

关于国家自然科学基金资助项目批准及有关事项的通知

熊鲲 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：

81571939，项目名称：“Rps6k/Dusp19-RIP3-MLKL”通路在加压诱导的RGCs程序性坏死中的作用，直接费用：70.00万元，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.nsf.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.nsf.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	81571939	项目负责人	熊鲲	申请代码1	H1511
项目名称	“Rps6k/Dusp19-RIP3-MLKL”通路在加压诱导的RGCs程序性坏死中的作用				
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	70.00 万元	起止年月	2016年01月 至 2019年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></p> <p>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 科学假说的提出：视网膜节细胞（RGC）的程序性死亡在加压诱导的RGC损伤疾病中发挥着重要的作用。申请人前期预实验证实RIP3介导RGC程序性死亡，其磷酸化是重要的促发事件。同时，Rps6k和Dusp19可能与RIP3存在相互作用。因此申请人提出假说：RIP3磷酸化可能是Rps6k和Dusp19的特异性靶标，Rps6k和Dusp19失平衡对RIP3磷酸化存在调控作用，且MLKL是RIP3磷酸化介导RGC程序性死亡的下游分子。 研究内容简述：依据研究目的，课题研究内容主要有两个部分。（1）探索RIP3自身磷酸化是否受到“Rps6k和/或Dusp19”两者失平衡的调控；（2）明确在急性高压损伤模型下，RIP3活化（磷酸化）是否通过调控MLKL的激活从而发挥介导RGC程序性死亡的作用。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 本研究首先明确RIP3自身磷酸化是否受到“Rps6k和/或Dusp19”两者失平衡的调控，进而探索MLKL是否为RIP3磷酸化介导RGC程序性死亡的下游分子。课题在良好的前期基础上提出，理论及实践基础充实，较大可能获得良好的预期实验结果。课题的完成对于提高我们在RGC程序性死亡通路及其调控机制领域的认识上具有重要的意义，对RGC损伤疾病的临床早期干预中寻找关键作用靶点具有重要的提示意义，具有较大的科学价值及意义。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 申请人在充分的前期实验及理论的基础上，提出假说：RIP3磷酸化可能是Rps6k和Dusp19的特异性靶标，Rps6k和Dusp19失平衡对RIP3磷酸化存在调控作用，且MLKL是RIP3磷酸化介导RGC程序性死亡的下游分子。科学假说/问题明确，是该研究领域的积极探索，具有良好的创新性，值得肯定。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 为了验证申请人提出的科学问题/假说，课题研究内容分为两个部分，（1）探索RIP3自身磷酸化是否受到“Rps6k和/或Dusp19”两者失平衡的调控；（2）明确在急性高压损伤模型下，RIP3活化（磷酸化）是否通过调控MLKL的激活从而发挥介导RGC程序性死亡的作用。课题的研究内容充分、目标明确，研究方案及技术路线可行，逻辑性较强，具有良好的可行性，可以较好的验证提出的科学假说/问题。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人目前为副教授、硕士研究生导师。曾承担过多项国家级、省部级课题，具有坚实的科研工作基础和能力，课题组成员搭配比较合理充分，分工比较详细。申请人所依托单位具有良好的动物饲养和实验条件，具备细胞培养、组织学研究以及分子生物学研究的实验设备，可为本实验的实施提供重要保障。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议 无</p> <p><2></p>					

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

本课题首先拟确定RIP3磷酸化是否为Rps6k和Dusp19特异性靶标，进而探索Rps6k和Dusp19失衡对RIP3磷酸化的调控作用，最后研究MLKL是否为RIP3磷酸化介导RGC程序性坏死的下游分子。拟用形态学、细胞生物学和分子生物学等多方法探索以上科学问题，并通过动物实验加以验证。本研究将进一步阐明RIP3介导RGC程序性坏死通路中的上下游调控机制，寻找干预RGC程序性坏死的关键作用靶点，从而减少通过程序性坏死死亡的RGC，为加压诱导的RGC损伤疾病（例如青光眼等）治疗提供理论依据。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该研究试图初步阐明“Rps6k/Dusp19-RIP3-MLKL”通路在加压损伤诱导RGCs程序性坏死中的作用。科学价值和意义：①、提高我们在RGCs 程序性坏死通路及其调控机制领域的认识；②、为今后RGCs 损伤疾病（例如急性青光眼等）的临床治疗工作中寻找干预RGCs 早期程序性坏死通路中的关键作用靶点，减少通过程序性坏死方式死亡的RGCs提供理论依据。从受损RGCs的早期保护角度而言，以上研究具有比较重要的科学意义。

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

探讨的主要科学问题有：①、探索RGCs损伤后细胞内早期启动了何种机制来调控RIP3自身磷酸化，使这种相互磷酸化信号传递下去，进而促发RGCs走向程序性坏死这一死亡通路。②、MLKL 的表达及其磷酸化变化以及引起金属离子内流有无可能是加压诱导RGCs 程序性坏死中RIP3磷酸化后的关键下游机制之一。其提出的假说比较诱人：①、高压诱导的RGCs早期程序性坏死过程中，RIP3的磷酸化有无可能受到这两种酶共同调控的作用？或者说，以上两种酶的失衡是否可能是RGCs早期程序性坏死中RIP3磷酸化调控的上游分子机制之一？②、由于RGC-5 只是一种细胞系，原代培养的大鼠RGCs 以及在体动物实验中MLKL 磷酸化在诱导RGCs程序性坏死中的作用是否与RGC-5相同？上述科学问题和假说具有一定创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

本课题研究分为两个层面的研究，每个层面均分为体外细胞实验揭示具体分子机制和动物体内验证实验。研究方案具体丰富、内容选择恰当，实验设计合理，路线图清晰完整，有较强可行性。但笼统提出拟解决的关键科学问题，没有预期解决办法，对具体实施过程帮助不大，建议完善。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

该课题组的研究是国内外较早围绕RGCs 早期程序性坏死的分子通路/调控机制进行研究的的项目，研究经历丰富，前期试验积累充分，研究平台资源充足，具备完成该项目的必要条件。

（五） 其它意见或修改建议

<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

主要研究内容：

探索Rps6k和Dusp19是平衡对RIP3磷酸化的调控作用，研究MLKL是否为RIP3磷酸化介导RGC程序性坏死的下游分子。

科学假说：

促/去连酸化候选蛋白（Rps6k/Dusp19）可能与RIP3存在相互作用，介导视网膜节细胞程序性坏死。

二、具体意见

（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义

该项目有望阐明RIP3介导RGC程序性坏死通路中的上下游调控机制，寻找干预RGC程序性坏死的关键作用靶点，从而减少通过程序性坏死死亡的RGC，为加压诱导的RGC损伤疾病（例如青光眼等）治疗提供理论依据

（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性

该项目提出了明确的科学假说，具有创新性。

（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线

研究内容充分、研究方案合理，技术路线清晰。研究方法科学。

（四） 申请人的研究能力和研究条件

研究申请人有较好的研究经历，已结题国家自然科学基金完成良好，已发表论文多篇。研究单位

具备所有研究条件。

(五) 其它意见或修改建议

无

对研究方案的修改意见：

医学科学部

2015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

熊鲲 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：

81772134，项目名称：“RPS6-HSP90-RIP3”在冰毒/高热致大鼠皮质神经元程序性坏死中的调控研究，直接费用：56.00万元，项目起止年月：2018年01月至2021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.nsf.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.nsf.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**2017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**2017年9月18日16点**；
- 3、报送计划书纸质版截止时间为**2017年9月26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表

国家自然科学基金委员会
医学科学部
2017年8月17日

附件：项目评审意见及修改意见表

项目批准号	81772134	项目负责人	熊鲲	申请代码1	H1511
项目名称	“RPS6-HSP90-RIP3”在冰毒/高热致大鼠皮质神经元程序性坏死中的调控研究				
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	56.00 万元	起止年月	2018年01月 至 2021年12月		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1></p> <p>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 本项目主要通过观察冰毒/高热协同作用是否介导大鼠额叶皮质神经元程序性坏死，并从“RPS6-HSP90-RIP3”的层面来进一步探究冰毒/高热诱导皮质神经元程序性坏死的分子调控机制。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 毒品滥用引起的危害及社会效应，一直是全球各界亟待解决的问题。本项目从实际问题出发，着力于冰毒/高热的协同作用，从皮质神经元程序性坏死方面着手，探索其相关分子机制，在研究中发现新的值得探索问题，并提出相关的解决方案，可为毒品引起神经损伤的机制方面提供新视角。</p> <p>（二） 科学问题或假说是否明确，是否具有创新性 本项目科学问题明确，科研假说合理，具有一定的实用价值。 本项目具有一定创新性。国内外针对该项目的文献较少，因此说明本项目具有两面性。一方面说明该项目着眼点较新颖，另一方面也说明该项目需保证其研究延续性及深度。</p> <p>（三） 研究内容、研究方案及所采用的技术路线 研究方案设计合理，从离体和在体水平进行验证，技术路线清楚，逻辑结构清晰，能够较好的说明所提出的问题。</p> <p>（四） 申请人的研究能力和研究条件 申请人具有一定的科研能力，发表过多篇相关论著，实验条件相对完善，能够较好的保证实验的实施。</p> <p>（五） 其它意见或修改建议 无</p> <p><2></p> <p>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 RIP3在冰毒/高热诱导大鼠皮质神经元出现程序性坏死过程中发挥重要作用，而RPS6可能调控HSP90发挥稳定RIP3在程序性坏死的作用，因此推测RPS6-HSP90-RIP3通路在冰毒/高热致大鼠皮质神经元程序性坏死中发挥重要的调控作用。</p> <p>二、具体意见</p> <p>（一） 申请项目的预期结果及其科学价值和意义 提高冰毒/高热致大鼠皮质神经元程序性坏死通路及调控机制的认识，并为挽救冰毒中毒伴有高热者的大脑皮质神经元走向程序性坏死及探索药物干预靶点通过理论和实验依据。</p>					

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
本研究在前期预实验及文献查阅的基础上提供的科学问题逻辑通顺, 推理严谨, 具有很好的创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
研究内容和方案紧扣科学问题, 技术路线完整性高, 逻辑性比较严密, 能够比较完整的针对假设进行验证, 且结合目前实验水平条件具有很好的可行性。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人前期研究能力及水平已经得到良好的积累, 预实验结果已有初步发现, 所依托研究平台设备完善, 能够支撑本研究所需硬件条件。

(五) 其它意见或修改建议

<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
项目组前期研究显示皮质神经元在冰毒/高热诱导下, RPS6和HSP90显著上调, 且两者之间存在结合关系, 因此项目组推测“RPS6-HSP90-RIP3”通路在冰毒/高热致大鼠皮质神经元程序性坏死中发挥重要的调控作用。本项目拟通过形态学、分子生物学和细胞生物学等手段, 利用体内/外两个层面来验证以上实验假设。本项目对揭示冰毒导致皮质神经元程序性坏死的机理以及如何挽救冰毒中毒(伴高热)者大脑皮质神经元程序性坏死的策略选择具有重要科学意义。

二、具体意见

(一) 申请项目的预期结果及其科学价值和意义
该项目预期结果完成可能性高, 具有一定的科学价值与科学意义, 但由于研究内容与冰毒相关, 研究成果应用具有一定局限性。

(二) 科学问题或假说是否明确, 是否具有创新性
该项目科学问题与假设明确, 选题具有一定创新性。

(三) 研究内容、研究方案及所采用的技术路线
该项目研究内容与研究方案较充实, 可以较好的验证所提出的科学问题, 方法逻辑性可, 可行度可。

(四) 申请人的研究能力和研究条件
申请人具有较好且充分的前期研究基础, 研究能力优良, 需要完成该研究项目的研究条件充足。

(五) 其它意见或修改建议

修改意见:

医学科学部

2017年8月17日

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.nsf.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.nsf.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		
<p>通讯评审意见：</p> <p><1>具体评价意见：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>三、其他建议</p> <p><2>具体评价意见：</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>三、其他建议</p> <p>无</p> <p><3>具体评价意见：</p>					

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