

国家自然科学基金申请 个人建议

李晓明

浙江大学医学院

个人简历

- 2003年： 第一军医大学 获**医学博士学位**；
- 1996-2004年： 从事**神经系统疾病**的临床工作（住院、主治医师）；
- 2005-2008年： 美国佐治亚州医学院神经病系（博士后）；
- 2008年8月： 浙江大学 医学院 **神经科学研究所**（教授）；

国家自然科学基金资助情况

- 2009年：国家自然科学基金面上项目 29 万
- 2010年：国家自然科学基金面上项目 36 万
- 2011年：国家自然科学基金重大研究计划 培育项目 80 万
- 2012年：国家自然科学基金杰出青年项目 280 万
- 2014年：国家自然科学基金重点项目 332 万
- 国家自然基金重大研究计划 重点项目 500 万

个人经验和建议

- 申请准备
- 基金的评审
- 申请书撰写
- 人才项目

国家自然科学基金资助种类

□ 项目：

- 青年项目
- 面上项目
- 重点项目
- 重大项目
- 重大研究计划
- 专项项目
- 联合资助
- 国际合作与交流

□ 人才：

- 优秀青年基金
- 杰出青年基金
- 创新研究群体基金
- 国家基础科学人才培养基金

重要性

- 高校青年教师科研起步的“第一桶金”
- 最公正、可持续、高认可度

评议要点

- 项目的 **创新性** 和 **研究价值**（研究意义）
- 项目的**研究内容**、**研究目标**及拟解决的**关键科学问题**
- 整体**研究方案**和**可行性分析**, 包括研究方法、技术路线等
- **前期工作基础**和**研究条件**以及**经费预算**……

同行评委一审评审标准（综合评价）

- **A 优**: 申请人有较强的**创新**潜力和**创新**思维; 申请项目创新性强, 具有重要的**科学意义**或应用前景, 研究内容恰当, 总体研究方案合理可行。
- **B 良**: 申请人具有一定的创新思维; 申请项目立意新颖, 有较重要的科学意义或应用前景, 研究内容和总体研究方案较好。
- **C 中**: 申请人创新思维一般; 申请项目具有一定的科学研究价值或应用前, 研究内容和总体研究方案尚可, 但需修改。
- **D 差**: 申请人和申请项目某些关键方面有明显不足。

同行评委一审评审标准（资助意见）

➤ 资助意见：

A 优先资助 B 可资助 C 不予资助

➤ 具体评价意见：

对同意资助的项目，要**着重**指出其**创新点**和**研究价值**；
对不同意资助的项目，要说明具体理由。

要明白

- 青年、面上：一审、二审 全部没有答辩
- 重点、人才项目：二审 可以答辩
- 申请书的质量！

申请书撰写

➤ 研究背景 （避免综述）

创新性（国际前沿）

科学问题（一个）

研究意义（科学意义和实际意义）

- 国内外研究现状分析
- 存在的(未解决的)问题
- 问题研究发展趋势、自己前期工作的(原创性)提示
- 研究思路(内容)
- 研究意义

[查看报告正文撰写提纲](#)

报告正文

一. 立项依据与研究内容

1. 项目的立项依据

1.1. 国内外研究现状及发展动态分析

精神分裂症是精神病学中最常见的病因尚未完全阐明一组精神病，是精神病里最严重的一种，可导致严重的精神错乱，累及全球约1%的人口^[1, 2]。包括精神分裂症在内的精神疾病已成为二十一世纪影响人类健康的最主要疾病之一。据WHO (2002) 统计，精神疾病在我国疾病总负担中排名首位，约占疾病总负担的16.07%。超过大家所熟悉的癌症和心血管疾病的支出总和。因此，寻找有效和安全的治疗方法是生物医学重要的目标之一，而要达到这一目标，就要求人们对精神分裂症及其相关疾病的神经生物学病因有个充分的了解^[3]。精神分裂症具有高度遗传性，其遗传得分达0.8^[2]。因此，很多研究致力于寻找该病的易感基因，有证据显示，包括神经调节素 **Neuregulins1 (NRG1)** 和 **ErbB4** 在内的多种基因发生突变或基因多态性参与形成精神分裂症^[4-13]。

1.1.1. **NRG1**和**ErbB**受体酪氨酸激酶

NRG1属于生长因子的一类，通过与其相应受体即180 kDa的**ErbB**受体酪氨酸激酶结合而发挥作用。因为**ErbB4**在大脑有丰富表达，并且有研究显示**ErbB4**参与调节神经发育和突触可塑性^[14-18]，因此我们将主要侧重在**ErbB4**。

一旦与**NRG1**结合，**ErbB4**即被激活，其羧基末端的酪氨酸残基发生磷酸化并聚集连接蛋白如**Shc**和**Grb2**等，进而激活**Ras-Raf-Erk**信号通路^[19]。**ErbB4**的胞内区域还可以结合并激活**PI3**激酶和**Akt**。与许多受体激酶不同的是，**NRG1/ErbB4**信号通路还受RNA剪接的调节。第一对被发现的**ErbB4**异构体主要区别就是其胞内段含或不含有一段由外显子26编码的16个氨基酸组成的片断（分别被称为**CYT-1**和**CYT-2**）^[20, 21]。该片断含有酪氨酸-X-X-甲硫氨酸构成的一致序列，是**PI3**激酶结合区域。因此，**CYT-1**能够激活**PI3 kinase/Akt**通路，**CYT-2**则不具此功能，但**CYT-1/2**均能激活**Erk**通路^[22]。有意思的是，**CYT-1**异构体最近被发现在精神分裂症大脑呈过表达。相反，**CYT-2**异构体与正常对照呈现相似的表达水平^[23]。考虑到**NRG1**和**ErbB4**均是精神分裂症的易感基因，这些发现为精神分裂症病人异常的**NRG1/ErbB4**信号通路和**GABA**活性之间的关联提供一种解释。

1.1.2. 精神分裂症中异常的**NRG1/ErbB4**通路

有确切的证据显示**NRG1**信号通路受损可促成精神分裂症。这些证据包括：

1) 对人类基因连锁的研究已明确了**NRG1**基因与精神分裂症的关联性^[9, 23-32]。



(PFC)来执行的。最近的研究显示DLPFC的执行功能包括背景再现和维持(如工作记忆)如果发生改变,则可导致精神分裂症的认知缺陷^[40],这种认知异常可源自皮层抑制神经环路的病理改变^[44]。比如,精神分裂症病人DLPFC第3-5层神经元所表达的65和75kDa谷氨酸脱羧酶异构体减少(分别被称为GAD65和GAD67),而这种酶参与合成GABA^[40, 44]。在DLPFC的一部分抑制性神经元,对GABA的合成和再摄取均明显减少。这些结果为PFC参与精神分裂症的形成提供了一个关于抑制性GABA能传递受破坏的工作模型。

1.2. 我们对现状的分析和立项依据

以上主要总结了国际神经科学界在神经调节素Neuregulins1 (NRG1)和它的受体ErbB4与精神分裂症方面的研究进展。

概括起来,我们发现:

- 有确切的证据显示神经调节素Neuregulins1 (NRG1)和ErbB4信号通路受损可促成精神分裂症;
- γ -氨基丁酸系统(GABA)的异常能引起严重的神经障碍,包括精神分裂症;从精神分裂症病人或动物模型的研究结果均发现GABA能传递发生异常;
- NRG1和ErbB4调节 γ -氨基丁酸(GABA)抑制性神经传递;
- PFC参与精神分裂症的形成提供了一个关于抑制性GABA能传递受破坏的工作模型;

但是,目前对精神分裂症大脑NRG1/ErbB4信号通路发生改变的生物学后果并不十分清楚。NRG1/ErbB4调节GABA释放的机制是什么?有何生物学意义?在这些工作基础上,我们提出未来的研究设想:

在正常和ErbB4转基因小鼠的PFC脑区,综合应用分子生物学、电生理学、形态学和行为学等多种研究手段,对以下几个方面展开研究:

- a) NRG1/ErbB4调节GABA释放的细胞内信号转导机制;
- b) NRG1/ErbB4调节GABA释放的生物学意义;
- c) 明确NRG1调节锥体神经元活性的机制;
- d) 探讨NRG1调节锥体神经元兴奋性的功能特征以及探讨在ErbB4基因切除小鼠工作记忆是否受影响。

1.3. 研究意义

上面所列出的研究将揭示NRG1调节活动依赖性GABA释放和锥体神经元活性等新的功能活动以及NRG1调节这些活动的可能机制;这些研究也为NRG1和其受体ErbB4参与调节突触可塑性的机制提供解释;这些研究因此必将使人们对神经调节素Neuregulins1 (NRG1)和ErbB4信号通路参与突触可塑性并最终导致精神分裂症的一些关键蛋白及其相互作用网络和信号通路的生物学意义有更清晰的认识,这些认识也是发明精神分裂症新的诊疗手段的前提条件。

参考文献:

1. Boules M, Shaw A, Fredrickson P, Richelson E. Neuregulin agonists: potential in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs* 2007; 21(1): 13-23.

申请书撰写

研究目标要明确 (3点左右)

研究内容要具体 (3点左右 , 与目标一致)

研究方法要正确

研究方案要合理 (探索性的, 有没有备选方案)

4. 本项目的特色与创新之处

- 研究模型上的特色：我们用到的模型是神经肌肉接头（NMJ），一种能将信号快速从运动神经元向骨骼肌细胞传递的胆碱能突触。由于该结构相对简单，突触呈现一对一的关系。它被广泛

第 16 页



用于研究突触发生机制。研究NMJ突触的一个优点就是它比中枢神经系统的突触更容易获取。

- 研究内容上的创新：在突触分化的研究中大部分的研究侧重于突触前调控突触后的顺行信号途径，而本研究独劈途径，研究一条新的逆传信号途径，这是神经突触发育中的难点。
- 研究思路上的创新：我们分别利用突触前和突触后特异性敲除同意基因来研究对比对突触前后分化的影响，这种方法和思路新颖而简洁，很容易直观明确地说明问题。
- 研究方法上的特色和创新：三部分研究中我们综合应用形态学、电生理/功能学、生化学和细胞成像研究等各种实验手段，优点各异，互为补充，各方法间并不互为前提，所验证的假说也不互相排斥。相反，从一种方法中获得的有用信息对另一种方法将有指导意义。某种研究的结果将为其它研究提供新思路。因此，不同实验中所涉及的实验将平行进行。这些实验对揭示 β -catenin调节突触前分化的机制，明确 β -catenin的作用靶点，探明逆传信号通路的本质等都是不可或缺的。

5. 年度研究计划及预期研究结果

申请书撰写

研究基础要强（个人和学科）与申请项目相关

工作积累和预实验结果

预算合理

承担科研项目

研究团队（谁是项目负责人？理论指导？）

申请人简历

（求是：一是一，二就是二

论文、专利、获奖一定要按 **顺序** 列出所有作者 和完成人 ）

(二) 研究基础与工作条件

1. 工作基础（与本项目相关的研究工作积累和已取得的研究工作成绩）；

1. 与本项目相关的研究工作积累

本项目是本课题组已有研究工作的延伸，因此基础扎实，理论先进可靠。申请人多年来应用各种先进的分子生物学和电生理学的研究手段，着重研究了前额叶皮层PV阳性GABA能神经元的发育以及ErbB4-NRG1信号通路对PV阳性神经元发育和功能的调控。下面我们介绍本项目相关的研究工作积累和已经取得的研究结果。

2. 本项目已取得的初步研究结果

下面我们介绍本项目已经取得的预实验结果。初步的预实验结果对我们将要进行的实验和假设提供了支持。

2.1. 利用遗传学和光学标记技术选择性在特定不同种类的中间神经元表达红色荧光

我们利用诱导型Cre-loxP重组酶技术分别在CCK，CR，SST神经元上标记红色荧光（图5），以便于在活体和离体脑片观察研究不同神经元发育和功能特点。

申请书撰写

➤ 题目、摘要

效果：引发评议专家的注意、兴趣、好奇心？

➤ 形式和外表

语法、文字、排版、格式

（审美、责任、性格……）

核心

➤ 摘要

➤ 创新性

➤ 研究基础（个人简历）

几点建议

- 尽早动手
- 请2-3位本专业有经验老师修改，提意见
- 请院系科研管理人员进行审查，意见高度重视
- 专家意见

人才基金（优青、杰青）

- 了解近3-5年本领域杰青的业绩情况
- 分析几年可能的潜在竞争对手
- 自己的优势和劣势

几点建议

- 创新点和学术贡献
 - 不要简单地罗列数据
 - 3点最好
 - 系统性

- 拟开展的工作

感谢

国家自然科学基金委和浙江大学的支持！

谢谢大家！

请各位老师多提宝贵意见！

注：本讲座内容参考了国家自然科学基金委项目指南，评议文件的内容，和前3年本系列讲座浙江大学鲍虎军等几位老师的建议。