

附件：

项目名称：

多细胞生物细胞自噬分子机制的研究

推荐单位意见：

细胞自噬是细胞的一种重要的代谢机制，对于维持细胞的正常功能极为重要。自噬异常可以导致神经退行性疾病、糖尿病、肿瘤等多种疾病的发生和发展。以往人们对细胞自噬的认识主要来自单细胞酵母，但是这些研究远不能揭示多细胞生物发育过程中更为复杂而精密的自噬过程。自噬是当今生命科学的研究热点之一，大隅良典教授因通过酵母模型研究自噬分子机制而获得了 2016 年诺贝尔生理学或医学奖。项目组第一完成人张宏研究员因在多细胞生物自噬领域取得了突出贡献，应邀参加了在斯德哥尔摩举行的诺贝尔颁奖典礼。

张宏研究员带领的项目组开创性地建立了线虫为多细胞生物自噬研究体系，鉴定了一系列多细胞生物特有的自噬基因，还系统地揭示了自噬选择性降解蛋白质聚集体的分子机制。此外，该项目组还深入研究自噬在多细胞生物发育过程中的生理功能，并揭示了自噬异常在神经退行性疾病发生发展中的作用，在领域内产生了重要的影响。项目成果发表在 *Cell*、*NCB*、*Mol Cell* 等杂志上，国际同行在 *Cell* 及 *NCB* 等杂志发表多篇评论，高度评价研究成果的重要性。

项目组第一完成人张宏研究员是自噬领域的领军人物之一，多次在国际会议上做特邀报告，如 *Keystone Symposium* 和 *Gordon Research Conference* 等。张宏研究员还是自噬领域顶级期刊 *Autophagy* 的副主编，是也 *eLife* 审稿编委会成员，还是 *The Journal of Cell Biology*、*Cell Death and Differentiation*、*EMBO reports*、*JCS*、*JBC* 等国际著名期刊编委会成员。张宏研究员作为主席组织了多次国际自噬会议，极大地推进了我国自噬领域的发展。此外，张宏研究员还大力倡导科学诚信教育，并积极参与青少年的科技培养，体现了一个科学家的社会责任感。

我单位强烈推荐该项目为国家自然科学奖二等奖。

项目简介:

项目研究背景: 细胞自噬是一种保守的由溶酶体介导的降解途径,自噬可以在细胞应对生存压力时,降解自身的成分以提供营养和能量,自噬也可以清除正常生命过程所产生的损伤的细胞器及错误折叠导致的蛋白质聚集体,以维持细胞和机体的稳态平衡。2016 年诺贝尔生理学或医学奖授予了通过酵母模型研究自噬分子机制的大隅良典教授。项目组第一完成人张宏研究员因在多细胞生物自噬领域取得了突出贡献,应邀参加了在瑞典斯德哥尔摩举行的颁奖典礼。

主要研究内容及其意义: 自噬在机体多种生理过程中发挥着重要作用,自噬异常导致神经退行性疾病及肿瘤等多种疾病。过去人们主要以酵母为模型研究自噬的分子机制,但多细胞生物的自噬过程更为复杂,研究多细胞生物的自噬过程有助于阐明这些疾病的发病和病程,为开发新的治疗手段提供理论依据。项目组的工作主要包括:建立了研究多细胞生物自噬的线虫模型并鉴定了多个多细胞生物特异的自噬新基因,阐述了自噬选择性降解蛋白聚集体的机制;建立了多种新自噬基因敲除小鼠的模型,揭示了自噬异常与神经退行性病变的关系。

主要科学发现和价值: **1. 创立多细胞生物自噬研究体系,揭示多细胞生物自噬的分子机制。** 项目组揭示了自噬在线虫胚胎发育过程中选择性降解一类来源于卵母细胞的蛋白质聚集体,建立了首个适用于遗传筛选的研究多细胞生物自噬模型,开辟了一个崭新的方向,该结果发表在 *Cell* 上,同期 *Cell* 发专文高度评价该工作的重要性,并被 *Faculty 1000* 评价为第一次证明了选择性自噬在动物发育中的作用。项目组利用上述模型进行遗传筛选鉴定了多个多细胞生物特有的自噬基因,命名为 *epg* 基因,结果发表在 *Cell* 上。*NCB* 杂志发文指出这是自 90 年代酵母发现自噬基因以来第一次发现多细胞生物特异的自噬新基因。*Faculty 1000* 评论该工作具有里程碑意义。人类遗传学分析表明项目组筛选出来的多个 *epg* 基因突变会导致人类疾病,项目组的研究极大促进了对这些疾病的认识。此外,项目组还揭示了一类全新的受体支架蛋白和蛋白质翻译后精氨酸甲基化修饰在自噬降解蛋白质聚集体中起重要作用,对阐明选择性自噬机理具有重大意义。**2. 阐述细胞自噬在多细胞生物发育过程中的作用。** 过去研究发现自噬早期基因 *ATG5* 的敲除引起广泛神经退行性降解,但不呈现人类神经退行性疾病以选择性神经元丢失这一特征,项目组构建了多个新自噬基因的小鼠模型,发现在自噬晚期起作用的 *Epg5* 基因敲除小鼠,表现出特异性运动神经元缺失,呈现出肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS) 的表型。*Epg4/Ei24* 基因敲除小鼠出现肝脏肿瘤,这与前期报道的 *Ei24* 突变引起肿瘤一致,表明了自噬异常与肿瘤发生的密切关系。这些研究对阐明自噬在疾病的发生发展中的作用有重要意义。

同行引用及评价: 项目组以通讯作者发表 *SCI* 论文 34 篇,包括 *Cell*(两篇)、*Mol. Cell* 和 *Dev. Cell* 等,被国际同行在 *Cell*、*NCB* 等杂志高度赞扬。8 篇代表性论文的 *SCI* 他引数为 309 次。项目组第一完成人是国际自噬领域的领军人物之一,以大会主席身份多次组织自噬国际会议,具有重要的国际影响力。

客观评价:

2017年1月3日中国科学院文献情报中心对本项目提供的8篇SCI代表性论文及其收录引用情况进行了检索,他引总次数为309次(附件9)。研究成果在领域内产生了广泛而深远的影响。相关引用文章发表在多种国际顶级期刊上,如Cell、Nature和Science等。

(一) 国内外公开评议

1. 对建立多细胞线虫自噬研究体系成果(Cell, 136; 308-321)的评价(附件10)

1) 该研究成果被选为Cell的前沿发现(leading edge finding),同期Cell发表题为:“Autophagy SEPARates Germline and Somatic Cells(细胞自噬决定生殖细胞和体细胞的分化)”的评论文章高度评价了该工作的重要性:“张宏博士和同事们发现细胞自噬可以选择性的清除蛋白聚集体,在线虫胚胎发育过程的细胞命运决定中发挥了重要作用。

2) 著名生物医学文献评估网站Faculty of 1000 Biology将该项研究成果选为必读文章(Must Read)。并评论“这项工作非常重要,它揭示了线虫胚胎发育过程中细胞质决定因子分布到特定细胞中的分子机制”。“虽然多种生命过程中都有自噬降解发生,但是该研究首次发现动物发育过程中溶酶体介导的自噬在细胞命运决定中发挥作用”。

2. 对多细胞生物自噬新基因的鉴定成果(2010,141;922-923)的评价(附件11)

1) 该研究成果被Cell杂志评选为前沿发现(leading edge finding)。同期Cell杂志发表题为“Autophagy shows its animal side(自噬在动物中的作用)”的评论文章。指出这是一项杰作:“.....然而,人们对自噬在动物中的作用还不了解,张宏博士及其团队的这项杰出的研究揭示了多细胞生物特异的四个自噬新基因,并建立了利用线虫研究多细胞生物自噬过程的遗传模型。)文中还评价该研究具有里程碑意义。而且认为:这项工作揭示了自噬在人类疾病中的重要性,这是一项可能启示自噬在癌症等其他疾病中发挥作用的重大发现。

2) 该成果被Faculty of 1000选为“杰出级别”(Exceptional level-the top 1% of publications)。评论指出:“人们对多细胞生物特异的自噬基因了解的太少,该项工作划时代的鉴定了四个多细胞生物特异的自噬新基因”。

3) 国际著名的自噬领域专家Noboru Mizushima教授在Nature Cell Biology杂志(2014,16;1132-1133)中高度赞扬了项目组的发现:“虽然多次利用反向遗传筛选在多种生物体中寻找自噬基因,但是除了90年代在酵母中发现系列自噬基因后一直没能找到新的因子,直到2010年张宏实验室在线虫中发现一系列新的自噬基因(附件14)”。

3. 对自噬与神经退行性疾病的关系方面的评价(附件12)

1) Heinz Jungbluth课题组发表在Nature Genetics (2013, 45;83-87)的文章明确指出:“Vici综合征是一种罕见的、严重的先天多系统紊乱疾病,最新研究发现人类的epg-5同源基因缺失与Vici综合征有直接的关系”。

2) Naomichi Matsumoto教授在Nature Genetics (2013,45;445-449)发表文章,

总结我们的工作(代表性论文 3): “WDR45(线虫的 *epg-6*)编码 WD 重复结构域 45(又称为 WIPI4), 是哺乳动物的四个 Atg18 同源基因之一, 在自噬过程中发挥重要作用, WDR45 异常与 SENDA 神经退行性疾病有直接关联”。

(二) 国际同行评价(附件 13)

北京生命科学研究所对张宏研究员任期组织的评估邀请了三位国际享有盛誉的科学家, 他们对张宏研究员的研究成果给与了高度认可和推荐。

1) 2016 年度诺贝尔生理或医学奖得主大隅良典教授对张宏研究员的评价: 张宏博士在这两年时间里 建立了一个非常独特的 研究秀丽线虫早期发育中自噬过程的系统, 令我非常惊叹。.....张宏博士的研究首先通过系统性筛选多个自噬关键基因建立研究体系, 这将为今后在分子层次上 揭示自噬过程提供强有力的工具。我相信 他将成为将酵母和更为复杂的哺乳动物自噬研究联系在一起的关键人物。

2) 美国科学院院士、霍华德修斯研究院 Beth Levine 研究员对张宏研究员的评议: 这项研究将成为 发育生物学中的一个新典范, 为鉴定线虫和哺乳动物发育及其他生理过程中的更多选择性自噬通路 提供了“模版”。张宏博士在 P 颗粒选择性自噬研究所 做出的突破性贡献 无疑将对 未来自噬领域产生深远影响。

3) 美国科学院院士、美国医学最高奖 Lasker 奖得主 Victor Ambros 研究员对张宏研究员的评议: 综上所述, 基于张宏博士 对发育生物学领域的突出贡献 及他在 自噬领域做出的特别贡献, 我相信他可以以优异表现顺利通过评审。

(三) 国际杂志任职情况(附件 14)

张宏研究员还担任多个国际学术期刊的副主编或编委会成员: 在自噬领域国际顶级期刊 Autophagy 担任副主编(国内仅一人), 还是 eLife 的审稿编委会成员, 此外, 还是 The Journal of Cell Biology、Cell Death and Differentiation、EMBO reports、Journal of Cell Science、The Journal of Biological Chemistry 等多个国际著名期刊编委会成员。

(四) 国内外科技奖项(附件 15)

张宏研究员在自噬领域作出了突出贡献, 获得包括霍华德·休斯医学研究所国际青年科学家奖在内的多项科技奖励: 2016 年, 入选中组部“万人计划”; 2014 年, 入选中国科学技术部“中青年科技创新领军人才”; 2013 年, 谈家桢生命科学创新奖; 2012 年, 霍华德·休斯医学研究所国际青年科学家奖(HHMI); 2012 年, 国家杰出青年科学基金; 2006 年, 礼来基金会礼来亚洲杰出科研成就奖。

代表性论文专著目录（不超过 8 篇）

序号	论文专著 名称/刊名 /作者	影响 因子	年卷页码 (xx 年 xx 卷 xx 页)	发表时间 年月 日	通讯 作者	第一 作者	国内 作者	SCI 他 引 次 数	他 引 总 次 数	知 识 产 权 是 否 归 国 内 所 有 是
1	SEPA-1 mediates the specific recognition and degradation of P granule components by	32.242	2009 年 136 卷 308-321 页	2009-01-23	张宏	张玉霞, 严立波, 周智	张玉霞, 严立波, 周治,	72	72	是
2	C. elegans screen identifies autophagy genes specific to multicellular organisms./Cell/	32.242	2010 年 141 卷 1042-1055 页	2010-06-11	俞立, 张宏	田焯, 李志鹏, 胡晚秋	田焯, 李志鹏, 胡晚秋,	106	106	是
3	The WD40 repeat PtdIns(3)P-binding protein EPG-6 regulates progression of omegasomes to	9.708	2011 年 21 卷 343-357 页	2011-08-16	张宏	路群	路群, 杨培国, 黄鑫欣,	46	46	是
4	The scaffold protein EPG-7 links cargo/receptor complexes with	9.834	2013 年 201 卷 113-129 页	2013-03-25	张宏	林珑	林珑, 杨培国, 黄鑫欣	13	13	是

5	Arginine methylation modulates autophagic degradation of	14.018	2013 年 52 卷 421-433 页	2013-11-07	张宏	李思慧	李思慧, 杨培国, 田	11	11	是
6	Mice deficient in Epg5 exhibit selective neuronal vulnerability to degeneration./ The Journal of Cell	9.834	2013 年 200 卷 731-741 页	2013-03-18	赵燕, 张宏	赵红玉, 赵燕, 王星玮	赵红玉, 赵燕, 王星玮, 苗	26	26	是
7	The p53-induced gene Ei24 is an essential component of the basal autophagy	4.573	2012 年 287 卷 42053-42063 页	2012-12-07	张宏	赵燕	赵燕, 赵红玉, 苗	17	17	是
8	Autophagy modulates miRNA-mediated gene silencing and selectively	9.055	2013 年 14 卷 568-576 页	2013-06-01	张宏	张培培	张培培, 张宏	18	18	是
合 计								309	309	

补充说明（视情填写）：

承诺：上述论文专著用于推荐国家自然科学奖的情况，已征得未列入项目主要完成人的作者的同意。知识产权归国内所有，且不存在争议。

主要完成人情况表

姓名	张宏	性别	男	排名	1	国籍	中国
出生年月	1969年11月13			出生地	安徽	民族	汉
身份证号	110108196911139759			归国人员	是	归国时间	2004年
技术职称	研究员			最高学历	博士	最高学位	博士
毕业学校	美国爱因斯坦学院			毕业时间	2001	所学专业	分子遗传学
电子邮箱	hongzhang@ibp.ac.cn			办公电话	10-64848238	移动电话	13269509488
通讯地址	北京朝阳大屯路15号					邮政编码	100101
工作单位	中国科学院生物物理研究所					行政职务	生物大分子国家重点实验室副主任
二级单位						党派	无
完成单位	中国科学院生物物理研究所					所在地	北京
						单位性质	科研院所
参加本项目的起止时间	2004年7月至2013年12月						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>张宏研究员自2004年回国开展独立研究以来，致力于多细胞生物自噬领域的研究，在多细胞生物自噬新基因鉴定、选择性自噬分子机制以及自噬的生理功能方面取得了重要成果。本项目中，其作为项目第一完成人负责项目总体方案的设计、实验结果分析以及论文撰写投稿等工作。对本项目的第1和第2点创新点都有贡献。见代表性论文1-8、主要论文1-20、附件1-16。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

主要完成人情况表

姓名	赵燕	性别	女	排名	2	国籍	中国
出生年月	1983年10月5日		出生地	天津		民族	汉
身份证号	130927198310056000		归国人员	否		归国时间	
技术职称	副研究员		最高学历	博士		最高学位	博士
毕业学校	北京大学医学院		毕业时间	2011		所学专业	卫生毒理学
电子邮箱	yanzhao1983@126.com		办公电话	10-64888559		移动电话	18618481912
通讯地址	北京朝阳大屯路15号				邮政编码	100101	
工作单位	中国科学院生物物理研究所				行政职务		
二级单位					党派	无	
完成单位	中国科学院生物物理研究所				所在地	北京	
					单位性质	科研院所	
参加本项目的起止时间	2011年8月至2013年12月						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>建立了Epg4、Epg5和Epg6基因敲除小鼠，证明了自噬异常可以导致神经细胞的降解。自噬基因Epg4的缺失导致大量的神经细胞死亡；Epg5缺失小鼠表现出神经元缺失等神经退行性病症；Epg6基因缺失导致认知功能的缺陷。对本项目第1和第2创新点有贡献。见代表性论文6，7。附件6，7。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

主要完成人情况表

姓名	张玉霞	性别	女	排名	3	国籍	中国
出生年月	1981年10月6			出生地	河南	民族	汉
身份证号	412702198110060529			归国人员	否	归国时间	
技术职称	实验员			最高学历	学士	最高学位	学士
毕业学校	北京大学医学院			毕业时间	2004	所学专业	
电子邮箱	zhang.yuxia@mayo.edu			办公电话		移动电话	15072547570
通讯地址	北京市中关村生命科学园科学园路七号					邮政编码	102206
工作单位	北京生命科学研究所以					行政职务	
二级单位						党派	无
完成单位	北京生命科学研究所以					所在地	北京
						单位性质	科研院所
参加本项目的起止时间	2004年7月至2010年12月						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>利用线虫建立了首个适用于遗传筛选的多细胞生物自噬研究模型，并发现线虫胚胎发育过程中，自噬可以选择性清除体细胞中来自卵细胞的P颗粒中的蛋白。对本项目的第1创新点有贡献，见代表性论文1，附件1。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

主要完成人情况表

姓名	田焯	性别	女	排名	4	国籍	中国
出生年月	1983年07月27			出生地	陕西	民族	汉
身份证号	610303198307271629			归国人员	是	归国时间	2016年
技术职称	研究员			最高学历	博士	最高学位	博士
毕业学校	北京师范大学			毕业时间	2010	所学专业	细胞生物学
电子邮箱	ytian@genetics.ac.cn			办公电话	64803291	移动电话	13810022968
通讯地址	北京市朝阳区北辰西路1号院2号楼					邮政编码	100101
工作单位	中国科学院遗传与发育生物学研究所					行政职务	
二级单位						党派	无
完成单位	北京生命科学研究所					所在地	北京
						邮政编码	102206
参加本项目的起止时间	2004年7月至2010年12月						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>利用建立的线虫筛选模型鉴定了多个多细胞生物特有的自噬基因，如<i>epg-2</i>、<i>epg-3</i>、<i>epg-4</i>和<i>epg-5</i>等，极大地丰富了人们对高等生物自噬机制的了解。对本项目的第1创新点有贡献，见代表性论文2，附件2。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

主要完成人情况表

姓名	路群	性别	女	排名	5	国籍	中国
出生年月	1980年2月22			出生地	山东	民族	汉
身份证号	370303198002227221			归国人员	否	归国时间	
技术职称	博士后			最高学历	博士	最高学位	博士
毕业学校	中国农业大学			毕业时间	2009	所学专业	细胞生物学
电子邮箱	QLu@path.wustl.edu			办公电话		移动电话	13269509799
通讯地址	北京市中关村生命科学园科学园路七号					邮政编码	102206
工作单位	北京生命科学研究所以					行政职务	
二级单位						党派	无
完成单位	北京生命科学研究所以					所在地	北京
						邮政编码	102206
参加本项目的起止时间	2009年1月至2012年1月						
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>利用线虫遗传筛选模型鉴定了线虫中PI3P结合蛋白EPG-6参与了噬过程。EPG-6直接与ATG-2相互作用，共同调节Ω小体向自噬小体发育。本研究发现不同的PI3P结合蛋白在自噬过程中发挥不同的功能，并且建立了一个分析蛋白聚集体降解过程的框架。对本项目的第1创新点有贡献，见代表性论文3，附件3。</p>							
<p>曾获国家科技奖励情况：</p> <p>无</p>							

完成人合作关系说明:

张宏博士为本项目的第一完成人。2004 年，张宏博士回国开展独立研究，先后就职于北京生命科学研究所和中国科学院生物物理研究所。实验室的主要研究方向是多细胞生物自噬通路的分子机制及其生理意义。张宏博士以通讯作者发表 SCI 文章 34 篇，成为自噬领域的领军人物之一。

赵燕博士为本项目的第二完成人。2011 年，赵燕博士毕业后，以博士后身份加入张宏实验室，主要负责自噬基因缺失小鼠的构建与分析，开展自噬与神经退行性疾病关系的研究。目前已发表多篇相关文章，如代表性论文 6，7。2015 年赵燕博士成为副研，继续在张宏实验室从事自噬与疾病关系的研究工作。

张玉霞为本项目的第三完成人。2004 年，张玉霞学士毕业后，加入张宏实验室，从事实验员的工作。在利用线虫开展遗传筛选时，意外发现自噬可以选择性降解一些参与细胞性别决定的物质。并由此建立了首个适用于遗传筛选的多细胞生物自噬研究模型。相关成果发表在 Cell 杂志上，见代表性论文 1。张玉霞于 2010 年 10 月离开实验室赴美国继续从事科研工作。

田焯博士为本项目的第四完成人。2004 年，田焯作为博士生加入张宏实验室。博士 5 年间，她利用建立的线虫筛选模型鉴定了多个多细胞生物特有的自噬基因，如 *epg-2*、*epg-3*、*epg-4* 和 *epg-5* 等，并将成果发表在 Cell 杂志上，见代表性论文 2。2010 年，博士毕业后，田焯赴美国继续从事科研工作，2016 年回国任中国科学院遗传与发育研究所研究员。

路群博士为本项目第五完成人。2009 年，路群加入张宏实验室，开始了博士后的研究工作，主要从事 *epg-6* 功能的研究。发现不同的 PI3P 结合蛋白在自噬过程中发挥不同的功能，并且建立了一个分析蛋白聚集体降解过程的框架。相关论文发表在 Dev. Cell 上，见代表性论文 3。2012 年路群赴美国继续从事科研工作。

我作为第一完成人声明对上述内容真实性负责。

第一完成人签名:

知情同意报奖书

项目名称	多细胞生物细胞自噬分子机制的研究	
候选人姓名	张宏，赵燕，张玉霞，田烨，路群	
提交的代表性论文通讯作者、第一作者不是候选人情况	本人作为论文第一作者、通讯作者，知情并同意张宏研究员（该论文的通讯作者）使用该论文申报2017年国家自然科学奖。	
代表性论文	非候选人	
SEPA-1 mediates the specific recognition and degradation of P granule components by autophagy in <i>C. elegans</i>	俞立	俞立
	严立波	严立波
	周智	周智
<i>C. elegans</i> screen identifies autophagy genes specific to multicellular organisms	李志鹏	李志鹏
	胡晚秋	胡晚秋
	任海燕	任海燕
The scaffold protein EPG-7 links cargo/receptor complexes with the autophagic assembly machinery	林珑	林珑
Arginine methylation modulates autophagic degradation of PGL granules in <i>C. elegans</i>	李思慧	李思慧
	杨培国	杨培国
Mice deficient in Epg5 exhibit selective neuronal vulnerability to degeneration	赵红玉	赵红玉
	王星玮	王星玮
Autophagy modulates miRNA-mediated gene silencing and selectively degrades AIN-1/GW182 in <i>C. elegans</i>	张培培	张培培