

附件3

“发育编程及其代谢调节”重点专项 2018年度项目申报指南

“发育编程及其代谢调节”重点专项的总体目标是围绕我国经济社会发展与发展的重大战略需求，针对生命体发育的编程和重编程及其代谢调节机制这一核心科学问题，以重大知识创新为出发点，以揭示发育与代谢疾病的发生机制和寻找诊治策略为出口，综合利用遗传学、基因组学、蛋白质组学、代谢组学、细胞谱系标记与示踪等技术手段和模式动物及临床资源，开展战略性和前瞻性基础和应用基础研究，增强我国发育与代谢研究的核心竞争力。在细胞谱系分化、组织器官损伤修复、组织器官间的发育偶联与代谢对话、发育和代谢可塑性、营养与环境对发育和代谢的调控作用、应激条件下获得性性状的跨代传递等研究方向，发现一些重大规律，形成新的理论，为解决人口健康中的重大科学问题提供基础理论引导和技术方法支撑。在与发育和代谢密切相关的遗传代谢病、器官发育缺陷疾病、营养等应激条件引起的代谢疾病等方面，揭示重要的发病机制，发现新的发育与代谢标志物和新靶点，为医学转化奠定坚实的基础。同时，形成具有可持续创新能力的研究队伍，在若干研究方向上产生世界一流科学家。

按照实施方案总体安排，2018年本专项将围绕器官发育与稳

态编程及其代谢调节、营养与环境对器官发育和稳态的调节机制、代谢和发育紊乱相关疾病的发生发展机制、发育与代谢研究技术创新和资源库等 4 个重点任务部署项目，拟优先支持 15 个研究方向。对于每一个指南方向，原则上只支持 1 个项目，仅在申报项目评审结果相近、技术路线明显不同的情况下，可同时支持 2 个项目，并建立动态调整机制，根据中期评估结果，再择优继续支持。国拨经费总概算约 4.90 亿元（其中，拟支持青年科学家项目 2 个，国拨总经费不超过 600 万元）。

申报单位针对重要支持方向，面向解决重大科学问题和突破关键技术进行一体化设计，组织申报项目。鼓励围绕一个重大科学问题或重要应用目标，从基础研究到应用研究全链条组织项目。鼓励依托国家实验室、国家重点实验室等重要科研基地组织项目。

项目执行期一般为 5 年。指南方向 4.2~4.5 拟支持的每个项目下设课题数不超过 8 个，每个项目所含单位数不超过 20 家。其它指南方向拟支持的项目下设课题数不超过 4 个，每个项目所含单位数不超过 6 家。青年科学家项目支持 35 周岁以下青年科研人员承担国家科研任务，可参考重要支持方向（标*的方向）组织项目申报，但不受研究内容和考核指标限制。

1. 器官发育与稳态编程及其代谢调节

1.1 组织器官前体细胞命运决定机制

研究内容：器官前体细胞谱系发生与命运决定的分子机制，重要器官前体细胞的精确定位，形态素在前体细胞产生中的作用及其机制，前体细胞多能性的维持机制。

考核指标：发现 3~5 个前体细胞关键标志物(包括代谢产物)，发现决定前体细胞命运的 4~6 个关键因子并阐明其分子调控机制，揭示 1~2 种组织器官前体细胞命运决定的机制，形成创新性理论。

1.2 细胞谱系转变与组织器官形成的编程机制

研究内容：多能细胞逐级分化的信号调控机制，不同命运细胞定向迁移的微环境信号和响应机制，不同类型细胞聚集、形变、结构形成的精细过程及其特点，不同类型细胞间的信号通讯和转导机制。

考核指标：阐明 1~2 种重要组织器官形成的过程和规律；发现 2~3 种新的细胞类群；明确特殊类型细胞的 3~5 个重要标记分子；发现调控组织器官形成的 3~5 个重要因子，并阐明其调控网络。

1.3 核酸修饰与代谢对组织器官发育编程的调节*

研究内容：鉴定组织器官发育中新型的核酸碱基修饰类型及代谢产物，寻找相应的酶和辅助因子，研究碱基修饰的分子机制及其对组织器官发育的调控作用。

考核指标:发现新型核酸碱基修饰类型及3~5个关键代谢酶;明确2~3种新型核酸碱基修饰对基因组转录水平的影响机制;发现2~3种核酸修饰与代谢途径对组织器官发育的作用机制。

1.4 组织器官发育中重要新型代谢物鉴定及其功能*

研究内容:分析不同发育阶段某种重要组织器官及其关键细胞主要代谢物的变化,挖掘并鉴定发育过程中重要的新型代谢物,研究其在发育中的作用及其机制。

考核指标:揭示1~2种重要组织器官发育过程中主要代谢物(如脂类、氨基酸、糖)代谢谱的变化;发现3~5种新型代谢物,并阐明其在重要组织器官发育中的作用及机制;鉴定导致组织器官发育失调的2~3种异常代谢物,并阐明其对个体的影响。

1.5 分泌因子在代谢调控与组织稳态中的作用

研究内容:主要鉴定肝脏、肌肉或脂肪等器官和组织的重要分泌因子,研究分泌因子对不同类型细胞的增殖、凋亡等行为的作用及其机制,研究分泌因子对细胞糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等的调节机制,研究分泌因子缺失对组织稳态的影响。

考核指标:发现10种以上调控关键组织稳态平衡的自分泌因子,阐明其对细胞行为和组织稳态的调节机制;发现10种以上调控关键组织稳态平衡的旁分泌因子,阐明其对靶细胞行为和靶组织稳态的调节机制。

1.6 组织器官再生的分子调控网络

研究内容：建立心脏、胰脏等组织器官再生的动物模型，实时动态观察再生过程；研究组织器官再生过程中的细胞来源、细胞行为以及细胞间相互作用机制；研究组织器官再生的遗传、表观遗传或代谢调控机制。

考核指标：揭示心脏、胰脏等组织器官再生的 2~3 种细胞来源，阐明组织器官再生过程中细胞间的相互作用机制；鉴定出 15~20 个调节组织器官再生的因子，并解析 3~5 个关键因子在组织器官再生中的遗传、表观遗传或代谢机制。

2. 营养与环境对器官发育和稳态的调节机制

2.1 主要营养物质及其代谢中间产物对关键器官发育和稳态的作用

研究内容：主要营养物质及其代谢中间产物调节肝脏、脂肪或胰腺等关键组织器官发育过程的核心节点与相关分子网络，主要营养物质及其代谢物调节关键组织器官稳态的遗传发育网络，与组织器官发育相协调的主要营养物质的代谢调控网络，跨代传递的代谢物或获得性遗传修饰对后代个体发育和组织稳态的影响及其分子机制。

考核指标：发现 3~5 种影响个体发育和稳态的新型重要代谢物，阐明其参与的代谢调控网络；揭示 1~2 种个体发育和组织稳

态编程的代谢调控机制。

2.2 应激对发育和稳态的影响

研究内容：应激或运动条件下某种组织器官（肝脏、胰脏、骨骼肌或神经系统等）的主要代谢网络的变化规律，鉴定其关键调控节点；应激或运动条件下影响重要组织、器官发育和稳态的代谢网络，及其作用的相关分子网络，代谢变化在应激导致的组织器官发育缺陷中的作用及机理。

考核指标：阐明 1~2 种应激或运动条件对代谢的影响机理；探索应激或运动对重要组织器官发育和稳态维持的作用，揭示 1~2 种新的调节机制，发现 3~5 个关键应激响应因子，为人为干预应激反应提供理论基础。

3. 代谢和发育紊乱相关疾病的发生发展机制

3.1 遗传代谢病与儿童发育异常的关系与机制

研究内容：以我国发生率较高的遗传代谢病为对象，基于我国儿童患者的临床表现和致病基因突变特点，研究代谢异常对各种组织器官发育的影响，以及相应组织器官发育异常的细胞和分子机制。

考核指标：提出 3~5 种遗传代谢病的新机理，制备 5~10 种遗传代谢病的动物模型，发现并验证 3~5 个新的代谢相关儿童发育异常的诊断与筛查分子标志物。

3.2 器官发育缺陷的调控机制

研究内容：收集我国成人阶段表现的家族性器质性疾病的患者样本，研究其代谢变化并鉴定候选致病基因；制备动物模型，系统研究相应组织器官及其它组织器官的发育变化，检测基因调控和代谢网络的改变情况。

考核指标：鉴定 5~10 个组织器官发育缺陷的新致病基因，建立 5~10 个研究致病机理的动物模型，发现 5~10 种有诊断和预警价值的生物标志物。

4. 发育与代谢研究技术创新与资源库

4.1 微量和高通量脂质组学新方法

研究内容：针对模式动物，建立高通量、高灵敏度、高覆盖度、精准定量的完整脂质组学分析体系，单个细胞或生物个体定量脂质组学分析体系，超高通量的膜脂分析体系。

考核指标：构建完整的脂质组学分析体系；建立约 40 大类脂质（大于 5000 种分子）的高覆盖脂质组学分析方法；建立 1~2 套基于离子淌度质谱的膜脂超高通量分析体系；发现 3~5 个模式动物/器官发育的重要脂质标志物或脂质代谢调控网络。

4.2 规模化创建斑马鱼发育代谢突变新品系

研究内容：利用基因敲除及细胞谱系标记等技术，系统性大规模创建和筛选发育代谢相关的斑马鱼突变体新品系，利用遗传

学、组织学和影像学等技术手段开展斑马鱼发育突变体品系的表型分析，充实、提升和完善国家级动物资源中心。

考核指标：对 1000 个以上发育代谢相关基因进行基因敲除，初步明确纯合突变体的表型；制备 100 个以上的组织特异性转基因品系；揭示 10~15 个转基因突变品系中细胞或代谢谱系的变化机理；大幅提升资源中心的品系数量并有效开展资源共享服务。

4.3 小鼠突变品系的发育与代谢特征的系统分析

研究内容：对现有和新创建的小鼠突变品系的发育与代谢进行系统地表型分析，发现重要基因的新功能；建立和实时更新突变品系的表型数据，形成有效的数据共享网络系统。

考核指标：系统性地解析 500 个以上具有自主知识产权的小鼠突变品系的发育、生理、代谢等相关数据，发现 50 种以上基因新功能；建立比较完善的表型数据库，并有效开展资源共享服务。

4.4 猪发育及代谢突变品系的规模化创制

研究内容：利用遗传修饰技术大规模研制猪突变品系，挖掘调控猪的发育与代谢的关键基因，研究其作用机制；制备重大人类遗传性发育和代谢疾病的小型猪模型，阐明相关疾病的发病机理，探索新的治疗手段。

考核指标：创制不少于 100 个发育代谢相关基因的突变品系，建立 20~30 种类似人类遗传性发育和代谢疾病的品系，建成资源

保存库，并有效开展资源共享服务。解析 5~10 个调控猪的发育与代谢的关键基因，并阐明其作用的分子机制；依托猪模型资源，完成 2~3 项人类重大遗传性发育和代谢疾病治疗新手段的探索研究。

4.5 发育及代谢疾病的灵长类动物模型创制

研究内容：优化灵长类动物基因修饰技术，建立一批发育、代谢及相关疾病的灵长类动物模型，解析靶标基因在发育和代谢过程中的作用和影响。对发育、代谢疾病的灵长类动物模型进行各发育阶段的表型分析，建立基因修饰灵长类动物资源库。解析疾病的发病机制，为临床筛查和干预提供重要线索并建立新的治疗手段。

考核指标：建立高效的灵长类靶向基因修饰技术；创制 10~15 个与发育和代谢相关的人类疾病灵长类动物模型；研究靶标基因对灵长类动物胚胎发育、器官形成、功能与代谢的作用和影响，揭示 2~3 种与发育和代谢相关的复杂疾病的发病机理；建立 2~3 项新型治疗途径；实现靶向基因修饰灵长类动物资源库，并有效开展资源共享服务。