

国家自然科学基金资助项目批准通知

熊鲲 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：81971891，项目名称：“CaMKII/Pin1/RIP1”在缺血-再灌注诱导神经元程序性坏死中的调控及其机制，直接费用：55.00万元，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	81971891	项目负责人	熊鲲	申请代码1	H1511
项目名称	“CaMKII/Pin1/RIP1”在缺血-再灌注诱导神经元程序性坏死中的调控及其机制				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	中南大学				
直接费用	55.00 万元		起止年月	2020年01月 至 2023年12月	
通讯评审意见： <1>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。 该课题拟以RIP1为分子靶点，探讨缺血-再灌注导致神经元程序性坏死的分子机制。缺血-再灌注损伤导致神经元程序化死亡机制复杂，虽经大量研究，但其分子机制仍不清楚，也缺乏有效的治疗靶点。过去的研究主要聚焦在细胞凋亡上，最近研究显示RIP1/RIP3介导的程序性坏死，也可能参与其中，但其具体的信号途径和作用机制有阐明。申请人在前期研究发现的基础上，提出“CaMKII/Pin1/RIP1”这一新的信号途径，通过Pin1介导的RIP1磷酸化，激活缺血-再灌注诱导的程序性坏死，创新性较强，不仅对于认识缺血-再灌注导致神经损伤的分子机制具有重要的理论价值，而且可能为其防治提供新的靶点，对靶向药物和治疗策略的研发，有很好的指导意义和临床应用前景。 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。 本项目基于申请人课题组前期研究结果，利用已建立的体内外研究模型和临床样本库，从以下三个方面逐次探索RIP1介导程序性坏死在缺血-再灌注神经损伤中的作用及其上下游信号途径：1) Pin1通过RIP1磷酸化，介导I/R诱导神经元程序性坏死；2) CaMKII激酶作为Pin1的上游信号，通过调节其磷酸化，参与程序性坏死；3) 通过临床样本，验证CaMKII/Pin1/RIP1信号途径激活与神经元程序性坏死的及其临床意义。科学问题较为明确，研究思路清晰，内容充实，研究方案合理可行。项目负责人过去工作具备良好的基础，特别在神经损伤/修复及与本课题直接相关的程序性坏死领域，做了大量工作，有长期的科研工作积累，具备承担本项目的条件。本课题前期工作充分，研究基础扎实，具有很好的可行性。 三、其他建议					
<2>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。 对于缺血再灌注损伤的治疗，目前尚无特异性的药物，亟待对其机制发生机制的深入研究。项目拟探讨CaMKII/Pin1/RIP1信号轴在缺血再灌注损伤中的作用，研究涉及CaMKII对Pin1的翻译后修饰调节以及Pin1对RIP1的翻译后修饰调节，这些科学问题均具有很高的创新性，项目的顺利实施不仅能够揭示缺血再灌注的损伤机制，还有助于揭示三者间新的调控方式，对信号通路的调控机制可能具有普遍的指导意义。 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。 根据研究者提供的既往研究成果，项目团队已经具备开展项目所需的所有设备和技术，研究人员配备充足，具有较高的可行性。 三、其他建议 无					
<3>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。
该申请人围绕神经损伤（尤其缺氧缺血等）后的死亡机制（尤其程序性坏死）进行了长期研究，该项目科学问题的提出就是基于他们长期研究工作中发现的新问题，延续进行的探索，而且对于该研究而言，目前还没有见到相关同类研究报道，该项目的研究具有很好的创新性，而且在原有基础上，有了进一步深入探索的分子机制假说（涉及到调控分子的磷酸化作用位点层面），对于相关领域学者和临床工作者有重要的参考和借鉴价值。

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。
研究方案采用多种经典和现代手段，从“细胞——动物——人体样本”多层次来设计实验证明其科学假设，具有很强的合理性。申请人为青年教授/博导，一直坚持神经损伤机制研究工作，主持多个国家自然科学基金，基于国家自然科学基金支持的成果持续而且影响力。目前有丰富的预实验基础，发表一系列密切相关的重要SCI论文，依托单位优秀，整体而言完全可以组织该项目的实施并且预期取得更多更好的成果。

三、其他建议

无

修改意见：

医学科学部

2019年8月16日

国家自然科学基金资助项目批准通知

(预算制项目)

熊鲲 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: 82172196, 项目名称: 核内“RIP3-Nucleolin-REST”分子途径在I/R诱导的神经元程序性坏死的作用及其调控机制, 直接费用: 55.00万元, 项目起止年月: 2022年01月至 2025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.nsfc.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.nsfc.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. **2021年10月22日16点:** 提交电子版计划书的截止时间(视为计划书正式提交时间);
2. **2021年10月29日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2021年11月5日16点:** 报送纸质版计划书(其中一份包含申请书纸质签字盖章页)的截止时间。

4. 2021年11月25日16点：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，未说明理由且逾期不报计划书或申请书纸质签字盖章页者，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

2021年10月12日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82172196	项目负责人	熊鲲	申请代码1	H1701
项目名称	核内“RIP3-Nucleolin-REST”分子途径在I/R诱导的神经元程序性坏死的作用及其调控机制				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	中南大学				
直接费用	55.00 万元		起止年月	2022年01月 至 2025年12月	
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 申请者提出核内“RIP3-Nucleolin-REST”分子途径在I/R诱导的神经元程序性坏死的作用及其调控机制。课题有一定创新性和连续性。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 有一定科学价值和学术贡献 三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。 申请人有良好的科研基础和积累。研究可行性好。但是，申请人在表述自己研究工作时，用了巨大篇幅刻意重复介绍论文和基金，显得繁杂而不突出与脑损伤相关的重点研究成果和代表性论文。事实上，申请者也缺乏突破性研究成果和顶级杂志论文。 四、其他建议 <2>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 程序性坏死是目前神经元死亡研究的前沿和热点，该项目立足自身工作基础，创新性提出“RIP3-Nucleolin-REST”轴在其中发挥重要作用，具有很好的新颖性和独特性。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 阐明程序性坏死的核内调控机制很有意义，该项目提出“RIP3-Nucleolin-REST”轴可能发挥重要作用，该科学问题具有很好的科学价值。 三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。 申请人长期关注程序性坏死在神经元中的调控机制，已经有很好的工作，研究基础较扎实。研究方案设计详尽，可行性较好。 四、其他建议 <3>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 神经元程序性坏死的作用及其调控机制是脑外伤后神经功能继发性损害的基础，研究者以核内“RIP3-Nucleolin-REST”分子途径的探索为切入点，具有一定的新颖性和独特性，有望深化脑外伤后继发性神经元程序性坏死的机制。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 该项目针对颅脑创伤后神经元程序性坏死的作用及其调控机制这一热点问题展开研究，具有较好的科学价值。					

三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。 课题申请人曾承担过多项国家自然科学基金项目，研究基础较为扎实，研究方案可行。
四、其他建议 修改意见： 医学科学部 2021年10月12日

国家自然科学基金资助项目批准通知

(预算制项目)

熊鲲 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: 82372507, 项目名称: “ZNR1-TAK1-pRIP1”在I/R诱导神经元泛死亡中的作用及其调控机制, 直接费用: 49.00万元, 项目起止年月: 2024年01月至 2027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://grants.nsfc.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://grants.nsfc.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. **2023年9月7日16点:** 提交电子版计划书的截止时间;
2. **2023年9月14日16点:** 提交修改后电子版计划书的截止时间;
3. **2023年9月21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. **2023年10月7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

2023年8月24日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	82372507	项目负责人	熊鲲	申请代码1	H1701
项目名称	“ZNRf1-TAK1-pRIP1”在I/R诱导神经元泛死亡中的作用及其调控机制				
资助类别	面上项目		亚类说明		
附注说明					
依托单位	中南大学				
直接费用	49.00 万元		起止年月	2024年01月 至 2027年12月	
通讯评审意见： <1>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 神经元死亡将会导致神经功能障碍，揭示神经死亡机制并寻找可能的干预靶点，具有重要的科学和应用价值。该课题针对神经元死亡选题，从研究泛死亡病理机制入手，探索“ZNRf1-TAK1-pRIP1”在I/R诱导神经元泛死亡中的作用及其调控机制。研究内容在国际上尚未见明确报道，研究具有新颖性和独特性。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 该申请项目关注的科学问题对于深化对神经元死亡机制的认识，具有较好的科学价值和较大的潜在贡献。 三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。 申请人长期从事基础研究工作，有主持国家自然科学基金课题的经历，但缺乏代表性的高水平研究论文。研究内容撰写详细，关键实验方法表述清楚，实验设计逻辑性强，研究方案具备可行性。 四、其他建议 无 <2>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 该项目的创新性、科学价值以及对相关领域的潜在影响如下： （1）有机融合多类调控性死亡于一体的研究思路：泛死亡是个崭新的概念，目前泛死亡是否存在于其它疾病系统仍处于起步阶段（包括神经系统疾病），该科研团队在基于已经证明 I / R 会诱发神经元泛死亡的基础上，对其可能的调控机制进行了初步探索，并且进一步提出了可能的调控机制假说。 （2）新分子的调控机制：该团队不仅关注直接调控 PANaptosome 中核心组分RIP1的TAK1的作用及其机制，还对于其本身表达减少的原因及其机理进行了深入剖析，通过预实验数据深入挖掘 / 推测候选研究靶分子ZNRf1及其可能的泛素化修饰机制。该项目在保证科学问题 / 研究方向凝聚度的基础上，凸显了研究思路的新颖度和研究深度。 （3）该研究团队将长期研究的神经元调控性死亡类型通过泛死亡有机融合，使研究更为系统和全面，将不断充实医学界对神经元调控性死亡研究领域崭新的认知。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 该项目研究方案设计较合理，逻辑性好，前期研究基础较扎实，实验方法成熟，研究条件较充分，具备可行性： （1）前期研究方向的延续：该项目基于其团队长期深耕的研究领域（神经元调控性死亡的分子调控机制，包括程序性坏死、焦亡、凋亡和铁死亡等），并结合其前期发现阻断单一死亡类型难以全面扭转神经元死亡、需要综合性考虑死亡类型（例如泛死亡）的问题和I / R诱导神经元可能存在泛死亡的研究成果，辅以其最新预实验结果，具有良好的科学研究延续性。 （2）前期研究基础扎实：围绕该研究思路，该团队已经开展了较扎实的前期研究，采用 Co - IP +质谱分析+蛋白组学+生物信息学+文献调研初步确定了候选的关键分子调控轴”ZNRf1					

- TAK1 -pRIP1”，进行细胞生物学实验初步探索。 (3) 实验技术成熟和稳定：本项目组成员已熟练掌握本研究中细胞 / 动物模型的制备、免疫荧光化学染色、分子生物学技术、生物信息学、细胞培养技术、流式细胞技术以及激光共聚焦显微镜等技术；熟练掌握大鼠视网膜组织的取材 / 处理 / 培养以及视网膜电生理技术；熟练掌握人类疾病样本资源的收集和利用的规范和操作。该团队成员具有扎实的调控性死亡研究基础、充分掌握细胞生物学 / 分子生物学 / 生物信息学的实验手段 / 技术。 (4) 该研究团队经验丰富、梯度合理，利于项目顺利实施。 三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。 四、其他建议 <3>具体评价意见： 一、该申请项目的研究思想或方案是否具有新颖性和独特性？请详细阐述判断理由。 泛死亡是目前的前沿热点问题，关于其调控机制尚存在许多问题有待阐明。泛死亡在神经缺血再灌注损伤中的作用、ZNR1-TAK1-pRIP1在神经缺血再灌注损伤中所扮演的角色以及它们对泛死亡的调控，目前均不清楚。因此，项目提出的研究假设和思路具有非常高的创新性和独特性。 二、请评述申请项目所关注问题的科学价值以及对相关前沿领域的潜在贡献。 项目预期结果如能实现，将帮助我们理解泛死亡在神经缺血再灌注损伤中的作用，揭示ZNR1-TAK1-pRIP1通路在神经缺血再灌注损伤中所发挥的生物学效应。更重要的是，能够为我们理解泛死亡调控机制提供新的理论。这将为神经缺血再灌注损伤治疗以及泛死亡调控研究带来重大影响。因此，项目具有非常重要的科学研究价值。 三、请评述申请人的研究基础与研究方案的可行性。 项目研究假设基于既往丰富的研究基础提出，逻辑严密，研究假设科学合理。项目所采用的研究方法和路线，能够实现对研究假设的验证。申报人及其团队，既往研究基础扎实雄厚，长期聚焦于泛死亡研究，掌握了泛死亡研究的技术，人员配置合理。因此，项目可行性极高。 四、其他建议 无。 修改意见： 医学科学部 2023年8月24日
