

孤儿核受体 TR3/Nur77 多功能性及其调控机制

提名单位：福建省科技厅

提名意见：

该项目历时 15 年，在十多项国家和省部级基金项目支持下完成。项目组紧紧围绕孤儿核受体 TR3/Nur77 开展分子机制和信号转导的研究，并结合生物学功能研究 TR3/Nur77 与疾病的相关性，发现相应的具有很好调控功能和潜在应用前景的小分子化合物，为临床治疗提供很好的理论基础和先导化合物。

该项目在 *Nat Chem Biol*、*Gut*、*EMBO J* 等期刊发表 SCI 论文 24 篇，得到广泛关注和高度评价，8 篇代表性论文他引总数 677 次(谷歌检索)和 521 次(SCI 检索)。项目部分成果曾获 2012 及 2017 年福建省自然科学奖一等奖。

提名该项目为国家自然科学奖二等奖。

项目简介：

TR3/Nur77 为孤儿核受体，其生理性配体至今未发现。TR3/Nur77 几乎在人体各组织器官均有表达，其功能紊乱将导致癌症、肥胖、糖尿病、心血管病等疾病。早期他人主要把 TR3/Nur77 作为转录因子研究其调控基因表达的机制。事实上 TR3/Nur77 还可作为功能调节蛋白，通过蛋白定位、相互作用和修饰等途径发挥作用。然而十多年前极少学者在这些方面开展研究。另外由于 TR3/Nur77 体内配体没有被发现，严重地影响对其生物学功能和生理性效应的进一步阐明。该项目历时 15 年，在十多项国家/省部级基金支持下，围绕上述问题开展深入研究，获得以下原创性成果（注：仅对 8 篇代表性论著进行介绍）：

(1) 从蛋白亚细胞定位阐明 TR3/Nur77 核浆转运和线粒体定位是其诱导肿瘤细胞凋亡的重要前提；发现 TR3/Nur77 调控结肠癌 Wnt 通路的新功能与其磷酸化密切相关；从蛋白互作和修饰阐明 p53 作为架构蛋白介导 TR3/Nur77 对癌蛋白 MDM2 泛素化降解以及 TR3/Nur77 对 p53 乙酰化调控的意义。工作发表在 *Carcinogenesis*、*Gut* 和 *EMBO J*，揭示了 TR3/Nur77 以转录激活非依赖的方式通过不同的信号通路发挥抗肿瘤的新功能。

(2) 基于对 TR3/Nur77 核浆转运意义的深刻理解，项目组建立了独特筛选模型，从植物内生真菌中发现第一个结合并激活 TR3/Nur77 转录活性和核浆转运的体外配体，即激动剂 Csn-B，并以此为母体结构合成大量的衍生物，构建特异靶向 TR3/Nur77 的小分子化合物库，由此阐释了激动剂与 TR3/Nur77 的构效关系，获得高活性的结构新颖的抗肿瘤先导化合物。工作发表在 *Nat Chemical Biology* 和 *Cancer Research*（封面文章）。编辑部同期分别为 2 篇论文配发了评论和封面说明。该研究在孤儿核受体配体研究中取得突破，加深人们对孤儿核受体的认识，对核受体相关学科的发展具有积极意义。

(3) 项目组进一步拓展 TR3/Nur77 功能多样性的研究，深入阐明 TR3/Nur77

在调控血糖、诱导黑色素瘤细胞自噬性死亡、抑制脓毒症引起的炎症反应等过程的作用机制和信号通路。同时，从自有的化合物库筛选到三个具有新结构且调控这些功能的先导化合物，并在共晶结构获得突破，为拓展孤儿核受体与体外配体结合模式的认知和以核受体为靶点的药物研发奠定了重要基础。成果相继在 *Nature Chemical Biology* 发表 3 篇论文。*Nat Rev Drug Discov* 和 *Nat Chem Biol* 分别撰写专文评述、*Nat Immunol* 以亮点形式对这些系列工作进行专门介绍和评价。相关成果获 3 件国家发明专利（已授权）。

该项目围绕 TR3/Nur77 发表 SCI 论文 24 篇。其中：8 篇代表性论著总影响因子 97.0，他引总数 677 次（谷歌检索）和 521 次（SCI 检索），58 篇综述 96 次评论项目组工作。项目组相关成果先后两次获福建省自然科学一等奖（2012，2017）。吴乔获国家杰出青年基金（2004），陈航姿获国家优秀青年基金（2017）。吴乔担任中国生理病理学会肿瘤专业委员会副主任、中国生物物理学会理事（膜生物学分会常务理事），多次在一级学会分会和二级学会大会做报告。

客观评价：

1. 学术界公认程度

十多年来，该项目组紧紧围绕孤儿核受体 TR3/Nur77 开展了系列深入的研究，共发表 TR3/Nur77 相关的论文 24 篇，其中 8 篇代表作 SCI 总影响因子 97.0，他引总次数 677 次（谷歌检索）和 521 次（SCI 检索），共有 58 篇综述 96 次评论课题组的工作。获中国发明专利 3 项（已授权）。相关研究成果两次获得福建省自然科学奖一等奖（2012，2017）。国家基金委在 2013 年 12 月的网站首页介绍了该项目的系列研究工作。吴乔获得国家杰出青年基金（2014），陈航姿获得国家优秀青年基金（2018）。该项目研究成果得到了国内外同行的认可。

2. 关于发表在 *Nature Chemical Biology* 的 4 篇论文评价

（1）2008-2015 期间项目组在 *Nat Chem Biol* 相继发表论文 4 篇，为近年来我国学者在该杂志发表论文最多的项目组。该杂志创刊 20 周年时邀请在该领域做出贡献的世界各国学者发表感言，申请者受到了邀请。

（2）项目组发表 4 篇论文后，一些重要杂志都发表了长文评述或亮点评述：代表性论著 1 发表同期，*Nat Chem Biol* (IF=13.99) 配发评论：“在内源配体不存在情况下，Csn-B 对于进一步探讨 Nur77 功能是一种有价值的探针”。

代表性论著 2 发表后，*Nat Rev Drug Discov* (IF=57.00) 资深编辑 Crunkhorn 撰写长文介绍工作的创新点，指出他们发现一条激活 AMPK 新通道【引文 2】。

代表性论著 3 发表同期，*Nat Chem Biol* (IF=13.99) 配发 *Autophagy* 杂志副主编 Kroemer 撰写的长篇评论，指出项目组在黑色素瘤治疗的发现开拓线粒体药物研究新领域【引文 3】。国内十多家报刊网站报导了研究成果。

代表性论著 4 发表后，La Jolla 免疫研究所 Hedrick 教授在 *Nat Immunol* (IF=21.97) 亮点栏目评述，指出他们提供抑制急性炎症细胞因子过量产生的新方法。

（3）第一个孤儿受体 Nur77 体外配体 Csn-B 在 *Nat Chem Biol* 发表后他引

189 次，包括综述 29 篇。*Nat Rev Drug Discovery* (IF=57.00) 发表的一篇关于探讨小分子化合物临床纤维化治疗应用的综述文章把 Csn-B 作为五个范例之一 (Nanthakumar et al, 2015 【引文 1】)。*Adv Drug Delivery Rev* (IF=17.28) 从结构与功能入手，指出项目组发现这类孤儿受体的活性可能是配体依赖性，会导致一些意想不到的信号调节机制的探索 (Jin et al, 2010)。

(4) 在项目组发表的系列 *Nat Chem Biol* 文章结果的提示下，他人也发现 Nur77 在诱导自噬的肿瘤治疗 (Hu et al. *Mol Cell* 2017, IF=14.70)、镰刀形红细胞病的血管阻塞治疗 (Liu et al. *Blood* 2017, IF=23.62)、以及骨髓炎症的单核细胞分化以及巨噬细胞的极化 (Masamote et al. *Immunity* 2016, IF=22.845) 等过程的调节新功能。在中枢神经系统募集的巨噬细胞限制神经炎症研究中，他人把项目组发现的 Nur77 抑制 NF- κ B 转录激活作为在抗炎通路发挥作用的一个重要范例 (Shaked et al. *Nat Immunology* 2015 IF=21.97 【引文 4】)。此外，鉴于项目组在 Nur77-化合物共晶结构研究取得的突破，一些综述 (如 *Trend in Biochem Sci* 2015, IF=11.227、*Human Reprod Update* 2016, IF=11.748、*Cancer Treatment Rev* 2014, IF=8.589 等) 都认为项目组的系列结果为靶向 Nur77、治疗不同疾病提供重要依据，也成为指导他们分析其它小分子化合物的理论依据。

以上四篇代表作他引 374 次 (SCI 他引 291 次)，43 篇综述引用 56 次。除上述提及引文外，还被发表在 *Immunity* (IF=23.62)、*Nature Medicine* (IF=32.621)、*Trends in Biochemical Science* (IF=14.61)、*Circulation* (IF=17.90) 等文章引用。

3. 关于其它四篇代表作的评价

(1) 代表性论著 5 (*Gut* 2012) 发表后被选为当期研究亮点。发表在 *Nature Medicine* (Palumbo-Zerr et al., 2015) 的文章把项目组系列研究 【引文 1, 5, 7】 作为其开展 Nur77 调控 TGF- β 信号通路以及 Akt 磷酸化的关键依据; 并参照项目组发现的 Nur77 激动剂 Csn-B 可用于治疗结肠癌的结果，他们又成功地采用 Csn-B 治疗各种纤维化疾病，不仅佐证了 Nur77 介导 Csn-B 的功能和调控机制，而且展示了 Csn-B 很好的转化应用前景。

(2) 代表性论著 6 (*Carcinogenesis* 2002) 被引用 119 次，包括 *Endocrine Rev* (Jogie-brahim et al. 2009, IF=18.64) 等综述 16 篇。许多学者认为项目组阐明的 TR3 诱导核浆转运定位线粒体的作用机制对于肿瘤生长抑制是一个重要发现 (Ramirez et al. *Blood* 2011, IF=12.37; Chen et al. *Hepatology* 2009, IF=11.89 等)，并且还把这个发现拓展到癌症以外的其它疾病的研究，如缺血性心脏疾病的心肌细胞凋亡 (Cheng et al. *European Heart J* 2011, IF=20.66)。发表在 *Cell* 的一篇研究论文将项目组的研究结果作为他们进一步开展研究的重要依据 (Lin et al. *Cell* 2004, IF=32.401 【引文 6】)。

(3) 代表性论著 7 (*Cancer Res* 2010) 被选为封面文章，指出该研究提供一个新视角来探讨 TR3 激动剂的临床治疗。他人认为项目组不仅发现更有效的以 Nur77 为靶点的抗肿瘤化合物，也为设计并筛选低毒高效的靶向 Nur77 化合物提

供理论依据,实验设计理念更有益于合成更为复杂的衍生物(*JACS* 2012 IF=13.61【引文 7】)。论文共被引用 86 次。

(4)代表性论著 8(*EMBO J* 2006)发表后申请者受邀撰写评述(*Cell Research* 2007, IF=15.39)。一篇关于 p53 研究综述将项目组这一重要发现作为 p53 通过蛋白间互作而被调控的新例证(*Cell* 2009 IF=33.80【引文 8】)。另一篇关于孤儿核受体在癌症中作用的综述(Kim et al. *Annu Rev Physiol* 2014, IF=17.00)大篇幅引用项目组发表的系列文章,并作为转录活性调节和蛋白稳定性调节的主要方式归纳在模式图中。论文共被引用 55 次。

以上四篇代表作他引 303 次(SCI 他引 230 次), 30 篇综述引用 42 次。除上述提及引文外,还被发表在 *Nature* (IF=44.96)、*Nature Medicine* (IF=32.621) 等研究性文章引用。

代表性论文专著目录:

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	<p>Cytosporone B is an agonist for nuclear orphan receptor Nur77/Nature Chemical Biology/ Yanyan Zhan, Xiping Du, Hangzi Chen, Jingjing Liu, Bixing Zhao, Danhong Huang, Guideng Li, Qingyan Xu, Mingqing Zhang, Bart C Weimer, Dong Chen, Zhe Cheng, Lianru Zhang, Qinxi Li, Shaowei Li, Zhonghui Zheng, Siyang Song, Yaojian Huang, Zhiyun Ye, Wenjin Su, Sheng-Cai Lin, Yuemao Shen & Qiao Wu</p>	2008 4(9) 548-56	2008. 9.1	Sheng Cai Lin, Yuemao Shen & Qiao Wu	Yanyan Zhan, Xiping Du	占艳艳, 杜希萍, 陈航姿, 刘晶晶, 赵必星, 黄丹红, 李贵登, 徐庆研, 张鸣青, 程喆 张连茹, 李勤喜, 李少伟, 郑忠辉, 宋思扬, 黄耀坚, 叶志云, 苏文金, 林圣彩, 沈月毛, 吴乔	149	189	是
2	<p>The orphan nuclear receptor Nur77 regulates LKB1 localization and activates AMPK/ Nature Chemical Biology/ Yan-yan Zhan, Yan Chen, Qian Zhang, Jia-jia Zhuang, Min tian, Hang-zi Chen, Lian-ru Zhang, Hong-kui Zhang, Jian-ping He, Wei-jia Wang, Rong Wu, Yuan Wang, Chunfang shi, Kai Yang, An-zhong Li, Yong-zhen Xin, terytty Yang Li, James Y Yang, Zhong-hui Zheng, Chun-dong Yu, Sheng-Cai Lin,</p>	2012 8(11) 897-904	2012. 11.1	tianwei Lin & Qiao Wu	Yan-yan Zhan, Yan Chen, Qian Zhang	占艳艳, 陈艳, 张倩, 庄佳佳, 田敏, 陈航姿, 张连茹, 张洪奎, 何建平, 王维嘉, 吴蓉, 王渊, 石春芳, 杨凯, 李安忠, 邢永振, 李阳, 杨云青, 郑忠辉, 俞春东, 林圣彩, 黄培强,	55	71	是

	Chawnshang Chang, pei-qiang Huang, Tianwei Lin & Qiao Wu					林天伟, 吴乔			
3	Orphan nuclear receptor TR3 acts in autophagic cell death via mitochondrial signaling pathway/ Nature Chemical Biology/ Wei-jia Wang, Yuan Wang, Hang-zi Chen, Yong-zhen Xing, Feng-wei Li, Qian Zhang, Bo Zhou, Hong-kui Zhang, Jie Zhang, Xue-li Bian, Li Li, Yuan Liu, Bi-xing Zhao, Yan Chen, Rong Wu, An-zhong Li, Lu-ming Yao, Ping Chen, Yi Zhang, Xu-yang Tian, Friedrich Beermann, Mian Wu, Jiahuai Han, Pei-qiang Huang, Tianwei Lin & Qiao Wu	2014, 10 (2) 133-1 40.	2014. 2.1	Tianwei Lin & Qiao Wu	Wei-jia Wang, Yuan Wang, Hang-zi Chen, Yong-zh en Xing, Feng-we i Li	王维嘉, 王渊, 陈航姿, 邢永振, 李峰伟, 张倩, 周波, 张洪奎, 张杰, 边学利, 李莉, 刘元, 赵必星, 陈艳, 吴蓉, 李安忠, 姚路明, 陈平, 张轶, 田旭阳, 吴缅, 韩家淮, 林天伟, 吴乔	48	62	是

4	Impeding the interaction between Nur77 and p38 reduces LPS-induced inflammation/Nature Chemical Biology/ Li Li, Yuan Liu, Hang-zi Chen, Feng-wei Li, Jian-feng Wu, Hong-kui Zhang, Jian-ping He, Yong-zhen Xing, Yan Chen, Wei-jia Wang, Xu-yang tian, An-zhong Li, Qian Zhang, Pei-qiang Huang, Jiahuai Han, Tianwei Lin& Qiao Wu	2015 11(5) 339-346	2015. 5.1	Tianwei Lin& Qiao Wu	Li Li, Yuan Liu, Hang-zi Chen, Feng-wei Li,	李莉, 刘元, 陈航姿, 李峰伟, 吴剑峰, 张洪奎, 何建平, 邢永振, 陈艳, 王维嘉, 田旭阳, 李安忠, 张倩, 黄培强, 韩家淮, 林天伟, 吴乔	39	52	否
5	The orphan receptor TR3 suppresses intestinal tumorigenesis in mice by downregulating Wnt signaling/Gut/ Hang-Zi Chen, Qing-Feng Liu, Li Li, Wei-Jia Wang, Lu-Ming Yao, Meng Yang, Bo Liu, Wei Chen, Yan-Yan Zhan, Ming-Qing Zhang, Jian-Chun Cai, Zhong-hui Zheng, Sheng-Cai Lin, Bo-An Li, Qiao Wu	2012 61 (5) 714-724	2012. 5.1	Bo-An Li, Qiao Wu	Hang-Zi Chen, Qing-Feng Liu, Li Li	陈航姿, 刘庆峰, 李莉, 王维嘉, 姚路明, 杨梦, 刘波, 陈伟, 占艳艳, 张鸣青, 蔡建春, 郑忠辉, 林圣彩, 李博安, 吴乔	31	43	否

6	Dual roles of Nur77 in selective regulation of apoptosis and cell cycle by TPA and ATRA in gastric cancer cells/Carcinogenesis / Qiao Wu, Su Liu, Xiao-feng Ye, Zhi-wei Huang and Wen-jin Su	2002 23 (10) 1583- 1592	2002. 10.1	Qiao Wu	Qiao Wu	吴乔, 刘苏, 叶晓峰, 黄志伟, 苏文金	91	119	否
7	A unique pharmacophore for activation of the nuclear orphan receptor Nur77 in vivo and in vitro/ Cancer Research/ Jing-jing Liu, Hui-ni Zeng, Lian-ru Zhang, Yan-yan Zhan, Yan Chen, Yuan Wang, Juan Wang, Shao-hua Xiang, Wen-jun Liu, Wei-jia Wang, Hang-zi Chen, Yue-mao Shen, Wen-jin Su, Pei-qiang Huang, Hong-kui Zhang, and Qiao Wu	2010, 70(9) 3628- 3637	2010. 5.1	Hong-kui Zhang, and Qiao Wu	Jing-jing Liu, Hui-ni Zeng, Lian-ru Zhang	刘晶晶, 曾惠妮, 张连茹, 占艳艳, 陈艳, 王渊, 王娟, 向少华, 刘文君, 王维嘉, 陈航姿, 沈月毛, 苏文金, 黄培强, 张洪奎, 吴乔	65	86	否
8	p53 mediates the negative regulation of MDM2 by orphan receptor TR3/EMBO Journal/ Bi-xing Zhao, Hang-zi Chen, Na-zi Lei, Gui-deng Li, Wen-xiu Zhao, Yan-yan Zhan, Bo Liu, Sheng-cai Lin and Qiao Wu	2006, 25 (24) 5703- 5715	2006. 12.13	Qiao Wu	Bi-xing Zhao	赵必星, 陈航姿, 雷娜姿, 李贵登, 赵文秀, 占艳艳, 刘波, 林圣彩, 吴乔	43	55	否
合 计							521	677	

主要完成人情况：

姓名	排名	行政职务	技术职称	工作单位	完成单位	对本项目贡献
吴乔	1	无	教授	厦门大学	厦门大学	<p>(1) 作为该项目负责人，把握课题的研究方向，负责整个项目的研究进展，论文实验设计、撰写和修改发表，专利申请等，为 8 篇代表性论著的通讯作者（排名最后一位），为该项目完成做出重要贡献。</p> <p>(2) 在发表的相关 24 篇论文中，23 篇为通讯作者（排名最后一位），1 篇为共同作者（排名第五）。</p> <p>(3) 为 3 项国家专利的申请者（已授权，排名第一）。</p>
陈航姿	2	无	教授	厦门大学	厦门大学	<p>(1) 作为（共同）第一作者在代表性论著 <i>Nature Chemical Biology</i>（2 篇，排名均为第三）和 <i>Gut</i>（排名第一）发表论文 3 篇（代表作：3, 4, 5）。</p> <p>(2) 作为共同作者在代表性论著发表论文 4 篇（代表作：1, 2, 7, 8, 排名分别为第三、六、十一、二）。</p> <p>(3) 为 3 项国家发明专利的申请者（已授权，排名分别为第八，三，六）。</p> <p>(4) 参与已发表的 24 篇相关论文中 21 篇的研究工作，其中一篇为通讯作者，为该项目的完成做出重要贡献。</p>
王维嘉	3	无	副教授	厦门大学	厦门大学	<p>(1) 作为（共同）第一作者在代表性论著 <i>Nature Chemical Biology</i> 发表论文 1 篇（代表作：3, 排名第一）；</p> <p>(2) 作为共同作者在代表性论著发表 4 篇论文（代表作：2, 4, 5, 7, 排名分别为第十，十，四，十）；</p> <p>(3) 为 1 项国家发明专利的申请者（已授权，排名第五）；</p> <p>(4) 参与已发表的 24 篇相关论文中 11 篇的研究工作，为该项目的完成做出重要贡献。</p> <p>说明：王维嘉博士和硕士阶段参与该项目研究工作，2015 年底博士毕业后前往耶鲁做博后，2018 年 11 月份已经被厦门大学作为优秀人才引进，将于 2019 年初回国。</p>
林	4	无	教	厦	厦	<p>(1) 作为共同通讯作者（倒数第二排列）在</p>

天伟			授	门大学	门大学	Nature Chemical Biology 发表论文 3 篇(代表作 2, 3, 4), 主要负责结构生物学研究, 为解释化合物与核受体 Nur77 的共晶结构做出重要贡献, 为药物研发提供重要的结构基础和研究平台。设计相关的结构实验, 指导学生开展结构研究, 参与这 3 篇论文的撰写与修改。
沈月毛	5	无	教授	山东大学	厦门大学	<p>(1) 作为共同通讯作者(倒数第二)在 Nature Chemical Biology 发表论文 1 篇(代表作 1), 主要负责提供微生物天然产物库用于筛选; 参与论文撰写。提供的 Csn-B 化合物为后续化合物库的构建和其他调控功能的先导化合物的发现奠定重要的研究基础。</p> <p>(2) 作为共同作者发表论文 1 篇(代表作 7), 主要参与讨论不同衍生物的设计, 并对论文的撰写和修改提出重要的意见。</p> <p>(3) 为 1 项专利的申请者(排名第九)。</p> <p>说明: 沈月毛在厦门大学生科院工作期间(2004 年 2 月-2010 年 6 月)参与该项目的部分研究工作。2010 年 7 月他离开厦门大学入职山东大学。</p>

完成人合作关系说明:

本项目第一完成人与第二、三完成人为同一课题组。第一完成人与第四完成人合作共同完成代表作 2, 3, 4, 其中第一完成人负责实验设计、论文撰写及专利申请等, 第四完成人负责结构生物学实验, 解释化合物与核受体 Nur77 的共晶结构, 参与论文的撰写与修改。第一完成人与第五完成人合作共同完成代表作 1, 其中第一完成人负责实验设计, 论文撰写及专利申请等, 第五完成人负责提供微生物天然产物库用于筛选, 参与论文的撰写与修改。