

## 全国创新争先奖候选人材料公示

我单位对张宏研究员申请全国创新争先奖《推荐书》进行公示。公示期：2020年4月20日至2020年4月24日，公示期内如对公示内容有异议，请您向科技处反映。

联系人及联系电话：谭月 64889881

附件：全国创新争先奖候选人《推荐书》

公示单位（盖章）：中国科学院生物物理研究所



附件1

# 全国创新争先奖推荐书

(推荐科技工作者个人用)

候选人：张宏

所在单位：中国科学院生物物理研究所

推荐渠道：中国细胞生物学学会

推荐领域：疫情防控  
脱贫攻坚  
基础研究和前沿探索  
重大装备和工程攻关  
成果转化和创新创业  
社会服务

填报日期：2020 年 4 月 15 日

人力资源社会保障部  
中国科协  
科技部  
国务院国资委  
制

## 填表说明

1. 候选人：填写候选人姓名。
2. 所在单位：填写候选人所在单位，应为法人单位。
3. 电子照片：候选人近期正面免冠彩色照片，头部占照片比例不少于 2/3；背景为单一白色或接近白色，无边框；照片尺寸为标准 2 寸（35 毫米 x48 毫米）；照片文件大小建议在 80K-240K，分辨率不低于 300dpi，建议格式为 JPG、PNG 或 BMP。
4. 推荐渠道：填写推荐渠道全称或规范化简称。
5. 推荐领域：只能选择一项。
6. 工作单位及职务：属于内设机构职务的应填写具体部门，如“XX 大学 XX 学院院长”。
7. 专业技术职务：应填写具体的职务，如“研究员”、“研究员级高级工程师”等，请勿填写“正高”、“副高”等。
8. 工作单位行政区划：填写到省、自治区、直辖市。
9. 重要成果列表：“基本信息”栏填写要求：科技奖励，按顺序填写成果（项目）名称，类别（国家、省、部）名称，获奖等级，排名，获奖年份，证书号码，主要合作者等，同一成果相关科技奖励只填一项最高奖项；专利信息，按顺序填写实施的发明专利名称，批准年份，专利号，发明（设计）人，排名，主要合作者等；代表性论文和著作，按顺序填写论文、著作名称，年份，排名，主要合作者，发表刊物或出版社名称；其他成果参照填写。
10. 代表性论文成果：推荐书中所列出的代表性论文成果需在附件支撑材料中提交论文全文。
11. 所在单位意见：由候选人所在单位填写，须由单位负责人签字并加盖单位公章。意见中应明确写出是否同意推荐。  
候选人所在单位与实际就职单位不一致的，实际就职单位应同时签署意见并签字、盖章。
12. 推荐渠道意见：须由负责人签字并加盖单位公章，意见中应明确写出是否同意推荐。中央和国家机关推荐的，由相关司局负责人签字并加盖相关司局公章；地方推荐的，由省级科协负责人签字，加盖省级科协公章；学术团体推荐的，由理事长（会长）签字，或理事长（会长）授权的副理事长（副会长）签字，并加盖相应学术团体公章。

## 一、基本信息

推荐人 选	姓名	张宏	性别	男		
	民族	汉	出生年月	1969年11月		
	国籍	中国	政治面貌	群众		
	最高学历	博士	最高学位	博士		
	行政级别	生物大分子国家重点实验室 副主任	专业技术 职务	研究员		
	工作单位 及职务	中国科学院生物物理研究所 研究员				
	学科领域	细胞生物物理		专业专长	细胞自噬	
	证件类型	身份证	证件号码	110108196911139759		
	工作单位 性质	科研机构		工作单位 行政区划	中央	
	办公电话	010-648482 38	手机	132695094 88	电子邮箱	hongzhang @ibp.ac.cn
通讯地址	北京朝阳大屯路15号			邮编	100101	
联系 人	办公电话	010-648482 38	手机	132695094 88	电子邮箱	hongzhang @ibp.ac.cn
	通讯地址	北京朝阳大屯路15号			邮编	100101
推荐 领域	疫情防控	<input type="checkbox"/> 疫情防控				
	脱贫攻坚	<input type="checkbox"/> 脱贫攻坚				
	基础研究和前沿探索	<input checked="" type="checkbox"/> 理科 <input type="checkbox"/> 工科 <input type="checkbox"/> 农科 <input type="checkbox"/> 医科				
	重大装备和工程攻关	<input type="checkbox"/> 重大工程与装备 <input type="checkbox"/> 关键核心技术 <input type="checkbox"/> 高超技艺技能				
	成果转化和创新创业	<input type="checkbox"/> 成果转化 <input type="checkbox"/> 创新创业				
	社会服务	<input type="checkbox"/> 科学普及 <input type="checkbox"/> 科技决策咨询 <input type="checkbox"/> 国际民间科技交 流与合作 <input type="checkbox"/> 科技志愿服务 <input type="checkbox"/> 其他				

## 二、学习经历（从大学或职业教育填起，6项以内）

起止年月	校（院）及系名称	专业	学位
1994.9-2001.2	美国艾伯特·爱因斯坦医学院 分子遗传系	分子遗传学	博士
1991.9-1994.6	北京大学医学部 肿瘤研究所	肿瘤生物学	硕士
1987.9-1991.6	安徽大学 生物系	生物化学	学士

## 三、主要工作经历（6项以内）

起止年月	工作单位	职务/职称
2012.2-至今	中国科学院生物物理研究所	研究员
2009.9-2012.2	北京生命科学研究所	高级研究员
2004.7-2009.9	北京生命科学研究所	研究员
2001.1-2004.7	哈佛大学医学院 马萨诸塞总医院癌症中心	博士后

## 四、国内外重要社会任（兼）职（6项以内）

起止年月	名称	职务/职称
2012.1-至今	《Autophagy》杂志	副主编
2016.1-至今	《eLife》杂志	审稿委员会成员
2017.1-至今	《The Journal of Cell Biology》杂志	编委会成员
2016.1-至今	《Cell Death and Differentiation》杂志	编委会成员
2017.10-至今	中国生物物理学会	秘书长
2017.1-至今	国际细胞生物学联合体	副主席

## 五、主要成绩和突出贡献摘要

(应准确、客观、凝练地填写近 3 年内，在疫情防控、脱贫攻坚、基础研究和前沿探索、重大装备和工程攻关、成果转化和创新创业、社会服务等方面所作出的主要成绩和突出贡献的摘要。限 500 字以内。)

候选人是细胞自噬研究领域的国际领军人物之一。自噬通过降解胞内物质维持机体的正常功能。自噬异常与多种人类疾病相关。由于缺乏合适的研究体系，人们对多细胞自噬过程知之甚少。候选人首创了基于秀丽线虫的自噬研究体系；鉴定了一系列多细胞生物特有的自噬新基因，并阐明了这些新基因在多细胞自噬特有步骤的分子机制，揭示了新基因与神经退行性疾病的关系。近年来，候选人深入研究多细胞生物自噬过程的特异分子机制和调控机理，首次发现了“相分离/相转变”调控蛋白聚集体自噬降解的关键作用，并揭示了多细胞生物自噬过程特有步骤的分子基础及自噬活性调控机理。这些新的分子机制和新调控方式的发现为研究自噬异常引发的相关疾病提供了新的研究思路。

近 3 年来，候选人以通讯作者在自噬领域发表研究性论文 14 篇，其中包括 Cell、Mol Cell (2 篇)、Nat Chem Biol、Curr Biol 和 J Cell Biol 等，并应邀在 Trends in Cell Biol 等杂志发表多篇综述论文。候选人还任自噬领域专业期刊 Autophagy 副主编，JCB、eLife、EMBO Rep 及 Cell Death & Differ 等著名期刊的编委，并多次在国际自噬大会如 Gordon、Keystone 会议上作特邀大会报告。鉴于候选人在自噬领域的突出贡献，2019 年候选人作为第一完成人获得国家自然科学二等奖。

## 六、主要成绩和突出贡献

(本栏目是评价候选人的重要依据,应详实、准确、客观地填写近3年内,在疫情防控、脱贫攻坚、基础研究和前沿探索、重大装备和工程攻关、成果转化和创新创业、社会服务等方面所作出的主要成绩和突出贡献。限1500字以内。)

候选人在生命科学最前沿领域之一的细胞自噬领域取得了重要研究成果。自噬是细胞的重要降解过程,对维持细胞稳态平衡至关重要。自噬异常会引发多种人类疾病,如神经退行性疾病。以往人们对自噬的研究主要集中在单细胞酵母中。由于缺乏合适的研究体系,人们对更为复杂的高等生物自噬过程知之甚少。候选人创立了线虫自噬研究体系,发现了一系列多细胞生物特有的自噬新基因,并阐明了新基因的分子机制及新基因与疾病的关系。近3年来,候选人在多细胞生物自噬领域取得的科研成果分以下三方面:

### 1. 揭示相分离/相转变在调控蛋白聚集体自噬降解中的关键作用

自噬可以选择性降解蛋白聚集体,以维持细胞的稳态平衡。自噬异常会导致需要被清除的蛋白质异常累积,进而引发多种人类疾病,如神经退行性疾病。然而人们对自噬降解蛋白聚集体的具体分子机制仍知之甚少。张宏课题组先前建立自噬清除蛋白聚集体的线虫研究模型,发现在线虫胚胎发育中,来源于卵细胞的P颗粒组分PGL-1/-3在体细胞中被自噬选择性地降解,受体蛋白SEPA-1和支架蛋白EPG-2等介导这一过程(*Cell*, 2009; *Cell*, 2010)。然而受体蛋白和支架蛋白在PGL颗粒降解过程中怎样发挥功能尚不清楚。近年来,张宏课题组发现PGL颗粒通过液-液相分离组装,受体蛋白SEPA-1促进PGL-1/-3的相分离;支架蛋白EPG-2控制PGL-1/-3的大小,并且促使它们从液态到水凝胶状态的转化,而这一凝胶状态则是蛋白聚集体被自噬降解所必须。该研究首次证明了蛋白聚集体通过“相分离/相转变”改变其物质性质,即蛋白聚集体的大小和状态,从而决定其自噬降解效率,为研究神经退行性疾病中异常相转变的蛋白聚集体的累积提供了新思路(代表性论文1,2;附件1,2)。《*Science China*》杂志专文评价该工作,称“该研究指出了在一个潜在的普适规律:不同的信号途径可以作用于相分离形成的生物聚集体以调控各种生命过程”,见附件3。

### 2. 阐明多细胞生物自噬特有步骤的分子基础

多细胞生物中,自噬体的前体结构——隔离膜(IM)与内质网存在着广泛的互动,但是这种互动的形成、维持以及解离的分子机制尚不清楚。张宏课题组发现前期鉴定的内质网蛋白EPG-3/VMP1和VAPA/B参与调控内质网与隔离膜的的形成、维持以及解离(代表性论文3-4;见附件4,5)。EPG-3/VMP1通过激活ER上的钙通道SERCA(肌浆网钙ATP酶)来调节内质网与隔离膜互动的解离。EPG-3/VMP1缺失会导致内质网与隔离膜的持续结合,从而阻断自噬体的正

常形成。此外，内质网蛋白 VAPA/B 通过与自噬蛋白 ULK1 和 FIP200 相互作用，调控内质网与隔离膜互作的形成。Bissa 和 Deretic 教授在 *Current Biology* 发表题为“Cutting the Gordian Knot at the ER”专文，以传说中的砍断戈尔迪乌姆之结评价 EPG3 和 VAPs 的工作，奠定了研究自噬体与内质网互作这一多细胞生物自噬特有步骤的分子基础（附件 6）。该研究也被 Faculty of 1000 推荐（附件 7）。

### 3. 揭示多细胞生物调控自噬活性的机制

先前对自噬活性调控的研究主要集中在单细胞酵母及体外培养的细胞系中。在多细胞生物中，不同组织/器官之间如何协同调控以应对外界刺激，从机体水平确保细胞稳态平衡的调控机制仍然未知。张宏课题组发现线虫发育过程中，角质层的环节沟胶原蛋白缺失可以激活经典的 TGF $\beta$  通路，进而上调远端表皮、肠道和肌肉组织的自噬活性（代表性论文 5，附件 8）。该研究揭示了感觉神经元感知并转导信号，进而系统性调控远端的细胞/组织/器官中的自噬活性。此外，张宏课题组还鉴定了一个促进自噬活性的新基因 *susr-2*，其在哺乳动物细胞中的同源物为内质网跨膜蛋白 TMEM39A。研究发现 TMEM39A/SUSR2 通过调节 PtdIns(4)P 在细胞内的分布和水平来调节自噬活性（代表性论文 6，附件 9）。该研究系统阐明 PtdIns(4)P 在自噬体形成和成熟中的功能，扩充了人们对磷脂酰肌醇的全面了解。SUSR2 是多发性硬化和系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的易感位点，这些研究为研究这些疾病的发生提供了线索。



## 七、重要成果列表

(根据推荐领域, 分别填写候选人获得的重要科技奖项, 发明专利, 代表性论文和著作, 重大装备和工程相关重要成果, 转化创业成果, 重大科技类社会化公共服务产品等, 按照上述顺序填写, 总计不超过 15 项。)

序号	基本信息	本人作用和主要贡献 (限 100 字)
1.	多细胞生物细胞自噬分子机制及与神经退行性疾病的关系, 国家自然科学基金, 二等奖, 张宏(1/5) (张宏; 赵燕; 田焘; 赵红玉; 李思慧), 2019, 2019-Z-105-2-03-R01	候选人为该奖第一排名人, 其领导的团队建立了线虫多细胞生物自噬研究体系, 在新自噬新基因鉴定, 自噬活性调控及自噬与神经退行性疾病的关系等方面开展了系统的研究, 并取得了具有广泛国际影响力的成果。
2.	Zhang, G.M., Wang, Z., Du, Z., and <b>Zhang, H.*</b> (2018) mTOR regulates phase separation of PGL granules to modulate their autophagic degradation. <i>Cell</i> 174, 1492-1506.	候选人为通讯作者, 负责课题设计等。揭示了降解 P 颗粒蛋白聚集体所需的因子通过“相分离/相转变”控制 P 颗粒的大小和状态, 决定其自噬清除效率。该研究首次建立了蛋白质相变/相分离决定蛋白聚集体自噬降解效率的框架。
3.	Zhang, G.M., Lin, L., Qi, D., and <b>Zhang, H.*</b> (2017) The composition of a protein aggregate modulates the specificity and efficiency of its autophagic degradation. <i>Autophagy</i> 13, 1487-1495.	候选人为通讯作者, 负责课题设计等。揭示了蛋白质聚集体如 PGL 颗粒的组成对自噬降解效率的影响, 而且其降解受到多种水平的调节。
4.	Zhao, G.Y., Chen, Y., Miao, G.Y., Zhao, H.Y., Qu, W.Y., Li, D.F., Wang, Z., Liu, N., Li, L., Chen, S., Liu, P.S., Feng, D., and <b>Zhang, H.*</b>	候选人为通讯作者, 负责课题设计、结果分析等。该工作阐明了鉴定的内质网自噬新蛋白 EPG-3/VMP1, 通过调节内质网钙泵 SERCA 的活性调控自噬体与内

	<p>(2017) The ER-localized transmembrane protein VMP1 regulates SERCA activity to control ER-isolation membrane contacts for autophagosome formation. <i>Molecular Cell</i> 67, 974-989.</p>	<p>质网互作的建立及解离。 <b>Current Biology</b> 发表文章，以“砍断戈尔迪乌姆之结”评价候选人这方面的工作奠定了研究自噬体与内质网互作这一多细胞生物自噬特有步骤的分子基础。</p>
5.	<p>Zhao, G.Y., Liu, N., Miao, G.Y., Chen, Y., Zhao, H.Y, and <b>Zhang, H.*</b> (2018) The ER contact proteins VAPA/B interact with multiple autophagy proteins to modulate autophagosome biogenesis. <i>Current Biology</i> 28, 1234-1245.</p>	<p>候选人为通讯作者，负责课题设计、结果分析等。该工作揭示了 <b>VAPA/B</b> 可以直接与自噬蛋白互作，促进内质网-隔离膜的行程，从而调节自噬体的形成。</p>
6.	<p>Zhang, Y.J., Qi, L.X., and <b>Zhang, H.*</b> (2019) TGFβ-like DAF-7 acts as a systemic signal for autophagy regulation in <i>C. elegans</i>. The <i>Journal of Cell Biology</i> 218, 3998-4006.</p>	<p>候选人为通讯作者，负责课题设计、结果分析等。该工作揭示了该研究揭示了在动物发育过程中，感觉神经元感知并转导信号，进而系统性调控机体远端组织/器官的自噬活性。</p>
7.	<p>Miao, G.Y., Zhang, Y.J., Chen, D., and <b>Zhang, H.*</b> (2020) The ER-localized transmembrane protein TMEM39A/SUSR2 regulates autophagy by controlling the trafficking of the PtdIns(4)P phosphatase SAC1. <i>Molecular Cell</i> 77, 618-632.</p>	<p>候选人为通讯作者，负责课题设计、结果分析等。该工作揭示了 <b>SUSR2</b> 与 <b>PtdIns(4)P</b> 的磷酸酶 <b>SAC1</b> 及 <b>COPII</b> 运输小泡互作促进自噬体的形成。该研究也为研究自身免疫性疾病的发生提供了线索。</p>

