

附件：2016 年度国家自然科学奖拟推荐项目“线粒体与细胞的生死抉择”

项目名称：

线粒体与细胞的生死抉择

推荐意见：

线粒体是细胞能量代谢中心，也是细胞死亡调控中心。“线粒体与细胞的生死抉择”是细胞生物学的重要研究领域。项目组围绕线粒体质量控制和线粒体细胞凋亡这一关键科学问题，系统深入地探讨了线粒体细胞凋亡调控分子机制，提出了细胞凋亡蛋白 Bcl-2 家族蛋白调控细胞色素 C 释放的新机制，鉴定了三氧化二砷诱导肿瘤细胞凋亡的新靶点。发现了线粒体自噬新受体 FUNDC1，并诠释了线粒体自噬和线粒体质量控制的新机制。发表了一系列学术论文，并受到 *Cell*, *Molecular Cell*, *Journal of Cell Biology* 等本领域重要杂志的综述论文中作为线粒体自噬的核心机制重点介绍和引用。项目负责人受邀为重要杂志撰写多篇综述论文。

本项目是项目组长期系统性研究工作的积累的结果。线粒体细胞凋亡和线粒体质量控制异常与临床代谢疾病和退行性疾病发病机制的密切关联性，研究工作为相关疾病药物的开发和临床应用提供了理论基础。

推荐该项目为国家自然科学奖二等奖。

项目简介:

线粒体是细胞能量代谢和细胞死亡调控中心,在细胞生存和死亡调控中都发挥至关重要作用。为了实现对细胞这两种相反命运的调控,线粒体本身的活动和线粒体质量需受到严密调控,受损伤的线粒体必需得到有效清除,从而保证细胞正常的生命活动。本项目系统深入探讨了线粒体凋亡调控的分子机制,分析线粒体在细胞内动态和线粒体质量控制的分子机制,取得了一系列重要研究成果。

在线粒体质量控制的分子机制方面,发现了一个新的线粒体自噬受体和线粒体自噬机制。鉴定出线粒体外膜蛋白 FUNDC1 具有典型的与自噬分子 LC3 相互作用的 LIR 结构域,介导其与 LC3 分子的相互作用,从而启动线粒体自噬。发现 FUNDC1 与 LC3 的相互作用受到磷酸化调控,并鉴定出 Src 等蛋白激酶通过磷酸化 FUNDC1 来抑制线粒体自噬 (Liu et al., *Nature Cell Biology*, 2012)。研究工作揭示了全新的线粒体自噬机制,为线粒体质量控制在疾病发生中关键作用提供了新的启示。论文发表后受到国际同行的广泛关注,被 Faculty 1000 推荐和 *Nature China* 点评,并被 *Cell* 等重要杂志的综述中引用和重点介绍,他引 126 次。

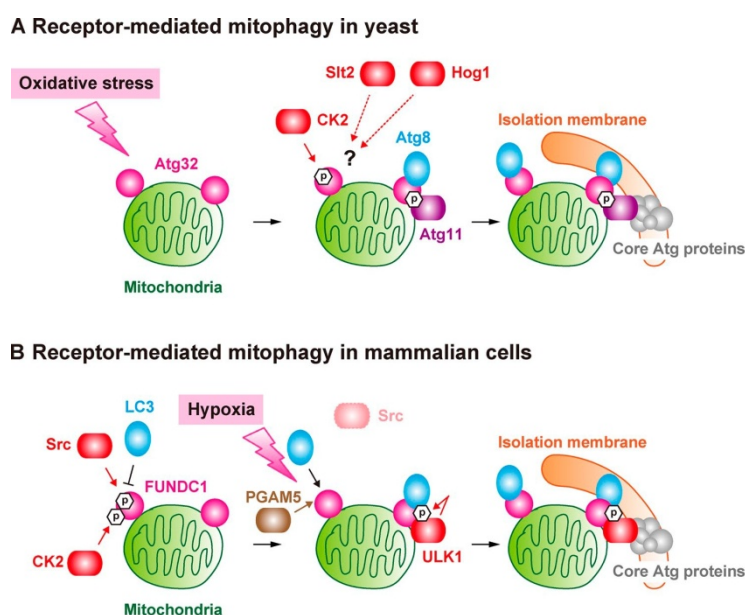
在线粒体细胞凋亡机制方面,分析 Bcl-2 家族蛋白在砷酸盐诱导肿瘤细胞凋亡中的关键作用,发现 VDAC 是三氧化二砷作用的新靶点(Zheng et al., *Oncogene*, 2004, 他引 94 次),阐明了促凋亡关键分子 Bax 构象变化在肿瘤细胞凋亡中的关键作用,为砷酸盐在肿瘤治疗和克服肿瘤耐药性机制方面提供新的见解(Zheng et al., *Oncogene*, 2005, 他引 38 次);验证了 Caspase 激活后能反馈诱导细胞色素 C 释放,并发现线粒体呼吸链复合体 III 中的细胞色素 C1 是 Caspase 攻击线粒体的作用靶点(Zhu et al., *Cell Research*, 2012, 他引 10 次);利用转基因小鼠模型,发现线粒体膜蛋白 UCP2 介导肝细胞凋亡的敏感性(Shang et al., *Hepatology*, 2009, 他引 11 次);采用化学生物学的方法筛选出一批能诱导 Bax/Bak 缺失细胞凋亡的小分子化合物,发现这些化合物能诱导 Bcl-2 构象变化和功能转换(Lei et al., *FASEB J*, 2006, 他引 75 次; Zhao et al., *JBC*, 2012, 他引 6 次)。

在线粒体动态调控机制方面,发现 G-beta2 蛋白分子能与线粒体融合素发生相互作用并调控线粒体融合(Zhang et al., *Nature Communications*, 2010, 他引 14 次)。发现 Parkin 能泛素化降解线粒体分裂蛋白 Drp1。提出了 Parkin 调控线粒体分裂和 Parkin 突变导致线粒体异常和帕金森病发生的新机制(Wang et al., *JBC*, 2011, 他引 101 次)。

客观评价:

项目组围绕线粒体质量控制和线粒体细胞凋亡调控机制这一前沿科学问题,开展了系统性研究工作,并取得了重要发现。研究成果受到国际同行的高度关注和认可,论文被同行广泛引用。

在线粒体质量控制的分子机制方面,项目组发现了一个全新的线粒体自噬受体和线粒体自噬调控机制(2012 *Nature Cell Biology*, 代表性论文1),研究揭示了全新的细胞自噬机制,为线粒体质量控制在疾病发生中的关键作用提供了新的启示。论文一经发表,就受到国际同行的广泛关注,目前他引达到126次。细胞自噬著名专家Beth Levine (Green and Levine., *Cell*, 2014, 他引论文附件3), Vladimir Kirkin (Rogov et al., *Molecular Cell*, 2013, 他引论文附件4), Ivan Dikic (Shaid et al., *Cell Death and Differentiation*, 2013, 他引论文附件5), Nika Danial(Stanley et al., *Trends in Cell Biology*, 2014, 他引论文附件6)和线粒体研究领域知名专家David Chan (Mishra and Chan, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2014, 他引论文附件2)的综述中重点介绍和引用本项目的研究内容。日本研究细胞自噬的专家Koji Okamoto博士在*Journal of Cell Biology*杂志的专题论述将本研究列为线粒体自噬研究的核心机制之一 (Okamoto, *Journal of Cell Biology*, 2014, 他引论文附件1)。(见下图)



图解: **A:** ATG32介导酵母细胞线粒体自噬机制。 **B:** FUNDC1介导哺乳细胞线粒体自噬 (详见他引论文附件1)

同时代表性论文1先后被Faculty1000推荐(<http://f1000.com/prime/14270957>)和 *Nature China* 点评(<http://www.natureasia.com/en/nchina/article/10.1038/nchina>), 受邀在*Experimental Cell Research* (Feng et al., 2013), *Antioxidant Research and Signaling*(Wu and Chen, 2015)和*Cell Research*(Liu et al., 2014)等重要杂志撰写综

述论文6篇；并应邀在Gordon Research Conferences on Autophagy in Stress, Development & Disease, 2012等国际学术会议介绍本项工作。

细胞内线粒体分裂和融合的动态变化是受损线粒体分选的重要机制。项目组深入研究了线粒体动态变化的调控机制，发现了G-beta2蛋白分子能与线粒体融合素发生相互作用，并调控线粒体融合(Zhang et al., 2010 *Nature Communications*, 代表性论文8)，目前论文他引14次，并被 *Nature China* 点评 (<http://www.natureasia.com/en/nchina/article/10.1038/nchina.2011.137>)。发现Parkin作为泛素连接酶能泛素化降解线粒体分裂蛋白Drp1。Parkin突变导致其泛素连接酶活性的改变和Drp1降解受阻，由此导致线粒体破碎和功能丧失。提出了Parkin调控线粒体分裂和Parkin突变导致线粒体异常和帕金森发生的新机制 (Wang et al., 2011 *JBC*, 代表性论文7)，目前论文他引101次。发现Beclin-1参与细胞自噬和凋亡转换机制 (Zhu et al., 2010 *Protein Cell*, 主要论文11)，他引53次。这方面的研究工作同样被国际同行在 *Neuron*, *Current Biology*, *PNAS* 等杂志引用。线粒体领域的知名专家Luca Scorrano在 *Trends in Cell Biology*, 2014 (他引论文附件7) 综述文章和Stephen L. Archer博士在 *The New England Journal of Medicine*, 2014 (他引论文附件8) 医学杂志综述文章都引用并介绍了上述研究工作。

在氧化应激条件下，受损的线粒体增加且不能被有效清除时就会触发线粒体介导的细胞凋亡。项目组深入分析Bcl-2家族蛋白在砷酸盐诱导的肿瘤细胞凋亡中的关键作用，发现VDAC是三氧化二砷作用的新靶点，阐明了促凋亡关键分子Bax构象变化在肿瘤细胞凋亡中的关键作用，为砷酸盐在肿瘤治疗和克服肿瘤耐药性机制方面提供新的见解 (Zheng et al., 2004 *Oncogene*, 代表性论文2; Zheng et al., 2005 *Oncogene*, 主要论文18)，目前论文他引达到了94次和38次；提出和验证了Caspase激活后能反馈诱导细胞色素C释放, 并发现线粒体呼吸链复合体 III 中的细胞色素C1是Caspase-3攻击线粒体的作用靶点 (Zhu et al., 2012 *Cell Research*, 代表性论文4)，目前论文他引10次；采用化学生物学的方法，筛选出一批能诱导Bax/Bak缺失细胞凋亡的小分子化合物如棉酚和S3等，发现这些小分子化合物能诱导Bcl-2构象变化和功能转换 (Zhao et al., 2012 *JBC*, 代表性论文5, 和 Lei et al., 2007 *FASEB J*, 代表性论文3)，目前论文他引分别是6和75次。这些研究作为细胞凋亡的调控机制提出了新的见解，被 *Nature*, *Cellular Signalling*, *Blood*, *Cancer Res*, *Human Molecular Genetics*, *Journal of Surgical Research*, *Clinical Cancer Research* 等生物学和临床医学杂志、药学杂志大量引用。

8 篇代表性论文专著目录:

1. Liu L, Feng D, Chen G, Chen M, Zheng QX, Song PP, Ma Q, Zhu CZ, Wang R, Qi WJ, Huang L, Xue P, Li BW, Wang XH, Jin HJ, Wang J, Yang FQ, Liu PS, Zhu YS, Sui SF and **Chen Q***. Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells, *Nature Cell Biology*, 14 (2):177-185, 2012. (影响因子19.679 , 他引次数 126).
2. Zheng YH., Shi R., Jiang CH., Tang H., **Chen Q***. Essential role of the voltage-dependent anion channel (VDAC) in mitochondrial permeability transition pore opening and cytochrome c release induced by arsenic trioxide. *Oncogene*, 23(6):1239-1247, 2004. (影响因子8.459 , 他引次数 94)
3. Lei XB, Chen YY, DuGH, Yu WY, Wang XH, Qu H, Xia B, He HP, Mao JH, Zong WX, Mehrpour M, Hao XJ and **Chen Q***. Gossypol induces Bax/Bak-independent activation of apoptosis and cytochrome c release via a conformational change in Bcl-2. *FASEB J*, 20(12): 2147-2149, 2006. (影响因子 5.043 , 他引次数 75)
4. Zhu YS , Li M, Wang XH, Jin HJ, Liu SS, Xu JX*, **Chen Q***. Caspase cleavage of cytochrome c1 disrupts mitochondrial function and enhances cytochrome c release, *Cell Research*, 22(1):127-141, 2012. (影响因子12.413 , 他引次数 10)
5. Zhao LX, He F, Liu HY, Zhu YS, Tian WL, Gao P, He HP, Yue W, Lei XB, Ni BY, Wang XH, Jin HJ, Hao XJ*, Lin JL*, and **Chen Q***. Natural Diterpenoid Compound Elevates Expression of Bim Protein, Which Interacts with Antiapoptotic Protein Bcl-2, Converting It to Proapoptotic Bax-like Molecule. *Journal of Biological Chemistry*, 287(2): 1054-65, 2012. (影响因子4.573 , 他引次数 6)
6. Shang YL, Liu Y, Du L, Wang YL, Cheng X, Xiao WM, Wang XH, Jin HJ, Yang X, Liu SS and **Chen Q***. Targeted expression of uncoupling protein 2 to mouse liver increases the susceptibility to LPS/GalN-induced acute liver injury. *Hepatology*, 50(4):1204-16, 2009. (影响因子11.055 , 他引次数 11)
7. Wang HX, Song PP, Du L, Tian WL, Yue W, Liu M, Li DW, Wang B, Zhu YS, **Zhou J***, **Chen Q***. Parkin ubiquitinates Drp1 for proteasome-dependent

degradation: implication of dysregulated mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. *Journal of Biological Chemistry*, 286(13):11649-58, 2011. (影响因子 4.573 , 他引次数 101)

8. Zhang J., Liu WH, Liu JC, Xiao WM, Liu L, Jiang CS, Sun X, Liu PS, Zhu YS, Zhang CM, and **Chen Q***. G protein β 2 subunit interacts with mitofusin 1 to regulate mitochondrial fusion. *Nature Communications*, 1, 101-110, 2010. (影响因子11.47 , 他引次数 14)

主要完成人情况:

姓 名	陈佳	性别	男	排 名	1	国 籍	中国
出生年月	1964.04		出生地	湖北	民 族	汉族	
技术职称	研究员		归国人员	是	归国时间	2000	
毕业学校	中国科学院动物研究所		最高学历	研究生	最高学位	博士	
通讯地址	北京朝阳区北辰西路1号院5号				邮政编码	100101	
工作单位	中国科学院动物研究所				行政职务	无	
完成单位	中国科学院动物研究所				所 在 地	北京	
					单位性质	科研事业单位	
参加本项目的起止时间		2001.01.01 至 2012.02.29					
<p>对本项目的技术创造性贡献: 项目总负责人和设计者, 在实验室系统开展线粒体细胞凋亡、动态变化和质量控制机制的研究, 并在线粒体自噬机制研究方面取得重大进展。发现新的线粒体自噬受体FUNDC1, 揭示线粒体自噬新机制(代表性论文1)。提出线粒体动态变化调控新机制, 并将线粒体分裂与帕金森病发生联系起来(代表性论文7,8)。发现VDAC是砷酸盐诱导细胞凋亡的新靶点(代表性论文2), 提出细胞凋亡反馈调控和Bax/Bak非依赖的凋亡新机制(代表性论文3,4,5,6)。</p>							

姓 名	朱玉山	性别	男	排 名	2	国 籍	中国
出生年月	1971.06		出生地	内蒙古	民 族	汉族	
技术职称	副教授		归国人员	否	归国时间		
毕业学校	华中科技大学		最高学历	研究生	最高学位	博士	
通讯地址	天津市南开区卫津路94号				邮政编码	300071	
工作单位	南开大学				行政职务	无	
完成单位	南开大学				所 在 地	天津	
					单位性质	高等院校	
参加本项目的起止时间		2003.05.01 至 2012.02.29					
<p>对本项目的技术创造性贡献: 作为项目主要完成人之一, 验证了Caspase反馈促进细胞色素C释放这一重要设想。发现了Caspase-3在线粒体上能靶向攻击呼吸链复合体III中的关键蛋白细胞色素C1。该蛋白被Caspase-3切割后不再与细胞色素C相互作用, 并导致呼吸链功能丧失, 自由基产生大量增加, 使细胞走向不归的凋亡之路(代表性论文4)。发现Beclin 1参与细胞自噬与凋亡转换机制(主要论文11)。参与完成小分子化合物诱导Bcl-2构象变化和功能转换(主要论文5)、有机砷 PAO 通过诱导Bim的上调能诱导Bax/Bak缺失的细胞凋亡(主要论文19)及吗啡诱导自噬的新机制(主要论文14)的研究工作。</p>							

姓 名	刘垒	性别	男	排 名	3	国 籍	中国
出生年月	1978.12			出 生 地	山东	民 族	汉
技术职称	副研究员			归国人员	否	归国时间	
毕业学校	中国科学院动物研究所			最高学历	研究生	最高学位	博士
通讯地址	北京朝阳区北辰西路1号院5号					邮政编码	100101
工作单位	中国科学院动物研究所					行政职务	无
完成单位	中国科学院动物研究所					所 在 地	北京
						单位性质	科研事业单位
参加本项目的起止时间	2004.09.01 至 2012.02.29						
<p>对本项目主要学术贡献： 作为项目的主要完成人之一，是 FUNDC1 这一线粒体自噬受体的发现人。FUNDC1 能与自噬相关蛋白 LC3 相互作用，介导了缺氧引起的线粒体自噬，同时 FUNDC1 的磷酸化修饰也调节了 FUNDC1 的功能（代表性论文 1）。研究工作揭示了线粒体自噬新机制。参与完成 G-beta2 通过与线粒体融合蛋白 MFN1 相互作用调控线粒体形态变化的工作（代表性论文 8）、棉酚诱导 Beclin-1 依赖及非依赖细胞保护性自噬的研究（主要论文 10）、Caspase-3 通过切割 Beclin-1 抑制自噬从而促进细胞凋亡的研究（主要论文 11）及超氧炫与氧化应激引起的细胞凋亡的关系的研究工作（主要论文 13）。</p>							

姓 名	周军	性别	男	排 名	4	国 籍	中国
出生年月	1975.09			出 生 地	山东	民 族	汉
技术职称	教授			归国人员	是	归国时间	2005.03
毕业学校	美国 Emory 大学			最高学历	研究生	最高学位	博士
通讯地址	天津市南开区卫津路 94 号					邮政编码	300071
工作单位	南开大学					行政职务	无
完成单位	南开大学					所 在 地	天津
						单位性质	高等院校
参加本项目的起止时间	2007.10.01 至 2011.03.30						
<p>对本项目的技术创造性贡献： 作为项目主要完成人之一，参与了线粒体动态调控分子机制的研究。发现 Parkin 通过泛素化 Drp1，促使其通过蛋白酶体通路降解，来调节线粒体的分裂和融合，为进一步研究线粒体异常与帕金森症的关系提供了新思路。是代表性论文 7 的共同通讯作者。</p>							

完成人合作关系说明:

本项目的主要负责人和设计者是中国科学院动物研究所的陈佺研究员。项目始于 2001 年, 后陆续有朱玉山博士和刘垒博士分别作为博士后和博士生加入项目组。2007 年, 陈佺研究员和周军教授共同培养博士研究生, 开展 Parkin 与线粒体分裂相关工作。

朱玉山博士自 2003 年进入中国科学院动物研究所做博士后开始就加入了本项目组。期间主要完成了线粒体在细胞凋亡调控方面发挥关键作用的研究。验证了 Caspase 反馈促进细胞色素 C 释放这一重要设想。发现了 Caspase-3 在线粒体上能靶向攻击呼吸链复合体 III 中的关键蛋白细胞色素 C1。该蛋白被 Caspase-3 切割后不再与细胞色素 C 相互作用, 并导致呼吸链功能丧失, 自由基产生大量增加, 使细胞走向不归的凋亡之路(代表性论文 4)。他的研究工作还发现了 Beclin-1 参与细胞自噬与凋亡转换机制(主要论文 11)。上述两项研究工作, 朱玉山博士是主要完成人。同时, 朱博士还参与完成了本项目小分子化合物诱导 Bcl-2 构象变化和功能转换(代表性论文 5)、有机砷 PAO 通过诱导 Bim 的上调能诱导 Bax/Bak 缺失的细胞凋亡(主要论文 19)以及吗啡诱导神经细胞自噬的新机制(主要论文 14)的研究工作, 协助项目负责人完成线粒体自噬机制研究工作, 并为各项实验的顺利完成和论文发表提供了重要的实验数据。

刘垒博士在自 2004 年开始加入本项目的研究工作。是 FUNDC1 这个新的线粒体自噬受体的发现人。FUNDC1 能与自噬相关蛋白 LC3 相互作用, 介导了缺氧引起的线粒体自噬, 同时 FUNDC1 的磷酸化修饰也调节了 FUNDC1 的功能(代表性论文 1)。该项研究工作揭示了线粒体自噬新机制。参与完成 G-beta2 通过与线粒体融合蛋白 MFN1 相互作用调控线粒体形态变化的工作(代表性论文 8)、棉酚诱导 Beclin-1 依赖及非依赖细胞保护性自噬的研究(主要论文 10)、Caspase-3 通过切割 Beclin-1 抑制自噬从而促进细胞凋亡的研究(主要论文 11)及超氧炫与氧化应激引起的细胞凋亡的关系的研究工作(主要论文 13)。为各项实验的顺利完成和论文发表提供了重要的实验数据。

自 2007 年 10 月起, 周军教授和陈佺教授共同指导博士研究生完成了线粒体动态调控分子机制的研究, 发现 Parkin 通过泛素化 Drp1, 促使其通过蛋白酶体通路降解, 来调节线粒体的分裂和融合, 为进一步研究线粒体异常与帕金森症的关系提供了新思路, 是代表性论文 7 的共同通讯作者。

第一完成人签名: 陈佺

完成人合作关系情况汇总表

序号	合作方式	合作者 / 项目排名	合作时间	合作成果	证明材料	备注
1	论文合著	陈佺/1 刘垒/3	2004.9-2012.2	Liu L, Feng D, Chen G, Chen M, Zheng QX, Song PP, Ma Q, Zhu CZ, Wang R, Qi WJ, Huang L, Xue P, Li BW, Wang XH, Jin HJ, Wang J, Yang FQ, Liu PS, Zhu YS, Sui SF and Chen Q* . Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells , <i>Nature Cell Biology</i> , 14 (2):177-185, 2012.	代表性论文附件 1	
2	论文合著	陈佺/1 朱玉山 /2	2003.5-2012.2	Zhu YS , Li M, Wang XH, Jin HJ, Liu SS, Xu JX*, Chen Q* . Caspase cleavage of cytochrome c1 disrupts mitochondrial function and enhances cytochrome c release. <i>Cell Research</i> , 22(1):127-141, 2012.	代表性论文附件 4	

3	论文合著	陈佺/1 周军/4 朱玉山/2	2007.10-2011.3	Wang HX, Song PP, Du L, Tian WL, Yue W, Liu M, Li DW, Wang B, Zhu YS, Zhou J* , Chen Q* . Parkinubiquitinates Drp1 for proteasome-dependent degradation: implication of dysregulated mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. <i>Journal of Biological Chemistry</i> , 286(13):11649-58, 2011.	代表性论文附件 7	
---	------	-----------------------	----------------	--	-----------	--

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：

