

立项编号: cstc2018jcyjAX0210

重庆市基础研究与前沿探索项目 (重庆市自然科学基金)任务书

项目名称	脂毒性激活 P2X7R 信号通路致肝胰岛素抵抗的分子机制研究
承担单位	重庆医科大学 (签章)
项目负责人	张利莉
通讯地址	重庆市渝中区医学院路 1 号
联系电话	
起止年限	2018-08-01 至 2021-07-31

重庆市科学技术委员会
二〇一八年五月制



填写说明

- 1、本任务书由重庆市科委、项目承担单位共同签订,甲方为重庆市科委,乙方为项目承担单位。
- 2、本任务书是项目经费拨付和结题的依据。任务书的内容根据《基础研究与前沿探索项目(重庆市自然科学基金)项目申报书》自动生成。
- 3、立项编号由项目管理系统统一分配。



一、考核指标

(一) 考核指标概述

- 1) 可能首次阐明干预 P2X7R/c-JNK/p38 信号通路异常的激活可以改善脂毒性诱导的肝胰岛素抵抗的分子机制。
- 2) 该研究结果将为我们进一步进行临床观察提供理论基础。对 P2X7R 信号通路相关的基因干预有望成为药物改善脂毒性相关的胰岛素抵抗的有效新靶点, 并为代谢性疾病的治疗提供理论依据。
- 3) 以上研究成果将以 1-2 篇 SCI 或 CSCD 论文在专业杂志上发表; 拟参加 1~2 次国内学术交流, 申请科技成果, 为将来更深入的研究做基础申请重大课题。
- 4) 通过本课题拟培养 1-2 名硕士研究生。1) 可能首次阐明干预 P2X7R/c-JNK/p38 信号通路异常的激活可以改善脂毒性诱导的肝胰岛素抵抗的分子机制。
- 2) 该研究结果将为我们进一步进行临床观察提供理论基础。对 P2X7R 信号通路相关的基因干预有望成为药物改善脂毒性相关的胰岛素抵抗的有效新靶点, 并为代谢性疾病的治疗提供理论依据。
- 3) 以上研究成果将以 1-2 篇 SCI 或 CSCD 论文在专业杂志上发表; 拟参加 1~2 次国内学术交流, 申请科技成果, 为将来更深入的研究做基础申请重大课题。
- 4) 通过本课题拟培养 1-2 名硕士研究生。

(二) 考核指标及验收依据

编号	考核指标	验收依据
1	可能首次阐明干预 P2X7R/c-JNK/p38 信号通路异常的激活可以改善脂毒性诱导的肝胰岛素抵抗的分子机制。	发表会议论文交流 1-2 篇
2	项目研究结果将为我们进一步进行临床观察提供理论基础。对 P2X7R 信号通路相关的基因干预有望成为药物改善脂毒性相关的胰岛素抵抗的有效新靶点, 并为代谢性疾病的治疗提供理论依据。研究成果参加国内专科会议交流	发表 1-2 篇 SCI 或 CSCD 论文



立项编号: cstc2018jcyjAX0210 项目名称: 脂毒性激活 P2X7R 信号通路致肝胰岛素抵抗的分子机制研究



二、项目组成员

姓名	性别	学历	职称	专业	工作单位	联系电话	项目中的分工	每年工作时间(月)	签字
张利莉	女	博士研究生	副高	内科学(内分泌)	重庆医科大学	[Redacted]	项目指导协调实施	6	张利莉
龙潇远	女	硕士研究生	初级	药学	重庆医科大学		细胞培养及分子实验	8	龙潇远
何苗	女	硕士研究生	其他	临床医学	重庆医科大学		动物体内外实验	10	何苗
彭佳佳	女	硕士研究生	其他	临床医学七年制	重庆医科大学		体外实验分子生物学	10	彭佳佳



三、项目经费

甲方为乙方提供本项目研究经费 5.0 万, 在签约后一次拨付; 乙方自筹或匹配经费 5.0 万。



四、相关责任

1、甲方在项目执行过程中不得无故撤销或终止项目。

2、乙方及专项牵头单位在项目实施过程中应建立相应的规章制度, 加强安全管理, 确保人员及设备安全, 对科研安全负全部责任。项目执行过程中应严格遵守重庆市科委科技计划项目管理的各项规定并承担相应权责, 按约定保证项目实施所需的人力、物力、财力, 督促项目负责人和本单位项目管理部门按重庆市科委的规定及时报送有关报表和材料并按期结题。

3、乙方及专项牵头单位要严格按照《重庆市科技计划项目资金管理办法(试行)(渝财教【2015】275号)》的要求, 对项目资金单独设帐, 严格按照预算专款专用, 严禁挤占挪用项目经费、超预算范围开支的行为, 严禁违反规定自行调整项目经费预算, 严禁编制虚假预算套取项目经费, 严禁项目结题后不及时进行财务结算、长期挂账报销费用, 严禁提供虚假配套承诺或不及时足额提供配套资金。乙方及专项牵头单位在项目执行过程中, 必须接受甲方对经费使用及项目进度的监督和检查, 并按甲方要求及时提供年度计划执行情况报告, 逾期不报, 甲方有权暂停资助。

4、乙方在项目执行过程中, 项目任务书中签订内容、人员和完成时间原则上不作变更; 如因某种原因需对计划任务书内容作调整, 应向市科委提交书面申请, 并经市科委批准后签订修改(补充)任务书。专项牵头单位在项目执行过程中, 依据签订的协议内容, 对乙方实行监管, 项目实施情况需及时向甲方报告。

5、乙方及专项牵头单位在项目执行过程中, 如遇重大变化(如: 与任务书研究内容有出入、技术措施或某些条件不落实等)致使计划无法执行, 应主动及时要求中止任务或延长结题时间。对要求中止任务的, 应视不同情况, 部分或全部退还所拨经费; 对要求延期结题的, 延期结题时间不能超过一年, 超出一年后结题的, 视为总结结题, 按照《重庆市科技计划项目管理办法》中规定, 终止负责人三年项目申报资格。如乙方及专项牵头单位没有提出中止任务的要求, 甲方根据调查情况有权提出终止任务的处理意见, 有权延期或停止资助, 甚至收回项目全部经费, 并减少乙方申报数量; 情节严重的, 取消申报资格, 直至追究法律责任。

6、乙方应在本计划任务书规定的完成时间前2个月向甲方提出结题申请, 并根据甲方要求完成项目结题验收有关事宜。约束性指标未全部完成或选择性指标完成率未达85%的项目不能验收结题; 结题验收未通过的, 按《重庆市科技计划项目管理办法》中有关规定追究乙方及专项牵头单位责任。结题验收通过后, 该项目才能作为正式完



成。

7、乙方及专项牵头单位应建立健全促进科研诚信、科技行为廉洁的规章制度,组织开展廉洁自律宣传教育,监督并认真查处本单位在科研过程中出现的违规违纪行为。乙方及专项牵头单位不得在有关人员职称、简历以及研究基础等方面提供虚假信息,不得在项目实施中抄袭、剽窃他人科研成果,不得捏造或篡改科研数据,不得在涉及人体的研究中违反知情同意、保护隐私等规定,不得违反实验动物保护规范等。

8、乙方及专项牵头单位不得向甲方工作人员行贿;不得报销应由甲方工作人员个人支付的任何费用;不得为甲方工作人员购置或提供通讯工具、交通工具、高档办公用品等贵重物品。乙方及专项牵头单位在项目立项和实施过程中贿赂甲方工作人员,或者为其报销应由个人支付的费用、购买贵重物品等,被纪检监察机关或司法机关查证属实的,甲方有权终止项目实施并追缴拨付的全部科研经费;若甲方工作人员主动向纪检监察机关上缴乙方及专项牵头单位提供的贿赂或者贵重物品,甲方同样有权终止项目实施并追缴拨付的全部科研经费。

9、乙方及专项牵头单位发现甲方工作人员在科技管理工作中有索贿、暗箱操作等违反廉政建设规定的行为,应及时向科技纪工委举报并积极协助查处工作。

其他约定:

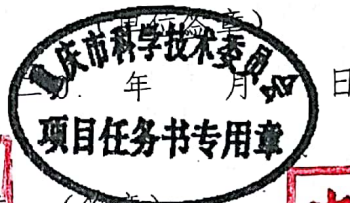
责任约定签订的约定书、合同协议及签订的其他相关约定以附件形式上传



五、任务书签订各方

甲方: 重庆市科委代表: 科技人才与基础研究处 处长 余国胜 (签章)

项目管理人 熊新 (签章)



乙方: 项目第一承担单位负责人 黄爱龙 (签章)

项目负责人 张利莉 (签章) 张利莉

帐户名: 重庆医科大学

帐号: [REDACTED]

开户银行: 中国建设银行重庆九龙坡金凤支行

二〇 年 月 日



国家自然科学基金委员会

项目批准通知

国科金计项〔2013〕57号

关于批准资助2013年度第二批项目的通知

重庆医科大学（单号：2013-57-0137）：

根据《国家自然科学基金条例》有关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）决定批准资助你单位2013年度（第2批）国家自然科学基金项目 126 项，金额 6234.0 万元。其中，面上项目 65 项，重大项目 1 项，国际(地区)合作与交流项目 1 项，青年科学基金项目 59 项，上述资助项目清单详见附件。

自评审结果通告发布之日起25日内，项目负责人须按要求填写与提交《国家自然科学基金资助项目研究计划书》（以下简称计划书）电子版。2013年9月11日16点前，依托单位将审核后的计划书电子版通过科学基金网络信息系统（<https://isis.nsfc.gov.cn>）提交至自然科学基金委。自然科学基金委同期对计划书电子版进行审核。审核通过的，项目负责人可打印计划书纸质版（建议双面打印）；审核未通过的，退回至项目负责人修改，依托单位须在2013年9月18日16点前，将修改后的计划书电子版及时审核并再次提交至自然科学基金委。2013年9月27日16点前，依托单位须将自然科学基金委审核通过后的计划书纸质版（一式两份，应保证与电子版一致）加盖单位公章，报送至自然科学基

金委项目材料接收工作组。采用邮寄方式的，请在截止日前（以发信邮戳日期为准）以快递方式邮寄，并在信封左下角注明“计划书”。请勿使用包裹，以免延误报送。报送计划书材料时，还应包括本单位报送计划书的公函和计划书清单。材料不完整不予接收。

如在规定期限内未提交电子与纸质计划书且未说明理由的，视为自动放弃接受资助。

附件：2013年度国家自然科学基金资助项目清单





项目批准号	81300702
申请代码	H0719
归口管理部门	
依托单位代码	40001608A1575-0264



813007021012855

国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：青年科学基金项目

亚类说明：

附注说明：

项目名称：Tip27抑制TAK1
/p38MAPK/JNK信号途径改善肝脏脂毒性的分子机制研究

资助经费：23万元 执行年限：2014.01-2016.12

负责人：张利莉

通讯地址：重庆市渝中区临江门74号重庆医科大学附属二院

邮政编码： 电 话：023-63693191

电子邮件：zhanglili.jl@foxmail.com

依托单位：重庆医科大学

联系人：袁军 电 话：023-68485555

填表日期：2013年08月28日

国家自然科学基金委员会制

Version: 1.012.855



国家自然科学基金委员会资助项目计划书填报说明

- 一、项目负责人收到《关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知》（以下简称《批准通知》）后，请认真阅读本填报说明和自然科学基金相关项目及财务管理方法（查阅<http://www.nsf.gov.cn/>），按《批准通知》的要求认真填写《国家自然科学基金委员会资助项目计划书》（以下简称《计划书》）。
- 二、填写《计划书》时要求科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《计划书》经主管科学部审核批准后，将作为项目研究计划执行和检查、验收的依据。
- 三、《计划书》简表部分自动生成，其他部分按以下要求填写：
 - （一）各类获资助项目都必须填写中、英文摘要及主题词，按批准经费填报经费预算表。
 - （二）正文撰写：
 1. 对于面上项目、青年科学基金项目、地区科学基金项目，如果《批准通知》中没有修改要求的，只需选择“研究内容和研究目标按照申请书执行”即可；如果《批准通知》中明确要求调整研究内容的，须选择“根据研究方案修改意见更改”并填报相关修改内容。
 2. 对于重点项目、重大项目、科学仪器基础研究专款项目及国家重大科研仪器设备研制专项（自由申请）项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，根据《批准通知》的要求填报研究内容，不得自行降低、更改研究目标（或仪器研制指标）或缩减关键的研究内容。此外，还要突出以下几点：
 - 1) 研究的难点和在实施过程中可能碰到的问题（或仪器研制风险），拟采用的研究方案和技术路线；
 - 2) 项目主要参与者分工，并请说明课题及合作单位之间的关系与分工。
 3. 对于国家杰出青年科学基金、优秀青年科学基金和海外及港澳学者合作研究基金项目，须选择“根据研究方案修改意见更改”，按下列提纲撰写：
 - 1) 研究方向；
 - 2) 结合国内外研究现状，说明研究工作的学术思想和科学意义（限两个页面）；
 - 3) 研究内容、研究方案及预期目标（限两个页面）；
 - 4) 分年度进度安排；
 - 5) 研究队伍的组成情况。
 4. 对于其他类型项目，参照面上项目填报。



简表

申请者信息	姓 名	张利莉	性 别	女	出生年月	1980年07月	民 族	汉族
	学 位	博士			职 称	讲师		
	电 话	023-63693191		电子邮件	zhanglili.jl@foxmail.com			
	传 真			个人网页				
	工 作 单 位	重庆医科大学						
	所 在 院 系 所	科研处						
依托单位信息	名 称	重庆医科大学					代 码	63004601
	联 系 人	袁军		电子邮件	yj6848@yahoo.com.cn			
	电 话	023-68485555		网站地址	www.cqmu.edu.cn			
合作单位信息	单 位 名 称							代 码
项目基本信息	项 目 名 称	Tip27抑制TAK1/p38MAPK/JNK信号途径改善肝脏脂毒性的分子机制研究						
	资 助 类 别	青年科学基金项目				亚 类 说 明		
	附 注 说 明							
	申 请 代 码	H0719				H0730		
	基 地 类 别							
	执 行 年 限	2014.01-2016.12						
	资 助 经 费	23.0000万元						

**项目摘要****中文摘要(500字以内):**

脂毒性是肝胰岛素抵抗(IR)的重要病理学基础,肝IR可诱发严重的系统性IR。对脂毒性诱导的肝IR的机制研究将推进对代谢相关疾病发病机制的新认识及防治策略的革新。新近研究证实:1) TAK1信号通路参与细胞能量代谢;2) TAK1^{-/-}小鼠可以抵抗高脂诱导的肝脏脂肪沉积及炎细胞浸润;3) Tip27可抑制TAK1活性。课题组前期研究发现Tip27参与调节肝细胞脂代谢相关基因,高表达Tip27的质粒可降低肥胖小鼠血脂,改善肝脂质沉积。因此Tip27可能在改善脂毒性诱导的IR的过程中起重要作用,并通过抑制TAK1信号通路改善肝脂质沉积及IR。为证实该推断,拟采用Tip27转基因小鼠、HepG2细胞等,通过体内外实验,利用特异性信号通路抑制剂及分子生物学方法,探讨TAK1信号通路异常激活在脂毒性诱导的肝IR发生发展中的作用及Tip27改善肝脂毒性及IR的分子机制,并为防治代谢相关性肝病提供新的分子靶点。

关键词(不超过5个,用分号分开): 转化生长因子激酶1
;转化生长因子激酶1相互作用蛋白27 ;肝脏脂毒性

Abstract(limited to 500 words):

Liver plays an important role in gluco-lipid metabolism. Hepatic lipotoxicity may ensue when the hepatic capacity to utilize, store and export fatty acids as triglycerides is overwhelmed. Hepatic lipotoxicity is a key factor for hepatic Insulin resistance (IR). Hepatic IR may induce severe systematic IR, thus increasing incidence of metabolic related diseases. Understanding the mechanism of lipotoxicity induced hepatic IR may provide novel therapeutic target in the management and prevention of metabolic associated pathologies. TAK1 is a subclass of the nuclear receptor superfamily. Recent reports suggest that certain fatty acids and eicosanoids bind to and enhance the transcriptional activity of TAK1; thereby suggesting that TAK1 might function as a lipid sensor. TAK1-deficient mice are resistant to the development of age- and high-fat diet (HFD)-induced obesity and are protected against obesitylinked hepatic steatosis, white adipose tissue associated inflammation, and IR. Tip27 interacts specifically with TAK1 and acts as a strong repressor of TAK1. Our previous studies showed that Tip27 could improve gluco-lipid metabolism in hepatic cells. And up-regulated Tip27 expression in ApoE^{-/-} mice resulted reduced both hepatic and plasma lipids. Therefore, we hypothesized that Tip27 may play an important role in improving hepatic IR by inhibiting TAK1 signaling. To test this hypothesis, we will utilize high fat diet (HFD) fed Tip27 transgenic mice and HepG2 cells with fatty acid to explore the role of TAK1 pathway in the development of lipotoxicity induced hepatic IR as well as mechanism of Tip27 in improving hepatic lipotoxicity and IR. We would show novel data that Tip27 may inhibit fatty acid-induced hepatic lipotoxicity and IR through inactivating TAK1/JNK/p38 pathways.

Keywords(limited to 5 keywords, seperated by;): TAK1 ;Tip27 ;Hepatic lipotoxicity



项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称	电话	电子邮件	项目分工	每年工作时间(月)
1	张利莉	1980.07	女	讲师	博士	重庆医科大学	023-63693191	zhanglili.jl@foxmail.com	项目负责人	8
2	刘桦	1962.1	男	副教授	博士	University of Mississippi Medical Center	601-984-5978	hliu@ped.umsmed.edu	技术指导	2
3	刘东方	1969.8	女	教授	博士	重庆医科大学	63693191	ldf023023@yahoo.com.cn	课题指导与项目协调	2
4	龙潇鸿	1982.9	女	药师	硕士	重庆医科大学	02363693191	93428581@qq.com	分子生物学	4
5	王葱	1985.09	女	博士生	学士	重庆医科大学	02363693191	383949752@qq.com	动物实验	8
6	张颖	1987.9	女	硕士生	学士	重庆医科大学	02363693191	38305922@qq.com	细胞培养	7
7	徐成	1989.3	男	硕士生	学士	重庆医科大学	02363693191	798505846@qq.com	细胞培养	8
8	陈杨	1982.5	女	博士生	硕士	重庆医科大学	63693191	Lvluoqun023@126.com	分子生物学	6
总人数		高级		中级		初级		博士后	博士生	硕士生
8		2		1		1			2	2



经费预算表

(金额单位:万元)

预算编制说明:

1. 在填报本表之前, 请根据项目资助类别认真阅读相关的资助经费管理办法; 经费预算的编制以申请书中的《经费申请表》为基础, 以《国家自然科学基金项目资助批准通知书》中的资助金额为依据;
2. 编制经费预算时, 不考虑不可预见因素和前期投入;
3. 购置与试制仪器设备在5万元以上(包括5万元)时, 须在报告正文中逐项说明用途和必要性。

科目	预算经费	备注(计算依据与说明)
一. 研究经费	17.5000	
1. 科研业务费	1.6000	
(1) 测试/计算/分析费	0.3000	实验结果图像分析、统计学分析
(2) 能源/动力费	0.1000	水电气消耗费
(3) 会议费/差旅费	0.4000	参与国内学术交流
(4) 出版物/文献/信息传播事务费	0.8000	资料检索、购买光盘、资料和书籍、查新等
(5) 其他	0	
2. 实验室材料费	15.9000	具体实验中涉及的动物饲养、相关试剂费用
(1) 原材料/试剂/药品购置费	13.1000	细胞培养试剂、动物饮食配制及生化试剂费用
(2) 其他	2.8000	购买易耗品、同位素试剂等
3. 仪器设备费	0	
(1) 购置	0	
(2) 试制	0	
4. 实验室改装费	0	
5. 协作费	0	
二. 国际合作与交流费	1.2000	
1. 出境国际旅费	1.2000	国际学术会议交流费
2. 境外合作人员来华生活费	0	
3. 来华举办学术会议费	0	
4. 其他	0	
三. 劳务费	3.1500	直接参加项目研究的研究生、博士后人员的劳务费用
四. 管理费	1.1500	不得超过预算经费的5%
合 计	23.0000	
与本项目相关的其他经费来源	国家其他计划资助经费	
	其他经费资助(含部门匹配)	
	其他经费来源合计	



报告正文

研究内容和研究目标按照申请书执行。



国家自然科学基金资助项目签批审核表

<p>我接受国家自然科学基金的资助，将按照申请书、项目批准意见和计划书负责实施本项目（批准号：81300702），严格遵守国家自然科学基金委员会关于资助项目管理、财务等各项规定，切实保证研究工作时间，认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论著和取得的研究成果按规定进行标注。</p> <p>项目负责人（签章）： 年 月 日</p>		<p>我单位同意承担上述国家自然科学基金项目，将保证项目负责人及其研究队伍的稳定和研究项目实施所需的条件，严格遵守国家自然科学基金委员会有关资助项目管理、财务等各项规定，并督促实施。</p> <p>依托单位（公章） 年 月 日</p>					
本栏目由基金委填写	<p>科学处审查意见：</p>						
	<p>建议年度拨款计划（本栏目为自动生成，单位：万元）：</p>						
	年度	总额	第一年	第二年	第三年	第四年	第五年
金额							
本栏目主要用于重大项目等	<p>科学部审查意见：</p>						
	<p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>相关局室审核意见：</p>						
	<p>负责人（签章）： 年 月 日</p>						
	<p>委领导审批意见：</p>						
		<p>委领导（签章）： 年 月 日</p>					