

专家提名国家自然科学奖项目公示

项目名称	细胞自噬的细胞分子生物学机制		
提名专家 1 姓名	陈晔光	提名专家 1 工作单位	清华大学
提名专家 1 职称	教授	提名专家 1 学科专业	细胞生物学
<p>提名专家 1 意见：</p> <p>项目组围绕细胞自噬的过程和调控机制开展研究，取得了一系列重要发现。包括：</p> <p>1) 发现了并命名了自噬性溶酶体再生过程，填补了之前对自噬过程认知的空缺，提出了溶酶体发生和稳态维持的机制，同时也提出了管状细胞器发生的新机制。并对该过程发生的分子机制进行了详细的阐述，建立了大规模筛选等重要的实验平台，为哺乳动物细胞自噬研究开辟了新方向；</p> <p>2) 发现了蛋白质翻译后修饰水平调控自噬水平的新机制，为后期治疗自噬相关疾病的药物靶点提供理论基础；</p> <p>3) 有效的自噬抑制剂是自噬的实验室研究和临床研究所必须的。项目组筛选开发出高效，高溶解度的自噬抑制剂，为自噬研究的推进作出了贡献。</p> <p>项目的 6 篇代表性论文发表在 Nature、Science、Nature Cell Biology 等国际权威期刊，得到了国内外学术界的高度评价。其中报道自噬性溶酶体再生的文章单篇他引次数高达 480 次，并且被 F1000 以 6 颗星推荐。报道乙酰化调控自噬水平的文章被选为 2012 年中国科学十大进展。5 篇代表性论文迄今已被 SCI 他引 739 次。</p> <p>项目组的研究工作具有原创性，并且系统、严谨。研究成果取得了重要的理论创新，对我国和国际细胞自噬领域的发展起到了重要的推动作用。因此，特推荐该项目申报 2018 年度国家自然科学奖二等奖。</p>			

提名专家 2 姓名	徐涛	提名专家 2 工作单位	中国科学院大学
提名专家 2 职称	研究员	提名专家 2 学科专业	生物物理学
提名专家 2 意见:			
<p>项目组在自噬领域取得了一系列原创性的重要发现。其中最重要的发现点是发现并命名了自噬性溶酶体再生过程。由于大隅良典教授在酵母中鉴定了自噬核心基因而于 2016 年获得了诺贝尔奖。之后多方面研究均围绕在自噬核心基因的功能阐述方面。项目组的研究工作跳出了传统的框架，发现了在哺乳动物细胞中十分重要，且酵母中不存在的自噬性溶酶体再生过程，该发现不仅阐述了之前空白的自噬发生末期事件，同时对溶酶体的发生和溶酶体稳态维持具有重要的意义，并且通过该研究提出了管状细胞器发生中，生物膜动态变化的新机制。在项目组的发现之后，带领了多个国内外实验室投入这方面的研究，尤其是证明了该过程具有重要的生理功能。项目组的其他发现解决或完善了自噬领域的热点难题，包括自噬的上游调控机制。项目组的发现是重要的理论创新，对我国和国际自噬领域以及细胞器领域的发展起到了重要的推动作用。因此，特推荐该项目申报 2018 年度国家自然科学奖二等奖。</p>			

提名专家 3 姓名	邵峰	提名专家 3 工作单位	北京生命科学研究所
提名专家 3 职称	教授	提名专家 3 学科专业	感染与免疫/ 生物化学与分子生物学

提名专家 3 意见:

项目组在自噬领域的工作具有多个亮点，取得了一系列原创性的发现。项目组发现并命名了自噬性溶酶体再生过程。该发现在自噬领域具有重大的意义，开创了一个哺乳动物细胞自噬中十分重要的方向，同时也对于管状细胞器的发生提出了一个具有普遍意义的新机制。当前有多个实验室投入了该方向的研究中，为自噬领域的发展起到了重要的推动作用。另外，项目组发现自噬核心蛋白的乙酰化水平调控自噬的水平，是自噬领域研究的热点问题。项目组详细鉴定了乙酰化酶，去乙酰化酶、底物以及作用位点，也对治疗自噬相关疾病的药物靶点提供了理论基础。项目组的发现是重要的理论创新，对我国和国际自噬领域的发展以及对膜生物学研究的发展起到了重要的推动作用。因此，特推荐该项目申报 2018 年度国家自然科学奖二等奖。

项目简介：

细胞自噬是进化保守的，基于溶酶体的胞内降解途径，对维持细胞的稳态平衡有重要作用。细胞自噬参与多种生理过程和疾病进程，自噬异常与神经退行性疾病、肿瘤等的发生密切相关。对自噬发生的核心机制的解析和自噬的调控通路的鉴定有助于理解自噬在多细胞生物中发挥作用，参与人类疾病发生、衰老进程等的分子机制，对人为调控自噬从而治疗人类疾病提供重要的理论基础，具有重要的科学意义和潜在利用价值。项目组围绕自噬领域的核心问题，对自噬关键步骤—自噬性溶酶体再生、自噬上游调控机制等发面取得的原创性成果如下：

1) 发现并命名自噬的最终步骤—自噬性溶酶体再生：

项目组发现并命名自噬过程的末期事件—自噬性溶酶体再生：自噬性溶酶体通过管化形成有功能的溶酶体。项目组系统性揭示了自噬性溶酶体再生的分子机制和调控机制，并阐明其在自噬发生过程和溶酶体稳态维持中的关键作用，提出细胞内管状细胞器形成的普遍性新机制。当前已有多个实验室开展了自噬性溶酶体相关工作，报道自噬性溶酶体再生具有重要生理功能。

2) 解析乙酰化对自噬的信号调控作用：

自噬进程受到复杂而精确的调控。项目组利用酵母遗传手段，对细胞自噬的上游信号通路进行了系统的研究，发现自噬早期核心蛋白质 ATG3 乙酰化调控自噬发生水平，从而使得细胞自噬不会过度被诱导，这种对自噬水平的精确调控是细胞自我保护的机制之一。该成果被选为 2012 年中国科学十大进展之一。

项目组的研究成果分别发表在 Nature、Science、Nature Cell Biology、The Journal of Cell Biology 和 PNAS 期刊上（累计影响因子 115.018），均被 SCI 收录；迄今在科学引文索引（SCI-Expanded）中，已被他引共 739 次，单篇最高他引次数达到 480 次，多篇论文被 F1000 推荐，并被 Science signaling, autophagy 等杂志专门进行评价。

客观评价：

项目 5 篇代表性论文分别发表在 Nature、Science、Nature Cell Biology、The Journal of Cell Biology 和 PNAS 期刊上（累计影响因子 115.018），均被 SCI 收录；迄今在科学引文索引（SCI-Expanded）中，已被他引共 739 次，其中 2010 年发表在 Nature 的文章单篇他引次数达到 480 次，多篇论文被 F1000 推荐，并被 Science signaling, Autophagy 等杂志专门评价。项目第一完成人因在细胞自噬研究领域的学术贡献，在自噬领域的工作得到国内外同行的认可，2010 年获国家杰出青年基金，2013 年获谈家桢生命科学创新奖，2016 年被评为长江学者特聘教授，2016 年被选为创新人才推进计划中青年科技创新领军人才，研究成果 2012 年被评为中国科学十大进展，多次受邀在 Gordon Conference（3 次）、Key Stone Symposium（2 次），EMBO Conference, International symposium of autophagy, Cold Spring Harbor meeting-Asia 等自噬领域主流国际会议做报告，并受邀作为共同主席组织 2014 Key Stone Symposium on autophagy, 2016 Cold Spring Harbor meeting-Asia, 2019 Key Stone Symposium on autophagy, 2020 Gordon Conference on autophagy。对项目重要科学发现点的客观评价简述如下：

发现点 1：发现并命名自噬的最终步骤—自噬性溶酶体再生

项目组发现了细胞自噬末期的新细胞现象—自噬性溶酶体再生（代表性论文 1、3、4、5），该发现可以说是在诺贝尔奖获得者主导的自噬研究领域，由项目组研究者开辟出的，不依赖和局限于早先创建的酵母筛选系统的研究体系，具有原创性的新研究方向，该论文迄今在科学引文索引（SCI-Expanded）中已被他引 480 次，Protein and Cell 杂志发表 News and Views 专门评论该发现。该论文被 F1000 以 6 颗星推荐，认为“作者描述了一个新的负反馈通路用来抑制细胞自噬，维持溶酶体稳态。该研究对于自噬领域中未知的调控机制和调控因子提供新的见识。”在项目组的后续研究中，详细解析了自噬性溶酶体再生的调控机制以及细胞器发生的分子机制（代表性论文 1、3、4、5），其中发表在 Nature Cell Biology 杂志的研究工作，被 F1000 以 4 颗星推荐，认为“该研究不仅阐明了自噬性溶酶体再生的分子机制，并且揭示了 Clathrin 和 PtdIns(4,5)P₂ 在维持溶酶体稳态中意想不到的功能。”The Journal of Cell Biology 杂志科研作家 Ben Short 为该发现撰写 Highlight。2017 年 Autophagy 杂志的主编在“Editor’s corner”专门评论了自噬性溶酶体再生的发现，认为“俞立研究组对揭示自噬性溶酶体再生的分子机制作出了卓越的贡献，自噬性溶酶体再生的发现对有重要生理学意义的溶酶体稳态维持提供了新的理解，同时对 Clathrin 富集 PtdIns(4,5)P₂ 在生物膜上形成具有重要功能的微结构域为 Clathrin 参与的其他生物学过程的研究提供新思路”。该研究方向的提出，带领了国内和国际上多个实验室开展自噬性溶酶体相关工作，代表性论文 3、4、5 在科学引文索引（SCI-Expanded）中已被他引次数分别是 68，70 和 35 次，有研究组提出自噬性溶酶体再生的在帕金森氏症和常染色体隐形遗传病痉挛性麻痹中有重要的作用。项目组由于在自噬性溶酶体再生的工作，被 Current protocol of cell biology、Methods in Molecular Biology、Autophagy、Traffic、Cell Research、Molecules and Cells、Experimental Cell Research、Protein and Cell 杂志邀请撰写相关综述。

发现点 2: 解析乙酰化对自噬的信号调控作用

翻译后修饰对于 ATG 蛋白活性的调控以及对自噬的调控起着不可或缺的作用。其中磷酸化, 甲基化, 泛素化和乙酰化是目前科学家们关注的热点。项目组研究发现介导自噬核心蛋白质机器 ATG8 与 PE 共价结合的蛋白质 Atg3 的乙酰化水平是调控自噬发生进程的关键因素 (代表性论文 2)。同期厦门大学林圣彩研究组发现乙酰化酶 TIP60 (酵母乙酰化酶 Esa1 的哺乳动物细胞同源蛋白) 是哺乳动物细胞中生长因子或氨基酸匮乏诱导的细胞自噬的促进因子, 与项目组的发现相得益彰。两个发现共同被选为 2012 年中国科学十大进展。同年 Science Signaling 发表 “Perspective: New Targets for Acetylation in Autophagy” 专门评论该发现。该论文被 F1000 推荐, 认为 “这是一篇非常精细的全方位的研究, 对于调控细胞自噬的复杂的分子机制提供更高层次的解析”。

代表性论文专著目录

Five Representative Papers (01/2010~07/2014, #co-first authors, *corresponding authors)

- 1、 Li Yu[#], Christina K. McPhee, Lixin Zheng, Gonzalo A. Mardones, Yueguang Rong, Junya Peng, NaMi, Ying Zhao, Zhihua Liu, Fengyi Wan, Dale W. Hailey, Viola Oorschot, Judith Klumperman, Eric H. Baehrecke & Michael J. Lenardo^{*}. (2010) Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR. *Nature*, 465(7300):942-947.
- 2、 Cong Yi[#], Meisheng Ma, Leili Ran, Jingxiang Zheng, Jingjing Tong, Jing Zhu, Chengying Ma, Yufen Sun, Shaojin Zhang, Wenzhi Feng, Liyuan Zhu, Yan Le, Xingqi Gong, Xianghua Yan, Bing Hong, Fen-Jun Jiang, Zhiping Xie, Di Miao, Haiteng Deng, Li Yu^{*}. (2012) Function and Molecular Mechanism of Acetylation in Autophagy Regulation. *Science*. 336(6080): 474-477.
- 3、 Yueguang Rong[#], Mei Liu, Liang Ma, Wanqing Du, Hanshuo Zhang, Yuan Tian, Zhen Cao, Ying Li, He Ren, Chuanmao Zhang, Lin Li, She Chen, Jianzhong Xi^{*} and Li Yu^{*}. (2012) Clathrin and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate regulate autophagic lysosome reformation. *Nature Cell Biology*. 14(9): 924-942.
- 4、 Yueguang Rong[#], Christina K. McPhee[#], Shuangshen Deng[#], Lei Huang, Lilian Chen, Mei Liu, Kirsten Tracy, Eric H. Baehrecke, Li Yu^{*} and Michael J. Lenardo. (2011) Spinster is required for autophagic lysosome reformation and mTOR reactivation following starvation. *PNAS*. 108(27): 7826-7831.
- 5、 Rui Chen[#], Yilong Zou, Dongxue Mao, Daxiao Sun, Guanguang Gao, Jingwen Shi, Xiaoqing Liu, Chen Zhu, Mingyu Yang, Wanlu Ye, Qianqian Hao, Ruiqiang Li, and Li Yu^{*}. (2014) The general amino acid control pathway regulates mTOR and autophagy during serum/glutamine starvation. *The Journal of Cell Biology*. 206(2): 173-182.

主要完成人情况：（摘自“主要完成人情况表”中的部分内容，公示姓名、排名、行政职务、技术职称、工作单位、完成单位、对项目技术创造性贡献）

公示姓名	俞立	排名	1
行政职务	无	技术职称	教授
工作单位	清华大学	完成单位	清华大学

对项目技术创造性贡献：

第一完成人俞立发现了自噬性溶酶体再生现象，以第一作者于2010年在Nature发表文章，俞立负责大部分实验设计执行以及数据分析，文章撰写投稿。俞立指导博士生对其调控机制以及核心分子机制进行研究。鉴定溶酶体葡萄糖转运蛋白调控自噬性溶酶体再生，发现mTOR活性调控新机制，俞立指导学生研究，并撰写文章及投稿。俞立以通讯作者于2011年在PNAS发表文章，以通讯作者于2014年在JCB发表文章，以上工作是《重要科学发现》第1项。另外，俞立指导学生实验设计和执行以及数据分析研究乙酰化对自噬信号调控作用，俞立完成文章撰写，以通讯作者于2012年在Science发表文章，属于《重要科学发现》第2项。

公示姓名	席建忠	排名	2
行政职务	无	技术职称	教授
工作单位	北京大学	完成单位	北京大学

对项目技术创造性贡献：

在第一完成人俞立教授发现自噬性溶酶体再生现象后，席建忠与俞立教授合作，完成自噬相关基因的高通量功能筛选。本人设计并制作了大规模RNAi筛选芯片，与俞立教授实验室共同从600余种候选基因中找到Clathrin、AP2、PIP5K1A等关键调控基因，为本项目和后续相关研究指明方向，席建忠以并列通讯作者于2012年在Nature Cell Biology杂志上发表该成果，是《重要科学发现》中所列第1项。

公示姓名	易聪	排名	3
行政职务	无	技术职称	研究员
工作单位	浙江大学	完成单位	清华大学

对项目技术创造性贡献：

易聪在第一完成人俞立教授的指导下，在国际上首次阐明乙酰化调控细胞自噬发生的功能和分子机制。发现乙酰化调控细胞自噬发生的强度，深度和持续时间，并阐述了这一分子机制在高等动物中的保守性。易聪负责实验设计执行以及数据分析，参与文章撰写和投稿。以第一作者于2012年在Science杂志上发表该成果，是《重要科学发现》中所列第2项。该成果入选2012年科技部“中国科学十大研究进展”。

公示姓名	荣岳光	排名	4
行政职务	无	技术职称	教授
工作单位	华中科技大学	完成单位	清华大学

对项目技术创造性贡献：

荣岳光在第一完成人俞立教授指导下，参与发现自噬性溶酶体再生现象，首次纯化了管状自噬溶酶体。以第五作者于2010年在Nature杂志发表该成果。与实验室其他人员合作，在俞立教授的指导下，解析了Spinster在哺乳动物细胞自噬性溶酶体再生中的作用机制，以并列第一作者（第一位）于2011年在PNAS杂志上发表该成果，以上工作属于《重要科学发现》中所列第1项。荣岳光在俞立教授指导下研究自噬性溶酶体再生的分子机制，详细地解析了Clathrin和脂质等分子调控自噬性溶酶体再生的分子机制，以第一作者于2012年在Nature Cell Biology杂志上发表该成果，是《重要科学发现》中所列第1项。

公示姓名	陈锐	排名	5
行政职务	无	技术职称	博士后
工作单位	清华大学	完成单位	清华大学

对项目技术创造性贡献：

陈锐在第一完成人俞立教授的指导下，解析了饥饿条件下mTOR的重激活机制。陈锐发现了在血清以及谷氨酰胺饥饿条件下，血清饥饿降低mTOR的活性，同时谷氨酰胺的缺失激活了细胞内的氨基酸调控通路。这条信号通路激活转录因子ATF4，随后ATF4促进细胞膜上氨基酸转运蛋白SLC7A5的表达，从而促进更多的氨基酸进入细胞，最终重新激活mTOR。以第一作者于2014年在Journal of Cell Biology杂志上发表该成果，是《重要科学发现》中所列第1项。

完成人合作关系说明

本项目的主要完成人有 5 名，第一完成人是俞立，之后依次是席建忠、易聪、荣岳光、陈锐。俞立教授首次发现并命名了自噬的最终步骤—自噬性溶酶体再生，以第一作者在 Nature 发表论文（代表性论文 1），其中博士生荣岳光也是该文章的作者之一。之后，荣岳光和俞立共同完成了自噬性溶酶体再生过程的分子机制的研究，并且鉴定了调控自噬性溶酶体再生的调控因子 Sinster，荣岳光主要负责实验设计和实施，荣岳光与俞立教授共同进行实验数据分析以及文章的撰写。由荣岳光为第一作者，俞立为责任作者分别在 Nature Cell Biology（代表性论文 3）、PNAS（代表性论文 4）发表论文。博士生陈锐与俞立教授共同研究调控 mTOR 活性的新机制，陈锐主要负责实验设计和实施，陈锐与俞立教授共同进行实验数据分析以及文章的撰写。由陈锐为第一作者，俞立为责任作者在 Journal of Cell Biology（代表性论文 5）发表文章。在自噬性溶酶体再生分子机制的研究中，使用了大规模 RNAi 筛选策略，因此与北京大学的席建忠教授合作，使用了 RNAi 芯片技术，完成了高通量 RNAi 筛选，鉴定出多个自噬性溶酶体再生的核心蛋白质和调控蛋白质，席建忠教授作为共同通讯作者，俞立教授作为最后通讯作者在 Nature Cell Biology（代表性论文 3）发表论文。博士生易聪与俞立教授研究发现蛋白质乙酰化调控自噬发生水平，易聪主要负责实验设计和实施，易聪与俞立教授共同进行实验数据分析以及文章的撰写。由易聪为第一作者，俞立为责任作者在 Science（代表性论文 2）发表文章。

承诺：本人作为项目第一完成人，对本项目完成人合作关系及上述内容的真实性负责，特此声明。

第一完成人签名：俞立

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	论文合著	俞立、席建忠、荣岳光	2010—2012	Clathrin and phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate regulate autophagic lysosome reformation (代表性论文3)	3	
2	论文合著	俞立、荣岳光	2008—2012	Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR (代表性论文1); Spinster is required for autophagic lysosome reformation and mTOR reactivation following starvation (代表性论文4)	1、4	
3	论文合著	俞立、易聪	2010—2012	Function and Molecular Mechanism of Acetylation in Autophagy Regulation (代表性论文2)	2	
4	论文合著	俞立、陈锐	2010—2014	The general amino acid control pathway regulates mTOR and autophagy during serum/glutamine starvation (代表性论文5)	5	

Declaration

Christina K. McPhee is the co-first author of the manuscript “Spinster is required for autophagic lysosome reformation and mTOR reactivation following starvation” published in PNAS in 2011. Christina K. McPhee participated in the designing, performing and data analyzing of the research. Christina K. McPhee agreed that Li Yu used this manuscript to apply for the second prize in China’s National Natural Science Award. There is no controversy of intellectual property of this paper.



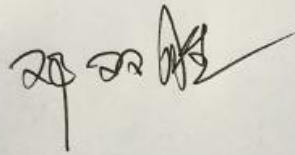
Christina K. McPhee

2017/12/20

知情同意书

论文: Spinster is required for autophagic lysosome reformation and mTOR reactivation following starvation 的并列第一作者邓双胜, 同意项目完成人俞立使用该论文申报国家自然科学基金二等奖, 并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于申报国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

邓双胜



2017/12/20