国家重点基础研究发展计划
“实体肿瘤的微环境蛋白质组研究”项目
课题4“肿瘤微环境分泌蛋白质与动物模型和临床样本的关联分析”合作协议

甲方：中国医学科学院肿瘤研究所

乙方：中国科学院北京基因组研究所

丙方：中南大学

甲乙丙三方合作承担国家973计划“实体肿瘤的微环境蛋白质组研究”中的课题4“肿瘤微环境分泌蛋白质与动物模型和临床样本的关联分析”，并按项目任务书的约定共同承担该课题的研发工作。本着优势互补、平等互利、共同发展的原则，经三方共同协商，就“肿瘤微环境分泌蛋白质与动物模型和临床样本的关联分析”课题研发工作中所涉及的任务分工、研究成果的知识产权、经费分配方式等达成如下协议：

第一条　任务分工

本课题由中国医学科学院肿瘤研究所、中国科学院北京基因组研究所和中南大学共同承担，其中中国医学科学院肿瘤研究所承担的主要任务包括AOM及DSS诱导的结肠癌小鼠模型与APC^{min}转基因小鼠模型建立，组织病理检测，转基因小鼠模型的病灶组织与癌旁组织的体外培养以及临床血清样本的收集；中国科学院北京基因组研究所主要承担AOM及DSS诱导的结肠癌小鼠模型与APC^{min}转基因小鼠模型的病灶组织与癌旁组织的组织间隙液分泌蛋白质组定量分析及生物信息学分析，小鼠结肠癌模型血清蛋白质组分析；中南大学承担的主要任务包括为临床血清样本的收集。

主要研究内容及任务分解

一）化学诱导型和基因表达型的结肠癌小鼠模型的构建（中国医学科学院肿瘤研究所承担）

1. AOM及DSS诱导的结肠癌小鼠模型及其处理

2. APC^{min}转基因小鼠模型及其处理

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

中南大学 陈永恒先生/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: 81372904 ，项目名称 鼻咽癌的 EBNA3C-P53 蛋白质复合体结构功能研究 ，资助金额 70.00 万元，项目起止年月: 2014 年 01 月至 2017 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://isis.nsfc.gov.cn），获取《国家自然科学基金资助项目研究计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统（https://isis.nsfc.gov.cn）上传，由依托单位确认后，自然科学基金委进行审核；计划书纸质文件（一式两份）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。

自然科学基金委接收依托单位提交计划书电子版截止时间为 **2013 年 9 月 11 日 16 点前**，提交计划书电子修改版截止时间为 **2013 年 9 月 18 日 16 点前**；计划书纸质版于计划书电子版通过自然科学基金委审核后再行打印（建议双面打印），自然科学基金委接收计划书纸质版截止时间为 **2013 年 9 月 27 日 16 点前**。

请按照依托单位规定时间，及时将计划书电子版和纸质版先后提交依托单位进行确认审核。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。计划书电子文件和纸质文件内容应当保证一致。

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

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2013 年 08 月 15 日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81372904	项目负责人	陈永恒	申请代码 1	H1625
项目名称	鼻咽癌的 EBNA3C-P53 蛋白质复合体结构功能研究				
资助类别	面上项目		亚类说明	常规面上项目	
附注说明					
依托单位	中南大学				
资助金额	70.00 万元		起止年月	2014 年 01 月至 2017 年 12 月	

通讯评审意见：

<1>本项目有明确的科学问题和研究目标。研究方案翔实、可行。团队有一定的前期研究基础。

<2>该课题研究建立在前期工作的基础上，提出从 EBNA3C 的三维结构和 EBNA3C-P53 相互作用的方面来研究其功能和在鼻咽癌中的致癌机理，拟采用 X-衍射技术对 EBNA3C 和 P53 复合体的结构进行解析，探索两者的结合位点并筛选抑制两者相互作用的小分子化合物，探索解除解除 EBNA3C 对 P53 活性抑制的新途径。本研究在鼻咽癌研究领域中具有一定的前沿性，创新性较强和研究价值较高，技术路线设计合理，可行性高。申请者及其团队已在相关领域具有良好的工作基础和研究背景，为后续研究的开展打下了夯实的工作平台。且研究结果将为进一步揭示 EB 病毒在鼻咽癌发生发展中灭活 P53 的分子机制提供有力的科学依据，项目本身具有一定的延续性。因此建议优先资助该项目研究。

<3> 申请者主要想通过结构生物学的研究手段解析鼻咽癌中 EBNA3C 和 P53 的相互作用，同时筛选小分子化合物中和这一相互作用，发展一些对鼻咽癌有潜在价值的小分子药物，项目具有较好的科学意义和应用前景。同时申请者研究目标明确，技术路线清晰，研究方案也切实可行。不足的是申请者项目立项的很重要的依据是参考文献 17 中证明了 EBNA3C 靶向 P53 调节其转录调控的功能，该文献研究内容是在其它模型中完成，申请者在立项依据中并没有提供明确的生物学证据说明 EBNA3C 和 P53 复合物在鼻咽癌的发生发展中起到很重要的作用。申请者虽然在立项依据中叙述他们前期的研究已经解析了 EBNA3C/P53 相互作用在 EB 病毒致癌过程中的重要作用，但申请者在研究基础中并没有提供这些研究结果。此外，虽然该申请书提出想筛选一些小分子化合物阻断 EBNA3C 和 P53 相互作用开发新的鼻咽癌的治疗手段，具有很重要的应用前景，但项目研究内容中仅围绕已经报道过的 EBNA3C 130-190 的氨基酸片段与 P53 相互作用进行三围构像研究，有些局限性，降低了该项目的创新性。

对研究方案的修改意见：

根据国家自然科学基金委员会资助经费管理办法的规定：

国际合作与交流经费不得超过资助经费的 15%；

劳务费不得超过资助经费的 15%，且只能用于直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用；

管理费不得超过资助经费的 5%，且协作单位不得重复提取；

协作费是指与申请书所注合作单位以外的其他单位之间的协作费用，须注明协作单位名称和协作内容，不得用于合作单位研究经费。

医学科学部

2013 年 08 月 15 日

41008301－3890－0

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

中南大学 陈主初先生/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：81272971 ，项目名称 鼻咽癌中 P53 复合体的结构与功能研究 ，资助金额 80.00 万元，项目起止年月： 2013 年 01 月至 2016 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://isis.nsfc.gov.cn），获取《国家自然科学基金资助项目研究计划书》（以下简称计划书）并按要求填写。计划书电子文件通过科学基金网络信息系统（https://isis.nsfc.gov.cn）或通过电子邮件发至 report@pro.nsfc.gov.cn 信箱，由依托单位确认后提交至自然科学基金委；计划书纸质文件（一式两份）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 医学科学部。

请按照依托单位规定时间，及时将电子和纸质计划书提交依托单位进行确认审核。自然科学基金委接收依托单位报送计划书截止时间为 **2012 年 9 月 10 日**。

对于有修改意见的项目，请按修改意见调整计划书相关内容；如对修改意见有异议，须在计划书报送截止日期前提出。

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

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2012 年 8 月 17 日

项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81272971	项目负责人	陈主初	申请代码 1	H1625
项目名称	鼻咽癌中 P53 复合体的结构与功能研究				
资助类别	面上项目		亚类说明	非连续资助类项目	
附注说明					
依托单位	中南大学				
资助金额	80.00 万元		起止年月	2013 年 01 月至 2016 年 12 月	

通讯评审意见：

<1> 本项目在实验室前期工作基础上，试图解析重要抑癌蛋白 p53 的复合体的结构和功能，并探讨复合体在鼻咽癌中的作用。有一定的创新性，工作有基础，尤其是结合国外解析蛋白结构优势，有望获得有意义的研究成果。建议可资助。几点具体意见：1）在解析复合体结构基础上，注重与复合体功能的研究相衔接；2）注意复合体功能在鼻咽癌发生发展中的作用研究；3）注意本项目研究成果的署名归属。

<2> 1. 该项目“鼻咽癌中 P53 复合体的结构与功能研究“具有较好的创新性，通过结构生物学的方法，明确了 p53 与 DNA 非连续半结合位点结合机制及调控细胞凋亡的机制以及 14-3-3 σ 参与 p53 复合体形成的分子机制，为更全面了解鼻咽癌中 p53 失活的机制提供新的理论基础。

2.该项目整体研究方案较好，结构生物学部分主要与加州大学陈永恒实验室进行合作，若获资助的话，建议进一步明确合作双方的责任及权利。

3.申请人具有一定的科研能力，作为通讯作者在蛋白组学领域发表多篇 SCI 文章。

4.该项目研究团队具有一定的研究基础和研究条件，项目经费使用合理，建议资助。

<3> p53 是一个关键的抑癌基因。在该标书中，申请者基于 p53 蛋白的结构来进一步解析其在鼻咽癌中的抑癌作用，这在目前肿瘤研究领域来说新颖度较高，具有较好的原创性。此外，申请者在 p53 研究领域内已经积累的一定的工作基础，且其有较突出的科研能力，相信有能力完成该课题。建议优先资助。

对研究方案的修改意见：

根据国家自然科学基金委员会资助经费管理办法的规定：

国际合作与交流经费不得超过资助经费的 15%；

劳务费不得超过资助经费的 15%，且只能用于直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用；

管理费不得超过资助经费的 5%，且协作单位不得重复提取；

协作费是指与申请书所注合作单位以外的其他单位之间的协作费用，须注明协作单位名称和协作内容，不得用于合作单位研究经费。

医学科学部

2012 年 8 月 17 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

陈永恒　　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：81570537，项目名称：肝病中芳香烃受体的三维结构和功能研究 ，直接费用：57.00万元，项目起止年月：2016年01月至 2019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**2015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**2015年9月18日16点**；

3、报送计划书纸质版截止时间为**2015年9月25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

国家自然科学基金委员会

医学科学部

2015年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81570537	项目负责人	陈永恒	申请代码1	H0315
项目名称	肝病中芳香烃受体的三维结构和功能研究				
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	中南大学				
直接费用	57.00 万元		起止年月	2016年01月 至 2019年12月	

通讯评审意见:

〈1〉

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

在既往研究的基础上， 以芳香羟化合物引起肝脏损伤机制展开研究，AHR和ARNT相互作用的模式，科学问题清晰。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

申请人以芳香羟化合物引起肝脏损伤机制为切入点，对临床解决药物或毒物肝损伤的机理拓宽了思路。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

申请人凭借自身在结构生物学研究的优势提出AHR和ARNT相互作用的模式，具有原始的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

采用X射线衍射晶体技术解析以上分子作用的机制，研究思路清晰，可行性强。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

研究内容完全match 申请人的经历，实验室具备完备的条件。

（五） 其它意见或修改建议

〈2〉

一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说

本研究拟采用X-射线晶体学的方法解析芳香烃受体（AHR)的三维结构，探讨AHR和AHR转位蛋白形成二聚体并特异性结合靶DNA的分子机制，并阐明芳香烃受体在肝病中的功能。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

解析AHR/ARNT/DNA复合物的高分辨结构，阐明芳香析芳香烃化合物调控AHR的分子机制。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

本研究科学问题明确，目前为见到相关报道，创新性较强。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容、研究方案及所采用的技术路线能验证所提出的科学问题或假说，方法可行。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

申请人研究经历较丰富，有相关研究背景，研究能力较强，有多篇论文在Nucleic Acids Research发表。

（五） 其它意见或修改建议

无

〈3〉
一、简述申请项目的主要研究内容和申请者提出的科学问题或假说
申请人拟开展肝病中芳香烃受体的三维结构和功能研究。提出的科学假说为解析AHR/ARNT/DNA复合体的三维结构。

二、具体意见
（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
申请项目预期得到解析AHR/ARNT/DNA复合体的三维结构。具有一定的实际应用价值。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性
该假说具有一定的创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
基本能验证申请人提出的假说，设计的研究内容方案切实可行，方法成熟。

（四） 申请人的研究能力和研究条件
既往无肝病研究基础，需积累研究基础。基本具备本项目的研究条件。

（五） 其它意见或修改建议
申请人有面上项目在研

对研究方案的修改意见:

医学科学部

2015年8月17日