

“发育编程及其代谢调节”重点专项 2023 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：揭示组织器官发育及其稳态维持的重大规律，以及代谢在此过程中的调控机制。建立非模式动物物种进化发育机制研究新范式；提供组织器官再生新策略，为延缓器官衰老以及再生应用奠定基础；解析组织代谢失调导致重大发育代谢疾病的发病致病机制，发现新的不可或缺的生物活性分子，揭示人类组织器官性疾病、代谢性疾病的遗传发育特征和发生机制，为分子诊断和个体化干预提供线索，探讨通过代谢干预治疗重大发育代谢疾病。

2023 年度指南围绕器官发育及其代谢调节与疾病、组织器官稳态维持的调控机制与疾病、纵向和横向环境对发育代谢的调控作用、发育代谢研究的技术创新与应用等 4 个重点任务部署项目，拟支持 16 个项目。同时，拟支持 5 个青年科学家项目。

青年科学家项目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。青年科学家项目不再下设课题。

1. 器官发育及其代谢调节与疾病

1.1 组织微环境对组织器官前体细胞发育分化的调控*

研究内容：针对 1-2 种组织或器官，研究其前体细胞在命运决定、迁移、分化及形态发生过程中所处微环境的液体或囊泡的成分和来源，以及前体细胞胞外基质的组成和结构变化，探究微环境成分与胞外基质成分的相互作用和对前体细胞构建组织器官的影响，研究相关作用的分子机制。

考核指标：揭示 1-2 种重要组织器官形成过程中的微环境成分及其前体细胞胞外基质结构的动态变化规律；发现对组织器官形成起关键调控作用的 4-6 个微环境成分或胞外基质成分；明确关键成分的来源和作用机制。

关键词：组织器官，前体细胞，细胞微环境，细胞外基质

1.2 组织器官形成中不同细胞类群及其互作

研究内容：针对 1-2 种重要组织器官，研究其发育和成熟过程中各细胞类群的组成变化及其动态调控规律，解析各类型细胞的分子和行为特点，探索不同类群细胞如何响应细胞外信号以及不同类群细胞间的信号通讯机制，研究细胞类群组成和细胞间互作的异常与器官异常发育和病变的关系。

考核指标：揭示 1-2 种重要组织器官在生理或病理过程中的细胞类群变化规律及作用；发现 3 种以上新的细胞类群及其标志物，鉴定细胞类群功能与行为转变的 5-8 个关键调

控因子，发现 3-5 种细胞间信号交互调控机制。

关键词：器官发育，细胞类群，细胞间互作，信号通讯

1.3 免疫细胞的发育与功能*

研究内容：研究免疫细胞（如淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞等）的发育、分化、转分化、记忆和失能过程及其代谢调控机制，鉴定免疫细胞新亚群并探索其起源、功能和代谢调节机制，研究免疫细胞类群之间或与环境的相互作用机制，解析重大疾病过程中免疫细胞激活、重塑与失能的关键代谢因子与调控机制。

考核指标：绘制 3-4 种免疫细胞的发育图谱；鉴定 3-4 种淋巴细胞等免疫细胞的新亚群，解析免疫细胞发育分化的 3-4 种关键代谢途径和调控机制，发现疾病过程中免疫细胞激活、重塑与失能的 3-5 种关键代谢因子，发展 1-2 种免疫治疗策略。

关键词：免疫细胞，免疫发育，免疫分化，免疫重塑

1.4 胚胎中细胞代谢规律与细胞命运决定的关联机制

研究内容：研究哺乳动物胚胎发育过程中不同类型细胞的代谢变化规律，以及影响细胞命运的关键代谢事件；研究功能性代谢通路或代谢物发挥决定细胞命运的非转录调控机制，并探究代谢失调所致胚胎异常发育的分子细胞学机制。

考核指标：绘制胚胎发育过程中 3-5 种不同类型细胞或组织的代谢时空变化图谱；阐明 3-5 种代谢物或代谢网络变

化决定细胞命运的非转录调控机制；揭示 2-3 种由代谢失调所致胚胎异常发育的分子细胞学机制。

关键词：胚胎发育，代谢网络，细胞命运决定，转录调控

1.5 染色质动态修饰对组织器官发育的影响

研究内容：研究 1-2 种重要组织器官发育中关键代谢产物介导的染色质修饰特征及分子基础，修饰与去修饰的动态变化及其对染色质稳态、基因表达和发育的影响；研究染色质修饰对相关组织器官发育及功能的影响机制，探讨代谢干预治疗表观遗传失衡疾病的途径。

考核指标：发现至少 1 种新型染色质修饰类型；鉴定影响组织器官发育中染色质修饰特征动态变化和基因组转录的 2-3 种关键代谢产物，明确其机制；建立 1-2 种干预表观遗传失衡疾病的策略。

关键词：组织器官发育，代谢产物，染色质修饰，表观遗传失衡

1.6 灵长类类器官构建及发育机制

研究内容：研发人或猴胚胎体外三维长时间培养以及灵长类“人工”胚胎、原肠体和神经管等多种类器官的新技术，探讨灵长类胚胎发育、组织器官形成的分子和代谢调控机制；创建模拟人类发育、代谢重大疾病的多种类器官，并开展类器官移植的临床前研究。

考核指标：筛选 2-3 种适合灵长类（人、猴）胚胎体外发育的生物材料；发现 2-3 条调控谱系分化的关键发育和代谢信号通路；建立有效的灵长类“人工”胚胎、原肠体和神经胚等类器官构建技术，获得 3-5 种进入临床试验的类器官。

关键词：灵长类，类器官，三维培养，重大疾病

1.7 哺乳类创新性状产生的进化发育解析*

研究内容：聚焦 3-5 个哺乳动物起源关键节点的物种，研究大脑新皮层、乳腺等创新性状（全新适应性性状）起源的进化发育机制；利用单细胞组学、谱系示踪技术解析创新性状的发育起源，鉴定创新性状产生的调控元件和转录因子及其协同作用；利用动物模型验证创新性状产生和进化的分子调控机制。

考核指标：建立哺乳动物创新性状产生的细胞与分子图谱；阐明创新性状中新细胞类型的产生和起源机制，并鉴定出创新性状产生的 5-10 个关键调控元件及网络；构建出 2-3 种创新性状丢失的动物模型，阐明相关调控元件和转录因子的表型效应。

关键词：创新性状，发育起源，性状调控，动物模型

2. 组织器官稳态维持的调控机制与疾病

2.1 代谢物修饰对代谢及器官发育的作用及机制*

研究内容：针对 1-2 种重要组织器官，鉴定其正常和异常发育过程中参与蛋白质翻译后修饰的新型代谢物小分子，

研究其动态变化规律；鉴定修饰底物蛋白、修饰酶和去修饰酶，研究上游发育和代谢信号对代谢物修饰的动态调控机制，以及代谢物修饰底物的定位、活性变化以及对发育和代谢的调控作用，探讨其失调导致发育/代谢疾病的分子机制。

考核指标：鉴定 3-5 种新型代谢物修饰和 8-10 个其蛋白底物，阐明代谢物修饰和底物活性及功能的动态调控机制；揭示代谢物修饰在发育及代谢性疾病发生发展中的作用，为发育和代谢性疾病的防治提供 3-5 个新靶点。

关键词：代谢小分子，蛋白质修饰，代谢疾病，发育疾病

2.2 器官再生的进化发育机制

研究内容：阐明动物重要器官再生的起源演化规律、遗传基础和发育调控机制，研究不同动物和不同再生器官前体细胞多能性和维持机制的共性和特性；发现动物器官再生前体细胞的谱系发生、发育轨迹和命运决定的编程机制；探索再生研究关键新技术。

考核指标：揭示 1-2 种动物重要器官再生的细胞来源及其转化、分化机制；鉴定 15-20 个器官再生的关键调控基因和标志物，明确其在器官再生进化中的作用机制；开发 1-2 项再生研究关键新技术，鉴定 3-5 种促进器官再生的小分子化合物。

关键词：器官再生，调控分子，进化发育，动物模型

2.3 重要组织系统受破坏后重建的分子机制

研究内容：研究 1-2 种重要组织器官（如肺、血管等）损伤修复与再生重建的关键细胞类型与谱系的动态发育规律；研究修复与再生重建路径的识别机制及不同类型细胞间的相互作用；探讨代谢产物或药物等对修复或重建的调节作用；建立适合临床转化的模式动物，开发具有潜在应用价值的治疗产品与方法。

考核指标：鉴定 2-3 种参与修复与再生重建的关键细胞类型与谱系；阐明 1-2 个参与重建的细胞谱系动态发育规律及调控机制，2-3 种修复与重建路径的识别机制及不同类型细胞间的相互作用方式；利用 2-3 种适合临床转化的模式动物，获得 1-2 个具有潜在应用价值的治疗产品与方法。

关键词：器官损伤，器官重建，细胞谱系，动物模型

2.4 免疫与炎症反应的代谢调控及其在疾病中的作用

研究内容：针对感染免疫和自身性免疫反应，研究体内关键免疫细胞代谢组的动态变化，解析代谢影响免疫细胞发育分化、功能活化、增殖等关键过程及其分子机制，研究选择性干扰或增强免疫相关疾病中的代谢活动对区域免疫和炎症的调控作用；探究改善和逆转相关代谢性疾病新的途径。

考核指标：发现 2-3 种影响免疫与炎症反应的代谢物及其代谢通路；阐明 3-5 种代谢调控免疫和炎症反应的分子机制，揭示 1-2 种改善和逆转相关代谢性疾病新途径。

关键词：免疫反应，炎症反应，代谢调控，免疫细胞发育

3. 纵向和横向环境对发育代谢的调控作用

3.1 剧烈应激反应的发育机制

研究内容：收集成年后有严重应激反应后果（如猝死或心脑失能）的病例，寻找致病关联基因；制备关联基因的动物模型，从分子、代谢、细胞和组织结构水平等方面，研究相关组织器官发育完善状况以及成年后强刺激下的结局和相关方面的改变，探索剧烈应激源导致猝死或失能的分子机制。

考核指标：发现 10-20 个与成人严重应激反应的关联基因；通过 8-10 种关联基因的动物模型研究，确认 3-5 个相关的致病基因，阐明 2-3 种严重应激反应的发育机制；为临床精准治疗提供 1-2 个可干预的信号通路。

关键词：应激反应，致病基因，发育机制，动物模型

3.2 疾病传播媒介肠道菌群对肠道发育和传播病原体能力的影响

研究内容：研究我国疾病传播重要媒介（蚊、蜱等）肠道共生菌群的组成结构、功能效应和动态变化规律；研究共生菌和媒介营养互作，共生菌及其活性产物对媒介发育、免疫系统、吸血行为、生殖能力等生理功能的调节与作用机制，血液等食物对媒介肠道菌群结构重塑和稳态调节的机制；研

究筛选影响病原体感染和媒介传播效能的肠道共生菌，并研究其作用机制。

考核指标：采集并揭示我国 4-5 种媒介生物（蚊、蜱等）肠道共生菌群结构和动态变化特征；鉴定参与调控营养代谢、发育等重要生理过程的各媒介关键共生菌 3-5 株，阐明其互作机制；获得 3-5 株介导调控病原体感染或媒介传播效能的共生菌，揭示其作用机制。

关键词：传病媒介，肠道菌群，病原体感染，媒介传播

3.3 营养物质对重要器官发育与稳态的影响

研究内容：研究机体感应主要营养物质（蛋白质、碳水化合物、核酸等）及其代谢中间产物的分子基础；鉴定调控重要代谢器官发育与代谢稳态的营养素及其代谢中间产物，研究其调控作用及信号网络；探索多系统、多器官之间协同感应主要营养素及其代谢中间产物，维持或重塑代谢稳态的调控网络。

考核指标：发现 3-5 个机体感应营养物质和代谢中间产物的关键分子；鉴定 3-5 种参与重要代谢器官发育与稳态维持的新型代谢中间产物，揭示 1-2 种多器官之间协同感应主要营养素及其代谢中间产物的感知信号及其代谢调控网络。

关键词：营养物质，组织器官稳态，多器官协同，代谢异常疾病

3.4 极端状态下机体能量代谢调控和组织稳态

研究内容：针对机体对不同极端状态（缺氧，缺血，高温，高海拔、无光照等）的响应，研究重要响应组织（脑、心脏等）中发挥重要作用的能量代谢调控关键因子，构建分子调控网络；研究关键代谢小分子和能量代谢调控网络的时空分布演变；探讨组织功能失衡时（如缺氧缺血条件下）细胞行为和代谢的变化。

考核指标：筛选 5-8 个极端状态下机体能量代谢稳态调控的新因子，解析其在重要组织中的作用机制，及其在相关人类疾病中的作用机制；筛选 3-5 个靶向调控关键代谢因子表达和功能的先导化合物。

关键词：极端状态，组织稳态，能量代谢，调控因子

4. 发育代谢研究的技术创新与应用

4.1 单细胞代谢表型组创新技术*

研究内容：针对关键细胞代谢物，系统发展多色超灵敏探针与活细胞代谢多参数时空动态分析方法，建立适用于活细胞表型分析的细胞识别、制备和时空分析标准化操作流程与技术方法；建立针对主要代谢途径的单细胞代谢表型组分析体系，开展哺乳动物器官发育的单细胞代谢表型组分析；发展单细胞代谢表型组多维数据分析体系。

考核指标：构建 30 种以上核心代谢物高性能荧光探针；建立 1 套完整的单细胞代谢时空动态表型组数据高通量获取标准化操作流程与分析体系，获取 1000 个以上活细胞代谢

时空动态表型参数。

关键词：单细胞，超敏探针，代谢表型组，细胞识别

浙江大学A000097