

国家自然科学奖提名公示内容

(2019 年度)

项目名称	中文名	胆固醇代谢调控机制及其相关生理病理功能
	英文名	Regulatory mechanisms and physiopathological functions of cholesterol metabolism
提名意见		
提名该项目为国家自然科学奖__二__等奖。		
提名者：李蓬，王恩多，邵峰		
项目简介		
<p>该项目属于生物化学与生理学的研究领域，主要集中于胆固醇代谢调控的机制及其生理病理功能。胆固醇是生命活动必需的脂质分子，并与心脑血管疾病、神经退行性疾病及肿瘤的发生密切相关，胆固醇代谢是生物医学的前沿领域和药物研发的关键基础。近十多年来，该项目在这一重要领域开展了持之以恒的探索，取得了一系列开创性成果，位居国际脂代谢研究前列并推动了该领域发展，主要有以下创新成果。</p> <p>一、发现新的胆固醇运输方式，开拓细胞内胆固醇运输研究的前沿领域。胆固醇这一疏水小分子如何在细胞内特异运输是长期困扰学术界的科学难题，也是细胞生物学的基本问题之一。项目发现溶酶体通过和过氧化物酶体形成膜接触进行胆固醇运输，确定了介导膜接触的分子并揭示作用机制；证明胆固醇运输异常是过氧化物酶体紊乱疾病病因之一。该成果揭示胆固醇通过膜接触进行运输的新方式；发现过氧化物酶体细胞器的新功能。</p> <p>二、阐明小肠胆固醇吸收的分子机制，鉴定一系列重要蛋白。小肠吸收的胆固醇约占总量的 1/3-1/2，但对该途径的认识长期滞后。该项目近十年的工作，阐明了小肠胆固醇吸收的分子机制，研究成果被国际知名高校讲授。项目发现：膜蛋白 NPC1L1 通过与脂筏蛋白结合形成富含胆固醇的膜微结构域，再由囊泡内吞将大量胆固醇带入细胞，NPC1L1 的 N 端结构域结合胆固醇、诱导蛋白发生构象变化，使 C 端与细胞质膜解离并暴露结构域 YVNxxF 作为新型的内吞信号；确定了内吞信号 YVNxxF 的结合接头蛋白 Numb。同时还鉴定了胆固醇吸收途径中的一系列重要蛋白。</p> <p>三、揭示胆固醇内源合成的调控机制，提出新的降脂策略。胆固醇合成主要有 2 条负反馈调控通路：SREBP 剪切途径和 HMGCR 降解途径，其中后者主要由申请人完成。作为胆固醇合成的限速酶，HMGCR 一直是脂代谢和药物研发的热点。该项目鉴定出降解 HMGCR 的泛素连接酶 gp78 的新型共激活因子 Ufd1；揭示 gp78 调控肝脏胆固醇、脂肪酸合成和影响脂肪组织能量代谢等的生理功能及分子机制；发现一个可同时抑制胆固醇和脂肪酸合成的新型降脂化合物—白桦酯醇，证明 SREBP 通路可作为新的降脂靶点。</p> <p>该项目发表论文 40 多篇，从中遴选出的 8 篇代表性论文包括 <i>Cell</i> (1 篇)、<i>Nat Med</i> (1 篇)、<i>Cell Metab</i> (4 篇)、<i>Pro Natl Acad Sci</i> (1 篇)、<i>J Biol Chem</i> (1 篇)，共被引用 963 次，他引 654 次。其中，一项工作被评为“2015 年度中国生命科学领域十大进展”。第一完成人获首届全国创新争先奖、首批次中青年科技创新领军人才、首届陈嘉庚青年科学奖、中国青年科</p>		

技奖、国务院政府特殊津贴、国家“杰出青年”基金、中科院突出贡献中青年科学家、谈家桢生命科学创新奖等多项荣誉。

客观评价

胆固醇是生命活动必需的脂类物质，并与心脑血管疾病、神经退行性疾病及肿瘤的发生密切相关，胆固醇代谢是生物医学的前沿领域和药物研发的关键基础。该项目集中于胆固醇代谢调控及代谢性疾病研究，在细胞内胆固醇运输途径、人体小肠胆固醇吸收、胆固醇合成途径等方向开展探索，取得原创引领性研究成果。

胆固醇是一种极度疏水的小分子，它如何在细胞内特异运输是长期困扰学术界的科学难题。该项目研究发现溶酶体和过氧化物酶体形成膜接触进行胆固醇运输的新方式，并揭示详细分子机制。该突破性成果开拓了胆固醇运输研究领域，同期 Cell 配发专评指出该成果：揭示胞内胆固醇运输的新方式、发现过氧化物酶体的新功能、提供全新的思路用于治疗临床相关疾病；该成果先后被一些著名期刊如 Mol Cell, Nat Chem Biol, Nat Cell Biol, Nat Genet, Nat Plants 等的科学研究论文所引用。也被一些著名期刊的综述文章引用评论，如 Annual Review of Cell and Developmental Biology (2 次), Current Opinion in Cell Biology (4 次), Trends in Cell Biology (3 次), Physiological Reviews 等。F1000 将其评为“Exceptional”并进行了推荐；该工作还入选“2015 年度中国生命科学领域十大进展”，并在 2016 年世界生命科学大会上展示。

胆固醇吸收过量是导致高脂血症进而引发心脑血管疾病的主要危险因素。该项目对小肠胆固醇吸收进行长期探索，从分子层面阐明了胆固醇吸收的机制并鉴定了一系列重要蛋白，目前学术界对胆固醇吸收的认识主要就是基于该项目成果。如代表性论文 5 (他引 265 次) 作为 Featured Article 发表于 Cell Metab 并被同期杂志专评介绍；该论文还获得 F1000 推荐，认为该项工作“不仅揭示胆固醇吸收机制，而且开辟脂代谢研究的新领域，为抑制胆固醇吸收的新药研发奠定重要基础”。

胆固醇合成的负反馈调控通路主要有 2 个，其中合成限速酶 HMGCR 的降解机制主要由第一申请人完成。该项目研究发现 HMGCR 的泛素连接酶 gp78 的激活因子 Ufd1 (代表论文 6)。同时，揭示 gp78 调控肝脏脂质合成与脂肪能量代谢的生理功能和分子机制 (代表论文 3)，研究成果受到 Nature China, Nature Reviews Endocrinology, F1000prime Reports, Annual Review of Nutrition 介绍推荐。

我国约有 40% 的人血脂异常，他汀类降脂药物长期位于药品销售榜首，但心脑血管疾病仍然呈上升趋势，因此发现降胆固醇的新靶标或新化合物具有重要的临床价值和社会意义。该项目的创新成果，为新型降胆固醇药物研发提供了新靶标。特别是针对脂质合成途径，获得能同时降低胆固醇和甘油三酯的活性化合物白桦酯醇，提出了降脂药物研发的新策略 (Cell Metab, 2011, 代表性论文 4, 他引 221 次)。Nature Reviews Drug Discovery 和 Science-Business eXchange 发表同行专评，认为其“发现了比现行策略更具优势的治疗高脂血症的新手段”。

代表性论文专著目录（8篇）

序号	论文专著 名称/刊名 /作者	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	Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts/ Cell/ Chu et al.	2015 (161):29 1-306	2015. 04.09	宋保亮	褚贝 贝, 廖 雅成	戚炜, 谢畅, 王江, 缪红华, 李伯良	88	122	是
2	The clathrin adaptor Numb regulates intestinal cholesterol absorption through dynamic interaction with NPC1L1/ Nat Med/ Li et al.	2014(20) :80-86	2013. 12.15	宋保亮	李培 山	付真彦, 张莹钰, 张锦辉, 许琛琪, 马依彤, 李伯良	28	49	否
3	Ablation of gp78 in liver improves hyperlipidemia and insulin resistance by inhibiting SREBP to decrease lipid biosynthesis/ Cell Metab/ Liu et al.	2012, 16(2):21 3-225	2012. 08.08	李伯良, 宋保亮	柳童 斐	唐静洁, 李培山, 沈阳, 李家贵, 缪 红华	50	68	否
4	Inhibition of SREBP by a small molecule, betulin, improves hyperlipidemia and insulin resistance and reduces atherosclerotic plaques/ Cell Metab/ Tang et al.	2011(13) :44-56	2011. 01.05	宋保亮	唐静 洁, 李 家贵	戚炜, 仇文卫, 李 培山, 李伯良	147	221	否
5	The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1/ Cell Metab/ Ge et al.	2008(7): 508-519	2008. 06.01	宋保亮	葛亮, 王婧, 戚炜	缪红华, 曹剑, 曲 玉秀, 李伯良	168	265	否
6	Ufd1 is a cofactor of gp78 and plays a key role in cholesterol metabolism by regulating the stability of HMG-CoA reductase/ Cell Metab/ Cao et al.	2007(62) :115-128	2007. 08.01	李伯良, 宋保亮	曹剑	王江, 戚炜, 缪红 华, 王婧, 葛亮, 唐静洁	58	72	是
7	Flotillins play an essential role in Niemann-Pick C1-like 1-mediated cholesterol uptake/ Proc Natl Acad Sci/ Ge et al.	2011(10 8):551-5 56.	2011. 01.11	宋保亮	葛亮	戚炜, 王丽娟, 缪 红华, 曲玉秀, 李 伯良	70	102	否
8	The N-terminal domain of NPC1L1 protein binds cholesterol and plays essential roles in cholesterol uptake/ J Biol Chem/ Zhang et al.	2011(28 6):25088 -25097	2011. 07.15	宋保亮	张锦 辉, 葛 亮	戚炜, 张力青, 缪 红华, 李伯良, 杨 茂君	45	64	否
合计							654	963	

主要完成人情况表

姓 名	宋保亮	性 别	男	排 名	1
行政职务	院长	技术职称	教授	国 籍	中国
工作单位	武汉大学				
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院，二级单位为生物化学与细胞生物学研究所； 武汉大学，二级单位为生命科学学院				
对本项目技术创造性贡献					
<p>作为该项目的负责人和第一完成人，参与并指导了全部科研项目。选择研究方向、确定研究方案、具体参与实验过程、整理数据发表研究论文。对重要科学发现第 1、2、3 点作出创造性贡献，是代表性论文 1、2、4、5、7、8 的通讯作者和代表性论文 3、6 的共同通讯作者。</p>					

主要完成人情况表

姓 名	李伯良	性 别	男	排 名	2
行政职务	无	技术职称	研究员	国 籍	中国
工作单位	中国科学院上海生命科学研究院				
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院，二级单位为生物化学与细胞生物学研究所				
对本项目技术创造性贡献					
<p>作为本项目的第二完成人，参与并指导了部分科研项目。协助选择研究方向、对研究方案提供建议、参与部分实验过程并协助整理数据发表研究论文。对重要科学发现第 1、2、3 点作出建设性贡献，是代表性论文 3、6 的共同通讯作者和代表性论文 1、2、4、5、7、8 的共同作者。</p>					

主要完成人情况表

姓 名	缪红华	性 别	女	排 名	3
行政职务	无	技术职称	高级实验师	国 籍	中国
工作单位	中国科学院上海生命科学研究院				
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院，二级单位为生物化学与细胞生物学研究所				
对本项目技术创造性贡献					
<p>作为本项目的第三完成人，参与并协助完成了部分科研项目。负责管理实验材料、试剂和仪器设备，参与部分课题的部分实验过程并协助发表文章。对重要科学发现第 1、2、3 点作出重要贡献，是代表论文 1，3，5，6，7，8 的共同作者。</p>					

主要完成人情况表

姓 名	唐静洁	性 别	女	排 名	4
行政职务	无	技术职称	副研究员	国 籍	中国
工作单位	中国科学院上海生命科学研究院				
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院，二级单位为生物化学与细胞生物学研究所				
对本项目技术创造性贡献					
<p>作为本项目的第四完成人，参与并协助完成了部分科研项目。协助对研究方案提供建议，承担并完成部分课题的部分实验过程，并协助整理数据发表文章。对重要科学发现第3点作出建设性贡献，是代表论文4的共同第一作者，是代表论文3和6的共同作者。</p>					

主要完成人情况表

姓 名	褚贝贝	性 别	女	排 名	5
行政职务	无	技术职称	教授	国 籍	中国
工作单位	河南农业大学				
完成单位	中国科学院上海生命科学研究院，二级单位为生物化学与细胞生物学研究所；				
对本项目技术创造性贡献					
<p>作为本项目的第五完成人，参与并协助完成了部分科研项目。协助对研究方案提供建议、承担并完成部分课题的部分实验过程、并协助整理数据发表文章。对重要科学发现第 1 点作出建设性贡献，是代表论文 1 的共同第一作者。</p>					

完成人合作关系说明

第一完成人宋保亮的实验室和第二完成人李伯良的实验室为联合实验室；
第三完成人缪红华于 2005 年至 2014 年期间在第一完成人宋保亮实验室工作；
第一完成人宋保亮是第四完成人唐静洁和第五完成人褚贝贝的博士生导师。