

# 国家自然科学基金资助项目批准通知

付新苗 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：31972918，项目名称：大肠杆菌 $\beta$ 桶外膜蛋白生成必需因子BamA的作用机制及其作为抗菌靶点的研究，直接费用：58.00万元，项目起止年月：2020年01月至2023年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

电子版计划书通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印纸质版计划书（一式两份，双面打印），依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。电子版和纸质版计划书内容应当保证一致。向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交电子版计划书截止时间为**2019年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交电子修改版计划书截止时间为**2019年9月18日16点**；
- 3、报送纸质版计划书截止时间为**2019年9月26日16点**。

**请按照以上规定及时提交电子版计划书，并报送纸质版计划书，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。**

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会  
2019年8月16日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	31972918	项目负责人	付新苗	申请代码1	C0506
项目名称	大肠杆菌 $\beta$ 桶外膜蛋白生成必需因子BamA的作用机制及其作为抗菌靶点的研究				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明	常规面上项目				
依托单位	福建师范大学				
直接费用	58.00 万元		起止年月	2020年01月 至 2023年12月	
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。</p> <p>本课题涉及必需因子BamA如何调控大肠杆菌 <math>\beta</math> 桶外膜蛋白的作用机制以及利用 <math>\beta</math> 桶外膜蛋白设计抗菌药物靶点的研究。 申请人通过非天然氨基酸的随几插入和细胞光交联等新的生化方法进行研究，可望获得BamA与底物蛋白质等互作信息，为新型抗菌肽设计打下基础，课题有一定的创新性。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。</p> <p>总体研究方案基本可行，前期研究基础较好。</p> <p>三、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。</p> <p>本研究主要对大肠杆菌 <math>\beta</math> 桶外膜蛋白生成必需因子BamA的作用机制及其作为抗菌靶点的研究。在抗菌靶点的筛选和应用中具有比较大的意义。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。</p> <p>研究内容较合适，实验设计方案较合理。但是申请人已有面上项目在研，担心其时间和精力是否充足。</p> <p>三、其他建议</p> <p>&lt;3&gt;具体评价意见：</p> <p>一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。</p> <p>BAM在 <math>\beta</math> 桶外膜蛋白的生成和质量控制过程中发挥重要作用，虽然目前对 <math>\beta</math> 桶外膜蛋白的生成的机理，包括对BAM复合物有了大量的研究，但其详细机制并不清楚。为此申请人拟采用多种手段，包括非天然氨基酸活细胞光交联技术，研究BAM复合物和 <math>\beta</math> 桶外膜蛋白以及其他蛋白相互作用的机制。与单纯的遗传学研究或者体外生化研究相比，能够极大减少工作量，以及获得更多的作用信息。因此，这部分工作具有一定的科学价值。</p> <p>二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。</p> <p>从研究内容来看，研究的第二部分，以细菌外膜蛋白生成通路为靶标设计新型抗生素，在研究思路上具有较好的创新性。但就本研究而言，一些问题需要与申请人讨论：对于抗感染药物来说，能够作为靶点，无论是以微生物本身或者以宿主为靶点，其首要前提是对病原微生物的生命循环至关重要，但对宿主无影响或影响很小。本研究中，申请人也认识到，BmaA 在线粒体和叶绿体外膜中也存在与其同源的蛋白Toc75，那么以其作为靶点对宿主的毒性如何，选择性怎样？该靶点是否是较好的抗菌药物作用的靶点？其次，申请人提出的自抑制多肽，这一思路在HIV的进入抑制剂中也是已经获得成功了的，所以具有合理性。针对本项目，有几个问题需要探讨：所设计的三个多肽，其作用机制上是以抑制BMA为主还是这只是它们的其他作用，例</p>					

如作用在其他靶点？第二，申请人前期只是采用了小鼠皮肤模型，且拟用线虫为模型来进一步评估，那么，能否有体内活性？或者说在体内，能否作用到目标靶点？即使能够，有效浓度有多高？稳定性怎样？在高浓度下，毒性情况如何？除了可能的杀菌作用外，会引起怎样的人体自身的反应？以及其他一系列可能的问题。所以，综上所述，本项目可行性存在许多疑问，需要更多更深入的前期基础。

### 三、其他建议

#### <4>具体评价意见：

一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。

申请人2004年在清华大学获得博士学位，先后在美国加州大学河滨分校、南卡莱罗纳大学和堪萨斯大学从事博士后研究，2010-2016年任北京大学副研究员，2016年作为高层次引进人才入职福建师范大学，任研究员至今。申请人主持多项国家自然科学基金，有两项在研面上项目，其中一项今年底到期，与本课题无重叠内容。

本申请聚焦大肠杆菌 $\beta$ 桶外膜蛋白生成的必需因子BamA，研究内容分为两个部分。一是探索BamA的作用机制，二是将BamA作为抗菌靶点开发新型抗菌药。前一部分拟采用天然氨基酸随机插入和活细胞光交联等技术在活细胞中鉴定BamA与底物蛋白及分子伴侣相互作用的关键氨基酸残基，后一部分根据前面得到的结果，设计能破坏BamA的自抑制多肽，为开发新型抗菌药提供新思路。

本申请思路清晰，目标明确，前期工作基础较好，采用了新颖的实验手段。尤其是申请人及团队有出色记录，能够确保实验计划的实施。本课题的主要创新是利用外膜蛋白作为潜在抗菌药物靶点，规避主要耐药机制。虽然这种思路不是申请人最先提出，但是BamA作为必需基因的产物，确实是一个很好的潜在抗菌药物靶点。但是第一部分只提出了鉴定BamA与潜在底物及分子伴侣间的相互作用残基，内容和对作用机理的深入探讨稍嫌单薄，与第二部分的内在联系也未显现出来。

总之本评审认为这是一个既有理论探讨又有实际应用价值的申请，结合申请人团队的过往记录，有望取得实质突破。

二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。

### 三、其他建议

#### <5>具体评价意见：

一、请针对创新点详细评述申请项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响。

申请人拟通过多种手段在前期工作基础上开展BAM复合物中必需因子Bam A 在 $\beta$ 桶外膜蛋白生成过程中的作用机理，并在此基础上，基于BAM A设计靶标为BAM A的自抑抗菌肽，该项目的开展有望为新型抗耐药菌的抗菌药物的研发提供研究基础和新思路，具有一定的科学价值和创新性。

二、请结合申请项目的研究方案与申请人的研究基础评述项目的可行性。

项目研究内容契合立项思想，有利于解决相关科学问题，研究方法、实验方案等具体实施计划合理、可行；且申请人科研经验较为丰富，项目具有较好的前期工作积累，课题组所在实验室设施装备齐全，具备完成该项目的实验条件。

### 三、其他建议

修改意见：

生命科学部

2019年8月16日

## 关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

付新苗 先生/女士：

根据《国家自然科学基金条例》的规定和专家评审意见，国家自然科学基金委员会（以下简称自然科学基金委）决定批准资助您的申请项目。项目批准号：

31770830，项目名称：线虫小分子热休克蛋白Hsp17/Hsp12s的生物学功能及其延长寿命的作用机制，直接费用：60.00万元，项目起止年月：2018年01月至2021年12月，有关项目的评审意见及修改意见附后。

请尽早登录科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>），获取《国家自然科学基金资助项目计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。对于有修改意见的项目，请按修改意见及时调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书电子版报送截止日期前提出。**注意：请严格按照《国家自然科学基金资助项目资金管理办法》填写计划书的资金预算表，其中，劳务费、专家咨询费科目所列金额与申请书相比不得调增。**

计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isisn.nsfc.gov.cn>）上传，由依托单位审核后提交至自然科学基金委进行审核。审核未通过者，返回修改后再行提交；审核通过者，打印为计划书纸质版（一式两份，双面打印），由依托单位审核并加盖单位公章后报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。计划书电子版和纸质版内容应当保证一致。

向自然科学基金委提交和报送计划书截止时间节点如下：

- 1、提交计划书电子版截止时间为**2017年9月11日16点**（视为计划书正式提交时间）；
- 2、提交计划书电子修改版截止时间为**2017年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2017年9月26日16点**。

**请按照以上规定及时提交计划书电子版，并报送计划书纸质版，未说明理由且逾期不报计划书者，视为自动放弃接受资助。**

附件：项目评审意见及修改意见表

国家自然科学基金委员会  
生命科学部  
2017年8月17日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	31770830	项目负责人	付新苗	申请代码1	C050201
项目名称	线虫小分子热休克蛋白Hsp17/Hsp12s的生物学功能及其延长寿命的作用机制				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明	常规面上项目				
依托单位	福建师范大学				
直接费用	60.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;</p> <p>小分子热休克蛋白是一类分子伴侣蛋白，参与细胞内蛋白质质量控制过程。该项目拟在前期工作基础上探讨Hsp17和Hsp12s等线虫小分子热休克蛋白的生物学功能和作用机制，鉴定与Hsp17/Hsp12s相互作用的蛋白，研究Hsp17/Hsp12s余关键蛋白因子相互作用的机制，尤其是其延长线虫寿命的分子机制。该研究具有重要的理论和实际意义。</p> <p>该项目研究目标明确，技术路线合理可行。项目申请人长期从事来自细菌的小分子热休克蛋白的生物学功能和作用机制研究，已有很好的研究工作积累。项目前期工作基础好，前期研究工作已发现下调Hsp17会导致线虫寿命的缩短且休眠比例增加，Hsp12s表达与线虫的休眠有关。这些前期研究结果为该项目的完成打下了很好的基础。项目申请人受过很好的科研训练，已经建立其独立的实验室，所在单位可提供完成该项目所需的基本条件。</p> <p>具有予以资助。</p> <p>&lt;2&gt; 建议优先资助。</p> <p>作为一种模式生物，线虫的分子遗传及其生物学调控机制的了解阐明具有重要的基础研究意义。项目申请人以细菌小分子热休克蛋白生物学功能和作用机制的长期积累为基础，进而开展线虫小分子热休克蛋白作用机制、特别是延长线虫寿命方面机制的研究，具有较为重要的人类健康实践价值。申请人已经取得了大量前期工作积累，拥有较好实验条件，能够取得新颖的研究结果。</p> <p>&lt;3&gt;热休克蛋白广泛存在于人、动物、微生物和植物的细胞中，是一类在遗传上高度保守的分子，能保护细胞并促进细胞对各种刺激所造成的损伤进行自身修复，具有重要的生物学功能。申请项目以HSP17/12S家族分子为研究对象，拟通过对他们生物学功能的进一步研究，探讨该类分子对线虫寿命延长的作用机制。项目的实施有较好的创新性。</p> <p>申请人对该领域的研究有较好的科研积累，但16年10月引进到项目申请单位后，目前的研究团队除申请人外，其余研究力量较为薄弱。从硬件条件看，项目开展过程中如申请书所列显微注射系统都需到申请人原单位方能开展，很难保障项目的顺利实施。建议暂缓资助！</p> <p>&lt;4&gt;本项目研究线虫小分子热休克蛋白Hsp17/Hsp12s的功能及延长寿命的作用机制，有一定的科学意义。研究内容和总体研究方案比较合理，前期研究有一定的基础和条件，但根据要开展的内容，项目组成员力量略有不足，只有1名讲师和3名硕士生，且申请人有一项在研面上项目，2019年12月结题。如经费允许，可资助。</p> <p>&lt;5&gt;申请人虽然具备开展该课题相关实验条件及技术储备，但申请人2016年获基金委面上项目资助后在项目执行中工作调动，应优先保证原课题的顺利执行，故不建议资助。</p> <p>修改意见：</p> <p style="text-align: right;">生命科学部</p> <p style="text-align: right;">2017年8月17日</p>					