

## 附件 4

# “发育编程及其代谢调节”重点专项 2019 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与社会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。

按照实施方案总体安排，2019 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。同一指南方向下，原则上只支持 1 项，仅在申报项目评审结果相近、技术路线明显不同时，可同时支持 2 项，并建立动态调整机制，根据中期评估结果，再择优继续支持。国拨总经费概算约 3.95 亿元（其中，拟支持青年科学家项目 4 个，国拨总经费

不超过 1200 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。指南方向中拟支持的项目下设课题数不超过 4 个，每个项目参与单位总数不超过 6 个。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。

本专项所有涉及人体被试和人类遗传资源的科学研究，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》《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，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。

## **1. 器官发育与稳态编程及其代谢调节**

### **1.1 胚层前体细胞谱系编程机制**

研究内容：研究卵裂期囊胚细胞的编程和重编程机制，包括遗传和表观遗传在该过程中的调控作用。解析中囊胚转换和合子

基因组转录激活的调控机制，胚层形成中细胞增殖、迁移、分化等行为及其动态信号调控网络，以及各胚层细胞命运区域化的遗传、表观遗传或代谢的调控作用。

考核指标：揭示 2~3 种调控中囊胚转换和胚层分化的重大机制；发现 1~2 种在胚层形成和命运分化中发挥重要作用的新的信号通路；鉴定 3~5 个不同谱系细胞的关键标志物及 2~3 个命运决定因子。

### **1.2 成体组织器官中细胞类型及替换\***

研究内容：围绕人或动物的 1~2 种成体组织器官的细胞组成、分工协同及更新替换，研究在生理状态下，成体组织器官各种细胞更新的细胞来源、功能细胞的相互作用与动态变化规律。解析细胞更新与组织器官稳态维持的关键诱导信号和细胞内响应机制。

考核指标：发现成体组织器官细胞的 5~10 个关键标志物、功能基因和决定因子；鉴定 2~3 种多潜能细胞及其标志物，鉴定 4~5 种调控其增殖或分化的关键因子；揭示 1~2 种成体组织器官细胞更新与稳态维持的新机制。

### **1.3 组织器官间的发育偶联与对话机制**

研究内容：重点研究一种正在形成中的组织器官对其它组织器官发育的影响，解析不同组织器官间发育偶联的细胞与分子信号基础，探究不同组织器官间信号分子的传递及响应机制，探索

相应组织器官之间协同发育出现失调的生理效应。

考核指标: 揭示一种正在形成的组织器官与其它组织器官间协调发育的 3~5 种重大的细胞与分子机制, 明确其生理和病理意义; 发现 3~5 种发育过程中组织器官间互作的关键信号或代谢物, 阐明 1~2 种组织器官协同发育失调的生理效应。

#### **1.4 组织器官发育中内生代谢物与命运决定因子的交互作用**

研究内容: 研究组织器官发育中所形成的内生代谢物及其效应蛋白在该过程中的调控作用, 分析内生代谢物信号产生和传导的分子机理, 代谢物信号与发育信号网络的整合方式与机制; 研究细胞命运决定因子对代谢网络的调控作用及其机制; 探索内生代谢物与命运决定因子互作失衡与相关病理过程的关系。

考核指标: 发现 3~5 个调节组织器官发育的重要内生代谢物, 并揭示其效应机制; 阐明 3~5 种关键命运决定信号与代谢物交互作用的重大机理, 明确其在重要组织器官发育中的调控作用。

#### **1.5 成年个体中跨器官的代谢调控**

研究内容: 系统鉴定成年个体中不同组织器官间对话的调控因子(包括代谢物), 研究这些调控因子(包括代谢物)的运输机制对靶细胞代谢的调节作用、对靶组织内不同类型细胞行为的影响、对组织稳态的调控机制。

考核指标: 发现 5~8 种成年个体中跨器官调节代谢和组织稳态的调控因子(包括代谢物), 阐明 3~5 种相应因子的生理功能

及其对靶细胞的调节作用,揭示 1~2 种跨器官代谢调控的新机制。

### **1.6 神经系统对代谢和能量平衡的调节**

研究内容: 重点研究中枢或外周神经通过胃肠道及肝脏或脂肪等组织感知营养和摄食等的机制及其对外周器官的调节作用,新型脑多肽等神经递质及周边器官和外周神经分泌的信号分子参与能量平衡的机制,中枢神经调控外周组织器官炎症和修复的机制。

考核指标: 揭示 2~3 种中枢或外周神经调控外周组织器官代谢和能量平衡或炎症与修复的新机制; 发现 3~5 种调控组织器官代谢平衡的新型神经肽或分泌物,揭示其生理功能和分子机制。

### **1.7 组织器官损伤修复的发育及代谢机制**

研究内容: 针对 1~2 种重要组织器官创制损伤修复动物模型,实时动态观察其修复过程; 解析损伤修复中具有关键功能的细胞类型,研究其对损伤的响应机制及其在修复过程中的细胞行为; 探索组织器官损伤修复的遗传或代谢调控机制,探索其与损伤修复障碍相关疾病的关系。

考核指标: 鉴定 5~8 个在重要组织器官损伤修复中发挥作用的 key 因子,揭示 3~5 种调控该组织器官损伤修复的细胞、分子或代谢新机制,阐释 1~2 种组织器官损伤修复障碍相关疾病的发生机制。

### **1.8 代谢性细胞器对组织器官发育的调节作用**

研究内容: 研究重要代谢性细胞器(线粒体、内质网、溶酶

体或过氧化物酶体等)在组织器官发育和代谢过程中的数量、形态及功能变化;研究其对组织器官发育的调控作用及分子机制;探索代谢性细胞器功能异常与相关疾病的发生和发展的关联。

考核指标:揭示2~3个组织器官发育中代谢性细胞器变化的重大规律;发现3~5种代谢性细胞器调控组织器官发育的重要新机制;明确代谢性细胞器异常在1~2种相关疾病发生中的作用。

### **1.9 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。

## **2. 营养与环境对器官发育和稳态的调节机制**

### **2.1 不同发育阶段肠道菌群及其对发育的影响\***

研究内容:研究主要发育阶段肠道菌群的建立、动态变化、功能分类及次生代谢,解析肠道菌群生成的脂多糖、短链脂肪酸、特定修饰的胆汁酸等信号分子在肠道及其它组织器官发育和稳态维持中的作用,探索其分子机制。

考核指标:揭示发育中肠道菌群的动态变化,发现3~5种调控组织器官发育的重要肠道菌群、代谢物及3~5个关键响应因子,

阐明相应的作用机制，为开发新的疾病防治策略提供理论基础。

## **2.2 生物钟对组织器官代谢和稳态的调节作用**

研究内容：研究生物钟与重要组织器官代谢的偶联关系及其分子机制，以及生物钟紊乱对重要组织器官稳态的影响和机制。筛选和鉴定生物钟与代谢偶联的关键基因，研究生物钟异常导致重要组织器官代谢紊乱的致病机制，寻找有潜在应用价值的调节生物钟的新代谢物或方法。

考核指标：揭示 3~5 种生物钟与重要组织器官代谢的偶联关系及其机制，发现 3~5 种调节生物钟的新的代谢物，阐明生物钟紊乱影响组织器官稳态维持的机制，建立 1~2 种克服生物钟紊乱的新方法。

## **3. 代谢和发育紊乱相关疾病的发生发展机制**

### **3.1 生长发育期营养过剩或不足对代谢性疾病的影响及其作用机制**

研究内容：研究人和动物生长发育期营养过剩或不足对各种器官发育的影响，分析遗传和表观遗传网络及代谢的变化，进而分析这些变化与成年后代谢性疾病发生的关系与机制。研究营养素调控发育机制，尤其是对代谢性疾病长期影响的机制。

考核指标：解析生长发育期营养过剩或不足引起肥胖和非酒精性脂肪肝等代谢疾病的发育与代谢机制，确定 5~10 个遗传与表观遗传标志物，鉴定 5~10 个临床干预潜在的新靶点。

### **3.2 应激条件下产生的获得性性状的代际传递机制\***

研究内容: 分析父、母在经历营养缺乏或过剩、疾病等应激条件后所出生子代的全生命周期中的发育与代谢异常, 确定可再次传代的、非遗传物质改变的获得性性状, 研究相应的表观遗传机制, 为预警和干预提供理论基础和技术手段。

考核指标: 鉴定 2~3 种可获得性遗传的代谢与发育异常的表型; 揭示 2~3 种由父母应激引起子代发育与代谢异常的表观遗传学机制; 发现并验证 3~5 个营养过剩或不足引起子代代代谢与发育异常的临床标志物。

### **3.3 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器质性疾病患者的样本, 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与代谢变化, 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 在体基因编辑及示踪新技术\***

研究内容: 改进和优化个体和组织水平上的靶向基因编辑技术, 完善和提高可用于谱系示踪和代谢研究的新型基因定点敲入



和敲除技术，研究有效的多基因敲入和敲除技术；发展或改进用于谱系或代谢示踪的新标记物。

考核指标：创新 2~4 种适用于发育和代谢研究的在体基因编辑技术；创新或改进 1~2 种谱系或代谢示踪标记物；提供 5 种以上可利用的新型遗传资源品系及相应的研究工具。