

“发育编程及其代谢调节” 重点专项

2018 年度项目申报指南

(征求意见稿)

“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、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。

2018 年，本专项将围绕以下四个研究方向部署项目：1.器官发育与稳态编程及其代谢调节；2.营养与环境对器官发育和稳态的调节机制；3.代谢和发育紊乱相关疾病的发生发展机制；4.发育与代谢研究技术创新和资源库。

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：主要研究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，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：主要研究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，阐明这些因子的调控网络。

1.3 核酸的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，探讨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其关键代谢酶 3-5 个；明确核酸碱基修饰对基因组转录水平的影响的机制；发现 2-3 项核酸修饰与代谢途径对组织器官发育的作用。

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的重要新型代谢物，探讨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 种新型代谢物在重要组织器官发育中的作用及其机制；鉴定导致组织器官发育失调的 2-3 种异常代谢物并明确其对个体的影响。

1.5 分泌因子在代谢调控与组织稳态中的作用

研究内容：鉴定某种组织器官中的重要分泌因子，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，分泌因子对细胞糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等的调节，分泌因子缺失对组织稳态的影响。

考核指标：发现 10 种左右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 种左右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：建立某种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；探索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和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：研究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。

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，明确其参与的代谢调控网络；揭示个体发育和组织稳态编程的 1-2 种新的代谢调控机制。

2.2 应激对发育和稳态的影响

研究内容：研究应激或者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，鉴定关键调控节点；研究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其机理。

考核指标：阐明应激或运动条件对代谢的影响及其对重要组织器官发育和稳态维持的调节机制，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：深入解析 3-5 种遗传代谢病的新机理，制备 5-10 种遗传代谢病动物模型，发现并验证 3-5 个新的代谢相关的儿童发育异常的诊断与筛查的分子标志物。

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，研究其代谢的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 个动物模型研究致病机理，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：立足模式动物，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、及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 (>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、提升和完善已经建立的国家级动物资源中心。

考核指标：针对超过 1000 个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；制备组织特异性转基因品系超过 100 个；揭示 10-15 个转基因突变品系中细胞或代谢谱系的变化；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：对现有的和新创建的小鼠突变品系进行系统的发育与代谢表型分析，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：系统性解析有自主知识产权的多于 500 个品系的发育、生理、代谢、相关数据，发现基因新功能 50 种以上；建立比较完善的表型数据库并有效开放。

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制，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对外开放。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新的治疗手段的探索研究。

4.5 发育及代谢疾病的灵长类动物模型的创制

研究内容：优化灵长类基因修饰技术，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各发育阶

段进行表型分析，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 个发育与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 种发育、代谢相关复杂疾病的发病机制；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共享并提供服务。