

2018 年度国家自然科学奖提名公示表

项目名称	细胞命运调控机理研究
提名者	中国科学院
提名意见	<p>该项目团队的长期目标是揭示细胞命运调控的基本原理与规律，项目以体细胞重编程、干细胞分化及细胞转分化为模型，探索细胞命运转换规律，进而指导技术实践。在近十年里，项目先后揭示了 MET（间质-上皮转换）是体细胞重编程的起始机制，证明了 EMT/MET 偶联可以进一步促进重编程；发现了 MET 过程中多个组蛋白修饰的关键表观遗传调控作用，多维度深入阐明细胞命运机制；形成了一套基于 EMET（即上皮-间质-上皮次序转换）的细胞命运调控理论体系，并在这一理论框架下建立了体细胞重编程、干细胞分化和细胞转分化的新技术体系。</p> <p>该项目共发表代表性论文 8 篇, 其中 Cell Stem Cell 2 篇、Nat Genet 1 篇、Nat Cell Biol 1 篇、Nat Methods 1 篇，论文 SCI 他引 1237 次，包括被诺贝尔奖获得者山中伸弥等领域内著名科学家在 Cell、Nature、Science 杂志的数十次正面引用；1 项成果入选“2010 年国内十大科技新闻”；1 篇 Cell Stem Cell 论文入选封面文章；3 篇论文被杂志配发专题评论；第一完成人 2014-2016 年连续三次入选爱思唯尔中国高被引学者。项目成果得到国内外自然科学界的广泛认可，具有重大科学价值，为干细胞与再生医学的基础和应用研究奠定坚实基础。</p> <p>提名该项目为国家自然科学奖 <u>二</u> 等奖。</p>
项目简介:	<p>该项目属于干细胞生物学，干细胞生物学的基本科学问题在于如何利用细胞命运转换中的基本机理和规律调控细胞命运。项目团队近十年来一直致力于揭示细胞命运调控的基本机理，希望通过项目的研究在推动干细胞与再生医学临床应用的同时，为与老龄化社会密切相关的退行性疾病和组织器官损伤带来治疗方案上的根本性变革。项目在中国科学院“干细胞与再生医学研究”战略性先导科技专项等的支持下，以体细胞重编程、干细胞分化及细胞转分化为模型，利用发现的细胞命运转换规律指导技术实践，取得以下原创性成果：</p> <p>1. 揭示 MET 是体细胞重编程的起始机制，并基于 EMT/MET 偶联的重要作用优化 MET 理论为 EMET 理论（Cell Stem Cell 2010，Nat Cell Biol 2013）。项目组从重编程早期细胞在形态学上的重大改变入手，提出并证明间质-上皮细胞转换（MET）是体细胞重编程的最初推动力。这一 MET 理论证实了培养环境（外因）对多能性诱导的重要作用，为改进 iPS 技术提供了重要的理论依据。团队在利用该理论优化重编程体系的过程中发现了 EMT/MET 偶联的现象，并阐明了 MET 前短暂的 EMT 过程可以使重编程达到最佳诱</p>

导效果的相关机制，将细胞命运调控机理从 MET 理论完善为上皮-间质-上皮次序调控（EMET）理论。

2. 发现多种表观遗传学修饰通过影响 MET 调控细胞命运转换（*Cell Stem Cell* 2011, *Nat Genet* 2013）。重编程过程中存在大量被阻碍在中间阶段的准干细胞。团队发现多个与 MET 相关的组蛋白修饰（H3K9 和 H3K36 的甲基化）是重编程中的重要障碍。对应的去甲基化酶可以通过促进 MET 过程使这些准干细胞继续向成熟的 iPS 细胞转换，开辟了细胞命运调控中表观遗传修饰的新方向。

3. 利用 EMET 理论指导体细胞重编程、干细胞分化和细胞转分化新技术体系的建立。（*Nat Methods* 2013, *Cell Res* 2011, *JBC* 2010&2011）。基于 EMET 的理论，通过筛选调控 MET 的化合物，建立化学成分确定，高效、快速和安全的新 iPS 技术体系。同样基于 EMET 的理论，团队将人尿液中的上皮细胞选择做为重编程的新起始细胞。通过结合使用了 miR-302-367 簇的高效非整合诱导体系，团队建立了将人尿液中的上皮细胞高效诱导为无外源基因整合的多能干细胞的技术体系。在此基础上，研究团队还成功将人尿液中的上皮细胞高效诱导为非整合的神经前体细胞，为神经类疾病的治疗提供了潜在的新途径。

以上研究针对干细胞领域内的基本科学问题，通过缜密的科学实验提出并证明了细胞命运转换中的 EMET 理论，并利用该理论在实践中指导新技术体系的建立。项目在 *Cell Stem Cell*（2 篇）、*Nat Genet*、*Nat Cell Biol*、*Nat Methods*、*Cell Research* 等杂志上发表 8 篇代表性论文；1 篇论文入选 *Cell Stem Cell* 杂志封面文章；3 篇论文被杂志配发专题评论；论文 SCI 他引合计 1237 次，包括被诺贝尔奖得主山中伸弥等领域内知名专家在 *Cell*、*Nature*、*Science* 等杂志上的数十次的正面引用；第一完成人应邀在 *Cell* 等杂志上撰写与细胞命运调控的相关综述性论文 6 篇；1 项成果入选“2010 年国内十大科技新闻”。

客观评价：

项目在 *Cell Stem Cell*、*Nature Genet*、*Nat Cell Biol* 等杂志发表代表性论文 8 篇，累计 SCI 他引 1237 次，其中单篇最高他引 513 次。引文来自 *Cell*（20 次）、*Nature*（16 次）、*Science*（4 次）、*Cell Stem Cell*（33 次）、*Nat Rev* 系列（16 次）和 *Annual Rev* 系列（10 次）等杂志，被包括诺贝尔奖获得者在内的专家多次正面引证。第一完成人应邀在 *Cell* 等杂志上撰写与细胞命运调控的相关综述 6 篇，2014-2016 年连续三次入选爱思唯尔中国高被引学者（其他附件 1-2）。

5.1、国内外学术界对该项目科学发现的引用和评价

1、在揭示重编程起始机制的代表性论文 1 发表的同时，*Cell Stem Cell* 杂志同时刊发了哈佛大学 Konard Hochedlinger 教授（HHMI）的专题评论文章《When Fibroblasts MET iPSCs》（引文 1, *Cell Stem Cell*），高度评价了这一发现：“提供了引人入胜的分子机制和功能水平的证据，表明 MET 是体细胞重编程为 iPS 细胞早期的关键事件”，“可启发对重编程、发育与癌症发生的研究”，“拓展了研究的深度，证明乳腺上皮细胞更容易转变为 iPS 细胞，这些细胞表达了内源的 Klf4 基因，使得诱导过程可以无需 c-Myc 和 Klf4（两

个致癌基因)，进一步表明这两个因子在MET中的作用”，“MET是体细胞重编程的关键限速步骤”。

2、iPS研究的开创者，诺贝尔奖获得者山中伸弥（Shinya Yamanaka）在其实验性论文（引文3，*Nature*）中肯定了MET的发现，并对新的重编程基因Glis1和MET的联系做了研究，“Glis1是通过增强Foxa2的表达，继而拮抗了EMT过程，而（MET）是iPS产生的先决条件”。此后，在回顾iPS领域十年内的重要里程碑的综述中（引文2，*Nat Rev Mol Cell Biol*），认为近年来科学界在重编程机制解析中取得了一些重要进展，特别是在提高iPS技术的效率方面有了长足进步。综述肯定了代表性论文1关于MET发现的重要科学价值，“诸如抑制体细胞基因、MET是重编程中关键的早期事件”，并认可表观遗传调控酶Jhdm（代表性论文2）等在重编程中通过对组蛋白的甲基化调节，发挥转录后调控的重要作用。

3、麻省理工学院Whitehead研究所创始人、美国科学院院士Rudolf Jaenisch教授在其综述《Mechanisms and models of somatic cell reprogramming》（引文4，*Nat Rev Genetics*）中，及封面综述《Molecular Control of Induced Pluripotency》（引文5，*Cell Stem Cell*）中点评该项目的多篇代表性论文，详细描绘了重编程中机制研究的框架，展望重编程机制研究的发展方向，并将在重编程中发挥作用的分子机制细分为5类。这两篇综述分别引用了4篇和5篇项目的代表性论文，认为项目组在“细胞表面标记和多能性基因、可以诱导重编程的表观调节因子和非编码RNA、小分子和外界环境刺激、可以调节重编程动力学的表观调节因子”等4类机制中均有进展，认为该团队在“Methodologies for Inducing Pluripotency”方面做出了创新，特别强调“MET是重编程中获得多能性的非常重要的早期事件”。

4、西班牙Thomas Graf教授在其实验论文（引文6，*Nature*）中，引用代表性论文1和5，认为他们的研究对象C/EBP α 大幅提高iPS效率的功能可以用EMET理论解释。“小鼠B细胞中，瞬时表达C/EBP α 再激活OSKM因子，可以提高约100倍的重编程效率（95%的细胞发生转变）。这个转变中，多能性基因和EMT基因会率先快速上升……。瞬时表达C/EBP α 先启动EMT，以及间充质相关的TGF- β 信号相关成员，转录因子和胶原蛋白等，然后在OSKM导入后关闭表达”。

5、Konrad Hochedlinger教授（HHMI）等在文章（引文7，*Cell*）中，引用代表性论文1和8，强调MET与OKSM因子表达的关系。此后，Hochedlinger教授再次在综述（引文8，*Nature*）中，引用代表论文2和3，评论H3K9和H3K36均是细胞重编程中重要的染色质动态调控。

6、西班牙M. Angela Nieto教授在综述（*Science*）中强调该项目的发现：Yamanaka因子可以协同抑制TGF- β 信号（其他附件3）。

7、代表性论文4——转分化获得神经干细胞的工作。当期杂志同时刊发斯坦福大学Marius Wernig教授（HHMI）专题评论文章（其它附件4），评价该成果是一种获取人类特定功能细胞的新方法；*Nature*在其科学新闻栏目以《Brain cells made from urine》为题评论（其他附件5）：本成果将为疾病研究提供新的干细胞来源。《科学美国人》全文转载了此评论，引起科学界和公众广泛关注。

8、代表论文6——miRNA簇促进iPS的工作。加州大学洛杉矶分校Kathrin Plath教授 (HHMI) 在专题评论文章 (其他附件6, *Cell Stem Cell*) 中, 对比多个研究组的工作, 评价项目发现的miRNA具有令人信服的对重编程的促进效果。

5.2、其他第三方评价 (教材、奖励以及荣誉等) :

9、代表性论文2入选Cell Stem Cell封面文章 (其他附件7)。

10、代表性论文3被列入2013年中国最具国际影响力百篇论文 (其他附件8)。

11、代表性论文1和6被写入Springer出版社的教科书《Transcriptional and Translational Regulation of Stem Cells》(其他附件9)。

12、项目成果获2014年广东省科学技术奖励一等奖, 主要完成人荣获2017年中国科学院杰出科技成就奖、2016年度南粤突出贡献和创新奖、第十三届广东省丁颖科技奖 (其他附件10-12)。

5.3、对学科发展的推动作用

项目成果中“MET 起始重编程”入选“2010 年国内十大科技新闻”, “利用病人尿液细胞获得可移植的神经干细胞”列为 2012 年中国科学院重大科技成果之一 (其他附件 13)。2012 年, 科技部《干细胞研究国家重大科学研究计划“十二五”专项规划》将“首次揭示体细胞重编程起始的分子机制”列为“十一五”期间干细胞研究及转化应用领域的标志性成果之一 (其他附件 14)。第一完成人担任国家重点研发计划专家组组长、干细胞临床研究专家委员会委员 (其他附件 15-16), 为我国干细胞领域整体布局和发展出谋划策。第一完成人担任国际干细胞研究学会 2014 年会组委委员 (其他附件 17) 并为 2015 年年会做大会主旨报告 (其他附件 18), 推动建立 Max Plank-GIBH 再生生物医学联合研究中心, 对提升我国干细胞研究在国际上的影响力起到重要促进作用 (其他附件 19)。

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 (含共同)	第一作者 (含共同)	国内作者	SCI他引次数	他引总次数	论文署名单位是否包含国外单位
1	A mesenchymal-to-epithelial transition initiates and is required for the nuclear reprogramming of mouse fibroblasts./Cell Stem Cell/ Li, R., Liang, J., Ni, S., Zhou, T., Qing, X., Li, H., He, W.,	23.394	2010年7卷51-63页	2010年7月2日	裴端卿、Miguel Angel Esteban	李荣辉、梁佳良	李荣辉 梁佳良 倪苏 周厅卿 小兵 李华鹏 何文智 李锋 庄强 秦宝明	513	550	否

	Chen, J., Li, F., Zhuang, Q., Qin, B., Xu, J., Li, W., Yang, J., Gan, Y., Qin, D., Feng, S., Song, H., Yang, D., Zhang, B., Zeng, L., Lai, L., Esteban, M. A., and Pei, D.						徐建勇 李雯 杨佳银 甘毅 秦大江 冯世鹏 宋虹 杨东山 赖良学 裴端卿			
2	The Histone Demethylases Jhdm1a/1b Enhance Somatic Cell Reprogramming in a Vitamin-C-Dependent Manner./ Cell Stem Cell / Wang, T., Chen, K., Zeng, X., Yang, J., Wu, Y., Shi, X., Qin, B., Zeng, L., Esteban, Miguel A., Pan, G., and Pei, D.	23. 394	2011 年9卷 575-5 87页	2011 年12 月2 日	裴端 卿	王涛	王涛 陈可实 曾小明 杨建国 吴云 石曦 秦宝明 潘光锦 裴端卿	167	195	否
3	H3K9 methylation is a barrier during somatic cell reprogramming into iPSCs. / Nature Genetics / Chen, J., Liu, H., Liu, J., Qi, J., Wei, B., Yang, J., Liang, H., Chen, Y., Chen, J., Wu, Y., Guo, L., Zhu, J., Zhao, X., Peng, T., Zhang, Y., Chen, S., Li, X., Li, D., Wang, T., and Pei, D.	27. 959	2013 年45 卷 34-42 页	2013 年1 月1 日	裴端 卿	陈捷 凯、 刘鹤	陈捷凯 刘鹤 刘晶 齐晶 韦备 杨家祺 梁汉全 陈友 陈晶 吴亚苒 郭琳 朱洁滢 赵祥杰 彭天然 张一心 陈燊 李学家 李东伟 王涛 裴端卿	173	191	否

4	<p>Generation of integration-free neural progenitor cells from cells in human urine. / Nature Methods/ Wang, L., Wang, L., Huang, W., Su, H., Xue, Y., Su, Z., Liao, B., Wang, H., Bao, X., Qin, D., He, J., Wu, W., So, K. F., Pan, G., and Pei, D.</p>	25.062	2013年10卷84-89页	2013年1月1日	裴端卿、潘光锦	王丽辉	王丽辉 王淋立 黄文浩 苏焕兴 薛燕婷 苏整会 廖宝剑 王海涛 鲍习琛 秦大江 贺菊芳 吴武田 苏国辉 潘光锦 裴端卿	61	74	否
5	<p>Sequential introduction of reprogramming factors reveals a time-sensitive requirement for individual factors and a sequential EMT–MET mechanism for optimal reprogramming. /Nature Cell Biology/ Liu, X., Sun, H., Qi, J., Wang, L., He, S., Liu, J., Feng, C., Chen, C., Li, W., Guo, Y., Qin, D., Pan, G., Chen, J., Pei, D., and Zheng, H.</p>	20.06	2013年15卷829-838页	2013年7月1日	郑辉 裴端卿	刘晓鹏	刘晓鹏 孙昊 齐晶 王淋立 何松蔚 刘晶 冯成千 陈春兰 李文 郭允倩 秦大江 潘光锦 陈捷凯 裴端卿 郑辉	82	89	否
6	<p>MicroRNA Cluster 302-367 Enhances Somatic Cell Reprogramming by Accelerating a Mesenchymal-to-Epithelial Transition. /Journal of Biological Chemistry/ Liao, B., Bao, X., Liu, L., Feng, S.,</p>	4.125	2011年286卷17359-17364页	2011年5月13日	张必良、Miguel Angel Esteban	廖宝剑、鲍习琛	廖宝剑 鲍习琛 刘龙奇 冯世鹏 刘文波 薛燕婷 蔡杰 郭享彭 秦宝明 张若思	122	143	是

	Zovoilis, A., Liu, W., Xue, Y., Cai, J., Guo, X., Qin, B., Zhang, R., Wu, J., Lai, L., Teng, M., Niu, L., Zhang, B., Esteban, M. A., and Pei, D.						吴佳妍 赖良学 滕脉坤 牛立文 裴端卿			
7	Generation of human induced pluripotent stem cells from umbilical cord matrix and amniotic membrane mesenchymal cells./ The Journal of biological chemistry / Cai, J., Li, W., Su, H., Qin, D., Yang, J., Zhu, F., Xu, J., He, W., Guo, X., Labuda, K., Peterbauer, A., Wolbank, S., Zhong, M., Li, Z., Wu, W., So, K. F., Redl, H., Zeng, L., Esteban, M. A., and Pei, D.	4.1 25	2010 年 285 卷 11227 -1123 4 页	2010 年 4 月 9 日	Migu el Ange l Esteb an、 裴端 卿	蔡景 蕾	蔡景蕾 李雯 苏焕兴 秦大江 杨佳银 朱凡 徐建勇 何文智 郭享彭 钟梅 李志远 吴武田 苏国辉 裴端卿	65	84	是
8	BMPs functionally replace Klf4 and support efficient reprogramming of mouse fibroblasts by Oct4 alone./ Cell Research /Chen, J., Liu, J., Yang, J., Chen, Y., Chen, J., Ni, S., Song, H., Zeng, L., Ding, K., Pei, D.	15. 606	2011 年21 卷 205-2 12页	2011 年 1 月 31 日	裴端 卿	陈捷 凯、 刘晶	陈捷凯 刘晶 杨家祺 陈友 陈晶 倪苏 宋虹 丁克 裴端卿	54	67	否

主要完成人情况

姓名	裴端卿	排名	1
行政职务	院长	技术职称	正高级
工作单位	中国科学院广州生物 医药与健康研究院	完成单位	中国科学院广州生物医药 与健康研究院

对本项目的主要学术贡献：

团队负责人，负责项目的规划、组织实施，组织了 MET 在细胞命运调控中的各项研究。是项目重要科学发现中全部三项研究成果的主要完成人，是所列 8 篇论文的作者，是代表性论文第 1、4、5 篇的共同通讯作者、是第 6 篇的作者、是第 2、3、7、8 篇的通讯作者。最早观察到 iPS 中存在 MET 这一实验现象，并提出 MET 是 iPS 限速步骤这一关键科学问题，与郑辉等完成 EMT/MET 偶联研究；与王涛等完成了表观遗传学修饰酶 Jhdm 与 MET 联系的研究，并与陈捷凯等鉴定 H3K9 甲基化是重编程重要路障；与潘光锦等完成转分化神经干细胞研究。

主要完成人情况

姓名	潘光锦	排名	2
行政职务	副院长	技术职称	正高级
工作单位	中国科学院广州生物 医药与健康研究院	完成单位	中国科学院广州生物医药 与健康研究院

对本项目的主要学术贡献：

团队主要成员，负责转分化项目的规划、组织实施，直接组织了 MET 理论指导转分化获得神经干细胞的研究。是项目科学发现 3 研究成果的主要完成人，是所列 3 篇论文的作者，是代表性论文第 4 篇的共同通讯作者、是第 2、5 篇的作者。

主要完成人情况

姓名	陈捷凯	排名	3
行政职务	无	技术职称	正高级
工作单位	中国科学院广州生物 医药与健康研究院	完成单位	中国科学院广州生物医药 与健康研究院

对本项目的主要学术贡献：

团队主要成员，是项目科学发现 2、3 研究成果的主要完成人，即鉴定 H3K9 甲基化是重编程重要路障，通过 BMP 等促进 MET 完成 Oct4 单因子重编程的工作；参与了第（一）项研究成果的研究，发明无血清诱导体系，通过背景清晰的体系确定培养条件中 TGF- β 生长因子的重编程抑制作用，并在该系统中阐述其抑制间质-上皮转换的机理；发明的诱导体系支持第（三）项研究成果 miR-302-367 簇的工作。负责实验以及代表性论文的撰写，是代表性论文第 1、5 篇的作者、是代表性论文第 3、8 篇的共同第一作者。

主要完成人情况

姓名	郑辉	排名	4
行政职务	无	技术职称	正高级
工作单位	中国科学院广州生物 医药与健康研究院	完成单位	中国科学院广州生物医药 与健康研究院

对本项目的主要学术贡献：

团队主要成员，是项目科学发现 1 研究成果的主要完成人，即 EMT/MET 偶联研究，发现最佳的诱导因子导入顺序及其机制；负责实验以及代表性论文的撰写，是代表性论文第 5 篇的共同通讯作者。

主要完成人情况

姓名	王涛	排名	5
行政职务	无	技术职称	正高级
工作单位	中国科学院广州生物 医药与健康研究院	完成单位	中国科学院广州生物医药 与健康研究院

对本项目的主要学术贡献：

团队主要成员，是项目科学发现 2 研究成果的主要完成人，即发现细胞内 Jumonji 组蛋白去甲基化酶家族 Jhdm1a/Jhdm1b，调控 miRNA，加速组蛋白甲基化修饰的改变，从而改变染色质的结构促进重编程因子与靶基因的结合推动细胞命运转换。是代表性论文第 2 篇的第一作者、是代表性论文第 3 篇的作者。