

项目编号：2022YFA1304100

密 级：公开

国家重点研发计划
项目任务书

| | |
|-------------|---------------------------|
| 项目名称： | 微生物组学新技术及相关实验动物体系 |
| 所属专项： | 生物大分子与微生物组 |
| 指南方向(榜单任务)： | 2.4 微生物组学新技术及相关实验动物体系 |
| 创新分类： | 技术开发 |
| 项目管理专业机构： | 科学技术部高技术研究发展中心 |
| 推荐单位： | 中国科学院 |
| 项目牵头承担单位： | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 (公章) |
| 项目负责人： | 徐健 |
| 执行期限： | 2022 年 12 月 至 2027 年 11 月 |

中华人民共和国科学技术部制
2022 年 12 月 06 日

0002YF 2022YFA1304100 2022-12-06 09:13:06



填写说明

一、任务书甲方即专业机构（项目管理方），乙方即项目牵头承担单位（项目承担方）。

二、任务书通过“国家科技计划管理信息系统公共服务平台”，按照系统提示在线填写。

三、任务书中的单位名称，请按规范全称填写，并与单位公章一致。

四、任务书要求提供乙方与所有参加单位的合作协议，需对原件进行扫描后在线提交。

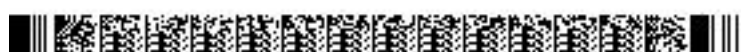
五、任务书中文字须用宋体小四号字填写。

六、凡不填写内容的栏目，请用“无”表示。

七、乙方完成任务书的在线填写，提交甲方审核确认后，用 A4 纸在线打印、装订、签章。一式六份报专业机构签章，其中专业机构留存三份，项目推荐单位、项目牵头承担单位和项目负责人各一份。

八、涉密项目请在“国家科技计划管理信息系统公共服务平台”下载任务书的电子版模板，按保密要求离线填写、报送。

九、《项目申报书》是本任务书填报的重要依据，任务书填报不得降低考核指标，不得自行对主要研究内容作大的调整。《项目申报书》和本任务书将共同作为项目过程管理、综合绩效评价（验收）和监督评估的重要依据。

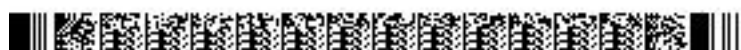


项目基本信息表

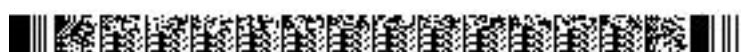
| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|--------------|---|-----------------------|-------------|------------|-----------------|--------------------|--------------------|------|--|------------|--|
| 项目名称 | | 微生物组学新技术及相关实验动物体系 | | | | | | | | | | |
| 项目编号 | | 2022YFA1304100 | | | | | | | | | | |
| 所属专项 | | 生物大分子与微生物组 | | | | | | | | | | |
| 指南方向 (榜单任务) | | 2.4 微生物组学新技术及相关实验动物体系 | | | | | | | | | | |
| 创新分类 | | 技术开发 | | | | | | | | | | |
| 项目实施模式 | | 常规模式 | | | | | | | | | | |
| 密级 | | 公开 | 单位总数 | | 6 | 课题数 | 4 | | | | | |
| 经费预算 | | 总预算 2100.00 万元，其中中央财政专项资金 2100.00 万元，地方财政资金 0.00 万元，单位自筹资金 0.00 万元，其他渠道获得资金 0.00 万元 | | | | | | | | | | |
| 项目周期节点 | | 起始时间 | | 2022 年 12 月 | | 结束时间 | | 2027 年 11 月 | | | | |
| | | 实施周期 | | 共 60 个月 | | 预计中期时间点 | | 2025 年 04 月 | | | | |
| 项目 牵头 承担 单位 | 单位名称 | | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | | | 单位法定 代表人姓名 | | 吕雪峰 | | | | |
| | 单位性质 | | 事业型研究单位 | | | 组织机构代码 | | 12100000717826133X | | | | |
| | 单位主管部门 | | 中国科学院 | | | 隶属关系 | | 中央 | | | | |
| | 单位所属地区 | | 山东省 | | | 地市（市、自 治州、盟） | | 青岛市 崂山区 | | | | |
| | 通信地址 | | 山东省青岛市崂山区松岭路 189 号 | | | 邮政编码 | | 266101 | | | | |
| | 单位开户名称 | | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | | | | | | | | | |
| | 开户银行 (全称) | | 中国银行股份有限公司青 岛市分行 | | | 汇入地点 | | 山东省 青岛市 | | | | |
| | 银行账号 | | 235100407742 | | | 银行机构代码 | | 104452000010 | | | | |
| 推荐 单位 | 单位名称 | | 中国科学院 | | 推荐单位 性质 | | 部门 | | | | | |
| 项目 负责 人 | 姓 名 | | 徐健 | | 性 别 | | ■男 □女 | | 出生日期 | | 1976-10-04 | |
| | 证件类型 | | 身份证 | | 证件号码 | | 350600197610042019 | | | | | |



| | | | | | | |
|---------|------|-------------------------|-------------------|---------|---------------------|----------------|
| | 所在单位 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | | | | |
| | 最高学位 | ■博士□硕士□学士□其他 | | | | |
| | 职 称 | ■正高级□副高级□中级□初级□其他 | | | 职 务 | 研究员 |
| | 电子邮箱 | xujian@qibebt.ac.cn | | 移动电话 | 15063049248 | |
| 项目联系人 | 姓 名 | 尹衍龙 | | 电子邮箱 | yinyil@qibebt.ac.cn | |
| | 固定电话 | 0532-80662640 | | 移动电话 | 17560304519 | |
| | 证件类型 | 身份证 | | 证件号码 | 370303198905192832 | |
| 项目财务负责人 | 姓 名 | 南庆平 | | 电子邮箱 | nanqp@qibebt.ac.cn | |
| | 固定电话 | 0532-80662688 | | 移动电话 | 13953279569 | |
| | 证件类型 | 身份证 | | 证件号码 | 610113196808181691 | |
| 课题分解 | 序号 | 课题名称 | 承担单位 | 负责人 | 总经费(万元) | 其中中央财政专项资金(万元) |
| | 01 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | 徐健 | 357.00 | 357.00 |
| | 02 | 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 中国农业大学 | 王金锋 | 504.00 | 504.00 |
| | 03 | 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 山东大学 | 武大雷 | 714.00 | 714.00 |
| | 04 | 高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用 | 华中农业大学 | 郝海红 | 525.00 | 525.00 |
| 其他参与单位 | 序号 | 单位名称 | | 单位性质 | 组织机构代码 | |
| | 1 | 中国农业大学 | | 大专院校 | 12100000400018162G | |
| | 2 | 山东大学 | | 大专院校 | 12100000495570303U | |
| | 3 | 华中农业大学 | | 大专院校 | 121000004200048172 | |
| | 4 | 中国科学院微生物研究所 | | 事业型研究单位 | 12100000400012318X | |



| | | | | |
|--------------------|--|--------------------------------------|--------|-----------|
| | 5 | 上海市第十人民医院 | 其他事业单位 | 425008534 |
| 项目参加人数 | 33人。其中： | 高级职称 13 人，中级职称 12 人，初级职称 5 人，其他 3 人； | | |
| | | 博士学位 23 人，硕士学位 7 人，学士学位 3 人，其他 0 人。 | | |
| 项目简介 (限1500字以内) | 一、研究背景 微生物组分析方法学面临三大挑战：基因组与表型组的表征精度从细胞“群落”深化到细胞“个体”；功能菌株挖掘的依据从“体外功能”转变为“原位功能”；菌群-宿主交互机制的验证策略从“因-果关联”拓展为“功能机制导向”的实验动物模型。本项目将开发新工具以加速上述变革。 | | | |
| | 二、研究目标 首先，开发单细胞精度、全菌群范围、多组学层面的菌群表征、功能菌挖掘与体内功能验证方法，构建以“单细胞精度、代谢表型组靶向、原位功能先筛后养、功能导向动物模型”为特色的微生物组共性技术平台。进而，基于上述平台，通过从单细胞到群落的跨尺度肠道菌群“原位功能—基因组”关联及因果机制剖析，开发“菌群—宿主—药物”互作效应的个性化快检策略与预后手段，服务“肠道菌群指导下的抗生素精准使用”等重大临床需求。 | | | |
| | 三、研究内容 | | | |
| | 1、建立“功能靶向性”的单细胞多组学表征平台，实现跨尺度、多维度的菌群数据采集、分析、整合与结果可视化； | | | |
| | 2、突破基于单细胞“原位功能”的识别与培养组，服务复杂菌群智能化、靶向性地挖掘和组装； | | | |
| | 3、构建“规模化、功能化”的实验动物模型，支撑菌群-宿主互作的机制研究。 | | | |
| | 四、技术路线 | | | |
| | 1、菌群表征：开发基于元拉曼组的非标记式菌群代谢表型组快检、高通量分选及测序/培养等核心技术，建立代谢功能靶向的单细胞多组学平台； | | | |
| | 2、数据分析：开发元基因组功能注释与可视化、单细胞多组学分析与数据融合、目标菌培养条件预测等算法，建立跨尺度、全局性、智能化的菌群数据科学平台； | | | |
| | 3、资源挖掘：开发基于原位功能的高通量定向筛选、最小功能菌群分离培养、先筛后养之理性培养组等方法，建立疾病或健康特征性功能菌株的资源库平台； | | | |
| | 4、功能验证：创制重要疾病无菌化小鼠品系、开发人源化菌群与悉生动物模型，形成标准化、集成式服务体系，建立功能导向的菌群筛选与评价平台。 | | | |
| | 五、基础和团队 | | | |
| | 项目组长期聚焦于菌群及其动物模型之方法学，近五年在 Cell、Nat Biotechnol 等发表 100 余篇论文，授权 40 余项专利，且已深入合作。 | | | |
| | 1、提出了拉曼组/元拉曼组等概念，发明并产业化了 RACS-Seq 等原创的微生物单细胞拉曼分选及耦合测序或培养仪器，关键性能国际领先。 | | | |
| | 2、开发了 2bRAD-M、metaSort、A. I.+AMP、MSE、IRCA 等 10 余款元基因组测定、拼装与人工智能注释算法，及单细胞拉曼数据引擎。 | | | |
| | 3、建立了调控宿主细胞信号通路的功能菌高通量筛选、微滴单细胞阵列培养及 FADS 筛选等技术，构建了国内最大的小鼠与人肠菌公开资源库 mGMB 和 hGMB。 | | | |

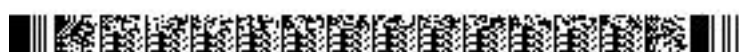


| | |
|--|---|
| | <p>4、建立了集研发、制备、繁育、生产、应用的一体化无菌动物技术体系，率先获“双证”（无菌动物生产许可证、使用许可证），是国内领先的无菌小鼠服务平台；建立了外源药物对人肠道微生物安全性评价体系。</p> <p>5、建立了国内单中心样本量最大、疗效领先的肠菌移植临床研究中心，率先建立菌液和胶囊制备标准流程和质控体系，创建中华标准菌群库和中国微生态诊疗联盟。</p> <p>六、成果和效益</p> <p>1、菌群高通量拉曼流式分析/分选、功能导向性单细胞测序等仪器分析流程 3 套；菌群遗传变异检测、单细胞多组学数据引擎等算法与可视化系统 6 种。</p> <p>2、基于代谢活性、条件胁迫、微生物-宿主应答等的靶向筛选、精准调控与高通量培养组技术 3 项；含≥ 10 种新功能菌类群的资源实体库 1 个。</p> <p>3、含≥ 10 种基因工程或疾病模型品系、年产 5000 只无菌小鼠的服务平台，提供一体式、高通量的功能菌筛选和评价；制定技术标准≥ 3 项。</p> <p>4、建立系统性、标准化、平台式的微生物组创新技术服务网络，实现产业化；支撑高影响论文≥ 30 篇，示范重大应用≥ 3 项。</p> |
|--|---|

填表说明：1. 组织机构代码指企事业单位国家标准代码，单位若已三证合一请填写单位统一社会信用代码，无组织机构代码的单位填写“000000000”；

2. 单位公章名称必须与单位名称一致；

3. 单位开户名称应与单位名称一致，如有开户名称不一致等特殊情况，必须提供证明文件。



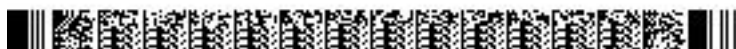
一、项目目标及考核指标、考核方式/方法

请填写下表。

| 项目目标、预期成果与考核指标表 | | | | | | | | | |
|--|--------|---|-------------|----------------------------|---------------------|----------------|---|--|--|
| 项目目标 | 预期成果 | | | 对应的课题 | 考核指标 | | | | 考核方式（方法）及评价手段 |
| | 预期成果名称 | | 预期成果类型 | | 指标名称 | 立项时已有指标值/状态 | 中期指标值/状态 | 完成时指标值/状态 | |
| 1) 微生物组表征:高通量拉曼流式分析/分选、功能导向性单细胞测序等菌群分析仪器流程3套; (2) 计算方法创新:菌群遗传变异检测、菌间共现网络重构及互作模式识别、单细胞多组学数据引擎等算法与可视化 | 主要成果 | 1 | 菌群代谢表型组快检技术 | 课题一:菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 指标 1.1:基于新原理的实验仪器流程 | 已完成流程的原理验证 | 元拉曼组采集仪器及其流程1套;申请专利1件 | 成熟分析流程1套(实现上机后全自动实验操作与数据处理);拉曼光谱(自发/受激)流式分析/分选通量大于500个/min,光谱分辨率优于5cm-1,光谱范围优于500-3500cm-1,系统稳定性优于24h;申请专利2件 | 专家组现场验收;按国家专利局颁发的专利申请号 |
| | | | | | 指标 1.2:关键技术模块 | 已完成技术的可行性验证 | 服务菌群单细胞拉曼流式分析的肠道菌群样品预处理芯片1套;申请专利1件;发表论文1篇 | 菌群元拉曼组数据采集芯片1套;单细胞精度测定菌群代谢表型组,涵盖至少7种核心代谢表型,测量的取样深度不低于1000个细胞每样品;申请专利2件;发表论文1篇 | 专家组现场验收;按标注本项目的公开发表记录(或录用函);按国家专利局颁发的专利申请号 |
| | | | | | 指标 1.3:仪器配套软件 | 已完成多模式下自动化数据采集 | 仪器控制软件1套 | 元拉曼组数据质控软件1套 | 登记的软件著作权 |



| | | | | | | | | | |
|--|---|------------------|--|-----------------------------|----------------------|-----------------------|---|---|--|
| <p>系统6种。</p> <p>(3) 功能菌挖掘: 基于代谢活性、条件胁迫、微生物-宿主应答等的靶向筛选、精准调控与高通量培养组技术3项; 含≥ 10种新功能菌类群的资源实体库1个。</p> <p>(4) 动物模型构建: 含≥ 10种基因工程、疾病及药代模型品系、年产5000只无菌小鼠的服务平台, 提供一体式、高通量的功能菌筛选和评</p> | | | | | | | | | 专家组现场验收, 或用户提供的应用证明; 按标注本项目的公开发表记录(或录用函) |
| | 2 | 菌群单细胞代谢功能分选-测序技术 | <input type="checkbox"/> 新理论 <input type="checkbox"/> 新原理 <input checked="" type="checkbox"/> 新产品 <input checked="" type="checkbox"/> 新技术 <input checked="" type="checkbox"/> 新方法 <input checked="" type="checkbox"/> 关键部件 <input type="checkbox"/> 数据库 <input checked="" type="checkbox"/> 软件 <input checked="" type="checkbox"/> 应用解决方案 <input checked="" type="checkbox"/> 实验装置/系统 <input type="checkbox"/> 临床指南/规范 <input type="checkbox"/> 工程工艺 <input type="checkbox"/> 标准 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input checked="" type="checkbox"/> 发明专利 <input type="checkbox"/> 其他____ | 课题一: 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 指标 1.4: 应用解决方案 | 已验证肠道菌群测试的可行性 | 肠道菌群单细胞拉曼流式检测应用方案1项; 发表论文1篇 | 肠道菌群单细胞拉曼流式检测应用方案3项; 发表论文3篇 | |
| | | | | | 指标 2.1: 基于新原理的实验仪器流程 | 已实现非自动状态下拉曼分选耦合测序/培养 | 菌群流式拉曼分选耦合测序/培养样机及其流程各1套(共2套); 发表论文1篇; 申请专利1件 | 成熟分析流程2套(关键性能指标国际领先); 涵盖好氧菌和厌氧菌, 并行单细胞培养通量不低于 10^4 ; 发表论文1篇; 申请专利2件 | 专家组现场验收; 按标注本项目的公开发表记录(或录用函); 按国家专利局颁发的专利申请号 |
| | | | | | 指标 2.2: 关键技术模块 | 已研制非自动版的拉曼分选耦合测序/培养芯片 | 相应的肠道菌群样品预处理芯片各1套(共2套); 发表论文1篇; 申请专利1件 | 相应的拉曼分选耦合测序/培养微流控芯片各1套(共2套); 菌群中拉曼分选后单个细菌细胞的全基因组覆盖度平均不小于50%, 最高不小于99%; 发表论文1篇; 申请专利2件 | 专家组现场验收; 按标注本项目的公开发表记录(或录用函); 按国家专利局颁发的专利申请号 |
| | | | | | 指标 2.3: 仪器配套软件 | 已开发部分单一功能软件 | 仪器控制软件1套; | “单细胞拉曼-基因组”数据质控软件1套 | 登记的软件著作权 |



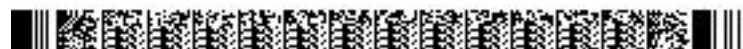
| | | | | | | | | | |
|--|---|-------------------|--|---------------------------|---------------|-----------------|-------------------------------------|---|---|
| 价；制定技术标准≥3项。 （5）菌群技术服务：产业化上述技术，培育专精特新企业≥1家；支撑高影响论文≥30篇，示范重大应用≥3项。 | | | | | | | | | 专家组现场验收，或用户提供的应用证明；按标注本项目的公开发表记录（或录用函）；按国家专利局颁发的专利申请号 |
| | 3 | 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析技术 | <input type="checkbox"/> 新理论 <input checked="" type="checkbox"/> 新原理 <input type="checkbox"/> 新产品 <input checked="" type="checkbox"/> 新技术 <input checked="" type="checkbox"/> 新方法 <input type="checkbox"/> 关键部件 <input type="checkbox"/> 数据库 <input checked="" type="checkbox"/> 软件 <input checked="" type="checkbox"/> 应用解决方案 <input type="checkbox"/> 实验装置/系统 <input type="checkbox"/> 临床指南/规范 <input type="checkbox"/> 工程工艺 <input type="checkbox"/> 标准 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input checked="" type="checkbox"/> 发明专利 <input type="checkbox"/> 其他____ | 课题二：菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 指标 2.4：应用解决方案 | 已测试>5 种抗生素的药敏检测 | 临床样品出发的应用方案流程 1 项；发表论文 1 篇；申请专利 1 件 | 覆盖至少 20 种临床常用抗生素；从临床样品出发的示范典型应用 3 项；发表论文 4 篇；申请专利 2 件 | 研究报告或科技论文，论文按标注本项目的公开发表记录（或录用函），专利按国家专利局颁发的专利申请号 |



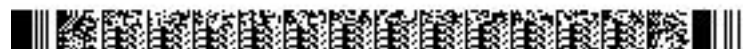
| | | | | | | | | | | |
|--|--|---|-----------------|--|----------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--|--|
| | | | | | | 指标 3.2: 基于遗传变异的菌株溯源分析新工具 | 开发了宏基因组结构变异识别技术, 以及跨重复区菌株基因组重构软件 | 菌株水平的遗传变异检测算法 1 套, 发表论文 1 篇 | 基于遗传变异的菌株溯源和分析工具 2 款, 发表论文 2 篇, 申请发明专利 1 件 | 科技论文或登记的软件著作权, 论文按标注本项目的公开发表记录 (或录用函), 专利按国家专利局颁发的专利申请号 |
| | | 4 | 菌群单细胞多组学数据可视化技术 | <input type="checkbox"/> 新理论 <input type="checkbox"/> 新原理 <input checked="" type="checkbox"/> 新产品 <input checked="" type="checkbox"/> 新技术 <input checked="" type="checkbox"/> 新方法 <input type="checkbox"/> 关键部件 <input type="checkbox"/> 数据库 <input checked="" type="checkbox"/> 软件 <input type="checkbox"/> 应用解决方案 <input type="checkbox"/> 实验装置/系统 <input type="checkbox"/> 临床指南/规范 <input type="checkbox"/> 生产工艺 <input type="checkbox"/> 标准 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input checked="" type="checkbox"/> 发明专利 <input type="checkbox"/> 其他_ | 课题二: 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 指标 4.1: 单细胞分析新方法和搜索引擎 | 建立了单细胞实验和计算平台, 开发了低生物量菌群测序技术 | 单细胞分析算法 1 套, 发表论文 1 篇 | 单细胞分析算法和搜索引擎 1 套, 发表论文 3 篇, 申请发明专利 1 件 | 研究报告或科技论文、登记的软件著作权, 论文按标注本项目的公开发表记录 (或录用函), 专利按国家专利局颁发的专利申请号 |



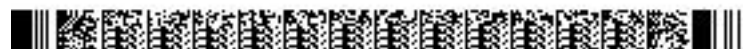
| | | | | | | | | | | |
|--|--|---|------------|--|-----------------------|----------------------------|--|--|---|---|
| | | | | | | 指标4.2:耐药基因抑菌活性物质筛选新技术 | 建立了基于人工智能的抗菌肽识别算法,以及高灵敏度病原检测技术 | 可视化技术 1套,发表论文 1篇 | 耐药基因抑菌活性物质筛选、可视化工具 2套,发表论文 3篇,申请发明专利 1件 | 研究报告或科技论文、登记的软件著作权,论文按标注本项目的公开发表记录(或录用函),专利按国家专利局颁发的专利申请号 |
| | | 5 | 菌群功能模块定向培养 | <input type="checkbox"/> 新理论 <input type="checkbox"/> 新原理 <input type="checkbox"/> 新产品 <input checked="" type="checkbox"/> 新技术 <input checked="" type="checkbox"/> 新方法 <input type="checkbox"/> 关键部件 <input type="checkbox"/> 数据库 <input type="checkbox"/> 软件 <input type="checkbox"/> 应用解决方案 <input checked="" type="checkbox"/> 实验装置/系统 <input type="checkbox"/> 临床指南/规范 <input type="checkbox"/> 工程工艺 <input type="checkbox"/> 标准 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input checked="" type="checkbox"/> 发明专利 <input type="checkbox"/> 其他____ | 课题三:菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 指标 5.1:基于新技术的高通量实验装置 | 开发了基于微流控的液滴生成技术及单细胞微阵列培养技术 | 建立低成本液滴阵列培养芯片 1套,实现 > 1000 个液滴的单细胞阵列培养和长时间观察,申请发明专利 1件 | 建立低成本液滴阵列培养芯片 1套,实现 >1000 液滴的单细胞阵列培养,获得肠道菌株 500 株以上,申请发明专利 1-2 件,发表论文 1篇 | 专家组现场验收,研究报告或科技论文,专利 |
| | | | | | | 指标 5.2:基于靶向筛选新技术和建立的功能菌实体库 | 建有人源毛螺菌的菌株资源库,包含健康人来源毛螺菌科的菌株 148 株,来自 77 个物种 | 获得 1000 株菌,包含 50 种新物种和 >3 个特定功能菌群,发表论文 1篇 | 建立 2-3 个特定功能菌的微生物资源库,总计包含 >1 万株菌, >500 个物种,其中 >100 个新物种,获得 ≥10 个最小特定功能菌群,申请发明专利 1-2 件,发表论文 2篇 | 以保藏编号,研究报告或科技论文,专利为评估依据 |



| | | | | | | | | | | |
|--|--|---|--------------------|--|----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---|---|--------------------------|
| | | 6 | 菌群功能模块理性调控技术 | <input type="checkbox"/> 新理论 <input type="checkbox"/> 新原理 <input type="checkbox"/> 新产品 <input type="checkbox"/> 新技术 <input checked="" type="checkbox"/> 新方法 <input checked="" type="checkbox"/> 关键部件 <input type="checkbox"/> 数据库 <input type="checkbox"/> 软件 <input type="checkbox"/> 应用解决方案 <input checked="" type="checkbox"/> 实验装置/系统 <input type="checkbox"/> 临床指南/规范 <input type="checkbox"/> 生产工艺 <input type="checkbox"/> 标准 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input checked="" type="checkbox"/> 发明专利 <input type="checkbox"/> 其他____ | 课题三: 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 指标 6.1: 新型微生物-宿主相互作用靶向筛选系统 | 初步建立了基于芳香烃受体信号通路的菌株靶向筛选系统 | 建立包含 2 条宿主转录因子信号通路的菌株靶向筛选系统, 发表论文 1 篇 | 建立包含 4 条及以上宿主转录因子信号通路的菌株靶向筛选系统, 发表论文 3 篇 | 研究报告或科技论文 |
| | | | | | | 指标 6.2: 新型细菌表面多糖结构靶向筛选系统 | 已完成部分肠道菌群表面多糖结构分析 | 建立 1 种基于细菌表面-多糖结构的鉴定和靶向筛选系统, 发表论文 1 篇 | 建立 2 种基于细菌表面-多糖结构的鉴定和靶向筛选系统, 发表论文 3 篇 | 研究报告或科技论文 |
| | | | | | | 指标 6.3: 基于新原理/新技术的代谢表型筛选和检测关键部件 | 已建立基于荧光激活筛选的纳米颗粒应用于 PET 的筛选技术 | 建立 2 种以上代谢表型筛选的纳米荧光传感材料, 实现复杂菌群的单细胞代谢表型筛选, 申请发明专利 2 项 | 建立 3 种以上代谢表型筛选的纳米荧光传感材料, 实现复杂菌群的单细胞代谢表型筛选和人工菌群构建的代谢性能测定, 申请发明专利 3 项 | 专家组现场验收、专利 |
| | | 7 | 高通量一体化之疾病模型/药代无菌小鼠 | <input type="checkbox"/> 新理论 <input type="checkbox"/> 新原理 <input type="checkbox"/> 新产品 <input type="checkbox"/> 新技术 <input type="checkbox"/> 新方法 <input type="checkbox"/> 关键部件 <input type="checkbox"/> 数据库 <input type="checkbox"/> 软件 <input type="checkbox"/> 应用解决方案 | 课题四: 高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及 | 指标 7.1 构建基因工程无菌小鼠新品系 | 初步形成基因工程小鼠无菌化操作流程 | 基因工程无菌动物新模型 ≥4; 申报专利 1-2 项 | 基因工程无菌动物新模型 ≥8; 获授权专利 1-2 项 | 动物的基因型检测和微生物检测原始记录; 专利证书 |
| | | | | | | | | | | |



| | | | | | | | | | | |
|--|--|---|------------------------|---|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--|--------------------------------|
| | | | 体系 | <input type="checkbox"/> 实验装置/系统 <input type="checkbox"/> 临床指南/规范 <input type="checkbox"/> 工程技术 <input type="checkbox"/> 标准 <input type="checkbox"/> 论文 <input checked="" type="checkbox"/> 发明专利 <input checked="" type="checkbox"/> 其他： <u>无菌动物新品系、动物模型</u> | 应用 | 指标 7.2 构建新疾病及药代相关的无菌小鼠模型 | 初步具备构建疾病和药代模型的实验条件 | 构建 1 种及以上新疾病及药物代谢相关模型 | 构建新疾病模型及药物代谢相关模型≥2 | 动物的基因型检测和微生物检测原始记录、动物的疾病表型原始记录 |
| | | | | 指标 7.3 无菌小鼠模型的标准化和规模化生产 | | 初步具备无菌小鼠规模化生产的硬件条件 | 生产 ≥ 2000 只无菌动物 | 生产≥5000 只无菌动物 | 生产繁育原始记录 | |
| | | 8 | 基于无菌动物模型的药物肠道相互作用和评价模式 | <input type="checkbox"/> 新理论 <input type="checkbox"/> 新原理 <input type="checkbox"/> 新产品 <input type="checkbox"/> 新技术 <input type="checkbox"/> 新方法 <input type="checkbox"/> 关键部件 <input type="checkbox"/> 数据库 <input type="checkbox"/> 软件 <input type="checkbox"/> 应用解决方案 <input type="checkbox"/> 实验装置/系统 <input type="checkbox"/> 临床指南/规范 <input type="checkbox"/> 工程技术 <input checked="" type="checkbox"/> 标准 <input checked="" type="checkbox"/> 论文 <input type="checkbox"/> 发明专利 <input checked="" type="checkbox"/> 其他： <u>合作推广应用服务平台</u> | 课题四:高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用 | 指标 8.1 基于无菌小鼠模型，构建药物有效性和安全性评价新模式 | 初步建立普通动物的药物评价模式 | 制订药物微生物安全性评价标准 1 项；发表论文 1-2 篇 | 制订药物微生物安全性评价规范标准 2 项;发表论文 2-4 篇 | 标准草案或相关立项文书;论文检索 |
| | | | | | | 指标 8.2 基于无菌小鼠模型，构建肠道功能微生物有效性和安全性评价新模式 | 初步构建无菌动物单菌-机体相互作用评价模式 | 试制无菌动物-外源引入肠道微生物功能验证标准；发表论文 1-2 篇 | 制订无菌动物-外源引入的肠道微生物功能验证标准 1 项；发表论文 2-4 篇 | 标准草案或相关立项文书;论文检索 |

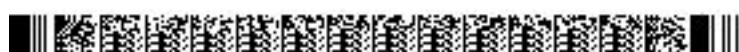


| | | | | | | | | | | |
|--------------|----|--|--|---------------|----|---------------------------------|-------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| | | | | | | 指标 2.3 加强推广服务应用，拓宽无菌动物服务平台和合作研究 | 初步建立合作和应用平台 | 增加 5 个合作应用单位或合作研究项目 | 增加 10 个合作应用单位或研究项目 | 应用证明/合作协议/应用合同等 |
| 科技报告 考核指标 | 序号 | | | 报告类型 | 数量 | | 提交时间 | | 公开类别及时限 | |
| | 1 | | | 2023 年度技术进展报告 | 1 | | 2023 年 12 月 | | 延期 3 年公开 | |
| | 2 | | | 2024 年度技术进展报告 | 1 | | 2024 年 12 月 | | 延期 3 年公开 | |
| | 3 | | | 2025 年度技术进展报告 | 1 | | 2025 年 12 月 | | 延期 3 年公开 | |
| | 4 | | | 2026 年度技术进展报告 | 1 | | 2026 年 12 月 | | 延期 3 年公开 | |
| | 5 | | | 最终科技报告 | 1 | | 2027 年 12 月 | | 延期 3 年公开 | |



备注：

1. **“项目目标”**，应从以下方面明确描述：（1）项目研发主要针对什么问题和需求；（2）将要解决哪些科学问题、突破哪些核心/共性/关键技术；（3）预期成果；（4）成果将以何种方式应用在哪些领域/行业/重大工程等，并拟在科技、经济、社会、环境或国防安全等方面发挥何种的作用和影响；（5）所列主要成果原则上不超过5项，如有其他重要成果放在“其他”成果中表述。
2. **“对应的课题”**，指将由项目内哪些课题支撑取得某项成果。
3. **“考核指标”**，指相应成果的数量指标、技术指标、质量指标、应用指标和产业化指标等，其中，数量指标可以为专利、产品等的数量，论文代表作应注重质量，不以数量作为评价标准；技术指标可以为关键技术、产品的性能参数等；质量指标可以为产品的耐震动、高低温、无故障运行时间等；应用指标可以为成果应用的对象、范围和效果等；产业化指标可以为成果产业化的数量、经济效益等。同时，对各项考核指标需填写立项时已有的指标值/状态以及项目完成时要到达的指标值/状态。同时，考核指标也应包括支撑和服务其他重大科研、经济、社会发展、生态环境、科学普及需求等方面的直接和间接效益。如对国家重大工程、社会民生发展等提供了关键技术支撑，成果转让并带动了环境改善、实现了销售收入等。若某项成果属于开创性的成果，立项时已有指标值/状态可填写“无”，若某项成果在立项时已有指标值/状态难以界定，则可填写“/”。
4. **“中期指标”**，各专项根据管理特点，确定是否填写，阶段目标明确的专项项目应填写中期指标。
5. **“考核方式方法”**，应提出符合相关研究成果与指标的具体考核技术方法、测算方法等。
6. **“科技报告类型”**，包括项目综合绩效评价（验收）前撰写的全面描述研究过程和技术内容的最终科技报告、项目年度或中期检查时撰写的描述本年度研究过程和进展的年度技术进展报告以及在项目实施过程中撰写的包含科研活动细节及基础数据的专题科技报告（如实验报告、试验报告、调研报告、技术考察报告、设计报告、测试报告等）。其中，每个项目在综合绩效评价（验收）前应撰写一份最终科技报告；研究期限超过2年（含2年）的项目，应根据管理要求，每年撰写一份年度技术进展报告；每个项目可根据研究内容、期限和经费强度，撰写数量不等的专题科技报告。科技报告应按国家标准规定的格式撰写。
7. **“公开类别及时限”**，公开项目科技报告分为公开或延期公开，内容需要发表论文、申请专利、出版专著或涉及技术诀窍的，可标注为“延期公开”。需要发表论文的，延期公开时限原则上在2年（含2年）以内；需要申请专利、出版专著的，延期公开时限原则上在3年（含3年）以内；涉及技术诀窍的，延期公开时限原则上在5年（含5年）以内。涉密项目科技报告按照有关规定管理。



二、项目研究内容、研究方法及技术路线

（一）项目的主要研究内容

拟解决的关键科学问题、关键技术问题，针对这些问题拟开展的主要研究内容，限3000字以内。

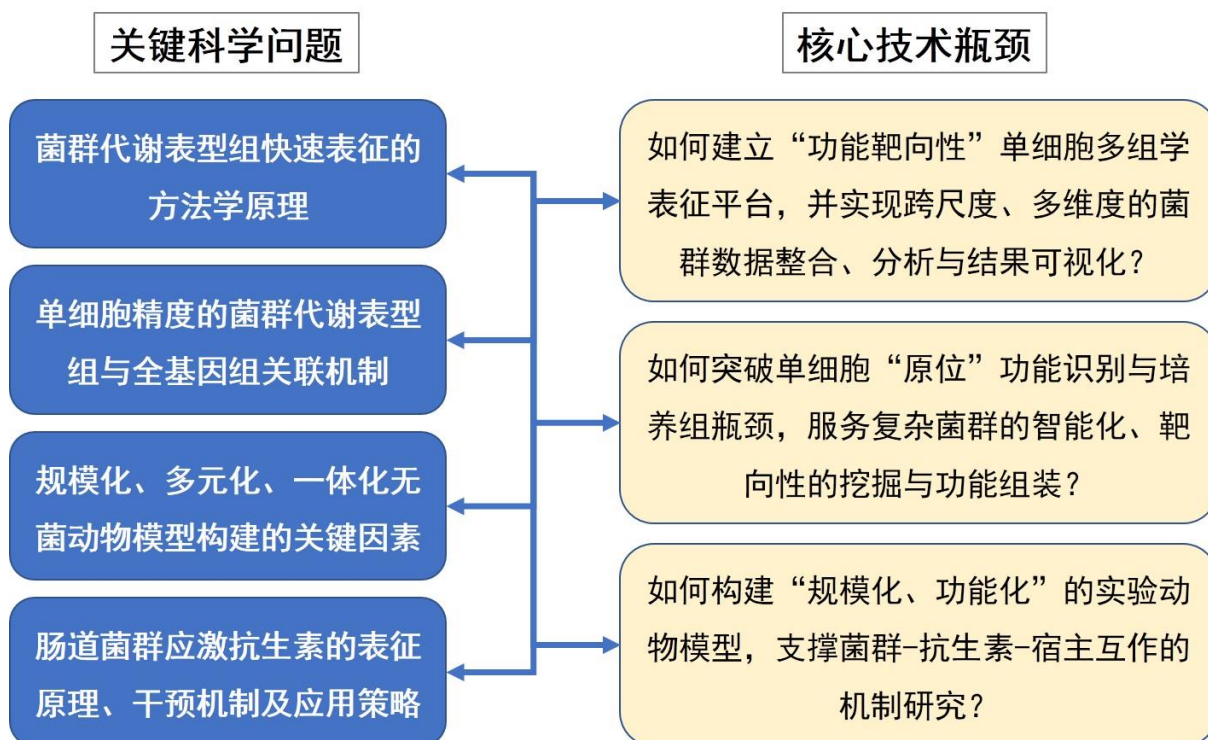
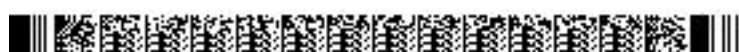


图 1、本项目聚焦的关键科学问题和核心技术瓶颈

1、关键科学问题

第一、菌群代谢表型组快速表征的方法学原理。理论上菌群中每个细胞具有其代谢功能特异性和遗传特异性，因此，这里的关键问题是：如何在单细胞精度、快速、精准地表征菌群的代谢表型组。具体有四个重点：（1）如何快速测量菌群中特定单细胞之底物利用的程度、速度、范围和偏好性？（2）如何快速测量菌群中特定单细胞之目标代谢产物的多样性、含量、与底物的关联性、相互转化等？（3）如何快速测量菌群中特定单细胞针对环境中各种物理、化学和生物因子的应激性？（4）如何“全景式”地表征上述单细胞“代谢表型组”，从而实现菌群代谢功能的快速测量、全面表征与深入刻画？

第二、单细胞精度的菌群代谢表型组与全基因组关联机制。探究菌群功能机制的本质是在单细胞精度建立代谢表型组和全基因组的关联：这一“单细胞功能身份证”代表着“谁（全基因组）正在干什么（代谢表型组）？为什么（基因组/转录组）？”因此，有四



个重点：（1）如何在复杂菌群样品中，基于单细胞代谢表型组，实现非标记式、非侵入性、各种细胞类型广谱适用、高通量的单细胞分选？（2）针对菌群中分选出来的目标代谢表型组细胞，如何实现具有一定物种普适性，高灵敏、高可靠性、高覆盖度、高均衡性、高通量、成本可控的单细胞“全基因组/全转录组”测序？如何保留其一一一对应关系？

（3）针对分选出来的目标代谢功能的细胞，如何实现高度并行化、高效率的单细胞“培养”？（4）如何充分利用“元基因组/转录组-单细胞代谢表型组-单细胞基因组/转录组”这一“跨尺度”的新型菌群数据体系，实现全面而深入的菌群功能表征及机制解析？

第三、规模化、多元化、一体化无菌动物模型构建的限制因素及其原理。无菌动物模型是肠道菌群的主要研究载体，其质量、数量与成本决定着宿主-菌群互作研究的深度以及活菌药物研发的速度，但是其生长繁育效率的提升却面临巨大挑战。需解决的科学问题为：（1）无菌代偿对模型动物生长机能、繁殖性能和应激能力的作用机理是什么？

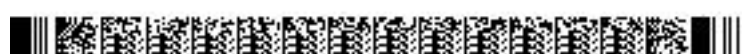
（2）饲料营养对无菌动物生长繁育的补偿机制？（3）基因编辑对无菌动物生长繁育的利害机制？（4）人源化菌群或特定病原定植入侵无菌动物的作用机理是什么？（5）基因工程动物无菌化及其人源化菌群模型中，宿主基因与微生物互作如何影响疾病发生发展及药物代谢转化？

第四、肠道菌群应激抗生素的表征原理、干预机制及其临床应用策略。抗生素使用对肠道菌群影响深刻，对宿主健康造成短期和长期的负面后果。为了理解其机制并服务抗生素（乃至其它药物）之精准使用，需回答：（1）肠道菌群的抗生素药敏表型及其短期与长期效应的表征原理与预测方法？（2）肠道菌群对抗生素敏感性与耐药性的遗传基础与变化规律？（3）肠道菌群耐药性的传播特性及其干预机制？（4）肠道菌群指导抗生素精准使用的理论基础与方法学原理？

2、关键技术问题

“菌群原位功能-重大疾病”关系机制及其干预原理，是微生物组的共性科学问题，也是其诊疗应用的基础，但面临以下挑战：

第一、如何建立“功能靶向性”单细胞多组学表征平台，并实现跨尺度、多维度的菌群数据整合、分析与结果可视化？针对这一技术挑战，我们将开发基于元拉曼组的非标记式菌群代谢表型组快检、高通量分选及测序/培养等核心技术、部件和仪器流程，建立代谢功能靶向的单细胞多组学平台；同时，开发元基因组功能注释与可视化、单细胞多组学分析与数据融合、耐药/敏感目标菌株及功能可替代群体的培养条件预测等算法，建



立跨尺度、全局性、智能化的菌群数据科学平台。

第二、如何突破单细胞“原位”功能识别与培养组瓶颈，服务复杂菌群的智能化、靶向性的挖掘与功能组装？针对这一技术挑战，我们将开发基于原位功能的高通量定向筛选、最小功能菌群分离培养、先筛后养之理性培养组等方法，建立疾病或健康、耐药或敏感特征性功能菌株的资源库平台。

第三、如何构建“规模化、功能化”的无菌动物模型，支撑菌群-抗生素-宿主互作的机制研究？进而，如何构建基因工程动物无菌化/人源化菌群模型以研究宿主基因-微生物互作对疾病发生发展及药物代谢转化的影响？针对这一技术挑战，我们将创制重要疾病及药代无菌化小鼠品系、开发人源化菌群与悉生动物模型，形成标准化、集成式科研服务体系，建立由“因果导向”到“功能导向”的抗生素精准使用与靶标菌筛选/评价平台。

3、主要研究内容

为了突破上述科学与技术瓶颈，本项目主要研究：

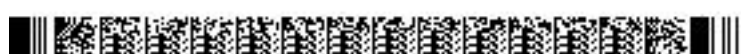
第一、菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序/培养技术。发展基于单细胞拉曼光谱的菌群代谢表型组（药敏性等）成像策略；开发菌群高通量流式拉曼分析与分选仪器流程，并与并行化单细胞核酸测序或培养无缝耦合，从而建立高通量的菌群单细胞“代谢表型组-基因组”关联能力。

第二、菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术。开发菌群中菌株精度遗传变异检测、菌间共现网络重构及互作模式识别、耐药基因注释和敏感性替代群体挖掘等计算策略与人工智能算法；建立单细胞代谢表型组-基因组数据分析与可视化引擎，支撑精准、多组学和跨尺度的菌群数据挖掘。

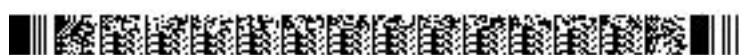
第三、菌群功能模块定向培养和理性调控技术。开发基于无菌动物模型定植的功能菌群定向抽提与放大策略，以及基于代谢特征预测的理性培养组技术；发展基于代谢活性（药敏性等）、条件胁迫、微生物-宿主应答等的最小功能菌群靶向筛选与表征技术，建立功能菌株资源实体库。

第四、高通量一体化之疾病及药代模型无菌小鼠体系的建立及应用。通过以无菌控制和营养调节为核心的繁育体系标准化，实现无菌小鼠规模化生产；融合基因工程和无菌化技术，开发模拟疾病发生发展或药物应激/代谢的模型小鼠制备技术；建立高通量、一体化动物模型服务体系，支撑体内功能导向的靶标菌株筛选与评价，并完成临床验证。

第五、肠道菌群抗生素药敏性的表征方法、干预策略及其临床应用。通过开发基于



元拉曼组的菌群药敏性检测技术，实现肠道菌群抗生素应激效应的快速表征与个性化预测；通过单细胞拉曼分选耦合测序或培养，解析肠道菌群耐药性的遗传基础与变化规律，探索其潜在干预手段，建立肠道菌群指导抗生素精准使用的原理与方法学体系。



（二）项目采取的研究方法

针对项目研究拟解决的问题，拟采用的方法、原理、机理、算法、模型等，限 2000 字以内。

针对前述项目目标与研究内容，本项目将采取一系列系统、先进、深入的研究方法（图 2）：

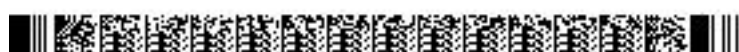


图 2、本项目的总体技术路线

第一、菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序

核心目标：开发基于元拉曼组的非标记式菌群代谢表型组快检、分选及测序/培养等核心技术、部件和仪器流程，建立代谢功能靶向的单细胞多组学平台。其中关键技术瓶颈是：（1）如何实现单细胞精度菌群代谢表型组的快速采集；（2）如何实现菌群“单细胞代谢表型组-基因组/转录组”的高通量解析。

解决方案：（1）建立基于 C/N/H 等稳定同位素示踪拉曼光谱的菌群单细胞代谢表型组方法学，示范针对底物代谢、药敏性等关键代谢表型的元拉曼组测量手段；（2）开发高通量拉曼流式细胞分选的技术与仪器流程，以及下游与其对接的功能单细胞测序文库制备技术、并行化单细胞微液滴培养技术等；（3）针对人体与小鼠肠道菌群，建立单细胞精度识别、分选、测序与培养复杂菌群中特定代谢功能菌（如耐药菌）的技术手段与



流程，从而建立服务菌群药敏性测量与机制研究的单细胞拉曼技术体系。

第二、菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化

核心目标：开发元基因组新型、高效算法，建立跨尺度、全局性、智能化的菌群数据科学平台。其中关键技术瓶颈是：（1）如何大幅提高菌群基因型数据分析的分辨率；（2）如何解决菌群单细胞表型组（如“药敏性”）信息缺失的问题，从而与单细胞基因型交叉验证，以提升功能注释与资源挖掘的能力。

解决方案：（1）开发菌株水平乃至单细胞精度的溯源与基因组拼接算法。基于菌群种下基因组相似模式，开发至少精确到株水平的遗传变异信息检测方法，实现菌株在不同环境中的分选与追踪；（2）开发基于人工智能手段的耐药基因挖掘算法，结合基因组注释信息和蛋白质数据库，挖掘并验证具有抗菌活性的菌群来源物质；（3）开发“元基因组-单细胞代谢表型组-单细胞基因组/转录组”的融合分析算法，建立单细胞精度的菌群代谢功能机制模型。

第三、菌群功能模块的定向培养和调控

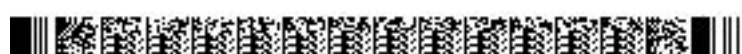
核心目标：开发基于原位功能的高通量定向筛选、最小功能菌群分离培养、先筛后养之理性培养组等方法，建立疾病或健康、耐药或敏感等特征性功能菌株的资源库平台。其中关键难点是：如何精准定向分离、筛选、培养和表征具特定生理功能的菌株或菌群。

解决方案：（1）搭建基于代谢活性与功能表型、微生物-宿主应答、细菌表面多糖结构等的定向筛选与批量表征技术平台；（2）打造功能菌定向富集和高通量理性培养组技术体系；（3）在上述方法学突破的基础上，建立具备调控宿主生理活性或重大疾病特征性的功能菌株和群落实体资源库。

第四、高通量一体化的疾病模型无菌小鼠体系构建

核心目标：创制重要疾病及药代无菌化小鼠品系、开发人源化菌群与悉生动物模型，形成标准化、集成式科研服务体系，建立由“因果导向”到“功能导向”的药物和功能菌有效性和安全性评价平台。关键技术难点是：（1）实验动物无菌化后的生理机能减弱和繁育能力下降；（2）基因工程无菌动物的制备周期长；（3）基因工程动物制备过程中的全环节无菌化难度增加；（4）悉生动物模型中特定病原或功能菌的精准定植难以控制等。

解决方案：（1）通过营养调节提升无菌动物生长性能和繁育性能；（2）基于个性化设计和控制无菌环境，缩短基因工程无菌动物的制备周期；（3）预测并规避基因编辑对无菌动物繁殖性能的影响；（4）精准调控病原或功能菌/菌群在无菌动物中的定植数量。最终，通过无菌环境控制升级、营养调节和基因编辑优化等技术方法，提升无菌动物规

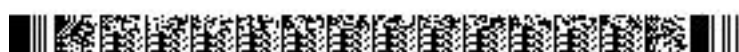


模化和多元化生产效率。

第五、“菌群-宿主-药物”互作效应的个性化快检与干预策略

核心目标：开发“菌群-宿主-药物”互作效应的个性化快检 / 干预策略与预后手段，服务“肠道菌群指导下的抗生素精准使用与替代”。其中关键技术难点是：肠道菌群对抗生素短期与长期应激效应的表征方法、变化规律和干预策略。

解决方案：(1)开发基于单细胞拉曼光谱定量测定肠道菌群药敏表型组的方法；(2)通过流式拉曼分选耦合单细胞测序，解析菌群中针对特定药物的耐药菌与敏感菌，并通过拉曼分选耦合培养进行验证，从而理解肠道菌群应激的短期与长期效应，及其遗传基础与传播机制。最后，建立考虑肠道菌群药敏性的抗生素精准用药的方法学体系，并基于动物模型与临床实验进行验证。



三、课题分解

（一）课题分解情况

围绕项目目标，根据需要可对项目目标进行任务分解，并简要说明各课题在项目中的具体作用，相互之间的逻辑关系，建议用图表描述。限 2000 字以内。

项目总体研究思路是：通过单细胞精度、全菌群范围、多组学层面的菌群表征、挖掘与验证等技术创新，突破菌群代谢快检、功能菌筛选、数据深度挖掘、动物模型设计等关键瓶颈，构建以“单细胞精度、代谢表型组靶向、原位功能先筛后养、功能导向动物模型”为特色的新一代微生物组研究与转化平台。进而，通过从单细胞、群落到宿主的跨尺度肠道菌群“原位功能-基因组”关联机制剖析，开发“菌群-宿主-药物”互作效应的个性化快检策略与预后手段，服务“肠道菌群指导下的抗生素精准使用与替代”等重大临床需求，实现上述平台的产业化示范。

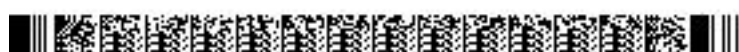
据此，本项目按照微生物组“表征、数据、挖掘、验证、应用”的整体思路，设置四个使命互补、相互支撑的课题（图 3）：

课题一：菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术；

课题二：菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术；

课题三：菌群功能模块定向培养和理性调控技术；

课题四：高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用。



课题二聚焦于“数据分析”，其核心任务是：开发元基因组功能注释与可视化、单细胞多组学分析与数据融合、耐药或敏感目标菌培养条件预测及功能可替代群体挖掘等算法，从而建立跨尺度、全局性、智能化的菌群数据科学平台。课题二开发的新算法和新数据库，将为课题一的实验工具平台提供数据跨尺度分析与深度挖掘的手段，为课题三的功能菌株识别与挖掘提供计算策略的支持，为课题四的动物模型性能评价提供全面的信息系统支撑。同时，为创新技术服务网络贡献一系列数据融合与可视化的软件产品。

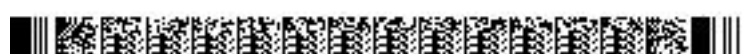
课题三聚焦于“菌株挖掘”，其核心任务是：开发基于原位功能的高通量定向筛选、最小功能菌群分离培养、先筛后养之理性培养组等方法，建立疾病或健康、耐药或敏感等特征性功能菌株的资源库平台，从而突破单细胞“原位”功能识别与培养组瓶颈，结合人工智能，建立复杂菌群之智能化、靶向性的挖掘和功能组装能力。课题三开发的靶向筛选与培养组手段以及候选功能菌株，将为课题一的单细胞分析方法学与课题二的计算策略研究，提供性能验证的支持，为课题四的动物模型构建提出一系列具体的科学应用需求。同时，为创新技术服务网络贡献一系列服务功能菌高效挖掘的技术流程。

课题四则聚焦于“性能验证”，其核心任务是：创制重要疾病及药代无菌化小鼠品系、开发人源化菌群与悉生动物模型，形成标准化、集成式科研服务体系，建立由“因果导向”到“功能导向”的药物和功能菌评价平台，并通过“规模化、功能化”的实验动物模型，支撑菌群-宿主互作的机制研究。课题四开发的实验动物模型，将为课题一、二和三开发的实验方法、计算策略、筛选技术等提供一个强有力的验证平台，为课题三获取的功能菌株/菌群提供性能评价的手段，并为创新技术服务网络贡献动物模型平台。

最终，针对肠道菌群指导下的抗生素使用与替代这一贯穿整个项目的应用示范示例，上述四个课题将分别贡献肠道菌群药敏性快检的实验手段、跨尺度菌群耐药机制挖掘的计算方法、干预耐药性产生与发展之功能菌株及其挖掘策略、评价和验证菌群药物应激反应及其干预测序的实验动物模型等环节，建立研究肠道菌群-抗生素使用-宿主三者间互作的理论和技术体系，并推动肠道菌群指导下抗生素使用与替代的临床应用示范；同时，联合建设微生物组创新技术服务网络，推动上述方法学成果的平台运营化与产业化，从而完成本项目使命。

（二）项目各课题内容

逐项分段说明各课题的研究目标、主要研究内容、拟解决的重大科学问题或关键技



术、考核指标及考核手段/方法等。每个课题 3000 字以内。

1、课题一：菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术

研究目标：

- (1) 发展基于单细胞拉曼光谱的菌群代谢表型组（底物利用、产物合成、底物-产物转化、环境应激等）高通量表征策略；
- (2) 开发菌群高通量流式拉曼分析与分选仪器流程，并与并行化单细胞核酸测序或培养无缝耦合，建立高通量菌群单细胞“代谢表型组-基因组”解析、关联与功能菌筛选能力；
- (3) 建立肠道菌群药敏性快检和机制解析的原理与方法学体系，并完成应用示范。

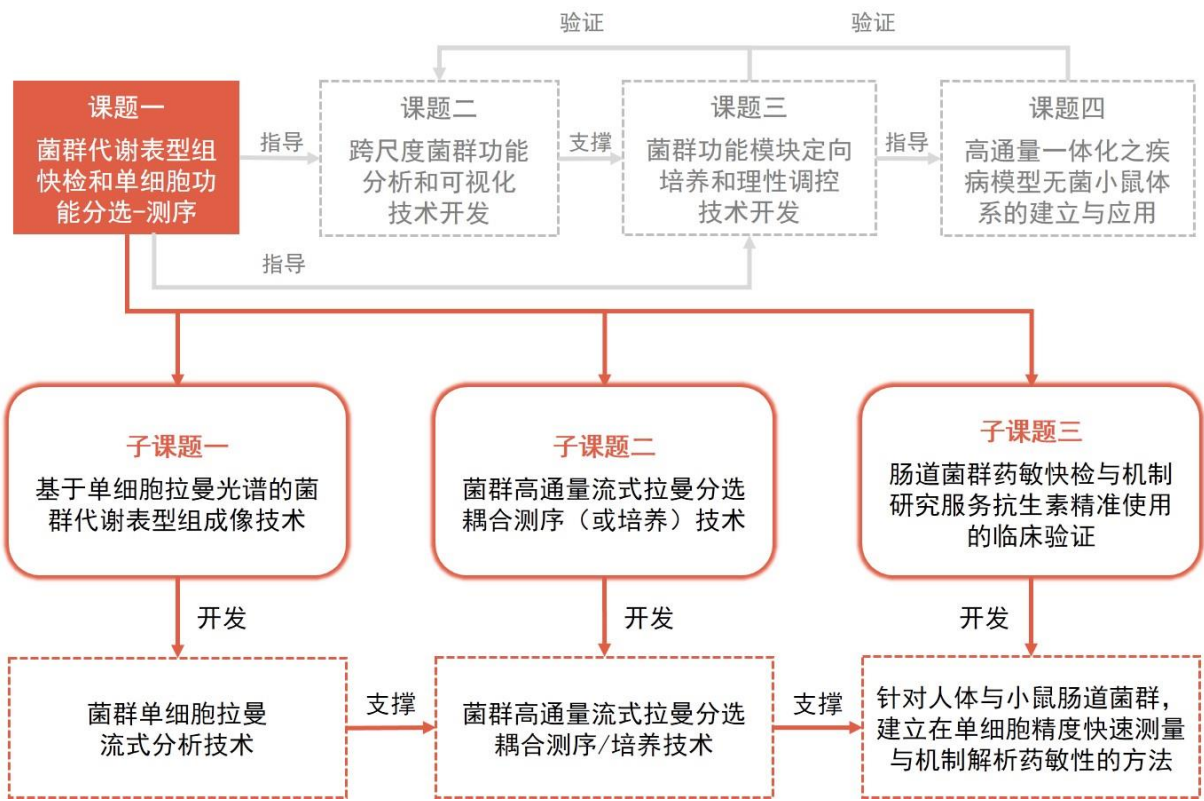


图 4、课题一的主要研究内容



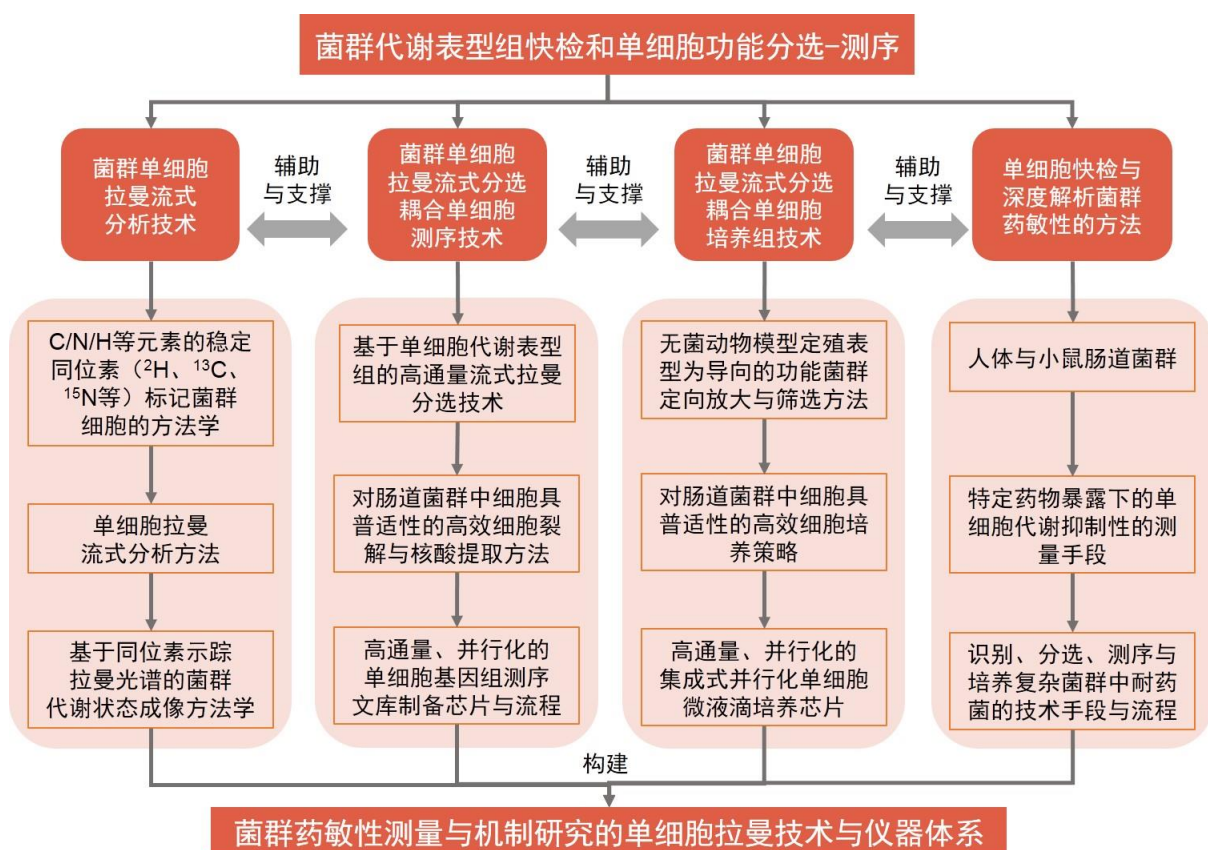
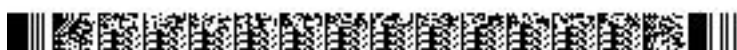


图 5、课题一的总体技术方案

主要内容（图 4）及其方案（图 5）：

（1）开发菌群单细胞拉曼流式分析（Microbiome Raman Flow Cytometry）技术。基于前期建立的单细胞拉曼流式分析方法，建立基于同位素示踪拉曼光谱的菌群代谢状态成像方法学。首先，建立体外厌氧培养、人源化小鼠以及健康人等多层次的肠道菌群底物饲喂和取样体系。其次，开发服务于多种标记底物单独标记或复合标记策略的菌群代谢测量与示踪技术。再次，建立肠道菌群高通量流式单细胞拉曼采集技术。最后，在各种时空尺度下，剖析这些元拉曼组数据刻画的菌群单细胞代谢表型组之异同，并探讨其意义及应用。

（2）开发菌群单细胞拉曼流式分选耦合单细胞测序技术（Microbiome FlowRACS-Seq）。将重点发展基于 pDEP-RADS 原理、保护细胞活性和核酸完整度的液相原位流式拉曼分选技术，从而在保证拉曼信号质量和拉曼分选的效率与通量的同时，提高下游的测序序列质量与基因组覆盖度。此外，将改进我们最新发明的 pDEP-RADS 等芯片，实现“All-In-One”的一体化集成，从而实现各环节的无障碍衔接，提高通量与操作简易性，减少污染几率。



进而，开发菌群中与高通量流式拉曼分选对接的功能单细胞测序文库制备技术。首先，重点在上述 pDEP-RADS 等微液滴包裹拉曼分选策略的基础上，开发对于肠道菌群中各种类型的细胞壁均具有一定普适性的高效细胞裂解与核酸提取方法，以及对于菌群中各种 GC 含量的基因组均能高效扩增的 MDA 策略。其次，在项目组现有（针对酵母细胞）集成式单细胞核酸文库制备微流芯片的基础上，发展对菌群内细菌细胞广谱适用、与 pDEP-RADS 对接、可追溯其相对应拉曼图谱、高通量、并行化的单细胞基因组测序文库制备芯片与流程。

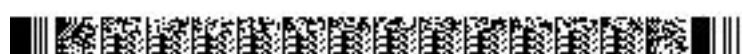
（3）开发菌群单细胞拉曼流式分选耦合单细胞培养组技术（Microbiome FlowRACS-Culture）。首先，重点在上述 pDEP-RADS 等微液滴包裹拉曼分选策略的基础上，开发对于肠道菌群中各种类型的细胞均具有一定普适性的高效细胞培养策略。其次，发展与 pDEP-RADS 对接、可追溯其相对应的拉曼图谱、对菌群内细胞广谱适用、高通量、并行化的集成式单细胞微液滴培养芯片。

（4）服务菌群药敏性测量与机制研究的单细胞拉曼技术体系。利用上述技术体系，针对人体与小鼠肠道菌群，建立在单细胞精度快速考察和定量测量药敏性的方法，开发基于特定药物暴露下的代谢抑制性，来识别、分选、测序与培养复杂菌群中耐药菌的技术手段与流程，从而建立服务菌群药敏性测量与机制研究的单细胞拉曼技术体系。

拟解决的重大科学问题或关键技术问题：

重大科学问题：“细胞个体-群体-群落三个层面在代谢表型组与基因组上的关联机制”。其中的关键问题是：针对菌群中 N 个单细胞之拉曼光谱的采集，如何挖掘和考察核心测量指标的决定与影响因素，从而基于细胞“个体”层面拉曼光谱的高通量测量、严格质控与精细解析，来重建细胞“群体”与“群落”层面的底物代谢活性特征。具体有两个重点：第一，在细胞个体、群体和群落这三个层面，分别如何评价激光强度、成像时间、细胞起始状态、底物类型等因素对于信号灵敏度、信号准确度、信号可重复性、测量速度、测量深度/饱和度等关键性能的影响。第二，基于时间序列元拉曼组，推断和比较不同细胞间代谢活性之时间动态特征的原理。

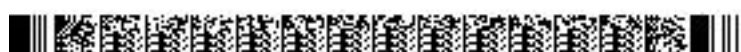
关键技术问题：“如何实现兼具高质量拉曼光谱与高基因组序列覆盖度的高通量拉曼分选耦合测序（或培养）”。第一，在静态或动态的菌群中影响细胞捕获精确度、通量、细胞活性、细胞内核酸保存完整度以及提取与扩增质量的关键实验因素是什么？如何无损、精确、快速地捕获特定拉曼的细菌细胞？第二，在静态或动态的菌群中，如何借助



软件和数据库进展，实现智能化的在线拉曼解读，从而完成在高度异质性的菌群中的自动化、高通量的单细胞拉曼分选？第三，如何提高拉曼分选后单个细菌细胞基因组分析的灵敏度、准确率、覆盖度？如何建立与验证菌群状态下、与拉曼分选耦合的痕量/单个细胞基因组分析方法？第四，如何针对菌群中多样的细胞种质类型，实现具有一定物种普适性，高灵敏、高可靠性、高覆盖度、高通量的单个细菌细胞基因组测序技术？

考核指标及评测手段/方法：

| | 研究内容 | 考核指标 | 测评手段 |
|---|---------------------|---|---|
| 1 | 菌群 RFC | <ul style="list-style-type: none"> - 单细胞精度测定菌群代谢表型组，涵盖至少 7 种核心代谢表型，测量的取样深度不低于 1000 个细胞每样品 - 完整流程的展示，并完成应用示范 - 发表论文 2 篇、申请专利 2 项 | 以研究论文、专利、技术报告、用户报告等形式，并通过专家组进行现场仪器测试等方式，进行验收测评。部分难以现场完成验证的考核指标，可通过第三方机构出具的检测报告进行测评。 |
| 2 | 菌群 FlowRACS-Seq | <ul style="list-style-type: none"> - 拉曼光谱（自发/受激）流式分析/分选通量大于 500 个/min，光谱分辨率优于 5 cm^{-1}，光谱范围优于 $500\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$，系统稳定性优于 24 h - 菌群中拉曼分选后单个细菌细胞的全基因组覆盖度平均不小于 50%，最高不小于 99% - 完整流程的展示，并完成应用示范 - 发表论文 2 篇、申请专利 2 项 | |
| 3 | 菌群 FlowRACS-Culture | <ul style="list-style-type: none"> - 涵盖好氧菌和厌氧菌，并行单细胞培养通量不低于 10^4 - 原理与工程两台样机的展示，并完成应用示范 - 发表论文 1 篇、申请专利 1 项 | |



| | | | |
|---|--------------------------|--|-----------------------------|
| 4 | 服务菌群药敏性测量与机制研究的单细胞拉曼技术体系 | <ul style="list-style-type: none"> - 覆盖至少 20 种临床常用抗生素 - 从临床样品出发的全流程展示，并在临床机构完成应用示范 | 以临床示范应用报告等，经临床和基础医学专家组进行评估。 |
|---|--------------------------|--|-----------------------------|

参加单位任务分工

课题一由 3 个任务组成，具体分工如下：

| | 子课题名称 | 承担单位 | 负责人 |
|---|-----------------------------|-------------------|-----|
| 1 | 基于单细胞拉曼光谱的菌群代谢表型组成像技术 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | 徐健 |
| 2 | 菌群高通量流式拉曼分析与分选耦合测序/培养技术 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | 王喜先 |
| 3 | 肠道菌群药敏快检与机制研究服务抗生素精准使用的临床验证 | 上海市第十人民医院 | 陈启仪 |

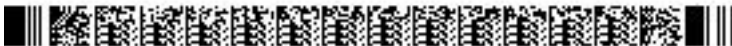
2、课题二：菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术

研究目标：

（1）开发基于元拉曼组的菌群单细胞代谢表型组分析和可视化技术，实现单细胞水平的基因组数据融合和功能注释；

（2）开发菌株乃至单细胞水平的遗传变异信息及生态互作信息挖掘的计算方法，并识别不同菌种间的互作模式以及菌群-宿主互作状态；

（3）开发基于元基因组的耐药基因挖掘人工智能算法，并对新型抑菌活性物质进行预测、筛选和功能注释。



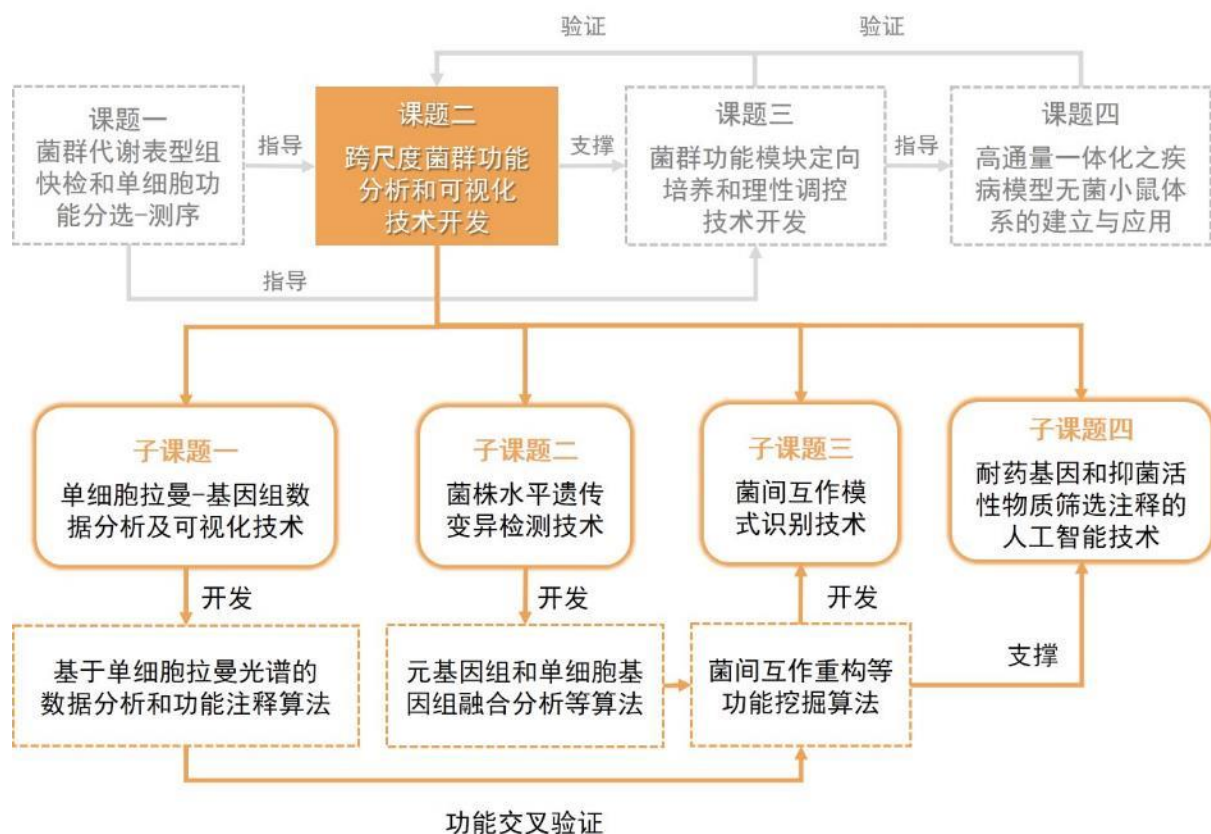


图 6、课题二的主要研究内容

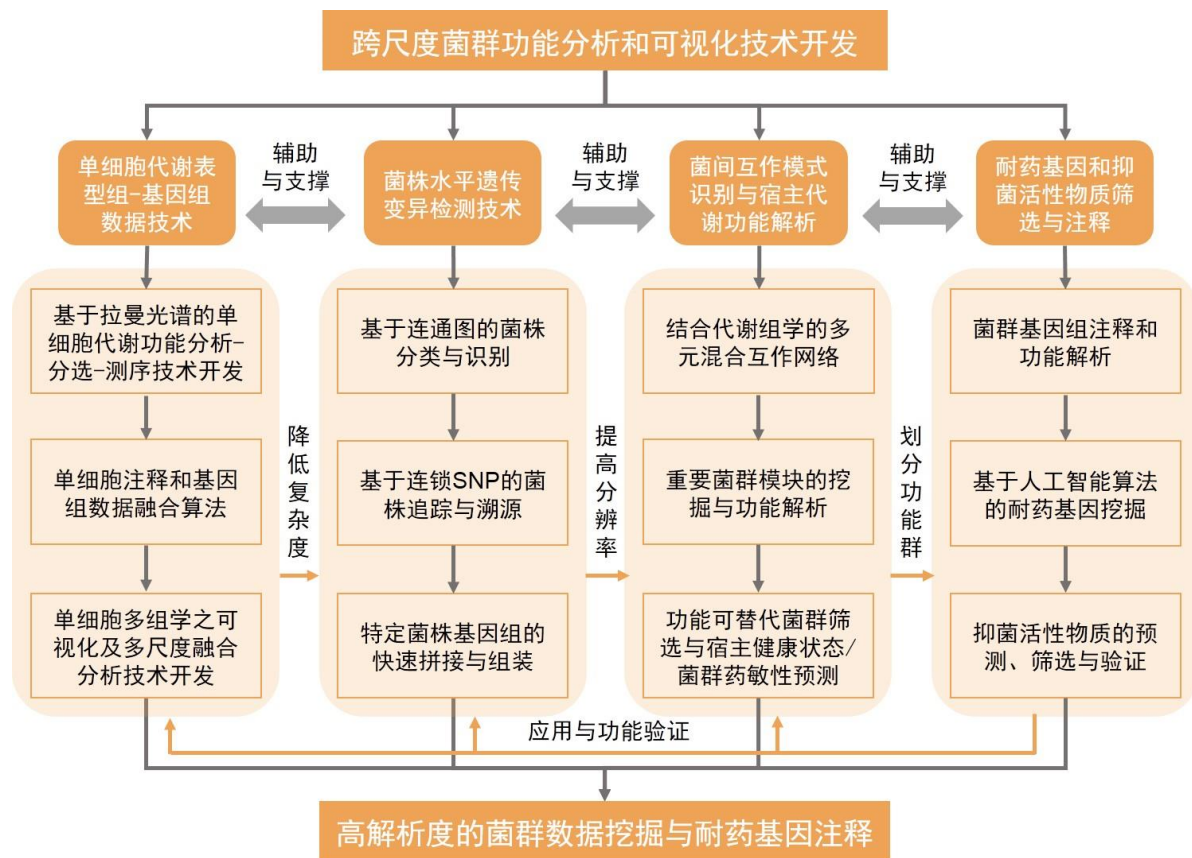
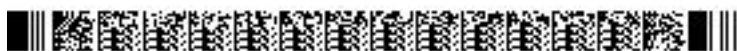


图 7、课题二的总体技术方案



主要内容（图 6）及其方案（图 7）：

（1）基于拉曼光谱的单细胞代谢表型-基因型数据技术。基于拉曼光谱开发可应用于快速单细胞成像、分选和测序的综合分析和可视化技术。通过信息挖掘和大数据整合，开发无偏的菌群单细胞注释和基因组数据融合算法。基于多组学数据，开发跨单细胞、群体到群落等多尺度的代谢表型组（如药敏性等）可视化引擎，构建单细胞精度菌群代谢表型组-基因组分析的标准流程。

（2）跨尺度、高分辨的遗传变异检测算法。基于单细胞功能识别、分选和测序技术，结合元基因组测序，使用有监督的微生物基因组序列快速归类算法和基于连通图的匹配算法对不同菌株进行分类，基于序列比对信息对遗传变异信息进行深度挖掘和定量检测。结合连锁 SNP 等遗传变异信息对耐药菌株及基因进行追踪与溯源，并结合基因组功能注释信息对目标菌株进行从头拼接和组装。

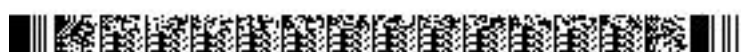
（3）菌间互作模式识别与宿主代谢功能解析算法。基于菌群遗传变异信息构建共性序列数据库，靶向挖掘微生物群落中的关键菌株。同时，结合代谢物组学信息，重构基于代谢物的菌群互作网络，筛选在生态互作中具有功能可替代属性的关键菌株。挖掘与疾病或药物敏感性显著相关的菌群网络模块，并结合菌株基因组注释信息进行功能解析，实现对宿主状态的判别和药敏性的预测。

（4）基于人工智能的耐药基因挖掘与抑菌活性物质识别软件。通过多种人工智能手段和深度学习模型，开发出可用于组学大数据挖掘的耐药基因预测算法和抑菌活性物质分选挖掘工具。结合菌株乃至单细胞水平的遗传变异信息，对耐药特征菌群的基因组进行注释和功能解析，使用动物模型验证抑菌活性物质的有效性。

（5）菌群-宿主互作关系重构。通过单细胞分选和多组学信息挖掘，筛选耐药和敏感功能群，寻找具有耐药性修复功能的关键菌株和基因。识别不同特征功能菌群对宿主代谢和生理状态的影响，基于多种统计模型对不同组学数据进行整合分析，实现菌群-宿主互作模式的精准重构。进而提出以菌群功能冗余性为导向的耐药菌替代、耐药性消减和药物敏感性修复策略。

拟解决的重大科学问题或关键技术问题：

重大科学问题：目前微生物组组装方法得到的拼接结果通常无法精确到菌株水平，难以满足现今微生物组研究的精度需求（譬如益生菌和致病/耐药菌在种及种以下水平存在巨大差异）。因此，如何通过数据挖掘整合和模型构建，开发单细胞基因组功能注释

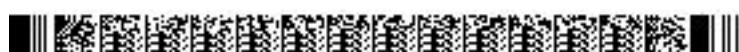


和单细胞-元基因组数据融合的全新算法，完成菌株乃至单细胞水平的菌群分类与基因组拼接算法开发，解决菌群中特定药敏表型等功能菌株的快速精准识别与分类难题，是本课题拟解决的重大科学问题。

关键技术难点：一个菌群中物种通常极为多样，制约了针对关键功能群的识别与解析。在拼接和注释中，单细胞功能分选耦合测序、靶向序列大数据搜索等技术为关键菌或类群特征的靶向抽提提供了新思路，因此基于新原理的靶向抽提算法是待开发的核心手段之一。同时，在此基础上，如何基于菌间生态互作模式，实现与药敏性、药物代谢等相关的特征菌群功能模块识别与挖掘，进而预测宿主状态，也是一个关键。最后，菌群研究的趋势是维度高、数据量大、尺度广，因此如何进行集成度高、表达力强、用户友好的展示方式，亦是本项目难点。

考核指标及评测手段/方法：

| | 研究内容 | 考核指标 | 测评手段 |
|---|------------------------|--|--------------------------------|
| 1 | 基于拉曼光谱的单细胞分选算法和可视化分析技术 | <ul style="list-style-type: none"> - 元拉曼组分析算法 3 套 - RACS-Seq 数据分析算法 1 套 - 单细胞可视化及综合分析软件/平台 1 套 - 发表论文 1 篇、申请专利 1 项 | 算法、可视化系统：以研究报告或科技论文、登记的软件 |
| 2 | 跨尺度高分辨率的基因组组装和遗传变异检测工具 | <ul style="list-style-type: none"> - 基因组拼接与组装工具 1 套，拼接完整度不低于 50% - 发表论文 4 篇、申请专利 1 项 | 著作权等形式进行评估。 |
| 3 | 菌间互作模式重构工具 | <ul style="list-style-type: none"> - 菌间互作网络重构流程 1 套 - 建立疾病特异性菌群网络模块 3-5 种 - 发表论文 2 篇 | 学术论文：按标注此项目号的发表可检索或杂志录用函考核，按完成 |
| 4 | 菌群-宿主互作与状态转换预测算法 | <ul style="list-style-type: none"> - 宿主状态转换预测算法 1 套，检测灵敏度不低于 70% - 发表论文 1 篇、申请专利 1 项 | |
| 5 | 耐药基因挖掘与抑菌 | <ul style="list-style-type: none"> - 耐药基因或抑菌物质筛选软件 2 套 | |



| | | | |
|--|----------|---------------------|------|
| | 活性物质筛选工具 | - 发表论文 3 篇、申请专利 2 项 | 数评价。 |
|--|----------|---------------------|------|

参加单位任务分工

课题二由 4 个子课题组成，具体分工如下：

| | 子课题名称 | 承担单位 | 负责人 |
|---|------------------------|-----------------|-----|
| 1 | 单细胞拉曼-基因组数据分析及可视化技术 | 中科院青岛生物能源与过程研究所 | 荆功超 |
| 2 | 菌株水平的遗传变异信息检测与菌株溯源算法 | 中国农业大学 | 王金锋 |
| 3 | 基于多维组学数据的菌群间互作网络重构算法 | 中国农业大学 | 高胜涛 |
| 4 | 耐药基因和抑菌活性物质筛选注释的人工智能算法 | 中国科学院微生物研究所 | 曹佳宝 |

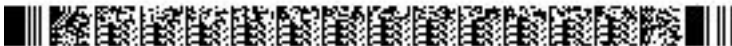
3、课题三：菌群功能模块定向培养和理性调控技术

研究目标：

（1）发展基于无菌动物模型定植的功能菌群定向抽提策略以及基于代谢特征的高通量理性培养组技术；

（2）开发基于代谢活性与功能表型、微生物-宿主应答、细菌表面多糖结构等的最小功能菌群靶向筛选与表征技术；

（3）建立包含特定功能模块的菌株资源实体库。



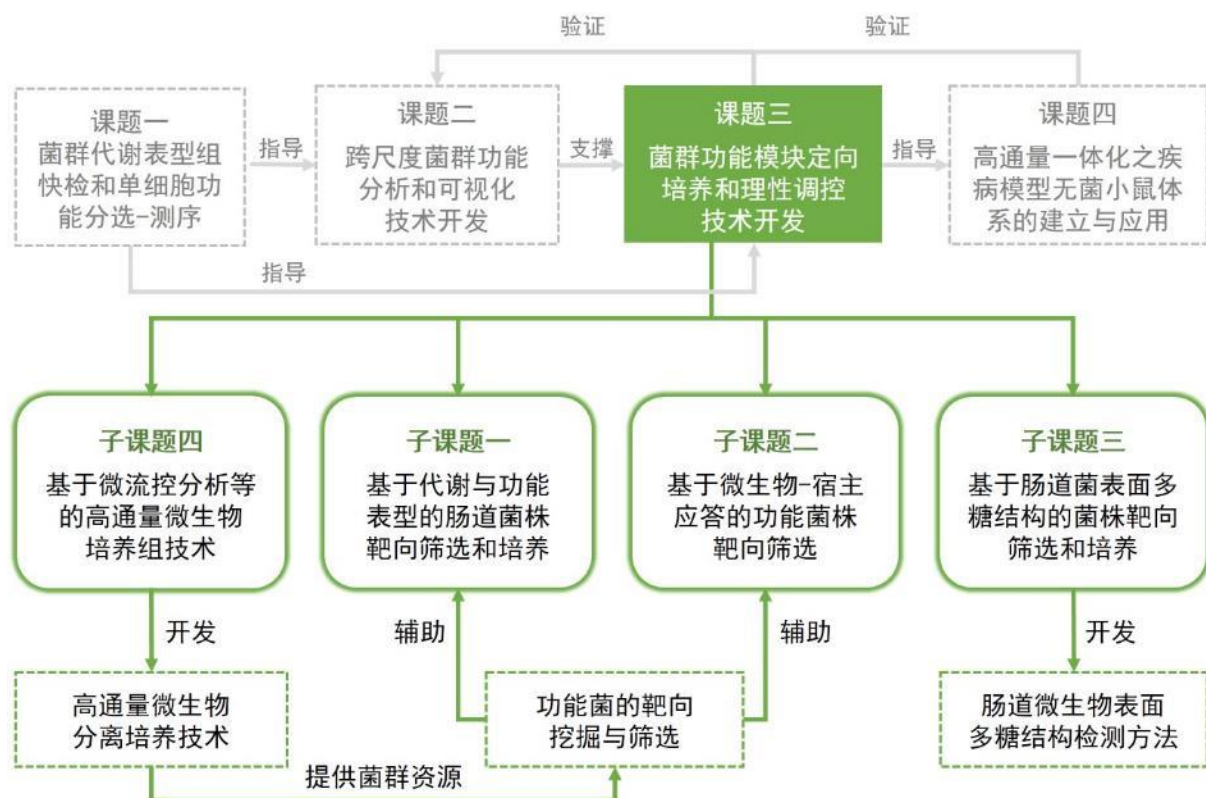


图 8、课题三的主要研究内容

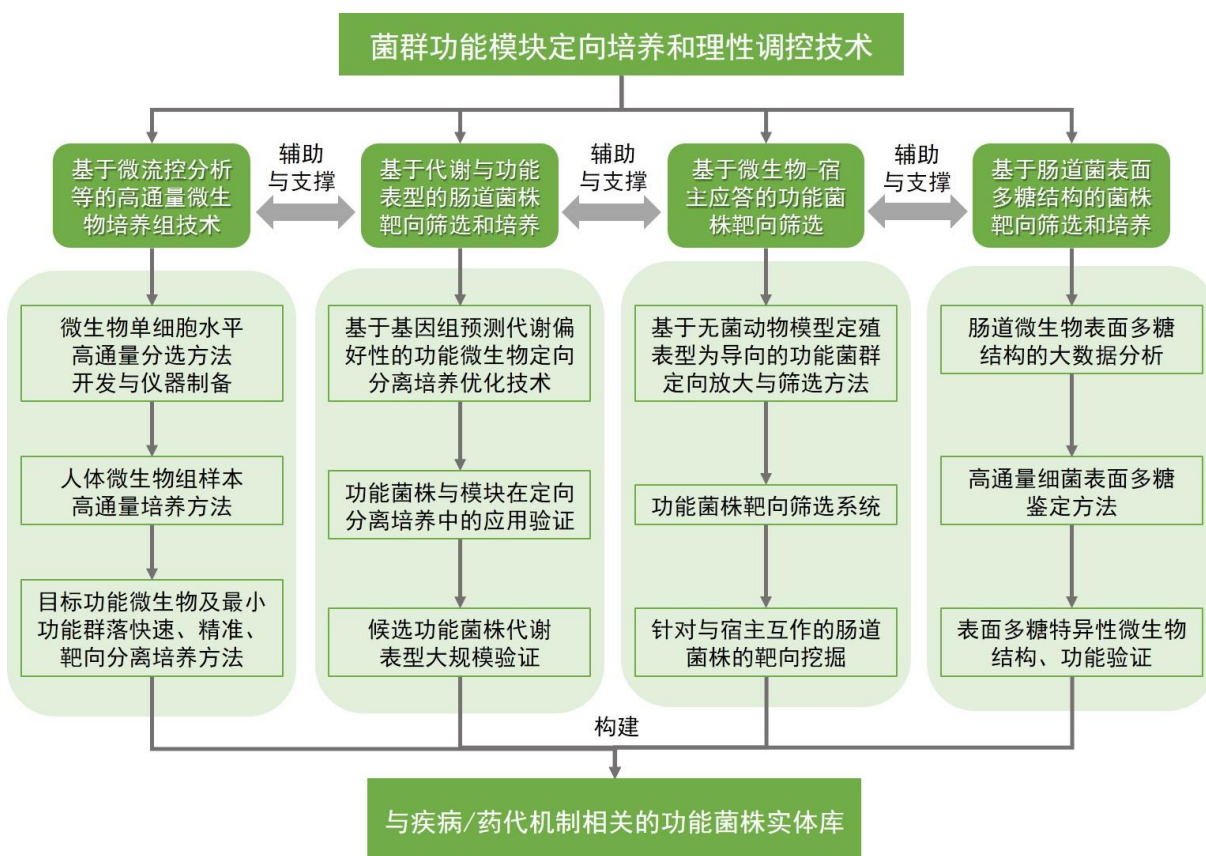
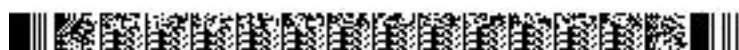


图 9、课题三的总体技术方案

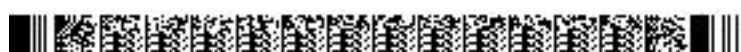


主要内容（图 8）及其方案（图 9）：

（1）高通量微生物分离培养技术。开发无需外部注射泵和控制设备的低成本微流控芯片装置，实现微生物菌悬液的移液器加载和单细胞油包水阵列液滴的制备，实现微生物单细胞水平的高通量分选；实现液滴阵列的长时间培养、动态观察和特定液滴的快速定向提取，并应用于人体微生物组样本的高通量培养。针对肠道营养代谢功能菌群的筛选，开发可检测肠道菌对淀粉、蛋白、纤维素等降解功能的荧光纳米传感材料，实现细胞代谢活性的超灵敏特异性定量检测，提高肠道菌群的代谢表型筛选效率。建立基于无菌动物模型定植表型为导向的功能菌群定向放大与筛选方法、基于基因组预测代谢偏好性的功能菌群培养条件优化技术，并实现对健康人或重大疾病队列粪便菌群中目标功能菌及最小功能群落的快速、精准、靶向分离培养。

（2）基于微生物-宿主互作应答的靶向筛选技术和互作机制探究。肠道微生物可通过各种代谢产物等向宿主细胞传递信号，从而在一定程度上调控宿主的生理功能，而转录因子信号通路恰恰是细胞应答外界刺激并做出相应调整的关键之一。因此构建基于多种宿主转录因子信号通路的高通量荧光素酶报告筛选系统，可用于靶向挖掘与宿主互作的肠道菌株，并揭示其调控宿主细胞中特定信号通路的功能和潜在生理意义。在此基础上，还将通过代谢物组学等手段，鉴定菌株来源活性产物的化学成分；并进一步利用化学生物学和生物物理学技术，探究其具体的细胞内作用靶标。对于通过靶向挖掘获得的功能菌，利用相关疾病动物模型或无菌动物，探究该菌及代谢产物调控宿主生理功能和参与疾病发生的潜在机理。然后结合一系列细胞水平和生化水平的实验手段，确定受该菌调控的宿主信号通路及具体靶标，并以基因敲除或敲降等方法对其分子作用机制进行验证。此外，还考虑用抗生素等药物处理特定功能菌株或群落，检验其产物被药物改变后对宿主信号通路的影响。

（3）基于肠道菌表面多糖结构的靶向筛选和培养体系。建立多种肠道微生物表面多糖结构检测方法，鉴定并筛选含有差异糖结构的肠道微生物，分析正常人群和疾病人群肠道微生物表面糖结构差异，研究含特定糖结构肠道微生物功能。微生物表面多糖介导许多重要的生物学行为，例如宿主-微生物相互作用和免疫逃避。首先拟利用大数据对目前数据库中收录的肠道微生物表面糖结构进行分析，试图发现肠道微生物中存在的共同子结构，以及具有相同聚糖子结构的微生物在物种、致病性等方面的密切关系，这些发现将有助于理解肠道微生物表面多糖的生物学功能。其次拟创建无需体外培养即可用于肠道菌群表面多糖检测的高通量方法，主要包括凝集素结合磁珠及 16S rRNA 基因测



序法和化学酶标记法两种。通过对肠道菌群表面糖结构进行标记，发现健康人群和疾病人群肠道菌群不同的表面多糖结构，并对相关微生物进行筛选及鉴定。

（4）功能菌株实体库的构建。利用上述多种新技术方法，实现对健康人或重大疾病队列粪便微生物组中的目标功能微生物及最小功能群落的靶向筛选，最终获得具备调控宿主生理活性或重大疾病特征性的功能菌株和群落实体资源库，从而达成在各种菌群资源中定向挖掘功能模块的目的。

拟解决的重大科学问题或关键技术问题：

重大科学问题是：首先，哪些因素决定着肠道微生物的可培养性？肠道微生物菌群具有群落结构复杂、物种丰富、功能复杂等特点，其自身的生理生化、生长代谢特点也各异，这些特性使得特定功能的肠道微生物类群的定向分离与获得变得十分困难。其次，肠道微生物如何发挥其调控宿主生理表型的功能？使用抗生素等药物将导致哪些调控层面的改变？肠道微生物与宿主健康和多种疾病的发生发展具有密切关系，而具体哪些肠道菌在宿主健康中发挥何种具体作用，其作用机制仍不清楚。本课题拟通过从复杂菌群或菌种库中定向筛选具有独特性质的目标菌株，一方面利用疾病动物模型和无菌动物等探索这些菌株或菌群的潜在益生功能和治疗效果，另一方面则深入研究这些细菌与宿主相互作用的具体调控机制，为利用微生物资源调节人体健康和治疗相关疾病打下基础。

关键技术问题是：第一，肠道功能模块和特定功能菌株的精准定向分离培养技术。本课题将开发基于无菌动物模型定殖的功能菌/群定向富集和基于代谢特征的高通量理性培养组技术，以实现对目标功能菌的定向分离培养。第二，功能菌株和最小功能菌群的高通量多维表征与筛选技术。我们将构建基于代谢活性与功能表型、微生物-宿主应答、细菌表面多糖结构等的定向筛选与批量表征技术平台，并对获得的最小功能菌群进行测试和设计改造。

考核指标及评测手段/方法：

| | 研究内容 | 考核指标 | 测评手段 |
|---|----------------|---|--------------------|
| 1 | 基于液滴微阵列技术的培养芯片 | - 实现>1000 个液滴的单细胞阵列培养，获得人体微生物菌株 500 株以上 - 发表论文 1 篇 | 以应用报告、科技论文、登记的软件著作 |

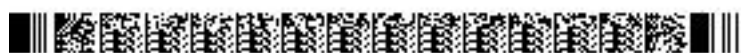


| | | | |
|---|-------------------|--|--|
| 2 | 基于微生物-宿主应答的靶向筛选系统 | <ul style="list-style-type: none"> - 覆盖≥ 4条宿主转录因子信号通路，用于靶向筛选调控这些信号通路的菌株 - 发表论文2篇、申请专利1项 | 权等形式，由专家组进行效果评估 |
| 3 | 基于细菌表面多糖结构的靶向筛选系统 | <ul style="list-style-type: none"> - 包含2种基于细菌表面多糖结构的检测方法，用于靶向筛选具有特定结构的菌株 - 发表论文2篇、申请专利1项 | |
| 4 | 用于代谢表型筛选的纳米荧光传感材料 | <ul style="list-style-type: none"> - 3种以上代谢表型筛选的纳米荧光传感材料，实现复杂菌群的单细胞代谢表型筛选和人工菌群构建的代谢性能测定 - 发表论文1篇、申请专利1项 | |
| 5 | 功能菌实体库 | <ul style="list-style-type: none"> - 建立2-3个特定功能菌的微生物资源实体库，总计包含>1万株菌，其中>100个新物种，获得≥ 10个最小特定功能菌群 - 发表论文3篇、申请专利3-4项 | 微生物资源菌种以保藏编号为评估依据，人工微生物和功能元件、质粒等以资源实体库现场查验方式进行评估 |

参加单位任务分工

课题三由4个子课题组成，具体分工如下：

| | 子课题名称 | 承担单位 | 负责人 |
|---|-----------------------|------|-----|
| 1 | 基于代谢与功能表型的肠道菌株靶向筛选和培养 | 山东大学 | 刘畅 |
| 2 | 基于微生物-宿主应答的功能菌株靶向筛选 | 山东大学 | 武大雷 |
| 3 | 基于肠道菌表面多糖结构的菌株靶向筛选和培养 | 山东大学 | 陈敏 |



| | | | |
|---|----------------------|-------------|----|
| 4 | 基于微流控分析等的高通量微生物培养组技术 | 中国科学院微生物研究所 | 兰英 |
|---|----------------------|-------------|----|

4、课题四：高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用

研究目标：

（1）创制胚胎基因编辑+无菌化一体的多品系无菌动物模型系统，开发人源化肠道微生物组模型、特定微生物定植的悉生动物模型；

（2）搭建“规模化、功能化”的无菌动物模型平台，建立标准化、集成式的无菌动物-微生物组学科科研服务体系；

（3）基于无菌动物模型和药物-宿主-微生物互作，构建药物代谢动力学和效应动力学模型，搭建药物和功能微生物的有效性和安全性评价新模式。

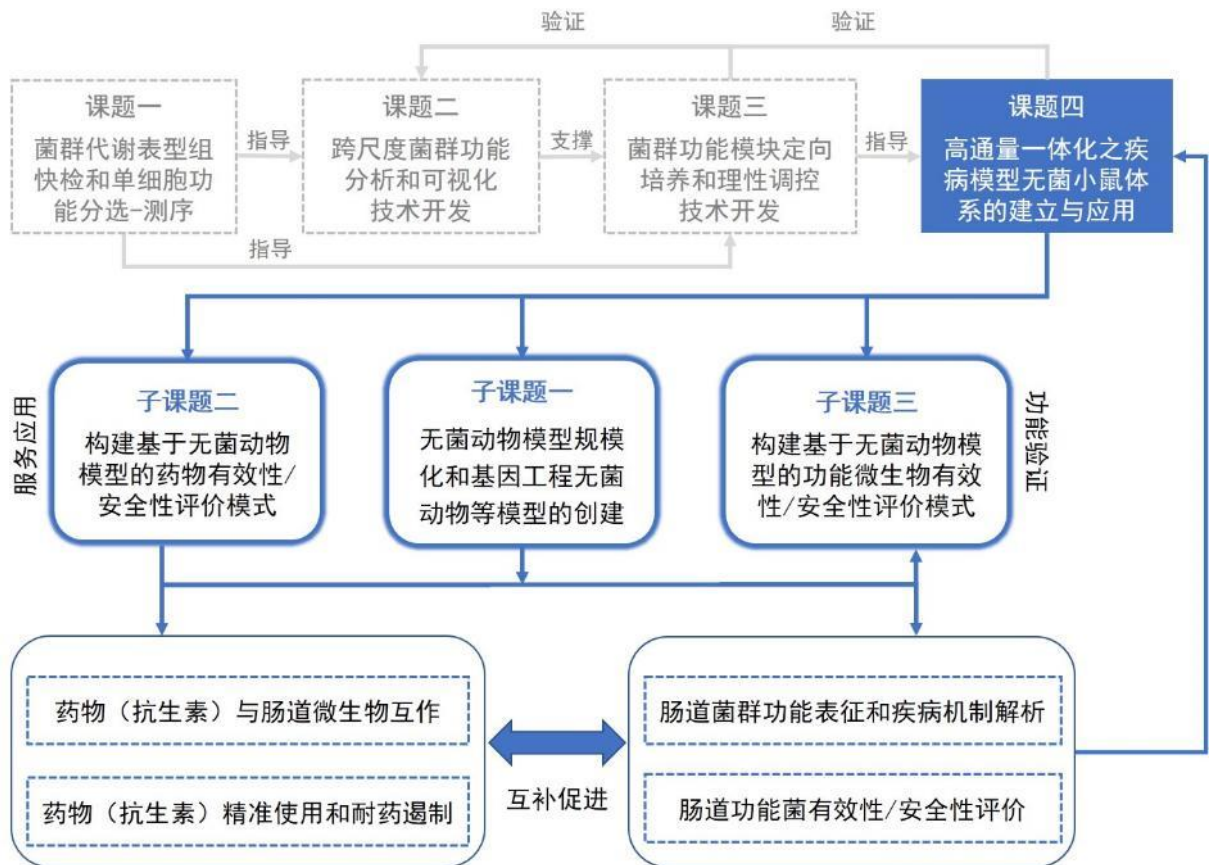


图 10、课题四的主要研究内容



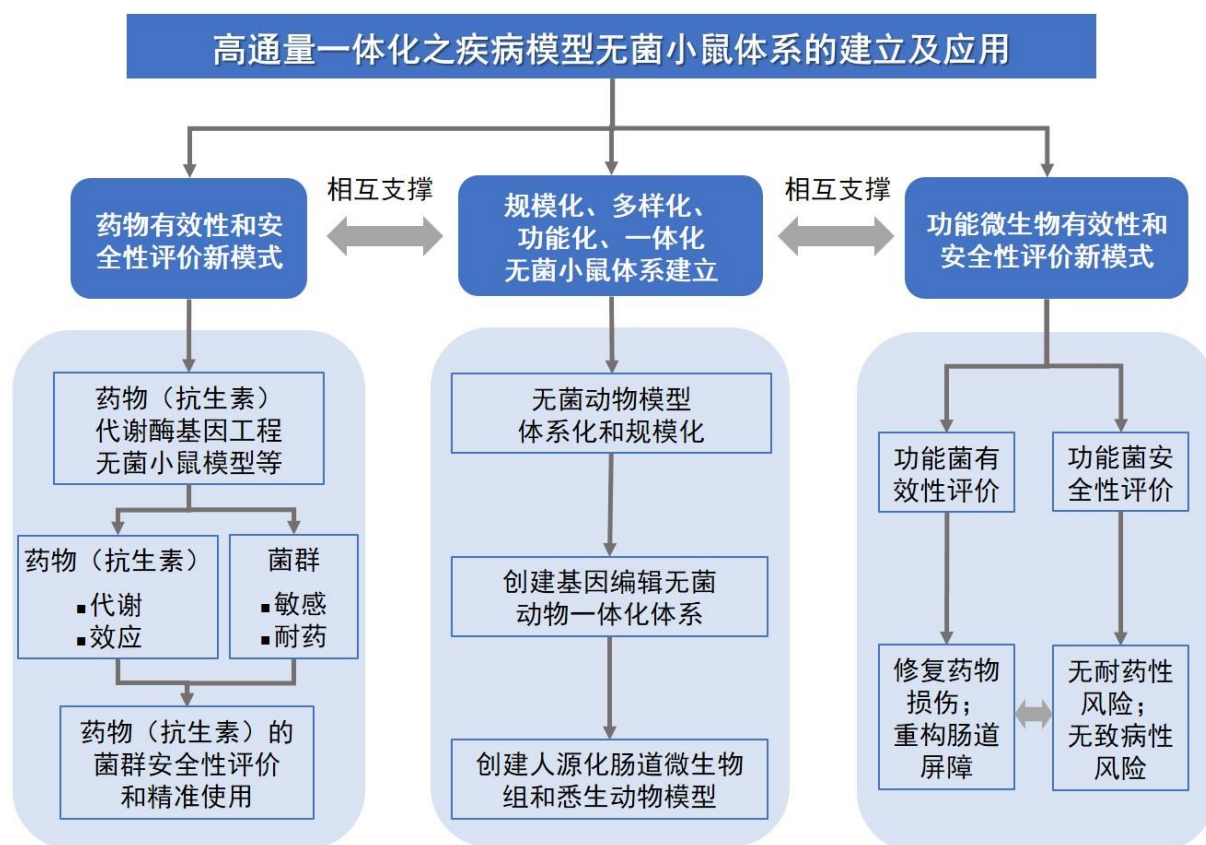


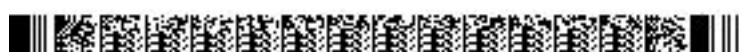
图 11、课题四的总体技术方案

主要内容（图 10）及其方案（图 11）：

（1）**无菌动物模型体系化和规模化**。分析影响无菌动物规模化生产的关键因素，从无菌控制体系、无菌隔离设备优化升级、饲料营养优化调节、繁育体系提质增效等，构建长期稳定、全环节零污染、操作简便的一体化无菌动物模型体系；进而提升无菌动物生产效率，提高规模化生产潜力，形成无菌小鼠实验技术体系，从而构建无菌小鼠规模化、标准化、体系化生产平台。

（2）**创建基因工程无菌动物一体化制备体系**。建立基因工程无菌动物一体化制备技术，整合 CRISPR-Cas 等基因工程技术和胚胎构建移植技术，将基因编辑胚胎和无菌动物进行一步融合，提升基因工程无菌小鼠的制备效率；研制高通量、一体化的基因工程与无菌化整合技术，建立基于基因工程无菌动物融合和配套无菌控制的一体化制备技术体系；形成基因工程无菌动物标准化技术规范。

（3）**创建人源化肠道微生物组和悉生动物模型**。基于无菌小鼠，精准定植特定人群肠道微生物，建立人源化肠道微生物组（HFA）模型，实现对健康和特定疾病肠道微



生物组的逼真模拟；精准定植特定功能微生物单菌或多菌，构建特定病原和功能菌的悉生动物模型，分析特定病原在无菌动物体内的发生发展规律。

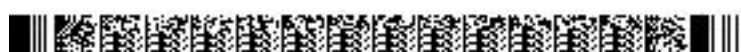
（4）构建基于无菌动物模型的药物有效性安全性评价模式。应用构建的关键药物代谢酶基因工程无菌小鼠、人源化疾病和悉生动物模型等，选择经口给药或经肠代谢或有肠道副作用的代表性药物（含抗菌药和/或非抗菌药），监测药物在肠道中的代谢动力学和效应动力学同步规律，解析宿主和肠道微生物对药物的应激、吸收、分布、代谢、排泄等作用，建立精准用药模型系统；应用单细胞和多组学技术，综合评价药物作用对肠道定植屏障和肠道耐药菌群产生发展的影响，建立针对肠道菌群的药物安全性评价系统。

（5）构建基于无菌动物模型的功能微生物有效性和安全性评价模式。应用构建的基因工程无菌小鼠、人源化菌群和靶向功能菌悉生模型等，结合单细胞和多组学技术，研究特定功能微生物恢复肠道药物损伤、重构肠道定植屏障的机制，评估功能菌对顽固病原和耐药菌的清除作用，评估功能菌携带和整合肠道耐药因子和毒力因子的风险，建立针对功能微生物的有效性和安全性评价新模式。

拟解决的重大科学问题或关键技术问题

关键科学问题为：基因工程动物无菌化模型与人体模型的相似性、科学性及其标准化。首先，针对与人体相似性这一动物模型核心目标：基因工程动物无菌化及其人源化菌群模型中，基因与微生物互作如何影响疾病发生发展及药物代谢转化？动物模型是否能够模拟或重现人体相应变化？同时，动物基因的人源化与动物菌群的人源化，是推动微生物组动物模型与人相似性与科学性的根本路径。为此，需要利用重要人类疾病发生发展的关键基因，如影响药物应激、耐受、吸收、分布、代谢、排泄等的关键基因等，制备基因工程小鼠，并将其基因工程小鼠无菌化，以构建基因工程无菌化小鼠模型；在此基础上，构建人源化菌群移植模型或悉生动物模型，研究宿主基因-微生物互作对疾病发生发展、药物代谢转化的作用，筛选评价功能或靶标菌株，从而为临床前研究提供关键动物模型技术链支撑。

关键技术瓶颈为：无菌动物模型构建及其规模化生产效率提升方法和技术。为实现无菌动物规模化、多元化和一体化生产目标，面临的瓶颈问题包括：（1）实验动物无菌化后的生理生长机能减弱和繁育能力下降；（2）基因工程无菌动物的制备周期长；（3）基因工程动物制备过程中的全环节无菌化难度增加；（4）悉生动物模型中特定病原或功



能菌的期望定植率难以控制等。因此关键在于：（1）如何通过营养调节提升无菌动物生长性能和繁育性能；（2）如何个性化设计和控制无菌环境，缩短基因工程无菌动物的制备周期；（3）如何规避基因编辑对无菌动物繁殖性能的影响；（4）如何精准调控病原或功能菌或菌群在无菌动物中的定植数量。最终，通过无菌环境控制升级、营养调节和基因编辑优化等技术方法，提升无菌动物规模化和多元化生产效率。

考核指标及评测手段/方法：

| | 研究内容 | 考核指标 | 测评手段 |
|---|-----------------------------|---|--|
| 1 | 无菌动物模型规模化和基因编辑无菌动物等模型的创制 | - 基因编辑工程动物品系≥8； - 生产 5000 只以上无菌动物； - 技术标准 2 项；论文 2-4 篇， 专利 1 项 | 动物基因型和微生物检测原始记录；生产繁育记录；技术标准草案或立项文件等； 论文专利检索报告 |
| 2 | 构建基于无菌动物模型的药物有效性/安全性评价模式 | - 无菌小鼠疾病模型≥2； - 技术标准 1 项；论文 1-2 篇， 专利 1 项 | 动物疾病表型原始记录；生产繁育记录；技术标准草案或立项文件等；论文专利检索报告 |
| 3 | 构建基于无菌动物模型的功能微生物有效性/安全性评价模式 | - 建立悉生动物模型≥2； - 发表论文 1-2 篇，专利 1 项 | 微生物检测原始记录；论文专利检索报告 |

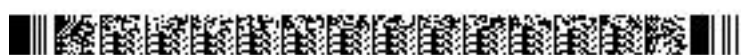
参加单位任务分工

课题四由 3 个子课题组成（华中农业大学无菌动物实验平台、药物创制平台和微生物组营养学研究平台共同承担）。具体分工如下：

| | 子课题名称 | 承担单位 | 负责人 |
|---|--------------------------|--------|---------|
| 1 | 无菌动物模型规模化和基因编辑无菌动物等模型的创制 | 华中农业大学 | 郝海红、陶诗煜 |



| | | | |
|---|-----------------------------|--------|--------|
| 2 | 构建基于无菌动物的药物有效性/安全性评价模式 | 华中农业大学 | 郝海红、全源 |
| 3 | 构建基于无菌动物模型的功能微生物有效性/安全性评价模式 | 华中农业大学 | 吴浩、王艳青 |



四、主要创新点

围绕基础前沿、共性关键技术或应用示范等层面，简述项目的主要创新点。具体内容应包括该项创新的基本形态及其前沿性、时效性等，并说明是否具备方法、理论和知识产权特征。每项创新点的描述限 500 字以内。

1、菌群代谢功能表征原理、仪器流程和数据类型的创新

需求痛点：菌群单细胞精度“原位代谢功能”的表征是菌群功能与微进化机制研究的前提。但是，元基因组/元转录组手段无法直接检测菌群代谢功能，而元蛋白组/元代谢组等通常难以在细胞个体精度探究代谢功能。此外，菌群中细胞种类繁多、功能多样、功能标识物通常未知，因此依赖于荧光标记的代谢成像技术应用受限。

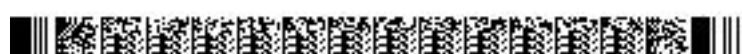
创新方案：首先，在“**表征原理**”方面，基于单细胞拉曼光谱之非标记式、代谢表型组信息丰富、各种细胞广谱适用等特色，我们提出元拉曼组的概念与数据类型，并开发菌群拉曼分选耦合测序等仪器流程，在单细胞精度上建立代谢功能和全基因组的直接关联。元拉曼组表征的是一种“单元”精度的菌群代谢表型组，可快速刻画菌群代谢功能；而拉曼分选耦合测序可从基因组延伸到转录组等，表征了“功能单元”精度的“谁正在干什么以及如何发生的”这一菌群机制，也是一种通用的、新颖的数据类型。这些思路、手段与概念，均具显著创新。

同时，在“**计算手段**”方面，本项目从群落到单细胞，通过跨尺度的数据融合，检测菌群遗传变异信息，实现单细胞水平的功能注释与原位耐药菌等特殊功能群体的溯源，并基于全新的可视化策略展示。这些工作将推出新一代的菌群单细胞多组学数据引擎，代表着菌群计算生物学的发展趋势。

2、菌群功能挖掘思路创新：“功能模块的定向培养和表征”

需求痛点：菌群资源挖掘的热点和难点之一是特定原位功能菌株或群落的精准与高效获取。当前手段存在分离随机性高、获得的功能类群较单一、分离的功能类群偏离元基因组指示的核心功能类群等问题。而且，在原位具重要生理功能的类群往往难以分离培养，故无法进行后续功能评估和应用研究。这些瓶颈极大阻碍了微生物组资源化的基础研究与产品开发。

创新方案：本项目采用菌群原位功能“先筛后养”的思路，针对性设计了基于无菌动物模型定殖的功能菌定向富集、基于代谢功能（拉曼、荧光）的高通量理性培养组等技



术，以实现对目标功能菌的高效定向获取与扩大培养。同时，为了进一步提高原位功能识别的范围、效率和通量，实现培养组的精准化和目标化，本研究还设计了基于微生物-宿主应答、细菌表面多糖结构等精细或复杂功能的多维度定向筛选与批量表征技术。进而，结合获得的最小功能菌群之测试和设计改造，将大幅提高功能菌开发的精准度和效率。因此，这些菌群功能挖掘思路与手段具显著创新。

3、菌群功能验证关键技术创新：“功能导向的动物模型体系”

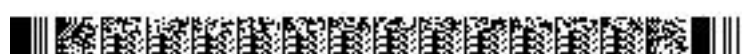
需求痛点：在微生物组研究范式从“因果确立”到“功能导向”迈进的过程中，无菌动物模型作为菌群研究与活菌药物研发的基础载体，需求正与日俱增，但其生产与服务却面临着“质量”、“通量”与“成本”的三重限制。

创新方案：本项目将从无菌环境控制、营养饲料调控、繁育效率提升等方面，全面建立规模化、多元化、一体化无菌鼠体系（包括基因工程无菌鼠和悉生动物模型等），构建可以真实模拟人体感染性疾病、药物应激/转化和肠道微生态环境的动物模型。这些努力将有望突破无菌动物生产繁育周期长、性状不稳定和操作难度大等技术难题，建立我国在无菌动物模型的新标准，从而打破欧美国家在无菌动物模型的主导地位。进而，将在无菌动物模型基础上，搭建无菌动物模型-菌群表征-功能菌挖掘的一体化融合新策略，“一站式”地服务于抗生素-肠道微生物-宿主互作研究，从而探索活菌药物研发的新途径，并开辟抗生素精准使用的新思路。

4、菌群临床应用创新：“肠道菌群指导下的抗生素个性化用药”

需求痛点：菌群指导下的精准用药，其前提与基础是菌群的药敏性测量。与纯培养菌药敏测试不同，菌群的药敏性表征和研究，因其组分大多不易培养，通常只能依赖于元基因组测序检测耐药基因，但是，这些基因型通常难以准确全面地推测菌群中诸多微生物针对各种药物的药敏表型。因此，临床上迫切需要快速表征和深刻理解菌群（包括共生菌、机会致病菌、病菌等）与抗生素间互作的表型组手段。

创新方案：本项目首先通过元拉曼组，建立在单个细菌细胞精度快速测量菌群抗生素药敏性的定量方法，然后结合药敏靶向性的单细胞基因组和元基因组，通过基于宿主-微生物细胞免疫对话的功能筛选，并基于模式动物给药实验验证与临床应用示范，来评价和理解上述机制，从而实现抗生素（乃至其它药物）使用之微生态效应的快速评估与预测。这些努力将把目前学界菌群耐药表型组的研究手段与机制模型，从纯培养“细胞



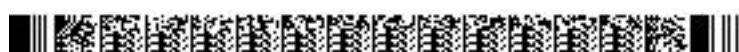
群体平均值”层面，拓展到“单细胞精度的群落”层面，有望推动肠道菌群应激反应成为临床精准用药的新指标，解决目前临床上抗生素使用“明知有损微生态健康，但无法客观评估并最小化其风险”这一难题。因此，在基础研究与临床应用上均深具创新。

5、菌群研究技术服务体系创新：“微生物组创新与服务示范网络”

一个系统性的微生物组技术服务项目，包括菌群表征、功能菌群挖掘、数据分析、实验动物模型验证、临床效能评估等环节，要求全方位、一站式、规模化、低成本。但是，目前方法学团队基于各自的科学问题、实验体系、研究链条上不同环节、产业生态系统中的不同生态位，难以形成技术服务的合力。

针对这一产业瓶颈，本项目在项目组织上遵循“开放式创新”的原则，以“肠道菌群指导下的抗生素精准使用与替代”为共同应用目标，以“全链条部署、集成化示范”原则，基于科学仪器、试剂盒、算法、数据库、模式动物、科研服务、临床治疗的全链条创新，通过各团队特色模块的深度融合，建立系统性、分布式、开放式的“微生物组创新与服务示范网络”，从而最大化本项目对微生物组整个领域的共性支撑作用，并加速项目成果的产业化。

该网络基于项目组核心团队十年的合作关系，而且前期有“中科院微生物组计划”的预研，并且有产业界战略合作的支持（如 iMicroCare 计划⁸²等），历经多年磨合，“医产学研”各个战壕间已建立了互补、互信、互助关系，将真正形成合力。因此，这一微生物共性技术服务体系，从专业水平和组织方式上，均具创新性。



五、预期经济社会效益

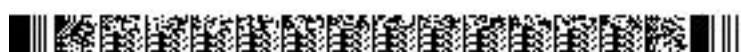
项目的科学、技术、产业预期指标及科学价值、社会、经济、生态效益。限 1500 字以内。

本项目的预期成果是原理、技术、仪器流程、菌株资源、实验动物模型和技术服务体系（相应指标见前文），其核心意义在于，通过突破微生物组共性方法学及技术服务产业的发展瓶颈，加速构建我国在微生物组领域的核心竞争力与完整产业链。

第一，突破“**菌群表征手段单一**”瓶颈。目前市场上提供的菌群表征分析服务主要集中于元基因组/元转录组/元代谢组等，而菌群单细胞多组学因技术挑战等原因尚处于萌芽阶段。本项目基于元拉曼组、单细胞拉曼流式分选耦合测序/培养、单细胞代谢表型组-基因组等，从原创的原理、关键技术、器件、试剂盒、数据等角度，为菌群单细胞多组学提供一条原创的技术路线与服务体系。同时，这种以代谢表型组分选为前提、“功能靶向性”的单细胞多组学数据，相对于目前“盲目”地针对“所有”细胞个体测量其基因或转录本的丰度分布，具有更高的科学价值。因此，本项目贡献的仪器方法学和数据类型等，将以仪器产品等形式，为菌群表征这一环节创造新价值、打开新市场，科学创新性和经济效益兼具。

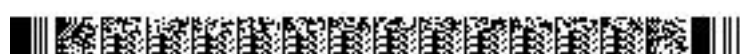
第二，突破“**机制明晰之功能菌株少**”瓶颈。目前市场上仍以传统益生菌为主，功能新颖且具药用价值的菌株或组合还较少；用于替代抗生素和传统治疗手段的微生态制剂以及靶向调控肠道菌群手段等深受业界期待，但机制不清、可培养功能菌株匮乏等原因，导致市场需求与供给之间存在鸿沟。本项目通过肠道菌群功能模块的高效靶向挖掘，建立功能导向特别是可潜在调控宿主生理功能的活菌资源发现方法学体系，有望更高效地获取与评价新功能菌株及组合，实现肠菌产品的理性和标准化设计。这将促进微生物组相关医疗与保健产业的健康发展，具有重要的科学意义、经济贡献与社会价值。

第三，突破“**实验模型动物规模小**”瓶颈，目前微生物组研究模式动物技术服务主要基于常规实验动物（约 70%的小鼠，10%大鼠等），无菌动物一直都是稀缺资源。截止 2022 年 7 月，NCBI 数据库检索到全球无菌鼠文献仅 3200 多项，约占小鼠模型文献总量（1,957,438 项）的千分之一。近年来尽管无菌动物需求正直线增长，但是无菌动物的规模化生产难题，造成目前价格高昂、一鼠难求的局面。本项目通过无菌环境控制技术优化、无菌鼠营养调节体系完善、无菌鼠繁育体系研究、基因工程无菌鼠制备技术研发等，建立无菌鼠规模化生产体系及其配套营养繁育标准化规程，从而为基于菌群的疾病



研究、药物研发等提供高质量、标准化、多样性的实验载体，科学意义重大。无菌鼠规模化生产标准和平台的建立，还将大幅降低全球无菌鼠服务成本，从而显著拓展技术服务的市场，并塑造我国自主品牌无菌动物的国际市场竞争力。这些努力具有重要的经济效益、社会价值与战略意义。

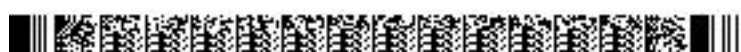
第四，突破“**菌群临床实际应用难**”瓶颈。世界卫生组织数据显示，全球每年约 127 万人直接死于抗生素耐药性，而中国是最大的抗生素生产者和消费者，抗生素在医院乃至日常生活中应用面极其广泛。抗生素使用可导致肠道菌群功能的损伤，进而产生抗感染能力下降、过敏、肥胖等负面影响²³，也增大了耐药基因在正常菌群中传播的风。然而，由于缺乏对肠道菌群药敏性进行个性化快检的手段，这些重大风险目前在临床用药时仍然难以评议或考虑。本项目结合单细胞拉曼药敏快检技术和动物模型验证，建立肠道菌群药敏快检的原理和手段，开发肠道菌群指导下的抗生素精准使用方法学，不仅对于人体微生态健康的保护意义重大，而且将为菌群分析与护理开辟一个全新的应用。这些努力显然具有重要的科学意义、临床价值和社会效益。



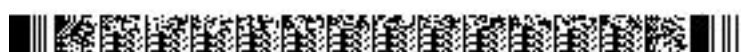
六、项目年度计划

按每 6 个月制定形成项目的计划进度，应将项目的考核指标分解落实到年度计划中。

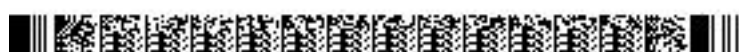
| 年度 | 任务 | 考核指标 | 成果形式 |
|----------------------------|---|--|--|
| 2022 年 12 月 -2023 年 5 月 | <p>(1) 高通量肠道菌群单细胞流式拉曼分析和分选技术开发</p> <p>(2) 单细胞成像、快速分选、测序的综合分析技术开发及菌群遗传变异信息采集</p> <p>(3) 液滴阵列培养芯片设计及加工；建立和优化基于无菌动物模型定植和代谢功能预测的定向培养方法；功能菌株靶向筛选系统搭建、特定功能菌株分离培养；对目前数据库中收录的肠道微生物表面糖结构进行收集整理分析</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育和微生物控制体系构建；肠道免疫缺陷基因工程无菌动物模型构建。</p> | <p>(1) 拉曼光谱（自发/受激）流式分析/分选通量大于 500 个/min, 光谱分辨率优于 5 cm^{-1}, 光谱范围优于 $500\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$, 系统稳定性优于 24 h; 专利 1-2 项</p> <p>(2) 获得用于遗传变异分析的元基因组数据不少于 10000 例</p> <p>(3) 得到 1-2 种可实现液滴阵列化芯片设计；建立 1 套基于宿主转录因子信号通路的菌株靶向筛选系统；获得特定功能菌株 >100 株，物种 >10 种；申请专利 1-2 项</p> <p>(4) 生产 ≥ 500 只无菌动物；基因工程无菌动物模型 ≥ 1。</p> | 研究/技术报告、科技论文、专利、PDMS 芯片实物、菌种保藏号、无菌动物微生物检测原始记录、无菌动物基因型检测记录。 |
| 2023 年 6 月 -2023 年 11 月 | <p>(1) 全自动的肠道菌群元拉曼组成像技术开发</p> <p>(2) 单细胞成像、快速分选、测序的可视化技术开发及菌群遗传变异特征解析</p> <p>(3) 微生物单细胞分选平台搭建；利用靶向筛选系统挖掘特定功能菌株，实现菌株资源库构建；通过数据分析发现肠道微生物中表面糖之间存在的共同子结构</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育和微生物控制体系构建；肠道免疫缺陷基因工程无菌动物模型构建；肠道感染疾病无菌</p> | <p>(1) 单细胞精度测定菌群代谢表型组，涵盖至少 7 种核心代谢表型，测量的取样深度不低于 1000 个细胞每样品；专利 1-2 项</p> <p>(2) 单细胞分析算法 1 套，发表论文 1 篇</p> <p>(3) FADS 单细胞分选平台结构图及设计图纸；获得特定功能菌株 >1000 株，物种 >50 种，新物种 >10 个</p> <p>(4) 生产 ≥ 500 只无菌动物；基因工程无菌动物新模型 ≥ 1；疾病无菌动物模型 ≥ 1；开发合作应用单位或合作研究项目 1-2 个</p> | 研究/技术报告、专利、科技论文、登记的软件著作权、装置实物、菌种保藏号、无菌动物微生物检测原始记录、无菌动物基因型检测记录、疾病指征检测记录 |



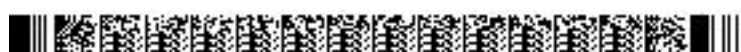
| | | | |
|----------------------------|---|--|--|
| | 动物模型构建。 | | |
| 2023 年 12 月 -2024 年 5 月 | <p>(1) 高通量的肠道菌群流式拉曼分选耦合单细胞测序技术开发</p> <p>(2) 单细胞功能注释和基因组数据融合算法开发</p> <p>(3) FADS 分选芯片设计和性能测试；特定功能菌株资源库构建；最小功能菌群的分离培养；初步建立肠道菌群表面多糖检测方法</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育和营养改良；肠道免疫缺陷基因工程无菌动物模型构建；肠道感染人源化模型构建。</p> | <p>(1) 菌群中拉曼分选后单个细菌细胞的全基因组覆盖度平均不小于 50%，最高不小于 99%；论文 1-2 篇、专利 1-2 项</p> <p>(2) 细菌基因组拼接完整度不低于 50%，发表论文 1 篇</p> <p>(3) FADS 分选能力及通量测试；建立 2 套基于宿主转录因子信号通路的菌株靶向筛选系统；2 个特定功能菌株资源库，供包含菌株>2000 株，物种>100 种，新物种>30 个</p> <p>(4) 生产≥500 只无菌动物； 基因工程无菌动物新模型≥1；开发人源化菌群与悉生动物模型≥1</p> | 研究/技术/测试报告、科技论文、专利、菌种保藏号、无菌动物微生物检测原始记录、无菌动物基因型检测记录、人源菌群检测报告 |
| 2024 年 6 月 -2024 年 11 月 | <p>(1) 高通量的肠道菌群流式拉曼分选耦合单细胞培养技术开发</p> <p>(2) 耐药基因或抑菌活性物质筛选深度学习模型构建</p> <p>(3) 液滴阵列培养芯片参数调整及性能改进；特定功能菌株资源库构建；最小功能菌群的分离培养；菌群表面多糖检测方法验证</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育和营养改良；肠道感染相关基因工程无菌小鼠模型；特定肠道菌悉生动物模型</p> | <p>(1) 涵盖好氧菌和厌氧菌，并行单细胞培养通量不低于 10^4；专利 1-2 项</p> <p>(2) 耐药基因抑菌活性物质筛选工具 1 套，发表论文 1 篇，申请发明专利 1 项</p> <p>(3) 芯片培养通量达到>1000 液滴；2 个特定功能菌株资源库，包含菌株>4000 株，物种>200 种，新物种>50 个；至少获得一个最小功能菌群；建立 1 种基于细菌表面-多糖结构的鉴定和靶向筛选系统</p> <p>(4) 生产≥500 只无菌动物； 基因工程无菌动物新模型≥2；开发人源化菌群与悉生动物模型≥1；开发合作应用单位或合作研究项目 1-2 个</p> | 研究/技术报告、科技论文、专利、登记的软件著作权、PDMS 芯片实物、菌种保藏号、无菌动物微生物检测原始记录、无菌动物基因型检测记录、特定感染菌检测报告 |
| 2024 年 12 月 -2025 年 5 月 | <p>(1) 元拉曼组技术体系的应用开发</p> <p>(2) 多尺度的代谢表型组可视化技术开发</p> <p>(3) 模式菌株的单细胞培养、观察及定向提取；</p> | <p>(1) 元拉曼组采集仪器及其流程 1 套，实现上机后全自动实验操作与数据处理；仪器控制软件 1 套；专利 1-2 项</p> <p>(2) 可视化技术 1 套，发表论文 1 篇，申请发明专利 1 项</p> | 研究/技术/测试报告、科技论文、专利、登记的软件著作权、菌种保 |



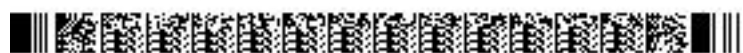
| | | | |
|------------------|---|---|---|
| | <p>特定功能菌株资源库构建；最小功能菌群的分离培养；建立化学酶标记法结合的表面糖结构高通量鉴定方法</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育和繁育体系优化；基于无菌动物的宿主免疫相关安全性评价模式；基于无菌动物的药物对肠菌敏感性机制评价</p> | <p>(3)能够实现液滴培养、观察及定向提取；建立3套基于宿主转录因子信号通路的菌株靶向筛选系统；2个特定功能菌株资源库，供包含菌株>6000株，物种>300种，新物种>60个；至少获得3个最小功能菌群；论文2-3篇</p> <p>(4)生产≥500只无菌动物；</p> <p>基因工程无菌动物新模型≥1；发表论文1-2篇；申请专利1-2项</p> | <p>藏号、无菌动物微生物检测原始记录、无菌动物基因型检测记录</p> |
| 2025年6月-2025年11月 | <p>(1) 基于元拉曼组的肠道菌群药敏快检技术的建立</p> <p>(2) 菌株基因组组装、追踪与溯源算法开发及菌群-代谢物互作网络构建</p> <p>(3) 开发具有特定降解功能的荧光纳米材料；特定功能菌株资源库构建；最小功能菌群的分离培养；化学酶标记法验证</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育和繁育体系优化；药物代谢酶相关基因工程无菌动物模型构建；基于无菌动物的新型抗菌药-肠菌互作和药物代谢研究</p> | <p>(1) 菌群单细胞拉曼流式分析的肠道菌群样品预处理芯片1套；专利1-2项</p> <p>(2) 基于遗传变异的溯源和分析工具1款，发表论文2篇，申请发明专利1项</p> <p>(3) 2种荧光纳米材料的功能测试；2-3个特定功能菌株资源库，供包含菌株>7000株，物种>350种，新物种>70个；至少获得5个最小功能菌群；建立2种基于细菌表面-多糖结构的鉴定和靶向筛选系统；论文4-5篇；申请专利3-4项</p> <p>(4) 生产≥500只无菌动物；</p> <p>基因工程无菌动物新模型≥2；药代无菌动物模型≥1；发表论文1-2篇；标准草案≥1项；开发合作应用单位或合作研究项目1-2个</p> | <p>研究/技术/测试报告、科技论文、专利、登记的软件著作权、菌种保藏号、无菌动物微生物检测原始记录、无菌动物基因型检测记录、标准草案文本</p> |
| 2025年12月-2026年5月 | <p>(1) 初步示范单细胞代谢表型组-基因组数据分析体系在人体/动物肠道菌群功能快检的应用</p> <p>(2) 单细胞代谢表型组-基因组数据分析体系建立</p> <p>(3) 基于荧光纳米材料的FADS分选参数优化；特定功能菌株资源库构建</p> | <p>(1) 菌群流式拉曼分选耦合测序/培养样机及其流程各1套；仪器控制软件1套；专利1-2项</p> <p>(2) 基于新原理的宏基因组组装相关方法1套，发表论文1篇，申请发明专利1项</p> <p>(3) 3种荧光纳米传感FADS分选通量、分选能力的测试；建立4套基于宿主转录因子</p> | <p>研究/技术/测试报告、科技论文、专利、登记的软件著作权、菌种保藏号、专家组现场验收、无菌动物微生物和</p> |



| | | | |
|------------------------------------|---|---|---|
| | <p>建；最小功能菌群的分离培养；对健康和疾病人群相关微生物进行筛选</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育体系和技术一体化；基于无菌动物模型的药物-菌-宿主互作研究</p> | <p>信号通路的菌株靶向筛选系统；2-3 个特定功能菌株资源库，供包含菌株>8000 株，物种>400 种，新物种>80 个；至少获得 7 个最小功能菌群</p> <p>(4) 生产≥500 只无菌动物；发表论文 1-2 篇</p> | <p>基因型检测记录</p> |
| <p>2026 年 6 月 -2026 年 11 月</p> | <p>(1) 完整的单细胞代谢表型组-基因组数据分析体系的建立</p> <p>(2) 互作网络模块挖掘及宿主状态预测工具开发</p> <p>(3) 人体微生物样本的筛选、培养及鉴定；特定功能菌株资源库构建；最小功能菌群的分离培养</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育体系和技术一体化；基于无菌动物模型的药物有效性/安全性评价模式</p> | <p>(1) 拉曼分选耦合测序/培养微流控芯片各 1 套；专利 1-2 项</p> <p>(2) 建立疾病特异性菌群网络模块 3-5 种，发表论文 1 篇</p> <p>(3) 培养人体来源菌株数>250 株；2-3 个特定功能菌株资源库，供包含菌株>9000 株，物种>450 种，新物种>90 个；至少获得 9 个最小功能菌群；论文 6-7 篇；申请专利 5-6 项</p> <p>(4) 生产≥500 只无菌动物；发表论文 1-2 篇；标准草案≥1 项；开发合作应用单位或合作研究项目 1-2 个</p> | <p>研究/技术报告、科技论文、专利、实物及鉴定数据、菌种保藏号、无菌动物微生物和基因型检测记录、标准草案文本</p> |
| <p>2026 年 12 月 -2027 年 5 月</p> | <p>(1) 单细胞拉曼分析/分选及耦合测序或培养技术体系应用开发</p> <p>(2) 多组学整合数据分析体系及慢病防治策略建立</p> <p>(3) 人体微生物样本的筛选、培养及鉴定；最小功能菌群的分离培养；最小功能菌群的分离培养</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育一体化技术标准；基于无菌动物模型的药物和功能微生物有效性/安全性评价模式</p> | <p>(1) “单细胞拉曼-基因组”数据分析及质控软件 1 套</p> <p>(2) 宿主状态转换预测灵敏度不低于 70%，发表论文 1 篇</p> <p>(3) 培养人体来源菌株数>500 株；2-3 个特定功能菌株资源库，供包含菌株>1 万株，物种>500 种，新物种>100 个；至少获得 10 个最小功能菌群</p> <p>(4) 生产≥500 只无菌动物；发表论文 1-2 篇</p> | <p>研究/技术报告、科技论文、专家组现场验收、实物及鉴定数据、菌种保藏号、无菌动物微生物和基因型检测记录</p> |
| <p>2027 年 6 月 -2027 年 11 月</p> | <p>(1) 完成肠道菌群指导下抗生素精准使用技术体系的临床评价</p> <p>(2) 抑菌活性物质基因</p> | <p>(1) 覆盖至少 20 种临床常用抗生素；从临床样品出发的全流程展示，并在临床机构完成应用示范</p> | <p>研究/技术报告、科技论文、登记的软件著作</p> |



| | | | |
|--|--|---|---|
| | <p>注释与功能验证</p> <p>(3) 最小功能菌群功能表型表征；菌种保藏及数据整理；准备课题结题材料</p> <p>(4) 无菌动物生产繁育一体化技术标准</p> <p>基于无菌动物模型的药物和功能微生物有效性/安全性评价模式</p> | <p>(2) 耐药基因抑菌活性物质可视化工具 1 套，发表论文 1 篇</p> <p>(3) 论文 9-10 篇；申请专利 6-7 项</p> <p>(4) 生产≥ 500 只无菌动物；发表论文 1-2 篇；标准草案≥ 1 项；获授权专利 1-2 项；开发合作应用单位或合作研究项目 1-2 个</p> | <p>权、临床示范应用报告等，经临床和基础医学专家组进行评估、无菌动物微生物和基因型检测记录、标准草案或立项书</p> |
|--|--|---|---|



七、项目组织实施机制及保障措施

1. 项目及各任务的内部组织管理方式、协调机制等，限 1000 字以内。

项目/课题内部组织管理方式：

根据国家重点研发计划的管理要求，本项目将严格遵守各项规定，采用专家咨询委员会指导下的项目主管、课题主管两级管理模式，统一领导、分层管理、协调推进、资源整合、协作沟通，确保项目任务有序推进和顺利完成。

(1) 项目主管：以项目牵头单位为依托，实行项目负责人负责制，设立项目管理组，负责顶层设计、组织协调和管理工作；对项目实施总体把握，依据项目总体目标、研究内容、参加单位研究优势等，落实各子课题任务；负责制定年度工作计划，督促各课题研究进展，评估年度报告；协调项目课题间交流和成果融合等，确保项目有序实施。

(2) 课题主管：以各承担单位为依托，明确课题负责人，负责本课题管理和研究任务的全面落实，确保项目任务的顺利完成；同时，以季度报告、年中检查、年度评估的方式，将本课题进展情况上报项目总负责人。

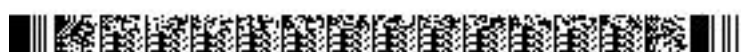
(3) 项目咨询专家委员会：邀请资深领域专家和财务专家组成咨询专家委员会，项目实施全程跟踪、监督和检查，负责项目实施过程中的质量把控，以及管理程序审查、项目实施方案和计划的调整等。

项目/课题协调机制：

(1) 建立交流机制：由项目牵头单位和项目负责人牵头组建“项目管理办公室”、“项目执行专家组”和“项目咨询专家组”，通过每季度的亮点进展采编报告、年度项目组总体进展研讨会、项目组微信交流群、重要成果新闻通报等多种形式，沟通项目进展状况，梳理各课题研究进展与阶段性成果，并协调各课题、各环节、各团队之间的研究进展。同时，基于微生物组创新技术服务网络的用户群体，及时发布新技术进展和新的用户需求，实现方法学开发人员与技术需求团队之间的密切沟通。

(2) 夯实合作体系：项目组内各团队，基于前期联合发表的十余篇论文，已经形成了多个局部的联合研发体系。本项目将梳理和整合这些自发形成的局部研发模块，形成一体化、系统性、全方位的微生物组创新技术开发链条和技术服务网络，并以此为沟通交流的脉络，来深化与夯实内部合作体系，从而促进各个课题/任务、各个团队之间的资源共享和联合研发。

(3) 执行监督制度：结合目标管理与过程管理，基于年度进展计划，探索建立项目



动态管理制度。在项目阶段性汇报、评估的基础上，对任务承担人员、团队的进展、绩效进行评价，探索通过研究经费、研究任务的有机调整来起到预警和激励的效果，推动研究任务的完成。另外，聘请财务专家经常性地检查各课题财务情况，确保项目经费合理使用。

2. 项目实施的相关政策，已有的组织、技术基础，支撑保障条件，限 1000 字以内。

政策支撑条件：

微生物组占据了地球总生物量的 60%，是地球上能量与元素循环的主要载体，与人体、动植物与环境的健康也息息相关。基于微生物组的资源性、基础性和战略性意义，《“十三五”国家科技创新规划》明确提出，“开展人体微生物组解析及调控等关键技术，研发一批创新医药生物制品，构建具有国际竞争力的医药生物技术产业体系”。《“十三五”国家基础研究专项规划》列举了十三项战略性前瞻性重大科学问题，微生物组位列第九项；该规划要求：“开展微生物组形成、遗传稳定性及与环境互作机制研究，农业微生物组与作物生长和发育的相互关系、抵抗环境压力和病虫害的机理研究，基于生态环境污染监测与预警的微生物组技术研发，我国人群体内微生物组及健康相关功能研究等，为我国健康、农业、环境可持续发展提供支撑。”

上述政策目标的实现，均依赖于微生物组分析方法学的创新，及其技术服务产业的突破。因此，本项目属于国家高度重视的研发方向，已经具备充分的政策支撑条件。

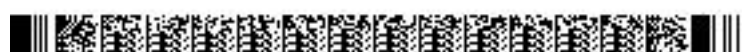
组织支撑条件：

（1）项目由六家国内优势单位联合承担，其在各自领域均具深入研究基础，而且相互之间有着多年的合作基础，联合发表了十余篇论文。同时，项目/课题负责人具有丰富的参与和管理国家项目的经验，可保证项目研究计划的全面实施和顺利完成。

（2）项目实行项目负责人领导下的目标任务分级管理，对项目的总体思路、研究方向、计划进度、关键技术等都进行统筹安排与集中考核。由各课题负责人组成的“项目执行专家组”，将协助项目负责人对各自课题内各个任务实行全程跟踪、监督、检查和管理，确保其进度。同时，将成立“项目咨询专家组”（由未参加本项目的同行专家组成），以及时评估、修正和改进项目实施过程中的问题，保障项目目标的顺利实现。

（3）项目依托单位将专门成立“项目管理办公室”，进行项目实施的日常管理，统一管理项目的档案、报表、数据资料等。

资源支撑条件：



本项目集中了微生物组领域的国内优势研究机构，包括 5 个国家重点实验室和 1 个国家工程技术中心。这些平台基于多学科交叉、前期工作基础和相互间深入合作，已经涵盖了实验与计算技术开发、高端仪器研制、动物模型构建、临床应用开发与评估等各个微生物组方法学开发的核心环节，已经系统性地构建了一个从机制研究、资源挖掘、性能验证到产品转化的菌群共性技术研发体系。因此，本项目具备出色的资源支撑条件。

3. 对实现专项总目标的支撑作用，及与专项内其他相关项目的协同机制，限 1000 字以内。

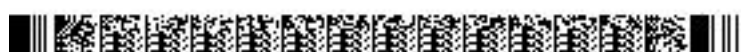
在“国家科技创新规划”高度重视微生物组领域发展的态势下，本项目聚焦于菌群分析的共性方法学开发，针对各种科学或应用目标的微生物组研究，贡献一系列“中国创造”的新方法与新工具。显然，本项目共性技术平台的突破，对于在“生物大分子和微生物组专项”进展中及后继将启动的各个菌群相关项目，具有共性的支撑与作用。

同时，本项目将通过微生物组创新技术服务网络、规模化的功能导向性动物模型服务体系、原创的菌群高通量单细胞拉曼分析-分选-测序/培养系列仪器等预期成果的产业化示范，构建“工具与平台”这一微生物组产业的研发链条源头与战略高地，从共性方法学角度支撑我国微生物组科学与产业的发展。这是落实科技部微生物组专项的“初心”与“使命”的重要一环。

本项目对于专项的总体支撑作用，不仅在于“上书架/论文成果”的质量和影响力，还在于“上货架/产品转化”的前景与步伐。本项目的主要举措为：

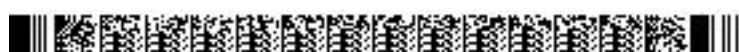
(1) 开辟“微生物组单细胞多组学产业”发展路径：目前哺乳动物单细胞多组学装备与服务产业正如火如荼，但是，菌群单细胞多组学所需的三个数量级灵敏度提升（细菌细胞体积为人体细胞千分之一）等技术瓶颈，导致了该产业的滞后。本项目将基于原创仪器，开辟基于单细胞代谢表型组进行高通量菌群流式分析/分选的装备与技术服务市场；进而，结合 RACS-Seq 技术、建立菌群单细胞“代谢表型组-全基因组-培养组”数据分析与资源挖掘体系，从而为萌芽中的“微生物组单细胞多组学产业”开辟一条自主创新且切实可行的发展路径。

(2) 组建“微生物组创新技术服务网络”：目前的菌群分析技术服务产业，在“数据分析与资源挖掘”环节，主要以元基因组/元转录组/元代谢组的测定为主，而大规模高通量的单细胞多组学、靶向性功能菌筛选等，受限于核心方法学与装备，尚未形成成熟技



术服务。而在“功能验证”环节，目前的菌群实验动物模型产业主要“因-果关联”为主，“功能导向性”还很少见，导致尚未形成规模，导致技术服务与成本门槛很高，受益的用户群相对很小。针对这些市场“难点”与“痛点”，本项目汇聚了微生物组领域医-产-学-研-用的优势团队，联合了业界领先的菌群单细胞分析仪器研制、功能菌筛选、多组学算法开发、动物模型设计及临床诊疗团队，通过共同组建“微生物组创新技术服务网络”，将各个环节开发的仪器、算法、菌株和动物模型，进行深入的整合与验证，联合开发其在“临床领域”的应用场景，并向业界提供技术服务。另外，在“工业领域”，项目组将利用现有技术转化平台，如与宝洁公司共建的“iMicroCare 微生物组研究计划”（“十年合作，从最‘小’处呵护健康”），拓展本项目成果在个人护理、大健康等领域的应用场景。

总之，本项目上述系统性布局与切实可行举措，将保证本项目成本不仅能“上书架”而且“上货架”，进而支撑“生物大分子与微生物组”专项总目标的实现，同时产生重大产业影响。



八、知识产权对策、成果管理及合作权益分配

限 1000 字以内。

1、知识产权对策

本项目将按照《关于加强国家科技计划知识产权管理工作的规定》、《科学技术保密规定》等，严格执行国家科技成果保护与转化的相关规定，并规范管理本项目形成的各类知识产权。项目实施过程中，本项目的各个参与团队依法各自享有其专利权、著作权、商标权、计算机软件版权、技术秘密、商业秘密等各类知识产权；而通过协同创新完成的科研成果，则根据各方贡献大小，协调各方持有比例。

申报单位已经与参加单位逐一签订组织实施协议，约定双方的任务分工、考核指标、经费分配、双方在成果知识产权方面的权利和义务。

2、成果管理举措

本项目的一个重要使命是加速我国微生物组分析方法学与技术服务平台的自主创新与跨越式进步。因此，将鼓励项目成员积极申报国家及其他国家和地区的发明专利与软件著作权，并积极推动这些科技成果以多种形式进行总结与转化。具体举措如下：

（1）严格执行《科技成果登记办法》，实行国家科技计划重大成果报告制度。项目实施过程中取得重大成果时，及时向科技部的计划管理机构报告，并根据科技成果特点，按照法律法规适时选择申请国家或国际专利、进行著作权登记等适当方式予以保护。

（2）项目产生的学术报告、论文和专著在对外发表时，标注所属国家科技计划专项经费资助字样和计划项目编号。

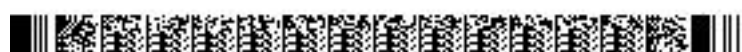
（3）知识产权与科研成果涉及国家机密的，严格遵照《中华人民共和国保守国家秘密法》和《科学技术保密规定》及相关规定实施管理。

（4）积极推动项目产生的知识产权和科研成果的转移和运用，促进知识产权的商品化和科研成果的产业化。

3、合作权益分配原则

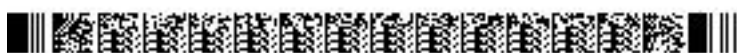
（1）利益与贡献匹配：各参加单位独立研究产生的成果及产权将分别由完成单位独立拥有，双方或多方共同完成的部分将归双方或多方共同拥有。

（2）促进联合转化：通过产权明晰、利益共享的合作协议，消除合作团队成果转化



时利益分配的顾虑，充分调动科研人员和完成单位的积极性，并保障其合法权益，从而加速合作科研成果的转化。

具体细则见项目承担单位与各参加单位签署的组织实施协议。



九、需要约定的其他内容

1. 项目未完成任务目标，项目综合绩效评价结论为结题和未通过的，项目下所有课题结余资金由项目牵头单位统一组织上交专业机构。

“生物大分子与微生物组”重点专项项目任务书补充条款

第一条 甲乙双方要本着高度负责的态度和严谨的工作作风，严格按照《国家重点研发计划管理暂行办法》和《国家重点研发计划资金管理办法》的要求及相关管理规定，认真履行各自职责，保证任务目标按时完成。

第二条 甲方依据相关管理规定和管理工作的实施需求，对项目进行检查、抽查等工作。检查、抽查等工作结束后，甲方将结果及时反馈乙方，并以适当的形式、在适当范围公布。

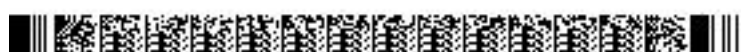
第三条 在项目实施过程中，实行重大事项报告制度。发生如下事项的，乙方应该在 5 日内，以书面的形式告知甲方：

1. 项目执行过程中实现重大突破的；
2. 乙方或其他参加单位发生重大变故、出现财务状况危机的；
3. 乙方或其他参加单位的研究进度严重滞后的；
4. 主要研究人员不能正常履行职责，严重影响课题研究工作的；
5. 其他应该通知甲方的事项。

第四条 为体现国家战略目标和专项实施效果，在项目实施周期内，如标准、技术、市场等发生重要变化，或科学理论、实验手段出现重大突破时，甲方可根据实际情况调整项目研究内容，提高项目考核指标。

第五条 在项目实施过程中，对于所需的保障条件，涉及的配套政策、配套工程和配套经费等未能如期落实以及超出乙方职权范围的事宜，必要时，甲方应当应乙方要求与相关行业主管部门、地方政府进行协调。

第六条 在项目实施过程中，项目人员队伍应保持整体稳定，原则上不作调整。确需调整的，乙方应当在遵守科研人员限项规定及符合诚信要求的前提下，按相关规定根据具体情况进行分类审批和相应调整。



第七条 在项目实施过程中，对于政府间的国际交流与合作，甲方应当应乙方要求协助乙方与外方政府及国际组织进行联系和协调。

第八条 在项目实施周期内，乙方应围绕所承担的国家科技计划项目，履行宣传与科普的义务。

第九条 项目综合绩效评价后，本任务书终止。乙方在项目结束 3 年内根据需要或按照甲方要求，有报送项目成果应用、转让等情况的义务。

第十条 当国家重点研发计划的相关管理办法发生变化与调整时，甲乙双方按照新的要求执行。

第十一条 科研诚信及伦理条款

1. 甲方将严格按照科研诚信要求，加强对乙方、项目下设课题承担单位、参与单位及相关人员科研诚信管理，对项目实施中的违背科研诚信要求的行为严肃查处。

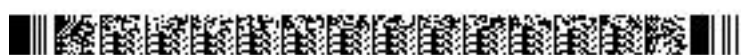
2. 乙方应建立健全本单位学术论文发表诚信承诺制度、科研过程可追溯制度、科研成果检查和报告制度等成果管理制度。对本项目形成的重要论文等科研成果的署名、研究数据真实性、实验可重复性等进行诚信审核和学术把关。

3. 乙方应督促项目参加人员坚守底线、严格自律，恪守科学道德准则，遵守科研活动规范，践行科研诚信要求。乙方应加强对项目参加人员的科研诚信教育，对在科研诚信方面存在倾向性、苗头性问题的，应当及时开展科研诚信诫勉谈话，加强教育；情节较严重的，应按程序及时调整出项目团队。

4. 乙方应加强对项目下设课题的承担单位、参与单位的科研诚信管理，正确履行管理、指导、监督职责，全面落实科研诚信要求。

5. 乙方或项目下设课题承担单位、参与单位及其相关人员被纳入科研严重失信行为记录或相关社会领域信用“黑名单”，乙方应第一时间以书面形式报告甲方。

6. 在项目实施过程中，对乙方或项目下设课题承担单位、参与单位及其相关人员有严重违背科研诚信要求的行为，甲方和相关部门应对乙方采取约谈主要



负责人、停拨或核减经费、记入科研诚信严重失信行为数据库、移送至有管理权限的纪检监察部门等处理处罚措施。

7. 所有涉及人体被试和人类遗传资源的科学研究，乙方须尊重生命伦理准则，遵守《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》、《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》《人胚胎干细胞研究伦理指导原则》等国家相关规定，严格遵循技术标准和伦理规范。

8. 所有涉及实验动物和动物实验的科学研究，乙方要遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定，使用合格实验动物，在合格设施内进行动物实验，保证实验过程合法，实验结果真实、有效，并通过实验动物福利和伦理审查。

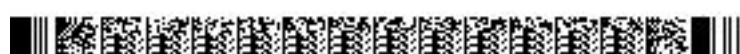
9. 所有涉及病原微生物的活动要严格遵守《生物安全法》和《病原微生物实验室生物安全管理条例》有关规定。

第十二条 科研安全管理条款

1. 甲方将严格按照《关于加强国家重点研发计划项目安全管理的通知》（国科资便字〔2021〕183号）文件要求，加强对项目承担单位科研安全管理的监督指导，将项目安全管理纳入科研管理全流程，并对重点项目加强检查。

2. 乙方应严格按照科技部高技术研究中心《关于加强国家科技计划项目科研安全管理有关工作的通知》（国科高发便函计字〔2021〕2号）有关要求，规范做好国家科技计划项目的科研安全管理工作，落实项目承担单位的安全主体责任，进一步防范安全风险，切实保障项目顺利实施。

3. 若在科研过程中发生安全事故，乙方应按照《中华人民共和国生产安全法》等相关法律法规进行及时处理，同时向甲方报告。

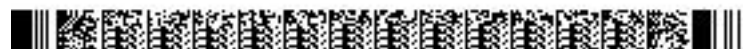


十、项目参加人员基本情况表

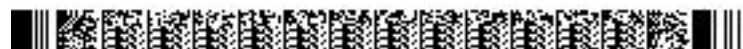
| 填表说明： 1. 专业技术职称：A、正高级 B、副高级 C、中级 D、初级 E、其他； 2. 投入本项目的全时工作时间（人月）是指在项目实施期间该人总共为项目工作的满月度工作量；累计是指项目组所有人员投入人月之和； 3. 项目固定研究人员需填写人员明细； 4. 是否有工资性收入：Y、是 N、否； 5. 人员分类代码：A、项目负责人 B、课题负责人 C、项目/课题骨干 D、其他研究人员； 6. 工作单位：填写单位全称，其中高校要具体填写到所在院系。 | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|----|------------|------|--------------------|--------|-----|------|-----------------|------------------|-----------|------------------------|----------|-------------------|--------|
| 序号 | 姓名 | 性别 | 出生日期 | 证件类型 | 证件号码 | 专业技术职称 | 职务 | 最高学位 | 专业 | 投入本项目的全时工作时间（人月） | 人员分类代码 | 所属课题 | 是否有工资性收入 | 工作单位 | 参加人员签字 |
| 1 | 徐健 | 男 | 1976-10-04 | 身份证 | 350600197610042019 | 正高级 | 研究员 | 博士 | 微生物学、生物化学与分子生物学 | 30 | 项目负责人 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | |
| 2 | 王金锋 | 男 | 1981-09-19 | 身份证 | 210422198109192719 | 正高级 | 教授 | 博士 | 生物信息学 | 40 | 任务(课题)负责人 | 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 是 | 中国农业大学食品科学与营养工程学院 | |
| 3 | 武大雷 | 男 | 1982-01-08 | 身份证 | 370921198201080053 | 正高级 | 教授 | 博士 | 药理学 | 40 | 任务(课题)负责人 | 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 是 | 山东大学微生物技术研究院 | |
| 4 | 郝海红 | 女 | 1981-05-14 | 身份证 | 420621198105142806 | 正高级 | 教授 | 博士 | 基础兽医学 | 30 | 任务(课题)负责人 | 高通量一体化之疾病模 | 是 | 华中农业大学动物科学 | |



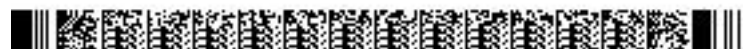
| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----|---|------------|-----|--------------------|-----|-----------|----|--------|----|---------|------------------------|---|-------------------|--|
| | | | | | | | | | | | | 型无菌小鼠体系的建立及应用 | | 技术动物医学学院 | |
| 5 | 陈启仪 | 男 | 1984-02-19 | 身份证 | 360781198402194712 | 副高级 | 主任医师（科主任） | 博士 | 临床医学 | 48 | 项目/课题骨干 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 6 | 田宏亮 | 男 | 1986-10-26 | 身份证 | 622201198610268719 | 中级 | 主治医师 | 博士 | 临床医学 | 36 | 项目/课题骨干 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 7 | 王喜先 | 男 | 1988-10-28 | 身份证 | 370282198810284814 | 副高级 | 副研究员 | 博士 | 生物医学工程 | 30 | 项目/课题骨干 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | |
| 8 | 高胜涛 | 男 | 1990-06-28 | 身份证 | 130421199006282437 | 其他 | 博士后 | 博士 | 代谢组学 | 50 | 项目/课题骨干 | 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 否 | 中国农业大学食品科学与营养工程学院 | |
| 9 | 曹佳宝 | 男 | 1992-08-29 | 身份证 | 13022319920829493X | 其他 | 博士后 | 博士 | 病原生物学 | 30 | 项目/课题骨干 | 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 否 | 中国科学院微生物研究所 | |



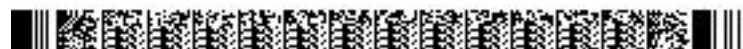
| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|---|------------|-----|--------------------|-----|-------|----|-----------|----|---------|-------------------------|---|----------------------|--|
| 10 | 荆功超 | 男 | 1987-03-27 | 身份证 | 370321198703270911 | 中级 | 助理研究员 | 硕士 | 计算机应用技术 | 40 | 项目/课题骨干 | 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 是 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | |
| 11 | 陈敏 | 女 | 1974-04-21 | 身份证 | 370902197404210926 | 正高级 | 教师 | 博士 | 微生物 | 40 | 项目/课题骨干 | 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 是 | 山东大学微生物技术研究院 | |
| 12 | 兰英 | 女 | 1968-07-25 | 身份证 | 220202196807250062 | 副高级 | 高级工程师 | 博士 | 细胞生物学 | 30 | 项目/课题骨干 | 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 是 | 中国科学院微生物研究所 | |
| 13 | 陶诗煜 | 男 | 1991-03-02 | 身份证 | 341202199103020017 | 副高级 | 教师 | 博士 | 动物科学 | 30 | 项目/课题骨干 | 高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用 | 是 | 华中农业大学动物科学技术学院-动物医学院 | |
| 14 | 吴浩 | 男 | 1988-02-09 | 身份证 | 340824198802090431 | 正高级 | 教师 | 博士 | 细胞生物学 | 40 | 项目/课题骨干 | 高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用 | 是 | 华中农业大学动物科学技术学院-动物医学院 | |
| 15 | 王艳青 | 女 | 1969-02-04 | 身份证 | 610403196902040020 | 副高级 | 教师 | 硕士 | 动物营养与饲料科学 | 30 | 项目/课题骨干 | 高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用 | 是 | 华中农业大学动物科学技术学院-动物医学院 | |



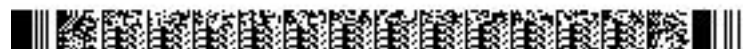
| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|---|------------|-----|--------------------|-----|------|----|-------|----|---------|------------------------|---|------------|--|
| 16 | 全源 | 女 | 1990-07-25 | 身份证 | 450202199007250626 | 副高级 | 教师 | 博士 | 生物信息学 | 30 | 项目/课题骨干 | 高通量一体化之疾病模型无小鼠体系的建立及应用 | 是 | 华中农业大学信息学院 | |
| 17 | 李龙 | 男 | 1989-07-18 | 身份证 | 230705198907180337 | 中级 | 医师 | 博士 | 临床医学 | 40 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 18 | 叶晨 | 男 | 1992-04-15 | 身份证 | 320583199204151614 | 初级 | 住院医师 | 硕士 | 临床医学 | 60 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 19 | 吕孝琼 | 女 | 1994-03-04 | 身份证 | 342423199403045965 | 初级 | 学科秘书 | 学士 | 生物工程 | 60 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 20 | 路聚保 | 男 | 1977-02-26 | 身份证 | 410521197702261537 | 中级 | 主治医师 | 硕士 | 临床医学 | 60 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 21 | 杨波 | 男 | 1984-05-29 | 身份证 | 420704198405294691 | 中级 | 主治医师 | 硕士 | 临床医学 | 36 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能 | 是 | 上海市第十人民医院 | |



| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|---|------------|-----|--------------------|----|-------|----|-------|----|--------|------------------------|---|-----------|--|
| | | | | | | | | | | | | 分选-测序技术 | | | |
| 22 | 赵笛 | 女 | 1986-07-15 | 身份证 | 431202198607150445 | 中级 | 主治医师 | 博士 | 临床医学 | 36 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 23 | 林志亮 | 男 | 1990-01-29 | 身份证 | 350322199001290595 | 中级 | 主治医师 | 博士 | 临床医学 | 36 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 24 | 崔佳瞿 | 男 | 1989-12-29 | 身份证 | 320623198912291874 | 初级 | 住院医师 | 博士 | 临床医学 | 40 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 25 | 董璇 | 女 | 1992-03-07 | 身份证 | 130637199203070021 | 初级 | 实验技术员 | 硕士 | 细胞生物学 | 40 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 26 | 王乐 | 女 | 1996-10-26 | 身份证 | 372925199610265720 | 初级 | 实验技术员 | 硕士 | 基础医学 | 40 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 27 | 马春联 | 女 | 1983-02-11 | 身份证 | 34242619830211302X | 中级 | 主管护 | 学士 | 临床护理 | 60 | 其他研究 | 菌群代谢表 | 是 | 上海市第十 | |



| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|-----|---|------------|-----|--------------------|-----|-------|----|----------|----|--------|------------------------|---|-------------------|--|
| | | | | | | | 师 | | | | 人员 | 型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | | 人民医院 | |
| 28 | 陈霞 | 女 | 1993-10-26 | 身份证 | 360781199310264722 | 中级 | 主管护师 | 学士 | 临床护理 | 48 | 其他研究人员 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术 | 是 | 上海市第十人民医院 | |
| 29 | 何曰辉 | 男 | 1988-03-02 | 身份证 | 370322198803024933 | 中级 | 助理研究员 | 博士 | 生化与分子生物学 | 40 | 其他研究人员 | 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 是 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | |
| 30 | 刘畅 | 女 | 1986-06-28 | 身份证 | 230104198606280220 | 正高级 | 教师 | 博士 | 微生物学 | 40 | 其他研究人员 | 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 是 | 山东大学微生物技术研究院 | |
| 31 | 庄静静 | 女 | 1985-09-29 | 身份证 | 370682198509291646 | 中级 | 教师 | 博士 | 药物化学 | 30 | 其他研究人员 | 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 是 | 山东大学微生物技术研究院 | |
| 32 | 蒋荷 | 女 | 1985-06-11 | 身份证 | 370112198506117726 | 中级 | 教师 | 博士 | 生态与环境科学 | 40 | 其他研究人员 | 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 是 | 山东大学微生物技术研究院 | |
| 33 | 张良 | 男 | 1990-09-05 | 身份证 | 370786199009054818 | 其他 | 博士后 | 博士 | 微生物学 | 40 | 其他研究人员 | 菌群功能模块定向培养 | 是 | 山东大学微生物技术研 | |



| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------|---|-------------|---|----|---|
| | | | | | | | | | | | | 和理性调控 技术 | | 究院 | |
| 固定研究人员合计 | | | | | | | | | | 1320 | / | / | / | / | / |
| 流动人员或临时聘用人员合计 | | | | | | | | | | 2572 | / | / | / | / | / |
| 累计 | | | | | | | | | | 3892 | / | / | / | / | / |



十一、经费预算

项目预算表

表A1 项目编号：2022YFA1304100 项目名称：微生物组学新技术及相关实验动物体系 金额单位：万元

| 序号 | 课题编号 | 课题名称 | 课题承担单位 | 课题负责人 | 课题预算 | | | | | | | |
|----|----------------|------------------------|-------------------|-------|----------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | | 资金来源 | | | 资金支出 | | | | |
| | | | | | 中央财政专项资金 | 其他来源资金 | 合计 | 中央财政专项资金 | | | 其他来源资金 | 合计 |
| | | | | | | | | 直接费用 | 间接费用 | 小计 | | |
| | (1) | (2) | (3) | (4) | (5) | (6) | (7) | (8) | (9) | (10) | (11) | (12) |
| 01 | 2022YFA1304101 | 菌群代谢表型组快检和单细胞功能筛选-测序技术 | 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 | 徐健 | 357.00 | 0.00 | 357.00 | 284.40 | 72.60 | 357.00 | 0.00 | 357.00 |
| 02 | 2022YFA1304102 | 菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术 | 中国农业大学 | 王金锋 | 504.00 | 0.00 | 504.00 | 398.00 | 106.00 | 504.00 | 0.00 | 504.00 |
| 03 | 2022YFA1304103 | 菌群功能模块定向培养和理性调控技术 | 山东大学 | 武大雷 | 714.00 | 0.00 | 714.00 | 559.00 | 155.00 | 714.00 | 0.00 | 714.00 |



| | | | | | | | | | | | | |
|----|------------------------|-------------------------|--------|-----|---------|------|---------|---------|--------|---------|------|---------|
| 04 | 2022Y FA130 4104 | 高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用 | 华中农业大学 | 郝海红 | 525.00 | 0.00 | 525.00 | 413.23 | 111.77 | 525.00 | 0.00 | 525.00 |
| 累计 | | | | | 2100.00 | 0.00 | 2100.00 | 1654.63 | 445.37 | 2100.00 | 0.00 | 2100.00 |



十二、相关附件

申报指南规定的其他附件。

1、项目组织实施协议

国家重点研发计划“生物大分子与微生物组”重点专项组织实施协议

国家重点研发计划“生物大分子与微生物组”重点专项 2022 年度“微生物组学新技术及相关实验动物体系”项目 组织实施协议

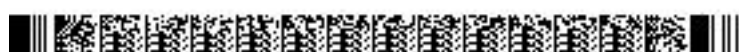
依据《中华人民共和国科技进步法》、《中华人民共和国民法典》、《中华人民共和国专利法》、《中华人民共和国著作权法》、《关于改进加强中央财政科研项目资金管理的若干意见》、《国务院办公厅关于改革完善中央财政科研经费管理的若干意见》、《国家重点研发计划资金管理办法》及配套实施细则等和国家有关财务制度财经政策的规定，本着“平等、诚信、互助、互惠”的原则，经友好协商，各方共同就国家重点研发计划“生物大分子与微生物组”重点专项“微生物组学新技术及相关实验动物体系”项目联合组织实施达成如下协议：

第 1 条 联合体组成

各方同意由中国科学院青岛生物能源与过程研究所作为项目牵头单位，山东大学、中国农业大学、华中农业大学、中国科学院微生物研究所、上海市第十人民医院作为项目合作单位。

第 2 条 联合体任务分工、考核指标及项目经费分配

本项目执行期为 2022 年 12 月 1 日至 2027 年 11 月 31 日。项目划分为 4 个课题，协议各方承诺，严格按照国家重点研发计划有关管理要求和专业机构的相关规定来使用中央财政经费，做到专款专用，接受审计监督。项目总经费 2100 万元，全部为国拨专项经费，无自筹经费。联合体各方的任务分工及经费分配如下：

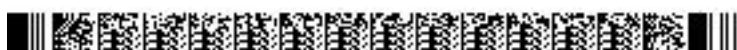


课题一、菌群代谢表型组快检和单细胞功能分选-测序技术

| 承担单位 | 任务负责人 | 任务名称 | 考核指标 | 国拨经费 | |
|-------------------------|-----------|--------------------------|---|------|------|
| 中国科学院青岛生物能源与过程研究所（课题牵头） | 徐健（课题负责人） | 基于单细胞拉曼光谱的菌群代谢表型组成像技术 | 元拉曼组采集仪器及其成熟分析流程1套；菌群元拉曼组数据采集芯片1套；元拉曼组数据质控软件1套；应用解决方案3项；发表论文4篇；申请专利4件。 | 147万 | 357万 |
| | 王喜先 | 菌群高通量流式拉曼分析与分选耦合测序/培养技术 | 菌群流式拉曼分选耦合测序/培养样机及其成熟分析流程2套；菌群单细胞拉曼分选耦合单细胞测序或培养的微流控芯片各1套（共2套）；“单细胞拉曼-基因组”数据质控软件1套；应用解决方案3项；发表论文3篇；申请专利6件。 | 105万 | |
| 上海市第十人民医院（课题参与） | 陈启仪 | 服务菌群药敏性测量与机制研究的单细胞拉曼技术体系 | 覆盖至少20种临床常用抗生素；从临床样品出发的全流程展示，并在临床机构完成应用示范；发表论文3篇。 | 105万 | |

课题二、菌群单细胞多组学数据跨尺度分析和可视化技术

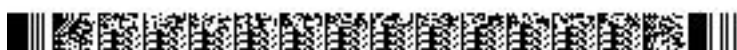
| 承担单位 | 任务负责人 | 任务名称 | 考核指标 | 国拨经费 | |
|--------------|------------|----------------------|---|------|------|
| 中国农业大学（课题牵头） | 王金锋（课题负责人） | 菌株水平的遗传变异信息检测与菌株溯源算法 | 基因组拼接与组装工具1套，拼接完整度不低于50%；发表论文3篇；申请专利1项。 | 147万 | 504万 |
| | 高胜涛 | 基于多维组 | 菌间互作网络重构流 | 147万 | |



| | | | | | |
|--------------------------|-----|------------------------|---|-------|--|
| | | 学数据的菌群间互作网络重构算法 | 程和宿主状态转换预测相关算法 2 套, 检测灵敏度不低于 70%; 建立疾病特异性菌群网络模块 3-5 种; 发表论文 3 篇; 申请专利 1 项。 | | |
| 中国科学院青岛生物能源与过程研究所 (课题参与) | 荆功超 | 单细胞拉曼-基因组数据分析及可视化技术 | 元拉曼组分析算法 3 套; RACS-Seq 数据分析算法 1 套; 单细胞可视化及综合分析软件/平台 1 套; 发表论文 1 篇; 登记软件著作权 4 项。 | 105 万 | |
| 中国科学院微生物研究所 (课题参与) | 曹佳宝 | 耐药基因和抑菌活性物质筛选注释的人工智能算法 | 耐药基因或抑菌活性物质筛选相关软件 2 套; 发表论文 3 篇; 申请专利 2 项。 | 105 万 | |

课题三、菌群功能模块定向培养和理性调控技术

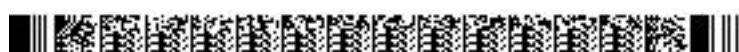
| 承担单位 | 任务负责人 | 任务名称 | 考核指标 | 国拨经费 | |
|-------------|-------------|-----------------------|---|-------|-------|
| 山东大学 (课题牵头) | 武大雷 (课题负责人) | 基于微生物-宿主应答的功能菌株靶向筛选 | 覆盖 ≥ 4 条宿主转录因子信号通路, 用于靶向筛选调控这些信号通路的菌株, 获得 ≥ 2 个特定功能模块; 发表论文 3 篇; 申请专利 1 项。 | 294 万 | 714 万 |
| | 刘畅 | 基于代谢与功能表型的肠道菌株靶向筛选和培养 | 建立 2-3 个特定功能菌的微生物资源库, 总计包含 >1 万株菌, 其中 >100 个新物种, 获得 ≥ 7 个最小特定功能菌群; 发表论文 3 篇; 申请专利 3-4 项。 | 231 万 | |
| | 陈敏 | 基于肠道菌表面多糖结 | 包含 2 种基于多糖结构差异的检测方法, | 84 万 | |



| | | | | | |
|-------------------|----|----------------------|--|-------|--|
| | | 构的菌株靶向筛选和培养 | 用于靶向筛选具有特定结构的菌株，获得 ≥ 1 个特定功能模块；发表论文 3 篇；申请专利 1 项。 | | |
| 中国科学院微生物研究所（课题参与） | 兰英 | 基于微流控分析等的高通量微生物培养组技术 | 建立微流控阵列培养装置 1 套，实现 >1000 个液滴的单细胞培养，获得人体微生物菌株 500 株以上；建立 3 种以上基于纳米荧光传感的代谢表型筛选技术，实现复杂菌群的单细胞代谢表型筛选和人工菌群构建的代谢性能测定；发表论文 2 篇；申请专利 1 项。 | 105 万 | |

课题四、高通量一体化之疾病模型无菌小鼠体系的建立及应用

| 承担单位 | 任务负责人 | 任务名称 | 考核指标 | 国拨经费 | |
|--------------|------------|---------------------------|---|-------|-------|
| 华中农业大学（课题牵头） | 郝海红（课题负责人） | 基于无菌小鼠模型的新型重要药物的安全性、有效性评价 | 构建无菌小鼠疾病模型 ≥ 2 ；生产 1000 只以上无菌小鼠；基于基因编辑工程无菌小鼠或疾病模型无菌小鼠进行新型重要药物的安全性、有效性评价；发表论文 1-2 篇；获授权专利 1 项；技术标准 1 项；合作单位或合作项目 2 项。 | 147 万 | 525 万 |
| | 陶诗煜 | 无菌动物模型构建和体系化 | 构建基因编辑工程无菌小鼠品系 ≥ 5 ；生产 2500 只以上无菌小鼠；发表论文 2-4 篇；获授权专利 1 项；技术标准 2 项；合作单 | 220 万 | |



| | | | | | |
|--|-----------|----------------------------|---|-------|--|
| | | | 位或合作项目 6 项。 | | |
| | 吴浩、全源、王艳青 | 基于无菌小鼠模型的新型重要药物和肠道菌群互作机制研究 | 构建基因编辑工程无菌小鼠品系 ≥ 3 ; 生产 1500 只以上无菌小鼠; 基于基因编辑工程无菌小鼠或疾病模型无菌小鼠进行新型重要药物和肠道菌群互作机制研究; 发表论文 1-2 篇; 合作单位或合作项目 2 项。 | 158 万 | |

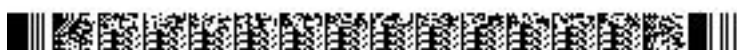
第 3 条 成果归属及知识产权管理

3.1 各方在本项目实施之前各自所获得的知识产权及其相应权益均归其各自所有，不因共同实施本项目而改变。

3.2 因项目实施的需要，任何一方（“提供方”）向各方中的其他一方或多方（“接收方”）提供的未公开的、或在提供之前已告知不能向接收方以外的其他方提供的与本项目相关的技术资料、数据等所有保密信息，包括但不限于提供方所有或合法拥有的任何计算机程序、代码、算法、公式、过程、观念、图表、照片、制图、设计、产品、样品、发明创造（包括发明、实用新型和外观设计，无论是否获得专利）、技术秘密、产品研发计划、预测、策略、规范、实际或潜在商业活动的信息、客户与供应商名单、财务事项、市场营销计划等技术、商务上的信息等，未经提供方同意，接收方不得提供给任何其他方，不得用于本项目以外的任何其他用途。该条款长期有效。

3.3 因项目实施的需要，提供方向接收方提供相关信息之行为及所提供的相关信息，不构成向接收方授予任何专利、著作权、商标权或其他知识产权许可之授权行为。

3.4 各方独立完成的科技成果及其形成的知识产权归各方各自



所有,基于项目执行各方所共同完成的科技成果及其形成的知识产权归各方共有,并签订合同具体约定。

3.5 合作研究成果在申报各级科技成果奖励时,需由承担单位和参与单位共同协商成果署名等相关事宜。

3.6 本项目发表的论文、著作、设备设施、技术平台、新种质等成果需注明项目/课题资助编号。

第4条 实施协议与争议解决办法

4.1 各课题应在本协议基础上另行签订课题任务书及课题联合实施协议,对各方在课题执行过程中的责权利进行更全面的约定。

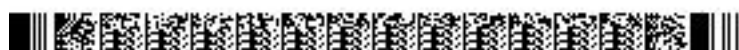
4.2 在项目实施过程中发生争议,联合体各方应当协商解决。各方不愿协商、调解解决或者协商、调解不成的,商定申请由当地仲裁委员会仲裁。

第5条 补充条款

如涉及人体被试和人类遗传资源的科学研究,承诺尊重生命伦理准则,遵守《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》《人类遗传资源管理暂行办法》等国家相关规定,严格遵循技术标准和伦理规范。涉及实验动物和动物实验,承诺遵守国家实验动物管理的法律、法规、技术标准及有关规定,使用合格实验动物,在合格设施内进行动物实验,保证实验过程合法,实验结果真实、有效,并通过实验动物福利和伦理审查。

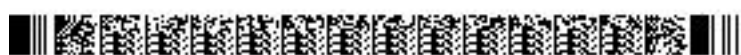
第6条 有效期

6.1 本协议一式9份,联合体各方各执1份,3份用于报送专业机构,具有同等法律效力。



6.2 本协议自各方签字之日起生效，有效期至项目完成结题验收之日。对本协议书任何条款的修改、补充或更改，报送专业机构批准后签署补充协议方可生效。

（以下无正文，转签章页）



本页无正文，为签章页

(课题/任务牵头单位签章页)

项目依托单位(公章):

法定代表人:



项目负责人(签字):

2022年11月28日

合作单位(公章):

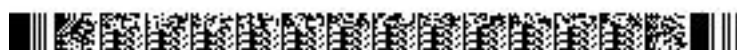
法定代表人:



课题/任务负责人(签字):

2022年11月23日

高胜清



本页无正文，为签章页

(课题/任务牵头单位签章页)

项目依托单位 (公章):



法定代表人:

吕多峰

项目负责人 (签字): 徐祖

合作单位 (公章):



法定代表人:

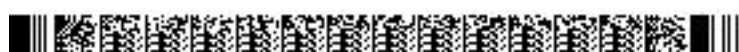


课题/任务负责人 (签字):

沈强 孙阳 陈毅

2022年11月28日

2022年11月23日



本页无正文，为签章页

(课题/任务牵头单位签章页)

项目依托单位(公章):



法定代表人:

吕雪峰

合作单位(公章):



法定代表人:

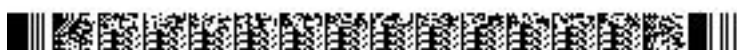
钱韦

项目负责人(签字): 徐佳

2022年11月28日

课题/任务负责人(签字): 曹佳宝

2022年11月24日 兰英



本页无正文，为签章页

(课题/任务牵头单位签章页)

项目依托单位(公章):



法定代表人:

吕冬峰

项目负责人(签字):

徐佳

2022年11月28日

合作单位(公章):



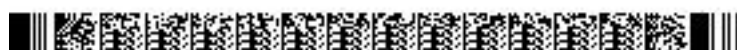
法定代表人:

葛晓芳

课题/任务负责人(签字):

陈丽


2022年11月23日

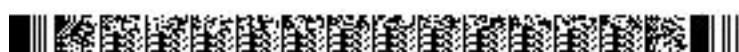


2、科学伦理委员会同意证明

华中农业大学项目申报

科学伦理委员会同意证明

| | |
|--|-------------------|
| 申报项目名称 | 微生物组学新技术及相关实验动物体系 |
| 研究负责人 | 郝海红 |
| 申报项目类别 | 国家重点研发计划 |
| <p>研究负责人声明：</p> <p>我将自觉遵守实验动物福利和科学伦理原则，随时接受华中农业大学科学伦理委员会的监督与检查和各协作医院医学伦理委员会的监督与检查。如违反规定，自愿接受处罚。</p> <p>研究负责人签字：郝海红 2022年5月25日</p> | |
| <p>研究方案审查意见：</p> <p>1. 研究负责人和参与团队长期从事肠道微生物组和药物评价相关的研究，其资格和经验符合要求，研究人员具有充分时间参加审议中的动物试验，人员配备及设备条件符合要求。</p> <p>2. 该课题申报书涉及利用动物感染模型构建，经审查这些动物试验无法用计算机模拟和细胞培养等非生命方法替代实验动物或用更低等实验动物替代。</p> <p>3. 试验方案适当，充分考虑了相关伦理原则，所用试验动物数量、规格充分考虑了“通过改良设计方案或用高质量的实验动物来减少所用实验动物的数量”的原则。</p> <p>4. 试验方案考虑了“通过改进实验方法、调整实验观测指标、改良处死实验动物的方法，来优化实验方案、善待实验动物”的原则。</p> <p>该课题方案设计符合伦理学要求，同意申报。</p> <p>主任 签字（章）：</p> <p>华中农业大学科学伦理委员会（盖章）： 2022年5月25日</p> | |



3、生物安全承诺书

病原微生物实验活动生物安全承诺书

本实验室及所在单位郑重做出以下承诺：

一、严格遵守《病原微生物实验室安全管理条例》及相关法律、法规、标准的规定，完善相关体系文件和管理制度，主动接受兽医主管部门的监督管理。

二、实行法定代表人主体责任制，严格按照实验室生物安全管理体系文件和管理制度要求，使用和管理实验室，确保实验室生物安全。

三、严格按照高致病性或者疑似高致病性病原微生物实验活动许可内容开展相应实验活动，不得擅自改变实验活动许可范围。

四、如有违反有关病原微生物实验室生物安全管理规定的情形，本单位承担由此产生的一切法律责任。

实验室主任：（签字）

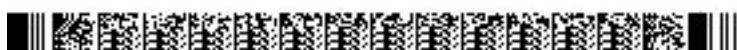
陈煥春

法定代表人：（签字）

李锐



承诺日期：2022年5月25日

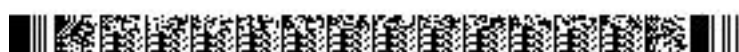


4、实验动物生产许可证

| | |
|--------------------------------|--|
| 实验动物生产许可证 | |
| 许可证号: SCXK(鄂)2020-0019 | |
| 单位名称: 华中农业大学 | |
| 法定代表人: 李召虎 | |
| 设施地址: 湖北省武汉市狮子山街1号华中农业大学实验动物中心 | |
| 适用范围: | 生产供应 -屏障环境(KM、BALB/C、C57BL/6J小鼠, 300 m ²) -普通环境(日本大耳白兔, 150 m ²) -隔离环境(无菌级 KM、BALB/C、C57BL/6J小鼠, 202 m ²) |
| 有效期: 2020年11月18日至2025年11月17日 | 湖北省科学技术厅 2021年5月27日 |

5、实验动物使用许可证

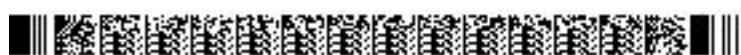
| | |
|--------------------------------|---|
| 实验动物使用许可证 | |
| 许可证号: SYXK(鄂)2020-0084 | |
| 单位名称: 华中农业大学 | |
| 法定代表人: 李召虎 | |
| 设施地址: 湖北省武汉市狮子山街1号华中农业大学实验动物中心 | |
| 适用范围: | 动物实验 -普通环境(兔、犬、猫实验, 300 m ²) -屏障环境(大鼠、小鼠实验, 590 m ²) -隔离环境(无菌小鼠实验, 162.87 m ²) |
| 有效期: 2020年11月18日至2025年11月17日 | 湖北省科学技术厅 2021年5月27日 |



任务书签署

甲乙双方根据《国务院印发关于深化中央财政科技计划（专项、基金）管理改革方案的通知》（国发〔2014〕64号）、《国务院关于优化科研管理提升科研绩效若干措施的通知》（国发〔2018〕25号）、《国务院办公厅关于改革完善中央财政科研经费管理的若干意见》（国办发〔2021〕32号）、《科技部 财政部关于印发〈国家重点研发计划管理暂行办法〉的通知》（国科发资〔2017〕152号）、《财政部 科技部关于印发〈国家重点研发计划资金管理办法〉的通知》（财教〔2021〕178号）、《科学技术活动违规行为处理暂行规定》（科学技术部令第19号）、《科技部财政部关于印发〈中央财政科技计划（专项、基金等）监督工作暂行规定〉的通知》（国科发政〔2015〕471号）、《科技部 自然科学基金委关于进一步压实国家科技计划（专项、基金等）任务承担单位科研作风学风和科研诚信主体责任的通知》（国科发监〔2020〕203号）等有关文件规定，以及有关法律、政策和管理要求，依据项目立项通知，签署本任务书。

同时，本单位和项目负责人**郑重承诺**：对本项目所有成果产出（包括但不限于新产品、新技术、标准、论文、专利等）的真实性、与项目的关联性等负责，将按要求落实科研作风学风和科研诚信主体责任；项目经费全部用于与本项目研究工作相关的支出，不截留、挪用、侵占，不用于与科学研究无关的支出；严格按照政府采购和保密法律法规规定开展政府采购活动，规范信息公开工作；接受并积极配合相关部门的监督检查。如有违反，本单位和项目负责人以及相关成果产出者愿接受项目管理专业机构和相关部门做出的各项处理决定，包括但不限于终止项目执行、追回项目（课题）经费，取消一定期限国家科技计划项目申报资格，记入科研诚信严重失信行为数据库以及主要负责人接受相应党纪政纪处理等。



项目管理机构（甲方）：

法定代表人签字（签章）：

（公章）

年 月 日

项目牵头承担单位（乙方）：

法定代表人签字（签章）：

（公章）

年 月 日

项目负责人签字（签章）：

年 月 日

推荐单位（盖章）

年 月 日

