸收的蛋白质机器及其作用机制。

 4．蛋白质降解相关过程的蛋白质机器的功能机制

研究内容：发现蛋白质降解（如泛素-蛋白酶体系统）相关的新型蛋白质机器，阐明其结构、组装、功能及机制，研究蛋白质降解关键蛋白质机器的功能异常与重大或常见疾病发生发展的关系，发展新型调控手段。

考核指标：发现10-20种蛋白质降解（如泛素-蛋白酶体系统）相关的新型蛋白质机器，阐明其结构、功能、组装模式及调控机制，阐明关键蛋白质机器在蛋白质质量控制、稳态调控、重大或常见疾病发生发展过程中的作用，发展3-5种靶向蛋白质降解相关蛋白质机器的疾病干预技术和手段。

 5．高致病性病毒转录复制过程关键蛋白质机器的功能和干预机制

研究内容：针对高致病性黄病毒、布尼亚病毒等重要RNA病毒，在具备三级及以上生物安全实验室及相关病原的活动资质的基础上，开展病毒转录复制过程中关键蛋白质机器的研究，研究其组装模式、结构功能关系和核心组分间的调控机制，同时关注宿主因子参与形成、调控蛋白质机器的分子机制。

考核指标：发现5-8种高致病性RNA病毒转录复制中由病毒蛋白、宿主因子等形成的新型复杂蛋白质机器，阐明其结构、功能和调控网络，阐明宿主因子与病毒蛋白的互作关系，确认5-10个新型干预靶点，发现50-80种干预病毒转录复制过程的新型化学探针，发展1-2种针对高致病性病毒的新型检测手段。

 6．高致病性病原体感染与致病过程中蛋白质机器的功能和干预机制

研究内容：针对高致病性病原菌或寄生虫，发现与其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，研究天然免疫系统对病原体相关分子模式的识别响应，研究新型干预手段。

考核指标：针对具有重要临床意义的病原菌（如高致病性大肠杆菌等）或寄生虫，发现5-10种与病原体感染、致病、潜伏、耐药等生命过程相关的新型蛋白质机器，阐明其功能机制和调控网络；针对病原体感染，发现3-5种参与天然免疫反应的新型蛋白质机器，阐明天然免疫调控、炎症小体抗感染等过程的分子机制，确认3-5个新型干预靶点；发现20-30种新型抑制剂，发展1-2种针对高致病性病原菌或寄生虫的干预、检测手段。

 7．免疫反应过程中蛋白质机器的功能机制

研究内容：研究参与T细胞免疫反应过程中的新型蛋白质机器，研究其在免疫反应过程中的分子机制

考核指标：针对人和模式生物的获得性免疫系统开展研究，发现5-10种参与T细胞免疫反应过程中的新型蛋白质机器，阐明其发挥功能的分子机理与结构基础，发展5-10种针对免疫过程的新型干预手段。

 8．人和模式生物中蛋白质组对生命活动中的调控

研究内容：围绕人和模式生物，发展新型表型蛋白质组方法，研究生理和病理状态下不同组织、器官、细胞的蛋白质表达谱，建立整合型组学生物医学网络，发现精准疾病标志物群。

考核指标：阐明10-20种人和模式动物主要器官的蛋白质组及其变化规律，明确100种蛋白质机器协同作用和疾病调控网络。开发10种活检、无创样本蛋白质组快速检测平台，建立1万人活检、无创样本蛋白质组大数据队列，建立1套人类样本蛋白表达丰度范围数据库和20种重大疾病蛋白表达谱；建立1个有机整合各组学数据的生物医学网络，发现20个精准疾病标志物群。

 9．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：发展能够普遍应用于蛋白质翻译后修饰（如糖基化、磷酸化修饰等）的生物正交反应等化学生物学新方法，发展新型化学探针对重要蛋白质机器的功能进行调控的新手段。

考核指标：发展5-10种新型生物相容、正交的蛋白质后修饰（如糖基化、磷酸化修饰等）的特异性标记方法，实现重要生理过程中对蛋白质翻译后修饰相关的重要蛋白质机器的调控与标记；针对重大疾病相关的关键蛋白质机器，开展外源性化学探针调控研究，发展25-35种新型化学探针，阐明蛋白质翻译后修饰与疾病的关系，实现功能调控；阐明蛋白质机器对化学探针的应答机制，在分子水平精确预测应答方式。

 10．蛋白质机器动态、原位结构研究的方法及应用

研究内容：发展在细胞内研究蛋白质机器多重分辨率动态结构的新技术和新方法，探索其在具有重要生理功能的蛋白质机器研究中的应用。

考核指标：发展整合特异性标记、化学交联质谱、小角散射、核磁共振、冷冻电镜、晶体衍射等多种技术的综合性手段，发展相应的计算模拟和交叉验证方法，实现在细胞或单细胞水平对蛋白质机器进行多重分辨率水平的动态结构进行原位分析；利用新技术，针对1-2种具有重要生理功能的蛋白质机器（如膜融合过程中的蛋白质机器），解析其动态变化过程和功能机制。

 11. 基于蛋白质机器的疾病生物标志物发现及机制研究

研究内容：利用临床病理组织检测、个体化组学策略等技术，寻找与人类重大疾病相关的新型蛋白质机器，探索其生理及病理作用机制，基于此发展可用于分子分型的精准标志物，开发用于临床应用的重大疾病防控新手段。

考核指标：从恶性肿瘤、遗传性血液病、神经退行性疾病中选择一种或几种，发现5-10种与疾病发生发展相关的新型蛋白质机器，阐明其结构、功能、组装与调控机制，发现200种左右的新型疾病标志物，发展20-30种可用于分子分型的精确标志物，开发10-20种具有临床使用价值的疾病预警和检测手段。