# **2022年度教育部高等学校科学研究优秀成果奖公示表**

# **（自然科学奖）**

|  |  |
| --- | --- |
| **项目名称** | 组蛋白修饰酶调控细胞稳态的机制研究 |
| **提名单位（专家）** | 广东省教育厅 |
| **项目简介** | 组蛋白修饰酶介导的蛋白质翻译后修饰使得细胞可以快速响应内外环境刺激，借以调控细胞命运：增殖、迁移、自噬和凋亡。本项目研究表观遗传修饰及相关酶类调控基因组稳定性、基因表达、蛋白质稳定性与酶活性的机制，及其在维持细胞稳态，防止肿瘤发生发展与转移中的作用。主要创新点：（1）发现组蛋白泛素修饰酶RNF168调控肿瘤细胞DNA损伤应答过程（代表作一：Molecular Cell 2016）。（2）发现组蛋白去乙酰化酶SIRT7、乙酰化酶P300调节肿瘤发生、迁移与放疗敏感性（代表作二：Molecular Cell 2019；代表作三：Nature Communications 2017；代表作四：Science Advances 2019）。（3）发现组蛋白甲基化酶调节肿瘤细胞DNA损伤应答和放化疗敏感性（代表作五：PNAS 2017）。科学意义：（1）国际上首次报道胞质细胞自噬与胞核DNA损伤应答之间的对话机制，暨阐明p62如何作为桥梁参与到自噬与ATM介导的DNA损伤应答之间的复杂调控；（2）首次发现了乙酰化和剪接体之间的联系，p300介导乙酰化修饰的PHF5A能够利用转录后调节来帮助癌细胞应对细胞应激并存活，进而促进肿瘤的发生。（3）首次揭示了SIRT7调控TGF-信号通路的新机制，为干预肿瘤迁移提供重要的分子靶标；（4）首次阐明DNA损伤修复完成时ATM如何解离并且失活的分子机制。为增强肿瘤放疗敏感性提供了重要靶点与理论依据。（5）首次报道重要的组蛋白甲基化修饰酶G9a在DNA双链损伤的情况下参与同源重组修复途径的分子机制，对于针对G9a研发靶向抑制剂治疗肿瘤有重要的提示意义。学术影响：本项目阐明了多种组蛋白修饰酶类调控肿瘤细胞命运抉择的分子机制，获得了国内外同行的广泛关注与高度认可。因发现自噬蛋白p62蛋白介导的自噬与DNA损伤应答之间的对话机制、SIRT7调控ATM在DNA修复完成后的失活机制、G9a介导染色质重塑促进DNA损伤应答机制，被美国著名分子生物学家Beth Levine, Lorenzo Galluzzi以及国际知名表观遗传学家Danny Reinberg等在Cell, Nature Reviews Cardiology, Nature Cell Biology等国际权威杂志的多篇综述中重点引用与高度评价，启发国际同行发现p62积累导致的DNA修复缺陷是肌萎缩侧索硬化症的致病机理，在Nature Neuroscience 发表。本项目获得国家重点研发计划“参与DNA损伤应答的新型蛋白质机器维持基因组稳定性的机制研究”的支持，创建了广东省基因组稳定性与疾病防治重点实验室，培养国家杰青、优青、青年长江学者共2人。第一完成人受邀在英国国际放射生物学大会及日本癌症学会（JCA）作主旨演讲并获JCA国际肿瘤研究贡献奖，创办Genome Instability & Disease国际期刊。 |
| **主要完成人情况表** | **（包括：排名、姓名、技术职称、工作单位、完成单位、对本项目重要科学发现的贡献）**1. 朱卫国

职称：教授；工作单位：深圳大学；完成单位：深圳大学；主要贡献：作为通讯、共同通讯、共同作者指导了第1、2、3、4、5项工作（代表性论文）的完成，阐明了自噬关键分子p62调控DNA损伤应答的机制，揭示DNA修复完成后SIRT7介导ATM失活的机制，阐明组蛋白甲基化修饰酶G9a在DNA双链损伤的情况下参与同源重组修复途径的分子机制，为靶向肿瘤放化疗敏感性提供理论依据。1. 赵颖

职称：教授；工作单位：北京大学；完成单位：北京大学；主要贡献：作为共同通讯作者指导了第1项工作（代表性论文）的完成，解析了自噬关键分子p62调控DNA损伤应答的机制。作为共同作者参与了第5项工作（代表性论文）。1. 刘宝华

职称：教授；工作单位：深圳大学；完成单位：深圳大学；主要贡献：作为通讯作者指导了第3项工作（代表性论文）的完成，发现SIRT7是调控TGFｂ信号通路的关键分子，提出了新的肿瘤治疗策略。作为共同作者参与了第4项工作（代表性论文）。4、罗建沅职称：教授；工作单位：北京大学；完成单位：北京大学；主要贡献：以责任作者指导第2项工作(代表性论文)的完成，发现了p300介导的剪接体蛋白PHF5A乙酰化修饰通过调节KDM3A的选择性剪切在细胞应激以及结肠癌发生中发挥了重要的作用。5、王亚楠职称：无；工作单位：巴黎综合理工大学；完成单位：北京大学；主要贡献：以第一作者的身份参与了第1项工作(代表性论文)的完成，发现了自噬缺陷导致的自噬关键蛋白p62的大量积累可以抑制组蛋白泛素化的发生并导致DNA损伤修复受损。6、唐小龙职称：副研究员；工作单位：深圳大学；完成单位：深圳大学；主要贡献：作为共同第一作者直接参与了第3项工作（代表性论文）的完成，发现转移性乳腺癌中SIRT7的表达显著下调，SIRT7参与调控乳腺癌细胞迁移和浸润和EMT转化，鉴定了SIRT7去乙酰化SMAD4的修饰位点。7、汤明职称：助理研究员；工作单位：同济大学附属第一妇婴保健院；完成单位：深圳大学；主要贡献：以第一作者身份直接参与了第4项工作（代表性论文）的完成，揭示SIRT7调控DNA修复完成后ATM失活的分子机制。8、王哲职称：无；工作单位：哥伦比亚大学；完成单位：北京大学；主要贡献：以共同第一作者的身份参与了第2项工作(代表性论文)的完成，发现了了p300介导的剪接体蛋白PHF5A乙酰化修饰通过调节KDM3A的选择性剪切在细胞应激以及结肠癌发生中发挥了重要的作用。9、杨鑫 职称：无；工作单位：哥伦比亚大学；完成单位：北京大学；主要贡献：以共同第一作者的身份参与了第2项工作(代表性论文)的完成，发现了了p300介导的剪接体蛋白PHF5A乙酰化修饰通过调节KDM3A的选择性剪切在细胞应激以及结肠癌发生中发挥了重要的作用。10、杨巧艳职称：助理研究员；工作单位：纽约大学；完成单位：北京大学；主要贡献：作为共同第一作者直接参与了第5项工作（代表性论文）的完成，揭示了组蛋白甲基化酶G9a参与调控DNA双链损伤之后同源重组修复通路的分子机制，为肿瘤治疗中放疗和相关抑制剂联用的治疗方案提供了理论基础。11、朱骞职称：助理教授；工作单位：深圳大学；完成单位：北京大学；主要贡献：作为共同第一作者直接参与了第5项工作（代表性论文）的完成，揭示了组蛋白甲基化酶G9a参与调控DNA双链损伤之后同源重组修复通路的分子机制，为肿瘤治疗中放疗和相关抑制剂联用的治疗方案提供了理论基础。 |
| **主要完成单位** | 深圳大学；北京大学 |
| **代表性论文（专著）目录** |
| **序号** | **论文（专著）名称** | **刊名** | **所有作者** |
| 1 | Autophagy Regulates Chromatin Ubiquitination in DNA Damage Response through Elimination of SQSTM1/p62. | Mol Cell. | 王亚楠，张楠，张璐瑶，李冉，付婉，马可，李雪，王丽娜，王嘉东，张宏权，顾伟，朱卫国，赵颖 |
| 2 | Acetylation of PHF5A Modulates Stress Responses and Colorectal Carcinogenesis through Alternative Splicing-Mediated Upregulation of KDM3A | Mol Cell | 王哲，杨鑫，刘程，李欣，张布雨，王博，张羽，宋宸，张添卓，刘明慧，刘博雅，任梦梦，蒋洪鹏，邹俊华，刘小云，张宏权，朱卫国，尹玉新，张章，顾伟，罗建沅 |
| 3 | SIRT7 antagonizes TGF-β signaling and inhibits breast cancer metastasis. | Nat Commun. | 唐小龙，石蕾，谢妮，刘佐君，钱民先，孟凡彪，许庆阳，周明艳，曹馨月，朱卫国，刘宝华 |
| 4 | SIRT7-mediated ATM deacetylation is essential for its deactivation and DNA damage repair. | Sci Adv.  | 汤明，李治明，张超华，陆小鹏，涂博，曹紫阳，李莹璐，陈永灿，江路，王慧，王丽娜，王嘉东，刘宝华，许兴智，王海英，朱卫国 |
| 5 | G9a coordinates with the RPA complex to promote DNA damage repair and cell survival | PNAS | 杨巧艳，朱骞，陆小鹏，杜贻鹏，曹林林，申长春，侯天云，李美婷，李治明，刘超华，武迪,许兴智, 王丽娜, 王海英, 赵颖, 杨洋, 朱卫国 |