

项目名称:

揭示胚胎干细胞自我更新调控机制和应用基础

提名者及提名意见:

提名者: 中国科学院

提名意见:

胚胎干细胞 (Embryonic Stem Cells, ESC) 可为细胞治疗提供数量充足种类丰富的细胞来源,但其应用依赖于对其自我更新和定向分化调控机制的认识及应用策略的研究。该项目系统地研究 ESC 命运决定中信号通路和核心转录因子的作用机制及干细胞移植策略,取得了具有国际领先水平的原创性成果。

该项目系统研究了启动 ESC 分化的关键信号通路,发现 Calcineurin-NFAT 信号通路通过调控非受体酪氨酸激酶 Src 和上皮-间充质转化而启动 ESC 分化和早期胚胎谱系形成,以及其抑制剂对完善 ESC 体外培养体系的重要应用价值。目前,Src 抑制剂已被用于建立人原始态 ESC 和小鼠扩展潜能干细胞系。该项目还以视网膜变性为模型和切入点研究 ESC 来源的视网膜祖细胞移植的成瘤、控制及神经再生修复机制,创新性研发出安全有效的干细胞治疗新方案。此外,该项目系统研究了核心转录因子 Oct4 发挥功能的机制,揭示其通过抑制诱导分化的信号以维持 ESC 自我更新的机制,提出泛素化和 SUMO 化修饰共同精确调节 Oct4 蛋白质水平的假说。

发表相关 SCI 论文 30 篇 (第一完成人通讯作者论文),8 篇代表性论文总影响因子 85.601,篇均影响因子 10.7;被他引 286 次,其中 SCI 他引 272 次;获发明专利授权 3 项。该项目成果丰富了 ESC 调控理论,推动了该领域的发展,取得了重要的国际学术地位。

提名该项目为国家自然科学奖二等奖。

项目简介

该项目属于生物学的干细胞生物学。ESC 具有在体外无限增殖和分化为所有种类细胞的潜能,可为再生医学和细胞治疗提供充足的细胞来源。但是,ESC 自我更新和定向分化调控机制及应用策略有待深入研究。该项目在信号通路和核心转录因子作用机制及干细胞移植策略等方面取得了既有重要理论意义又促进了转化应用的系统性原创成果,主要如下:

1) 对启动 ESC 分化的关键信号通路做出了开拓性研究,发现了全新的 ESC 自我更新维持与分化之间动态平衡的机制。ESC 如何从未分化状态进入分化状态是长期倍受关注的重要科学问题。该项目组发现 Calcineurin-NFAT 信号通路在启动 ESC 分化和早期胚胎谱系形成中的必要和充分作用,在国际上首先确定了非受体酪氨酸激酶 Src 和上皮-间充质转化作为该信号通路的直接下游在 ESC 分化中的启动作用,以及该信号通路抑制剂对优化 ESC 体外培养的重要应用价值。另

一方面, Foxd3 通过阻断 Calcineurin-NFAT 通路, 维持 ESC 自我更新与分化之间的动态平衡。该成果丰富了 ESC 调控理论, 推动了该领域研究的发展。

2) 创新性研发安全有效的干细胞治疗新方案。为提高 ESC 来源供体细胞移植治疗的有效性和安全性, 该项目组建立了高效的 ESC 定向神经分化的研究体系, 并以视网膜变性为模型和切入点研究 ESC 来源的视网膜祖细胞 (ESC-RPC) 移植的成瘤机制、控制及神经再生修复。发现 ESC-RPC 中经典 Wnt 通路及其下游因子的异常激活是决定肿瘤形成的关键因素。移植前用 Wnt 抑制剂处理 ESC-RPC, 可极大地降低移植细胞的成瘤率, 显著改善模型动物的视功能, 对临床上用 ESC 来源的供体细胞治疗神经退行性疾病具有重要指导意义。

3) 阐明 ESC 核心转录因子 Oct4 功能和蛋白质水平精准调控的新机制。Oct4 是建立并维持 ESC 和胚胎早期多能细胞特性所必需的核心转录因子。该项目发现蛋白激酶 Stk40 受到 Oct4 的负向调控, 解析了 Stk40 激活 Erk1/2 通路和诱导 ESC 分化的作用机制。该研究建立了 ESC 核心转录因子与诱导 ESC 分化的关键信号通路之间的功能联系, 完善了 ESC 自我更新的调控机制。此外, Oct4 表达水平与多能干细胞的命运关系密切。该项目组系统地研究了 Oct4 蛋白质的翻译后修饰, 在国际上首先报道 Oct4 的蛋白质水平受泛素化修饰的调控, 并发现修饰 Oct4 蛋白的泛素连接酶。此外, 该项目组还发现 Oct4 蛋白质水平和转录活性也受 SUMO-1 翻译后修饰调控, 并提出泛素化和 SUMO 化修饰共同调控 Oct4 蛋白质稳定性的假说, 使我国在 Oct4 蛋白水平调控研究方面步入国际领先地位。

该项目的长期系统性研究取得了具有重要科学价值和创新性的成果。8 篇代表性论文总影响因子 85.601, 平均每篇论文影响因子 10.7。被他引 286 次, 其中 SCI 他引 272 次, 被 *Cell* 和 *Nature* 等国际顶级杂志广泛引用和评价。其中, 3 篇分别发表在 *Cell Res*, *J Clin Invest* 和 *PNAS* 的论文都有专题正面评论文章(其他附件 1~3); 1 篇文章被 Faculty 1000 推荐(其他附件 4); 获得 3 项专利授权(其他附件 5~7)。该项目成果丰富了 ESC 调控理论, 推动了该领域研究的发展, 取得了重要的国际学术地位。

客观评价

该项目组经过长期和系统性研究工作, 在多能干细胞自我更新和分化的信号调控、核心转录因子与信号通路相互作用及高效定向诱导分化、安全有效细胞移植等方面取得了一系列有突破性的原创成果。8 篇代表性论文有 4 篇研究发表于顶级杂志 *Cell Stem Cell* (IF=23.394), *Cell Res*(IF=15.606), *J Clin Invest* (IF=12.784), *PNAS* (IF=9.661)。其他论文发表在国际核心杂志 *EMBO Rep* (IF=8.568), *J Biol Chem* (IF=4.125), *FASEB J* (IF=5.498), *Cell Death Dis* (IF=5.965)。8 篇代表性论文总影响因子 85.601, 平均单篇影响因子 10.7, 共他引 286 次, 其中 SCI 他引 272 次。被顶级杂志 *Cell* (IF=30.41), *Nature* (IF=40.137), *Nat Med*(IF=29.886), *Nat Rev Mol Cell Biol* (IF=46.602), *Cell Stem Cell* (IF=23.394), *Mol Cell*(IF=14.714) 等多次广泛正面引用和强

调（代表引文-1~-8），被“Faculty of 1000 Biology”推荐（其他附件4）。其中，3篇分别发表在 *Cell Res*, *J Clin Invest* 和 *PNAS* 的论文都有专题正面评论文章。同时，该项目研究获得3项专利授权。8篇代表论文中部分论文（代表论文-1, -5, -6, -7, -8）分别获得教育部自然科学二等奖（2012, 胚胎干细胞及早期胚胎发育的分子调控机制研究）（其他附件10）和上海市自然科学二等奖（2014, 以多能干细胞为模型对细胞命运决定分子机制的研究）（其他附件11）。

主要引用与评价简介如下：

1) 该项目关于Calcineurin-NFAT信号通路对启动ESC分化及胚胎发育早期谱系形成中的功能及作用机制的论文(代表论文-1)于2011年1月发表在*Cell Stem Cell* 至今被*Cell Stem Cell*, *Nature*和*Nat Rev Mol Cell Biol*等杂志的论文他人引用46次, SCI他引44次。2016年*Nat Rev Mol Cell Biol*杂志在对多能性状态动态调控的综述文章中特别强调和列举了对本领域发展具有重要作用和意义的研究时,指出该项目组的这一研究在国际上首次证明抑制Src能促进小鼠ESC原始态的建立(The first study to show that Src inhibition promotes murine naïve pluripotency)(Weinberger et al., *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016; 代表引文-1)。抑制Src对原始态多能性建立的作用被另一个研究验证,白头研究所的国际著名干细胞研究专家Rudolf Jaenisch实验室在建立人原始态ESC的体系中应用了Src抑制剂(Theunissen, T. W. et al., *Cell Stem Cell*, 2014; 其他附件8)。最近,英国Sanger研究所刘鹏涛研究员在建立具有扩展潜能的干细胞(expanded potential stem cells, EPCs)时也应用了Src抑制剂(Yang J. et al., *Nature*, 2017; 其他附件9)。这些研究进一步肯定了Src对多能性状态的调控作用及其特异性抑制剂的应用价值。

2) 该项目关于Wnt信号通路在ESC来源的视网膜祖细胞移植后的视力保护和成瘤性中的作用的研究(代表论文-4)于2013年4月发表在*J Clin Invest*杂志至今被*Nat Med*和*Cell Stem Cell*等杂志的文章他引28次, SCI他引25次。同期*J Clin Invest*以“WNT signaling in stem cell differentiation and tumor formation”为题发表社论,介绍该研究及重要性(Ouyang et al., *J Clin Invest*, 2013; 其他附件2)。

3) 该项目关于microRNA-195诱导人ESC来源的神经祖细胞凋亡研究(代表论文-3)于2013年6月发表在*Cell Death Dis*至今已经被*J Cell Biol*, *Genome Med*等杂志的文章他引15次, SCI他引15次。2013年7月该论文被Faculty 1000推荐(其他附件4)。

4) 该项目关于Stk40连接多能性因子Oct4与Erk/MAPK信号通路及胚外内胚层分化的研究(代表论文-5)于2010年1月在*PNAS*杂志发表至今被*Cell*, *PNAS*和*PLoS Genet*等杂志他引29次, SCI他引27次。2010年5月A-IMBN

Research 以 “Pinpointing a missing link” 为题做了正面专评, 强调该研究发现调控 ESC 命运关键蛋白 Stk40 的重要意义 “The discovery of the protein Stk40 will help facilitate full use of embryonic stem cells in regenerative medicine” (其他附件 3)。

5) 该项目关于 Oct4 翻译后泛素化修饰的研究 (代表论文—6) 于 2004 年在 *J Biol Chem* 发表至今被 *Nat Cell Biol* 等杂志的文章他引 74 次, SCI 他引 71 次。 *Cell Res* 杂志的特邀国际干细胞研究专家 Wagner 和 Cooney 发表专评, 肯定了该项目组在探索人 ESC 中 OCT4 蛋白水平调控研究层面上的国际引领作用 (Wanger and Cooney, *Cell Res*, 2009; 其他附件 1)。

代表性论文专著目录:

1) Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1):46-58.

2) Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. *EMBO Rep* 2014; 15(12):1286-1296.

3) Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *Cell Death Dis* 2013; 4:e695-706.

4) Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. *J Clin Invest* 2013; 123(4):1647-1661.

5) Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. *PNAS* 2010; 107(4):1402-1407.

6) Xu H, Liao B, Zhang Q, Wang B, Li H, Zhong X, Sheng H, Zhao Y, Zhao Y, Jin Y*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. *J Biol Chem* 2004; 279:23495-23503.

7) Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*. WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. *Cell Res* 2009; 19(5):561-573.

8) Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*. Post-translation Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. *FASEB J* 2007; 21(12):3042-3051.

主要完成人情况：

1) 姓名：金颖

排名：第一完成人

行政职务：无

技术职称：研究员

工作单位：上海交通大学

完成单位：中国科学院上海生命科学研究院

对本项目主要学术贡献：作为该项目的负责人，对所有 3 方面的创新成果都具有关键贡献。为代表论文 1-8 的通讯作者（代表论文-4 两位共同通讯作者中的最后通讯作者）。带领团队选择研究方向、制定研究方案、指导实验，分析数据和撰写发表所有论文，组织申请专利，对项目的完成起主导作用。

2) 姓名：徐国彤

排名：第二完成人

行政职务：无

技术职称：教授

工作单位：同济大学

完成单位：同济大学

对本项目主要学术贡献：作为该项目的主要完成人，对发现点 2 具有关键贡献。为代表论文-4 的共同通讯作者。2003-2008 年在中国科学院上海生命科学研究院工作，2009 年调动到同济大学，与金颖共同指导博士研究生崔璐和管圆完成代表论文-4 的全部工作，带领团队选择研究方向、制定研究方案、指导实验，分析数据和撰写发表论文-4，组织申请专利，对代表论文-4 的完成起关键作用。

3) 姓名：廖兵

排名：第三完成人

行政职务：无

技术职称：副研究员

工作单位：上海交通大学

完成单位：上海交通大学

对本项目主要学术贡献：作为该项目的主要完成人，对发现点 3 有重要贡献，也参与发现点 2 的研究。他是代表论文-6 的共同第一作者，代表论文-8 的第二作者，代表论文-4 的第五作者。证明 Wwp2 催化 Oct4 泛素化修饰促进胚胎干细胞的分化，并且抑制诱导性体细胞重编程。在发现 Oct4 与 Wwp2 直接的相互作用、Oct4 蛋白质翻译后修饰和蛋白质稳定性调控机制以及如何影响胚胎干细胞命运的研究中发挥关键作用。

4) 姓名：徐辉明

排名：第四完成人

行政职务：无

技术职称：副研究员

工作单位：上海交通大学医学院附属仁济医院

完成单位：上海交通大学

对本项目主要学术贡献：作为该项目的主要完成人，对发现点 3 有重要贡献。

她是代表论文-6 的共同第一作者，代表论文-7 的第一作者。在小鼠和人胚胎干细胞中，分别证明 Wwp2 催化 Oct4 泛素化修饰促进胚胎干细胞的分化。在发现 Oct4 与 Wwp2 直接的相互作用、Oct4 蛋白质翻译后修饰和蛋白质稳定性调控机制中扮演重要角色。

5) 姓名：朱莉莉

排名：第五完成人

行政职务：无

技术职称：无

工作单位：Gladstone Institutes

完成单位：中国科学院上海生命科学研究院

对本项目主要学术贡献：作为该项目的主要完成人，对发现点 1 有突出贡献。她是代表论文-1 和代表论文-2 的共同第一作者。证明 Calcineurin-NFAT 信号通路及 Src 在体内胚胎发育早期和体外 ESC 分化调控中的关键作用，并揭示在 ESC 中自我更新相关的转录因子 Foxd3 如何抑制 Calcineurin-NFAT 信号通路诱导的 ESC 分化。在发现启动 ESC 分化和胚胎早期发育事件的重要信号通路，揭示维持 ESC 自我更新和分化之间动态平衡的新机制中做出了重要贡献。

完成人合作关系说明：

1) 该项目第二完成人徐国彤教授和第一完成人金颖研究员是代表论文-4 的共同第一作者崔璐和管圆的共同博士生导师，在 2006 年 3 月-2013 年 3 月间共同指导他们完成博士论文和代表论文-4。徐国彤教授 2003-2008 年在中国科学院上海生命科学研究院工作，2009 年调动到同济大学，与金颖共同指导博士研究生崔璐和管圆完成代表论文-4 的全部工作。作为代表论文-4 的共同通讯作者，徐国彤教授对发现点 2 有重要贡献，参与实验的整体设计、数据分析、论文撰写和发表，并协助申请专利。

2) 该项目第三完成人廖兵副研究员在 2002 年 4 月-2014 年 11 月间参与该项目。对发现点 3 有重要贡献，也参与发现点 2 的研究。在发现 Oct4 与 Wwp2 直接的相互作用及 Oct4 蛋白质翻译后修饰和蛋白质稳定性调控的研究中发挥关键作用。他是代表论文-6 的共同第一作者，代表论文-8 的第二作者，代表论文-4 的第五作者。

3) 该项目第四完成人徐辉明副研究员在 2002 年 4 月-2010 年 12 月间参与该项目，对发现点 3 有重要贡献。在发现 Oct4 与 Wwp2 直接的相互作用，尤其是人 ESC 中 Oct4 蛋白质泛素化修饰和蛋白质稳定性调控的研究中发挥关键作用。她是代表论文-6 的共同第一作者和代表论文-7 的第一作者。

4) 该项目第五完成人朱莉莉博士在 2006 年 9 月-2012 年 8 月参与该项目，对发现点 1 有关键作用。在揭示 Calcineurin-NFAT 和 Src 对 ESC 命运决定中的作用，尤其是发现 Foxd3 拮抗 NFAT 的研究中作出重要贡献，并协助申请专利。是代表论文-1 和代表论文-2 的共同第一作者。

知情同意证明

提名奖种： 2018年国家自然科学奖

主要完成人： 金颖、徐国彤、廖兵、徐辉明、朱莉莉

代表性论文：

1. Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1):46-58. (第一作者：李翔、朱莉莉)
2. Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. *EMBO Rep* 2014; 15(12):1286-1296. (第一作者：朱莉莉、张史钺)
3. Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *Cell Death Dis* 2013; 4:e695-706. (第一作者：周阳)
4. Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. *J Clin Invest* 2013; 123(4):1647-1661. (第一作者：崔璐、管圆)
5. Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. *PNAS* 2010; 107(4):1402-1407. (第一作者：李令杰、孙磊)
6. Xu H, Liao B, Zhang Q, Wang B, Li H, Zhong X, Sheng H, Zhao Y, Zhao Y, Jin Y*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. *J Biol Chem* 2004; 279:23495-23503. (第一作者：徐辉明、廖兵)
7. Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*. WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. *Cell Res* 2009; 19(5):561-573. (第一作者：徐辉明)
8. Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*. Post-translation Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. *FASEB J* 2007; 21(12):3042-3051. (第一作者：张志宏)

本人为其中 1 篇论文的第一作者，同意金颖等项目完成人使用上述论文专著提名国家自然科学奖，并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于提名国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

签名：李翔

日期：12/23 2017

知情同意证明

提名奖种： 2018年国家自然科学奖

主要完成人： 金颖、徐国彤、廖兵、徐辉明、朱莉莉

代表性论文：

1. Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1):46-58. (第一作者：李翔、朱莉莉)
2. Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. *EMBO Rep* 2014; 15(12):1286-1296. (第一作者：朱莉莉、张史钺)
3. Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *Cell Death Dis* 2013; 4:e695-706. (第一作者：周阳)
4. Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. *J Clin Invest* 2013; 123(4):1647-1661. (第一作者：崔璐、管圆)
5. Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. *PNAS* 2010; 107(4):1402-1407. (第一作者：李令杰、孙磊)
6. Xu H, Liao B, Zhang Q, Wang B, Li H, Zhong X, Sheng H, Zhao Y, Zhao Y, Jin Y*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. *J Biol Chem* 2004; 279:23495-23503. (第一作者：徐辉明、廖兵)
7. Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*. WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. *Cell Res* 2009; 19(5):561-573. (第一作者：徐辉明)
8. Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*. Post-translation Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. *FASEB J* 2007; 21(12):3042-3051. (第一作者：张志宏)

本人为其中 1 篇论文的第一作者，同意金颖等项目完成人使用上述论文专著提名国家自然科学奖，并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于提名国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

签名：张史钺

日期：2017-12-26

知情同意证明


提名奖种： 2018年国家自然科学奖

主要完成人： 金颖、徐国彤、廖兵、徐辉明、朱莉莉

代表性论文：

1. Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. **Cell Stem Cell** 2011; 8(1):46-58. (第一作者：李翔、朱莉莉)
2. Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. **EMBO Rep** 2014; 15(12):1286-1296. (第一作者：朱莉莉、张史钺)
3. Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. **Cell Death Dis** 2013; 4:e695-706. (第一作者：周阳)
4. Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. **J Clin Invest** 2013; 123(4):1647-1661. (第一作者：崔璐、管圆)
5. Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. **PNAS** 2010; 107(4):1402-1407. (第一作者：李令杰、孙磊)
6. XuH, LiaoB, ZhangQ, Wang B, Li H, Zhong X, ShengH, Zhao Y, Zhao Y, JinY*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. **J BiolChem** 2004; 279:23495-23503. (第一作者：徐辉明、廖兵)
7. Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*. WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. **Cell Res** 2009; 19(5):561-573. (第一作者：徐辉明)
8. Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*. Post-translation Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. **FASEB J** 2007; 21(12):3042-3051. (第一作者：张志宏)

本人为其中 1 篇论文的第一作者，同意金颖等项目完成人使用上述论文专著提名国家自然科学奖，并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于提名国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

签名： 

日期：12/22/2017

知情同意证明

提名奖种： 2018年国家自然科学奖

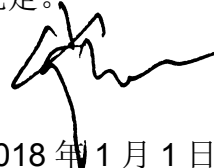
主要完成人： 金颖、徐国彤、廖兵、徐辉明、朱莉莉

代表性论文：

1. Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1):46-58. (第一作者：李翔、朱莉莉)
2. Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. *EMBO Rep* 2014; 15(12):1286-1296. (第一作者：朱莉莉、张史钺)
3. Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *Cell Death Dis* 2013; 4:e695-706. (第一作者：周阳)
4. Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. *J Clin Invest* 2013; 123(4):1647-1661. (第一作者：崔璐、管圆)
5. Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. *PNAS* 2010; 107(4):1402-1407. (第一作者：李令杰、孙磊)
6. XuH, LiaoB, ZhangQ, Wang B, Li H, Zhong X, ShengH, Zhao Y, Zhao Y, JinY*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. *J BiolChem* 2004; 279:23495-23503. (第一作者：徐辉明、廖兵)
7. Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*. WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. *Cell Res* 2009; 19(5):561-573. (第一作者：徐辉明)
8. Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*. Post-translation Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. *FASEB J* 2007; 21(12):3042-3051. (第一作者：张志宏)

本人为其中 1 篇论文的第一作者，同意金颖等项目完成人使用上述论文专著提名国家自然科学奖，并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于提名国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

签名：



日期： 2018 年 1 月 1 日

知情同意证明

提名奖种： 2018年国家自然科学奖

主要完成人： 金颖、徐国彤、廖兵、徐辉明、朱莉莉

代表性论文：

1. Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. **Cell Stem Cell** 2011; 8(1):46-58. (第一作者：李翔、朱莉莉)
2. Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. **EMBO Rep** 2014; 15(12):1286-1296. (第一作者：朱莉莉、张史钺)
3. Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. **Cell Death Dis** 2013; 4:e695-706. (第一作者：周阳)
4. Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. **J Clin Invest** 2013; 123(4):1647-1661. (第一作者：崔璐、管圆)
5. Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. **PNAS** 2010; 107(4):1402-1407. (第一作者：李令杰、孙磊)
6. XuH, LiaoB, ZhangQ, Wang B, Li H, Zhong X, ShengH, Zhao Y, Zhao Y, JinY*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. **J BiolChem** 2004; 279:23495-23503. (第一作者：徐辉明、廖兵)
7. Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*.WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. **Cell Res** 2009; 19(5):561-573. (第一作者：徐辉明)
8. Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*.Post-translation Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. **FASEB J** 2007; 21(12):3042-3051. (第一作者：张志宏)

本人为其中 1 篇论文的第一作者，同意金颖等项目完成人使用上述论文专著提名国家自然科学奖，并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于提名国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

签名：



日期： 2018 年 1 月 1 日

知情同意证明

提名奖种： 2018年国家自然科学奖

主要完成人： 金颖、徐国彤、廖兵、徐辉明、朱莉莉

代表性论文：

1. Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1):46-58. (第一作者：李翔、朱莉莉)
2. Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. *EMBO Rep* 2014; 15(12):1286-1296. (第一作者：朱莉莉、张史钺)
3. Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *Cell Death Dis* 2013; 4:e695-706. (第一作者：周阳)
4. Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. *J Clin Invest* 2013; 123(4):1647-1661. (第一作者：崔璐、管圆)
5. Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. *PNAS* 2010; 107(4):1402-1407. (第一作者：李令杰、孙磊)
6. Xu H, Liao B, Zhang Q, Wang B, Li H, Zhong X, Sheng H, Zhao Y, Zhao Y, Jin Y*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. *J Biol Chem* 2004; 279:23495-23503. (第一作者：徐辉明、廖兵)
7. Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*. WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. *Cell Res* 2009; 19(5):561-573. (第一作者：徐辉明)
8. Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*. Post-translation Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. *FASEB J* 2007; 21(12):3042-3051. (第一作者：张志宏)

本人为其中 1 篇论文的第一作者，同意金颖等项目完成人使用上述论文专著提名国家自然科学奖，并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于提名国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

签名：李令杰

日期：12-22-2017

知情同意证明

提名奖种： 2018年国家自然科学奖
主要完成人： 金颖、徐国彤、廖兵、徐辉明、朱莉莉
代表性论文：

1. Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1):46-58. (第一作者：李翔、朱莉莉)
2. Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. *EMBO Rep* 2014; 15(12):1286-1296. (第一作者：朱莉莉、张史钺)
3. Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *Cell Death Dis* 2013; 4:e695-706. (第一作者：周阳)
4. Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. *J Clin Invest* 2013; 123(4):1647-1661. (第一作者：崔璐、管圆)
5. Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. *PNAS* 2010; 107(4):1402-1407. (第一作者：李令杰、孙磊)
6. Xu H, Liao B, Zhang Q, Wang B, Li H, Zhong X, Sheng H, Zhao Y, Zhao Y, Jin Y*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. *J Biol Chem* 2004; 279:23495-23503. (第一作者：徐辉明、廖兵)
7. Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*. WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. *Cell Res* 2009; 19(5):561-573. (第一作者：徐辉明)
8. Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*. Post-translational Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. *FASEB J* 2007; 21(12):3042-3051. (第一作者：张志宏)

本人为其中 1 篇论文的第一作者，同意金颖等项目完成人使用上述论文专著提名国家自然科学奖，并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于提名国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

签名：

日期：2018年1月2日

知情同意证明

提名奖种： 2018年国家自然科学奖

主要完成人： 金颖、徐国彤、廖兵、徐辉明、朱莉莉

代表性论文：

1. Li X, Zhu L, Yang A, Lin J, Tang F, Jin S, Wei Z, Li J and Jin Y*. Calcineurin-NFAT signaling critically regulates early lineage specification in mouse embryonic stem cells and embryos. *Cell Stem Cell* 2011; 8(1):46-58. (第一作者：李翔、朱莉莉)
2. Zhu L, Zhang S and Jin Y*. Foxd3 suppresses NFAT-mediated differentiation to maintain self-renewal of embryonic stem cells. *EMBO Rep* 2014; 15(12):1286-1296. (第一作者：朱莉莉、张史钺)
3. Zhou Y, Jiang H, Gu J, Tang Y, Shen N and Jin Y*. MicroRNA-195 targets ADP-ribosylation factor like protein 2 inducing apoptosis in human embryonic stem cell-derived neural progenitor cells. *Cell Death Dis* 2013; 4:e695-706. (第一作者：周阳)
4. Cui L, Guan Y, Qu Z, Zhang J, Liao B, Ma B, Qian J, Li D, Li W, Xu G* and Jin Y*. Wnt signaling determines tumorigenicity and function of ESC-derived retinal progenitors. *J Clin Invest* 2013; 123(4):1647-1661. (第一作者：崔璐、管圆)
5. Li L, Sun L, Gao F, Jiang J, Yang Y, Li C, Gu J, Wei Z, Yang A, Lu R, Ma Y, Tang F, Kwon S, Zhao Y, Li J, Jin Y*. Stk40 links the pluripotency factor Oct4 to the Erk/MAPK pathway and controls extraembryonic endoderm differentiation. *PNAS* 2010; 107(4):1402-1407. (第一作者：李令杰、孙磊)
6. Xu H, Liao B, Zhang Q, Wang B, Li H, Zhong X, Sheng H, Zhao Y, Zhao Y, Jin Y*. Wwp2, an E3 ubiquitin ligase that targets transcription factor Oct4 for ubiquitination. *J Biol Chem* 2004; 279:23495-23503. (第一作者：徐辉明、廖兵)
7. Xu H, Wang W, Li C, Yu H, Yang A, Wang B, Jin Y*. WWP2 promotes degradation of transcription factor OCT4 in human embryonic stem cells. *Cell Res* 2009; 19(5):561-573. (第一作者：徐辉明)
8. Zhang Z, Liao B, Xu M, Jin Y*. Post-translational Modification of POU domain transcription factor Oct-4 by SUMO-1. *FASEB J* 2007; 21(12):3042-3051. (第一作者：张志宏)

本人为其中 1 篇论文的第一作者，同意金颖等项目完成人使用上述论文专著提名国家自然科学奖，并已知晓“获奖项目所用论文专著不得再次用于提名国家科技奖、未获奖项目所用论文专著不得连续两年使用”等有关规定。

签名： 张志宏

日期： 12-23-2017