

# 国家自然科学基金资助项目批准通知

## (预算制项目)

黄雨蒙 先生/女士:

根据《国家自然科学基金条例》、相关项目管理办法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)决定资助您申请的项目。项目批准号: 82270864, 项目名称: 转位相关蛋白TRAP $\beta$ /SSR2对胰岛 $\beta$ 细胞功能的影响及机制探索, 直接费用: 51.00万元, 项目起止年月: 2023年01月至 2026年12月, 有关项目的评审意见及修改意见附后。

请您尽快登录科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>), **认真阅读《国家自然科学基金资助项目计划书填报说明》并按要求填写《国家自然科学基金资助项目计划书》(以下简称计划书)**。对于有修改意见的项目,请您按修改意见及时调整计划书相关内容;如您对修改意见有异议,须在电子版计划书报送截止日期前向相关科学处提出。

请您将电子版计划书通过科学基金网络信息系统(<https://isisn.nsf.gov.cn>)提交,由依托单位审核后提交至自然科学基金委。自然科学基金委审核未通过者,将退回的电子版计划书修改后再行提交;审核通过者,打印纸质版计划书(一式两份,双面打印)并在项目负责人承诺栏签字,由依托单位科研、财务管理等部门审核、签章并在承诺栏加盖依托单位公章,且将申请书纸质签字盖章页订在其中一份计划书之后,一并报送至自然科学基金委项目材料接收工作组。纸质版计划书应当保证与审核通过的电子版计划书内容一致。**自然科学基金委将对申请书纸质签字盖章页进行审核,对存在问题的,允许依托单位进行一次修改或补齐。**

向自然科学基金委提交电子版计划书、报送纸质版计划书并补交申请书纸质签字盖章页截止时间节点如下:

1. **2022年10月8日16点:** 提交电子版计划书的截止时间;
2. **2022年10月14日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2022年10月19日:** 报送纸质版计划书(一式两份,其中一份包含申请书纸质签字盖章页)的截止时间。
4. **2022年10月28日:** 报送修改后的申请书纸质签字盖章页的截止时间。

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和申请书纸质签字盖章页，逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页且未说明理由的，视为自动放弃接受资助；未按要求修改或逾期提交申请书纸质签字盖章页者，将视情况给予暂缓拨付经费等处理。

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

2022年9月7日

## 附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82270864	项目负责人	黄雨蒙	申请代码1	H0708
项目名称	转位相关蛋白TRAP β /SSR2对胰岛 β 细胞功能的影响及机制探索				
资助类别	面上项目	亚类说明			
附注说明					
依托单位	天津医科大学				
直接费用	51.00 万元	起止年月	2023年01月 至 2026年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p>&lt;1&gt;具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究内容是否具有原创性并值得鼓励尝试？请针对创新点（如新思想、新理论、新方法、新技术等）详细阐述判断理由。</p> <p>胰岛素生物合成障碍所致的 β 细胞功能衰竭是糖尿病发生发展的一个关键因素。转位相关蛋白 TRAP β /SSR2帮助前胰岛素原跨膜转位进入内质网。申请人前期研究意外发现，胰岛 β 细胞系敲除TRAP β /SSR2不但影响前胰岛素原转位，还导致新合成的（前）胰岛素原水平明显降低，并且胰岛素原转化为胰岛素的过程发生障碍，成熟胰岛素生成减少。这种在意外发现的基础上从全新的角度探讨胰岛素原和胰岛素合成分泌与糖尿病胰岛 β 细胞功能衰竭的关系的研究在新思想和新理论方面都具有明显的原创性。</p> <p>二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。</p> <p>该申请项目通过系统性地探索TRAP β /SSR2对糖尿病胰岛 β 细胞功能的影响，从而揭示 β 细胞功能衰竭的可能的新机制。对2型糖尿病的机制和相关领域，如蛋白和多肽类激素的合成与分泌异常有着较大的原创性的影响。</p> <p>三、请结合申请人的学术背景及研究方案评述开展该原创性研究的可能性。</p> <p>申请人在糖尿病胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素原—胰岛素合成—成熟—分泌过程领域有长期的研究经历和多篇高水平论文发表，研究方案详尽，具有较高的开展上述原创性研究的可行性。</p> <p>四、其他建议</p> <p>&lt;2&gt;具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究内容是否具有原创性并值得鼓励尝试？请针对创新点（如新思想、新理论、新方法、新技术等）详细阐述判断理由。</p> <p>该项目在胰岛 β 细胞特异性敲除TRAP/SSR复合体的小鼠模型上发现TRAP/SSR缺失后导致胰岛素原转变为胰岛素的比例下降，在此基础上拟探索TRAP β /SSR2在胰岛 β 细胞中发挥的生物学功能，具有较好的创新性。</p> <p>二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。</p> <p>该项目聚焦TRAP/SSR在胰岛素生物合成过程中的作用机制，具有一定科学价值，对深入认识2型糖尿病的发病机制具有一定的影响力。</p> <p>三、请结合申请人的学术背景及研究方案评述开展该原创性研究的可能性。</p> <p>申请人学术背景较好，课题组完成了胰岛 β 细胞特异性敲除TRAP/SSR复合体的小鼠模型制备，发现了胰岛素生物合成过程出现障碍，但科研假说不够明确，缺乏具体机制相关靶点的探究。</p> <p>四、其他建议</p> <p>&lt;3&gt;具体评价意见：</p> <p>一、该申请项目的研究内容是否具有原创性并值得鼓励尝试？请针对创新点（如新思想、新理论、新方法、新技术等）详细阐述判断理由。</p>					

各种类型糖尿病尽管起因不同，但胰岛β细胞功能衰竭所致的胰岛素绝对和(或)相对缺乏确是各型糖尿病发生发展的关键环节。但胰岛β细胞功能衰竭的具体机制至今仍未阐明。而胰岛素的正确生物合成是维持β细胞正常生理功能的关键。该申请人所在的课题组长期致力于胰岛β细胞功能，特别是胰岛素生物合成的研究。转位相关蛋白TRAP/SSR复合体是内质网的跨膜蛋白，日前对其功能的研究非常有限，申请人所在课题组在国际上率先开展在胰岛β细胞内TRAP/SSR复合体功能学的系统研究。首次阐释TRAPβ/SSR2对胰岛素原在内质网中生物学行为的影响，系统揭示TRAPβ/SSR2对胰岛β细胞功能及糖代谢稳态的影响，为进一步研发保护胰岛β细胞功能的药物提出了一种新思想和新理论。

二、请评述申请项目所提出创新点的科学价值及对相关领域的潜在影响。

该研究首次提出了TRAPβ/SSR2在胰岛素原合成中的“双向作用”，即不仅参与前胰岛素原的跨膜转位，还可能参与胰岛素原翻译调控、折叠、前向输出等合成阶段。而且TRAPβ/SSR2可能直接参与胰岛素原在内质网腔内折叠，创新性假设“未转位的前胰岛素原可激活细胞质控途径介导TRAPβ/SSR2缺失导致(前)胰岛素原合成减少”，并且首次在动物体内系统性动态检测TRAPβ/SSR2对小鼠糖代谢、胰岛素合成和分泌、内质网应激、调亡水平及去分化的影响。而既往的研究报道多认为转位相关蛋白TRAP/SSR复合体参与辅助蛋白转位，TRAPβ/SSR2只是内质网应激下游的靶蛋白。因此，该项研究在分子、细胞和动物水平揭示TRAPβ/SSR2在胰岛β细胞中的作用机制，可为进一步明确与TRAPβ/SSR2功能缺陷相关的β细胞功能衰竭提供新的实验依据和理论支持。

三、请结合申请人的学术背景及研究方案评述开展该原创性研究的可能性。

申请人具有较好的学术研究背景，曾在胰岛素合成研究领域处于国际领先地位的密歇根糖尿病与内分泌代谢中心研修，从事TRAP/SSR复合物各亚基在胰岛β细胞内的功能研究，掌握相关技术，并取得了一定的研究成果。近几年一直集中于胰岛素(原)合成和胰岛β细胞功能衰竭的研究。发表过多篇较高水平论文。前期主持完成的国家自然科学基金青年基金项目(胰岛素基因突变导致胰岛素原错误折叠和胰岛β细胞功能衰竭的分子机制)取得了较丰硕的成果，发现胰岛素原合成阶段的异常可导致胰岛β细胞过快的内质网应激和细胞调亡，为该项目深入研究提供了重要理论依据。

该项目针对拟解决的创新性科学问题设计研究方案，在前期研究结果基础上，逐步深入探讨转位相关蛋白TRAPβ/SSR2对胰岛β细胞功能的影响及机制，具备较扎实的理论基础和成熟的实验技术，实验方案整体思路清晰，设计较严密，技术路线完善，研究方法较先进，并且该申请人所在的课题组长期致力于胰岛β细胞功能，特别是胰岛素生物合成的研究。因此，申请人具备开展该原创性研究的可能性。

四、其他建议

1. 申报书的创新点之间有内容交叉，可适当凝练。
2. 研究内容偏多，能否在规定时间内完成？

修改意见：

医学科学部

2022年9月7日