

附件 4

“发育编程及其代谢调节”重点专项 2021 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，2021 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与资源库等 4 个重点任务部署项目，拟优先支持 10 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 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 4.1 和 4.2 拟支持的项目下设课题数不超过 8 个，每个项目参与单位数不超过 20 个。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》、《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。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 灵长类组织器官前体细胞命运决定调控机制

研究内容：胚胎着床后到原肠运动是哺乳动物早期胚胎发育中的关键性事件。利用胚胎体外培养系统，研究猴和人类从囊胚到原肠发育的时空基因调控和细胞分化进程、胚胎不同谱系细胞发育和互作机制，筛选决定胚胎质量的早期关键性标志物，研究着床后胚胎谱系分化及细胞多能性退出与维持的调控机制等。

考核指标：建立和完善猴和人体外高度模拟体内原肠发育进程的 3D 长时间培养体系，绘制原肠运动时空基因表达和细胞图谱，发现和明确 3~5 个灵长类胚胎发育和原肠运动的关键调控因子，发现 1~2 种新的谱系发育调控机制。

1.2 表观遗传修饰对组织器官发育编程的调节*

研究内容：表观遗传对组织器官发育和稳态维持有重要的影响。探究组织器官发育中的新型表观遗传修饰模式，寻找这些新型表观遗传修饰的调节因子，研究调节因子的相互作用机制，探讨新型表观遗传修饰对组织器官发育或稳态维持的调节作用及分子机制。

考核指标：发现至少 1 种新的表观遗传修饰模式，明确这一新模式的关键调控因子 2~3 个，阐明该修饰模式在至少 1 种组织器官发育或稳态维持中的作用及调控规律，并揭示其作用机制。

1.3 分泌蛋白在组织稳态平衡中的作用*

研究内容：组织稳态平衡是维持正常生命新陈代谢的保

障。发现肠道、肾脏或骨骼等组织器官的重要分泌蛋白，研究分泌蛋白对细胞的增殖、迁移、分化等行为的作用及其机制，研究分泌蛋白对细胞代谢的调节机制，研究分泌蛋白异常对组织器官稳态的影响。

考核指标：鉴定 10 种以上调控关键组织稳态平衡的分泌蛋白，阐明 3~5 种分泌蛋白对细胞行为、细胞代谢和组织稳态的调节机制。

1.4 成年个体中跨器官的代谢调控

研究内容：系统鉴定成年个体在生理与病理状态下，不同组织器官间对话的调控因子（包括代谢物、激素与外泌体）。研究这些调控因子的运输机制及其在不同年龄、疾病条件下对靶细胞代谢的调节作用、阐明其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 种相应因子的生理病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。

1.5 物种间器官再生能力差异的形成机制

研究内容：研究不同物种的心脑血管等再生组织的主要细胞来源的保守性和重要差异，实时观察其再生或损伤修复中细胞谱系和细胞互作的动态变化，探讨不同物种间其再生或损伤修复的细胞和分子机制的异同。

考核指标：揭示不同物种的相同组织器官再生的细胞来源相同性或差异性；鉴定出 3~5 个调控再生或损伤修复的关键因子；发现 3~5 个决定再生能力差异性的关键因子。

2. 营养与环境对器官发育和稳态的调节机制

2.1 成体肠道菌群对组织器官稳态的调节*

研究内容：研究成体肠道菌群的动态变化规律，鉴定次生代谢物及活性产物；研究肠道菌群及其活性代谢产物对肠道、免疫系统、重要代谢器官的发育与功能的调节作用与机制。重点研究脂多糖、短链脂肪酸和特定修饰的胆汁酸等信号分子调控肠道及其它组织器官发育的作用机制。研究成年机体与肠道微生物共生互作的分子基础，以及肠道菌群在成体组织器官稳态调节中作用与机制。

考核指标：揭示成年机体与肠道微生物共生关系的物质基础，发现 3~5 种成年肠道微生物的关键活性代谢产物，并阐释其在成体组织器官稳态调节中的作用与机制，阐明肠道菌群紊乱与重大疾病的关系。

2.2 糖脂等及其代谢中间物对关键器官发育和稳态的影响

研究内容：研究核心营养物质（糖、脂肪、氨基酸等）及其代谢中间产物调节关键组织器官（肝脏、脂肪、胰腺等）发育和代谢稳态的机制，发现具备信号分子功能的新型代谢物或鉴定已知代谢物作为信号分子的新功能，揭示代谢物信

号传导的核心节点、信号转导网络和代谢物信号相关的生理病理功能，为利用核心营养物质及其代谢物调节发育、稳态和治疗疾病提供重要的理论基础。

考核指标：鉴定 10 种以上可作为信号分子调控肝脏、脂肪、胰腺等器官发育和稳态的代谢物小分子；阐明 5 种以上代谢信号分子信号转导的机制；鉴定 5 个以上调节组织器官发育和稳态的关键节点。

3. 代谢和发育紊乱相关疾病的发生发展机制

3.1 器官发育缺陷导致的成年疾病的调控机制*

研究内容：基于特定的遗传性疾病，如遗传性舞蹈病、遗传性小脑失调症、成年遗传性心脑血管疾病等样本，鉴定新的致病或易感基因，通过动物模型研究相应基因突变对相关器官或组织早期发育的影响，明确其细胞和分子水平的变化。

考核指标：鉴定 3~5 个相关遗传性成年疾病的新致病基因或易感基因，建立有效的临床遗传诊断技术。

4. 发育与代谢研究技术创新与资源库

4.1 果蝇和线虫发育代谢资源库

研究内容：利用个体基因修饰及细胞谱系特异的遗传操作技术，系统性大规模创建和筛选组织器官发育代谢相关的果蝇和线虫新遗传品系，利用遗传学、影像学和单细胞组学等技术手段开展果蝇和线虫发育遗传操作品系的表型分析，

充实、提升和完善模式动物资源中心。

考核指标：对 1000 个以上发育代谢相关基因进行定点基因修饰或建立新的基因敲低/过表达品系，初步明确组织特异的发育代谢表型；针对这些基因，制备 500 个以上的细胞谱系特异的遗传操作品系，揭示 50~100 个品系中细胞发育或代谢谱的变化机理；建立资源保存库，大幅提升资源中心的品系数量，建成相应品系的遗传信息、发育代谢表型分析等数据的在线查询网站，并提供资源品系的线下共享服务。

4.2 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，探索 2~3 项人类重大遗传性发育和代谢疾病的新的治疗手段。