

# 国家科学技术奖公示表

(2017 年度)

<b>推荐项目名称</b>	细胞钙信号原理及病理调控		
<b>项目完成人</b>	王世强、程和平、徐明、魏朝亮、张幼怡 (北京大学、北京大学第三医院)		
<b>推荐专家姓名</b>	<b>工作单位</b>	<b>职称</b>	<b>专业</b>
刘德培	中国医学科学院、北京协和医学院	院士、教授	生物化学
李蓬	清华大学	院士、教授	生理学
隋森芳	清华大学	院士、教授	生物物理学
<b>推荐专家意见</b>	<p>钙离子是重要的细胞信使，调控着各种生命过程。王世强、程和平、张幼怡等该领域专家组成具有国际竞争力的团队，针对国际学术界在钙信号原理、生理调控、病理机制等方面存在的悬而未决的科学问题，运用先进的研究技术手段，深入研究了钙信号的时空过程及其在心力衰竭等疾病条件下的调控机制，发现并命名了驱动细胞迁移的钙信号“钙闪烁”和驱动心肌收缩的钙信号“纳米钙火花”，阐明了交感神经递质调控心肌钙信号、心力衰竭中钙信号病理衰退的关键分子机制。该团队成员在钙信号生理机制和病理变化方面有长期研究工作积累，在原创性实验发现的基础上形成系统性理论，在国际钙信号研究领域处于领先行列。</p>		

## 项目简介

人类的健康和疾病与细胞钙信号有极为密切的关系。钙离子作为细胞信使，调节着从基因表达到蛋白活性、从心脏搏动到神经传递、从细胞增殖到衰老凋亡等各种生命过程。本团队在国家科技计划和国家自然科学基金的资助下，通过发展多种研究技术，在如下方面系统阐明细胞钙信号原理及其病理调控机制。

一、细胞钙信号的时空特异性动态活动。为揭示细胞钙信号的一般规律，对比研究了成纤维细胞和心肌细胞钙信号时空动态过程。在成纤维细胞中，阐明了细胞膜 TRP 通道与内质网 IP3 受体间的钙信号耦联，发现并命名了驱动细胞迁移的钙信号“钙闪烁 (Ca flicker)”。在心肌细胞中，细胞膜 L 型钙通道(LCC)与肌质网钙释放通道(RyR)的耦联距离只有十几纳米，通过将钙荧光探针定点到纳米耦联区，首次探测并命名了由少数几个 RyR 产生的“纳米钙火花 (nanospark)”。钙闪烁和纳米钙火花的相继发现，揭示了钙信号时空特征与其功能的适应性。这些研究表明本团队在国际钙信号研究领域处于领先行列。

二、心肌细胞钙信号的生理调控。LCC 产生钙火花触发 RyR 钙火花是心肌兴奋收缩耦联的关键。该团队发现 microRNA-24 能够通过调控 junctophilin-2 表达，调控细胞膜-肌质网间的耦联结构，从而调控 LCC-RyR 的耦联效率。另一方面，由于 RyR 位于胞内的肌质网，不能用电生理手段直接研究，RyR 的功能调控长期不能定论。通过特殊的成像技术设计进行钙信号定量分析，我们首次确定了  $\beta$  AR 通过 PKA 加速 RyR 对 LCC 的响应，从分子水平揭示了钙信号放大机制的精细调控，结束了一项十几年的学术争论。

三、心肌细胞钙信号的病理调控。研究发现，在心肌肥厚向心力衰竭演化过程中，LCC 钙火花触发 RyR 钙火花的效率下降，下降的原因是细胞膜与肌质网之间纳米尺度的耦联结构发生脱离，造成 LCC 与 RyR 分子间钙信号耦联效率进行性衰退。进一步寻找这种脱耦联的分子机制，发现是 microRNA-24 表达量上升抑制了锚定细胞膜-肌质网耦联结构的 junctophilin-2 表达。通过 microRNA-24 干扰序列在体抑制 microRNA-24 的表达，能够阻止小鼠心衰模型从代偿期心肌肥厚向心衰的病理转化。

以上研究全面揭示了细胞钙信号的发生原理、生理调控和病理变化的分子机制。有关发现于 2007 - 2014 年间发表于 Nature (自然)、Circulation Research (循环研究)、PNAS (美国科学院报) 等高影响期刊，已被他人引用 682 篇次。Cell (细胞)、Nature Reviews Molecular Cell Biology (自然·评论·分子细胞生物学)、Nature Reviews Drug Discovery (自然·评论·药物发现)、Circulation Research、Cardiovascular Research (心血管研究) 等重要期刊多次发表亮点专评或长篇述评，高度评价有关发现揭示了钙信号调控的分子机制，“揭开了心脏疾病分子机制的面纱”，为心衰的早期诊断和干预提供了新思路。

以上成果的内容曾获全国优秀博士学位论文奖、卫生部心血管病防治中心中国有突出影响的心血管论文奖、中国生理学会张锡钧基金优秀论文奖、长江学者成就奖成就奖、国际心脏学会杰出研究成就奖等。近期获悉，本成果被评为 2016 年教育部自然科学奖一等奖。

## 客观评价

关于钙闪烁与细胞迁移的发现【代表论文 1】, *Cell*, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *Science Signaling*, *Developmental Cell* 等杂志很快将本文选为“亮点”进行介绍, 高度评价我们的发现揭示了细胞迁移的关键调控机制, 厘清了关于钙信号与细胞迁移的关系。该文入选中国科学技术信息研究所发布的《2009 年我国最具国际影响力的百篇国际论文》。魏朝亮以此工作为主的学位论文被评为“全国优秀博士学位论文”。

关于纳米钙火花的发现【代表论文 3】发表时, *Circulation Research* 同时配发了由密歇根大学 H. H. Valdivia 教授等撰写的长篇编辑述评“Calcium Nanosparks: Shining Light on the Dyadic Cleft But Missing the Intensity of Its Signal”, 称赞了我们的巧妙设计——将最新最快的钙探针 GCaMP6f 融合于内源性蛋白 triadin 或 junctin, 使其精准地集聚于钙释放通道阵列中, 捕捉到纳米空间内毫秒量级的钙信号动态, 即“纳米钙火花”。作者指出, 新的实验挑战了由来已久的关于“兴奋-收缩耦联”机制的学说, 因为它揭示了纳米钙火花形成并不是“全或无”的, 将给兴奋收缩耦联带来全新的认识。

关于 $\beta$ AR 通过 PKA 调控 RyR 钙信号敏感性的发现【代表论文 2】, 美国科学院院士 Andrew Marks 认为“终于有人通过合适的实验阐述了 RyR2 的 PKA 磷酸化在心肌兴奋收缩耦联中的作用”, 他引用本成果指出该领域不同观点的错误: “.....however these results have been disputed. Indeed, evidence exists that modulation of RyR2 plays a role in the response to  $\beta$ 1-adrenergic stimulation” (FEBS Letters 综述)。本文提出的调控新机制也常被很多同行学者引用, 例如【他人引文 3】。该研究曾获国际药理联合会青年研究者奖。

关于 microRNA-24 通过下调 JP2 影响横管和肌质网结构并调控 LCC-RyR 耦联效率的发现【代表论文 4】发表时, *Circulation Research* 专门配发了专题评述 (Editorial)。美国衣阿华大学的同行专家 L. S. Song 题为“MicroRNA: a Toolkit Fine-Tuning the Dyadic Fuzzy Space”的述评, 高度评价我们的发现为心脏 LCC-RyR 的二连体空间提供了精细调控的新机制, 揭示了心脏收缩调控的关键分子事件。

关于心肌肥厚细胞 LCC-RyR 耦联效率下降的发现【代表论文 5、7】发表后, 著名学术评论期刊 *Nature Reviews Drug Discovery* 以“研究亮点 (Research Highlight)”形式发表专文, *Cardiovascular Research* 配发了专题评述 (Editorial), 这些评论高度评价我们的发现为心脏疾病“揭开了分子机制的面纱 (unmasking molecular mechanisms)”, 并根据我们的发现指出, 若在发病早期进行干预将为治疗心衰提供新的可能。该部分内容获卫生部心血管病研究中心颁发的“中国有突出影响的心血管论文奖”。

关于在体抑制 microRNA-24 可以保护钙信号阻止去代偿心力衰竭的发现【代表论文 6】在 *Circulation Research* 发表后, 迅速得到大量同行专家的引用。例如 J. A. Hill 和 A. Diwan 在著名的 *Journal of the American College of Cardiology* 的评述中根据我们的发现, 指出 JP2 的表达减少是横管病理失调的首要分子事件, 并向以临床医生为主的读者介绍了我们关于抑制 microRNA-24 能够在不影响心肌肥厚的情况下保护横管结构的新发现。

2008 年, 本团队程和平教授应《Physiological Reviews》邀请撰写关于钙火花的长篇综述【代表论文 8】; 2011 年王世强应外方主动邀请, 担任“第十七届国际钙结合蛋白及钙与疾病学术会议”主席, 这些都反映了本团队在钙信号研究领域的创新性成果得到国际同行的广泛认同。

## 代表性论文专著目录

(不超过 8 篇)

序号	论文专著名称/刊名/作者	影响因子	年卷页码	通讯作者	知识产权归国内所有
1	Calcium flickers steer cell migration / Nature / Wei CL*, Wang XH, Chen M, Ouyang K; Song LS, Cheng HP*	41.456	2009 年 457 卷 901- 905 页	程和平, 魏朝亮	是
2	Beta-Adrenergic signaling accelerates and synchronizes cardiac ryanodine receptor response to a single L-type Ca <sup>2+</sup> channel / Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. / Zhou P, Zhao YT, Guo YB, Xu SM, Bai SH, Lakatta EG, Cheng H, Hao XM, Wang SQ*	9.674	2009 年 106 卷 18028- 18033 页	王世强	是
3	Imaging Ca <sup>2+</sup> Nanosparks in Heart with a New Targeted Biosensor / Circulation Research / Shang W, Lu F, Sun T, Xu J, Li LL, Wang Y, Wang G, Chen L, Wang X, Cannell MB, Wang SQ*, Cheng H*	11.019	2013 年 doi:10. 1161/ CIRCRES AHA.114. 302938	程和平, 王世强	是
4	MiR-24 regulates junctophilin-2 expression in cardiomyocytes / Circulation Research / Xu M, Wu HD, Li RC, Zhang HB, Wang M, Tao J, Feng XH, Guo YB, Li SF, Lai ST, Zhou P, Li LL, Yang HQ, Luo GZ, Bai Y, Xi JZ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ*, Meng X, and Wang SQ*	11.019	2012 年 111 卷 837- 841 页	王世强, 王秀杰	是
5	Intermolecular Failure of L-type Ca <sup>2+</sup> Channel and Ryanodine Receptor Signaling in Hypertrophy / Plos Biology / Xu M, Zhou P, Xu SM, Liu Y, Feng XH, Bai SH, Bai Y, Hao XM, Han QD, Zhang YY*, Wang SQ*	9.343	2007 年 5 卷 0203- 0211 页	王世强, 张幼怡	是
6	In Vivo Suppression of MicroRNA-24 Prevents the Transition Toward Decompensated Hypertrophy in Aortic-Constricted Mice / Circulation Research / Li RC, Tao J, Guo YB, Wu HD, Liu RF, Bai Y, Lv ZZ, Luo GZ, Li LL, Wang M, Yang HQ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ, Xu M*, Wang SQ*	11.019	2013 年 112 卷 601- 605 页	王世强, 徐明	是
7	Ultrastructural Remodeling of Ca <sup>2+</sup> Signaling Apparatus in Failing Heart Cells / Cardiovascular Research / Wu HD, Xu M*, Li RC, Guo L, Lai YS, Xu SM, Li ll, Lü QL, Zhang HB, Zhang YY, Zhang CM and Wang SQ*	5.94	2012 年 95 卷 430- 438 页	王世强, 徐明	是
8	Calcium sparks / Physiological Reviews / Cheng H*, Lederer WJ	27.324	2008 年 88 卷 1491- 1545 页	程和平	是

## 主要完成人情况表

姓 名	王世强	性别	男	排 名	1	技术职称	教授
工作单位	北京大学					行政职务	国家重点实验室主任
完成单位	北京大学					所 在 地	北京
						单位性质	大专院校
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>是第 2、3、4、5、6、7 篇代表性论文的通讯（或共同通讯）作者，负责（或部分负责）这些研究的立项、课题设计、研究指导。《重要科学发现》中的创新性贡献包括：通过纳米钙火花幅度的非均一性纠正了该领域的错误观点；证实 <math>\beta</math> 肾上腺素受体对 RyR 钙信号耦联的调控，结束了该问题十几年的学术争论；发现心肌肥厚向心衰演变中钙信号转导效率进行性降低，提出了钙信号“稳态余量”理论；发现 microRNA-24 通过调控 JP2 影响钙信号耦联效率，阐明心力衰竭关键分子机制；通过在体抑制 microRNA-24 保护钙信号效率，成功阻止心力衰竭发生，为防治该疾病提供了理论和实验依据。</p>							

姓 名	程和平	性别	男	排 名	2	技术职称	教授
工作单位	北京大学					行政职务	
完成单位	北京大学					所 在 地	北京
						单位性质	大专院校
<p>对本项目主要学术贡献：</p> <p>主持或共同主持了第 1、3、8 篇论文的研究工作。系统性研究了微区钙信号的发生、调控机制与生理功能。在《重要科学发现》中的创造性贡献包括：发现了迁移细胞前端的微区钙信号，即钙闪烁，阐释了钙闪烁的发生机制，并证明钙闪烁信号能调控细胞的转向活动，发现了细胞迁移的新的调控机制。在前期钙火花研究基础上，进一步研究了心肌钙释放通道 RyR 纳米微区的钙信号，发现并命名了纳米钙火花，提出了 RyR 阵列的开放机制；参与证实 <math>\beta</math> 肾上腺素受体对 RyR 钙信号耦联的调控，结束了该问题十几年的学术争论。</p>							

姓 名	徐明	性别	男	排 名	3	技术职称	研究员
工作单位	北京大学					行政职务	研究生院副院长
完成单位	北京大学					所 在 地	北京
						单位性质	大专院校

对本项目主要学术贡献：

是第 4、5、6、7 篇文章的作者。本人完成动物模型的制作，参与实验的设计、数据分析和文章撰写。在《重要科学发现》中的创造性贡献包括：发现在心力衰竭发展的早期，当心脏泵血功能、心肌细胞收缩能力还没有明显异常的时候，细胞内分子水平的钙信号耦联已经出现了显著衰退。证明 microRNA-24 通过 JP2 3'UTR 上的两个结合位点直接调控 JP2 的表达，心衰细胞中 miR-24 的上调抑制了 JP2 的表达，从而导致心肌细胞兴奋收缩耦联的超微结构重塑和兴奋收缩耦联效率下降。发现通过干扰序列在体抑制 microRNA-24 的表达，可以阻止小鼠模型从代偿期心肌肥厚向心力衰竭的病理转化。

姓 名	魏朝亮	性别	男	排 名	4	技术职称	研究员
工作单位	深圳大学					行政职务	
完成单位	北京大学			所 在 地	广东		
				单位性质	大专院校		
对本项目主要学术贡献：							
<p>作为代表性成果 1 的第一作者及并列通讯作者，发现并命名引导成纤维细胞迁移的钙信号“钙闪烁”（Ca<sup>2+</sup> flicker），并阐明钙闪烁是由细胞膜 TRP 通道与内质网 IP3 受体相耦联而产生；本人负责该成果的实验设计、参与绝大部分实验、数据分析以及文章撰写。</p>							

姓 名	张幼怡	性别	女	排 名	5	技术职称	研究员
工作单位	北京大学					行政职务	副所长
完成单位	北京大学			所 在 地	北京		
				单位性质	大专院校		
对本项目主要学术贡献：							
<p>是第 4、5、6、7 篇文章的作者，参与部分实验设计、数据分析和文章修订工作。在《重要科学发现》中的创造性贡献包括：参与发现心肌肥厚向心衰演变中钙信号转导效率进行性降低；参与发现 microRNA-24 通过调控 JP2 影响钙信号耦联效率；参与发现在体抑制 microRNA-24 可保护钙信号效率，阻止心力衰竭发生。</p>							

## 完成人合作关系说明

五位成果完成人通过承担国家科研项目、共同发表科学论文形成长期合作关系。

例如：在王世强担任首席科学家的 973 计划项目中程和平教授为研究骨干，共同研究细胞钙信号，发现纳米钙火花（证据 1）；在王世强教授负责的 863 项目中，徐明研究员为主要研究人员，共同研究钙信号在心力衰竭疾病中的病理变化机制（证据 2）；在程和平负责的国家自然科学基金重点项目中，魏朝亮为主要成员，共同研究细胞钙信号，发现了钙闪烁（证据 3）。

同时，代表性论文 1-7 均为不同成果完成人合作的成果（证据 4）。

### 1. 973 计划（王世强、程和平）

#### 国家重点基础研究发展计划

（973 计划）

#### 项目计划任务书

项目编号：2011CB809100

项目名称：细胞信号时空动态的前沿研究和关键技术

##### 主要学术骨干

课题编号	姓名	身份证号码	专业技术职务	工作单位
01	王世强	110108196801011850	教授	北京大学
01	崔宗杰	110108196402239356	教授	北京师范大学
02	张晨	340103197609302514	研究员	北京大学
02	程和平	4575212130	教授	北京大学

### 2. 863 计划（王世强、徐明）

课题编号：2007AA02Z457

密级：公开级

#### 国家高技术研究发展计划(863 计划)

#### 课题任务合同书

课题名称：基于 Junctionophilin-2 的心衰早期诊断

新技术和临床医学研究

起止年限：2008 年 01 月 01 日至 2011 年 12 月 31 日

##### 五、课题组主要研究人员情况

###### 课题组长、副组长

姓名	性别	出生日期	职称	职务	专业
王世强	男	1968-01-01	高级职称	教授	生物科学类
冯新恒	男	1965-03-23	高级职称	副主任医师	医学

###### 主要研究人员

姓名	性别	出生日期	职称	职务	专业
徐明	男	1972-12-19	中级职称	助理研究员	医学

### 3. 基金委项目（程和平、魏朝亮）



项目编号	30630021
归口管理部门	
申请代码	C01050104
收件日期	

#### 国家自然科学基金委员会 资助项目计划书

资助类别：重点项目

项目名称：细胞钙信号转导与调控机理研究

资助经费：145.00 万元 执行年限：2007.01-2010.12

负责人：程和平



##### 国家自然科学基金项目计划书


###### 项目组主要成员

编号	姓名	出生年月	性别	职称	学位	单位名称
1	程和平	1962.12	男	教授	博士	北京大学
2	刘杰	1967.01	女	副教授	博士	北京大学
3	赵云星	1971.11	男	讲师	博士	北京大学
4	王显花	1976.10	女	博士后	博士	北京大学
5	王刚	1978.05	男	博士生	学士	北京大学
6	魏朝亮	1979.10	男	博士生	学士	北京大学

### 4. 代表性论文合作情况

证明材料	合作者
代表性论文 1	程和平、魏朝亮
代表性论文 2	王世强、程和平
代表性论文 3	王世强、程和平
代表性论文 4 5	王世强、徐明、张幼怡
代表性论文 6 7	王世强、徐明、张幼怡

# 知情同意证明-论文1



**UNIVERSITY OF IOWA  
CARVER COLLEGE  
OF MEDICINE**  
University of Iowa Health Care

*Department of Internal Medicine*  
Roy J. and Lucille A.  
Carver College of Medicine  
Division of Cardiovascular Diseases  
216A CBSS  
243 Vespey Ross  
Iowa City, IA 52242-0001  
319-335-2800 Tels  
319-335-5552 Fax  
long-sheng-song@uiowa.edu

May 28, 2016

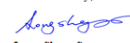
To whom it may concern:

I am writing this letter to support Professors Heping Cheng for his application of scientific awards in China.

I am privileged to have published together with them a paper entitled "Calcium flickers steer cell migration" (*Nature* 457: 901-905). This is very significant work, and it has been widely adapted and frequently cited by many researchers around the world. Professor Cheng conceived the ideas, and directed his group in designing and conducting all the experiments, and wrote the manuscript for publication. My contribution was minimal in the second revision process. I provided the laboratory and some reagents for the first author (then a postdoctoral fellow at UCSD) to complete some control experiments and to enlarge the "n" numbers. I participated at that point also in discussion and manuscript editing after they already completed the work in Beijing.


With great enthusiasm I fully support Professor Cheng application for scientific awards in China. He has made significant contributions to the field of calcium signaling. I agree and support the inclusion of a foresaid paper for the award evaluation.

Yours sincerely,



Long-Sheng Song  
Professor of Medicine  
Division of Cardiovascular Medicine  
Department of Internal Medicine  
& Cardiovascular Research Center  
University of Iowa Carver College of Medicine  
Iowa City, IA 52242, USA  
Telephone: (319) 384-2890  
Fax: (319) 353-5552  
E-mail: long-sheng-song@uiowa.edu

# 知情同意证明-论文3



**UNIVERSITY OF  
BRISTOL**

Professor Mark B. Cannell Ph.D., FRSNZ FISHR  
Department of Physiology, Pharmacology & Neuroscience  
School of Medical Sciences  
University Walk  
Bristol, BS8 1TD  
mark.cannell@bristol.ac.uk  
www.bristol.ac.uk

26 May 2016

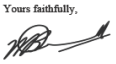
To whom it may concern:

I am writing this letter in support of Professors Heping Cheng and Shi-qiang Wang application for scientific awards in China.

I am privileged to have published together with them a paper entitled "Imaging Ca<sup>2+</sup> Nanosparks in Heart with a New Targeted Biosensor" (*Circulation Research*, 114: 412-420). This is very significant work, and has been widely adapted and frequently cited by many researchers around the world. Professor Cheng and Professor Wang conceived the ideas, and directed their groups in designing and conducting all the experiments, and wrote draft the manuscript for publication. They invited me to collaborate because we share intense interest on the same topic and Professor Cheng and I have worked together on many other projects. My contribution to this paper was relatively minor and limited to discussion and manuscript editing of the manuscript after they already completed most of the key experimental work in Beijing and demonstrated the utility of their unique sensor design.

I strongly recommend Professors Cheng and Wang's application for scientific awards in China. They both have made significant contributions to the field of calcium signaling, and are very supportive of other researchers. I agree and support the inclusion of aforesaid paper for the award evaluation.

Yours faithfully,



Mark B. Cannell, Ph.D. FRSNZ FISHR  
Professor of Cardiac Cell Biology

# 知情同意证明-论文3

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
3	Imaging Ca <sup>2+</sup> Nanosparks in Heart with a New Targeted Biosensor / <i>Circulation Research</i> / Shang W, Lu F, Sun T, Xu J, Li LL, Wang Y, Wang G, Chen L, Wang X, Cannell MB, Wang SQ*, Cheng H*	2013年 doi:10.1161/CIRCRES.AHA.114.302938	程和平, 王世强	尚维, 路福建

特此证明。

尚维

签名

# 知情同意证明-论文3

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
3	Imaging Ca <sup>2+</sup> Nanosparks in Heart with a New Targeted Biosensor / <i>Circulation Research</i> / Shang W, Lu F, Sun T, Xu J, Li LL, Wang Y, Wang G, Chen L, Wang X, Cannell MB, Wang SQ*, Cheng H*	2013年 doi:10.1161/CIRCRES.AHA.114.302938	程和平, 王世强	尚维, 路福建

特此证明。

路福建

签名 路福建



# 知情同意证明-论文2

# 知情同意证明-论文2



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service  
National Institutes of Health  
National Institute on Aging  
Intramural Research Program  
Biomedical Research Center  
Laboratory of Cardiovascular Science  
251 Bayview Boulevard  
Baltimore, Maryland 21224-6825  
(410) 558-8202  
(410) 558-8150 Fax

May 26, 2016

I am writing this letter in support of Professor Shi-qiang Wang's application for scientific awards in China.

I published a paper with him entitled " $\beta$ -Adrenergic signaling accelerates and synchronizes cardiac ryanodine receptor response to a single L-type  $Ca^{2+}$  channel" (*Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106: 18028-18033). The findings of this work have been widely adopted and frequently cited by many researchers around the world. Professor Wang conceived the ideas and directed his group in designing and conducting all the experiments, and wrote the manuscript for publication. My contribution to this paper was limited to discussion and manuscript editing after he completed the writing in Beijing.

It is with great enthusiasm I support Professor Wang's application for scientific awards in China. He has made significant contributions to the field of calcium signaling. I support the inclusion of the aforementioned paper for the award evaluation.

Sincerely,

Edward G. Lakatta, M.D.  
Chief, Laboratory of Cardiovascular Science  
National Institute on Aging, NIH

Professor of Medicine in Cardiology (Part-Time)  
The Johns Hopkins University School of Medicine

Adjunct Professor, Department of Physiology  
University of Maryland School of Medicine

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
2	Beta-Adrenergic signaling accelerates and synchronizes cardiac ryanodine receptor response to a single L-type $Ca^{2+}$ channel / <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.</i> / Zhou P, Zhao YT, Guo YB, Xu SM, Bai SH, Lakatta EG, Cheng H, Hao XM, Wang SQ*	2009年 106卷 18028- 18033页	王世强	周鹏, 赵燕婷

特此证明。

赵燕婷

签名 赵燕婷

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文2、5

# 知情同意证明-论文5

## 知情同意证明

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
2	Beta-Adrenergic signaling accelerates and synchronizes cardiac ryanodine receptor response to a single L-type $Ca^{2+}$ channel / <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.</i> / Zhou P, Zhao YT, Guo YB, Xu SM, Bai SH, Lakatta EG, Cheng H, Hao XM, Wang SQ*	2009年 106卷 18028- 18033页	王世强	周鹏, 赵燕婷
5	Intermolecular Failure of L-type $Ca^{2+}$ Channel and Ryanodine Receptor Signaling in Hypertrophy / <i>PLoS Biology</i> / Xu M, Zhou P, Xu SM, Liu Y, Feng XH, Bai SH, Bai Y, Hao XM, Han QD, Zhang YY*, Wang SQ*	2007年 5卷 0203- 0211页	王世强, 张幼怡	徐明, 周鹏, 许师明

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
5	Intermolecular Failure of L-type $Ca^{2+}$ Channel and Ryanodine Receptor Signaling in Hypertrophy / <i>PLoS Biology</i> / Xu M, Zhou P, Xu SM, Liu Y, Feng XH, Bai SH, Bai Y, Hao XM, Han QD, Zhang YY*, Wang SQ*	2007年 5卷 0203- 0211页	王世强, 张幼怡	徐明, 周鹏, 许师明

特此证明。

特此证明。

周鹏

签名

2016年12月22日

许师明

签名

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文4、7

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
4	MiR-24 regulates junctophilin-2 expression in cardiomyocytes / Circulation Research / Xu M, Wu HD, Li RC, Zhang HB, Wang M, Tao J, Feng XH, Guo YB, Li SF, Lai ST, Zhou P, Li LL, Yang HQ, Luo GZ, Bai Y, Xi JZ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ*, Meng X, and Wang SQ*	2012年 111卷 837-841页	王世强, 王秀杰	徐明, 吴昊迪, 黎荣昌, 张海波, 王猛
7	Ultrastructural Remodeling of Ca2+ Signaling Apparatus in Failing Heart Cells / Cardiovascular Research / Wu HD, Xu M*, Li RC, Guo L, Lai YS, Xu SM, Li ll, Liu QL, Zhang HB, Zhang YY, Zhang CM and Wang SQ*	2012年 95卷 430-438页	王世强, 徐明	吴昊迪, 徐明, 黎荣昌, 郭亮

特此证明。

吴昊迪

签名 吴昊迪

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文4

## 知情同意证明


本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
4	MiR-24 regulates junctophilin-2 expression in cardiomyocytes / Circulation Research / Xu M, Wu HD, Li RC, Zhang HB, Wang M, Tao J, Feng XH, Guo YB, Li SF, Lai ST, Zhou P, Li LL, Yang HQ, Luo GZ, Bai Y, Xi JZ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ*, Meng X, and Wang SQ*	2012年 111卷 837-841页	王世强, 王秀杰	徐明, 吴昊迪, 黎荣昌, 张海波, 王猛

特此证明。

张海波

签名



2016年12月22日

# 知情同意证明-论文4

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
4	MiR-24 regulates junctophilin-2 expression in cardiomyocytes / Circulation Research / Xu M, Wu HD, Li RC, Zhang HB, Wang M, Tao J, Feng XH, Guo YB, Li SF, Lai ST, Zhou P, Li LL, Yang HQ, Luo GZ, Bai Y, Xi JZ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ*, Meng X, and Wang SQ*	2012年 111卷 837-841页	王世强, 王秀杰	徐明, 吴昊迪, 黎荣昌, 张海波, 王猛

特此证明。

王猛

签名 王猛

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文4

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学奖的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
4	MiR-24 regulates junctophilin-2 expression in cardiomyocytes / Circulation Research / Xu M, Wu HD, Li RC, Zhang HB, Wang M, Tao J, Feng XH, Guo YB, Li SF, Lai ST, Zhou P, Li LL, Yang HQ, Luo GZ, Bai Y, Xi JZ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ*, Meng X, and Wang SQ*	2012年 111卷 837-841页	王世强, 王秀杰	徐明, 吴昊迪, 黎荣昌, 张海波, 王猛

特此证明。

王秀杰

签名 王秀杰

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文4、6、7

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学基金的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
4	MiR-24 regulates junctophilin-2 expression in cardiomyocytes / Circulation Research / Xu M, Wu HD, Li RC, Zhang HB, Wang M, Tao J, Feng XH, Guo YB, Li SF, Lai ST, Zhou P, Li LL, Yang HQ, Luo GZ, Bai Y, Xi JZ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ*, Meng X, and Wang SQ*	2012年 111卷 837-841页	王世强, 王秀杰	徐明, 吴昊迪, 黎荣昌, 张海波, 王猛
6	In Vivo Suppression of MicroRNA-24 Prevents the Transition Toward Decompensated Hypertrophy in Aortic-Constricted Mice / Circulation Research / Li RC, Tao J, Guo YB, Wu HD, Liu RF, Bai Y, Lv ZZ, Luo GZ, Li LL, Wang M, Yang HQ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ, Xu M*, Wang SQ*	2013年 112卷 601-605页	王世强, 徐明	黎荣昌, 陶瑾, 郭运波
7	Ultrastructural Remodeling of Ca <sup>2+</sup> Signaling Apparatus in Failing Heart Cells / Cardiovascular Research / Wu HD, Xu M*, Li RC, Guo L, Lai YS, Xu SM, Li ll, Lü Ql, Zhang HB, Zhang YY, Zhang CM and Wang SQ*	2012年 95卷 430-438页	王世强, 徐明	吴昊迪, 徐明, 黎荣昌, 郭亮

特此证明。

黎荣昌

签名 

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文6

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学基金的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
6	In Vivo Suppression of MicroRNA-24 Prevents the Transition Toward Decompensated Hypertrophy in Aortic-Constricted Mice / Circulation Research / Li RC, Tao J, Guo YB, Wu HD, Liu RF, Bai Y, Lv ZZ, Luo GZ, Li LL, Wang M, Yang HQ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ, Xu M*, Wang SQ*	2013年 112卷 601-605页	王世强, 徐明	黎荣昌, 陶瑾, 郭运波

特此证明。

郭运波

签名 

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文6


## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学基金的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
6	In Vivo Suppression of MicroRNA-24 Prevents the Transition Toward Decompensated Hypertrophy in Aortic-Constricted Mice / Circulation Research / Li RC, Tao J, Guo YB, Wu HD, Liu RF, Bai Y, Lv ZZ, Luo GZ, Li LL, Wang M, Yang HQ, Gao W, Han QD, Zhang YY, Wang XJ, Xu M*, Wang SQ*	2013年 112卷 601-605页	王世强, 徐明	黎荣昌, 陶瑾, 郭运波

特此证明。

陶瑾

签名 

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文7

## 知情同意证明

本人是下列论文的共同第一作者。本人知悉并同意在推荐王世强等5位教授的成果“细胞钙信号原理及病理调控”候选国家自然科学基金的依据中包含下列论文。

序号	论文专著名称/刊名/作者	年卷页码	通讯作者	第一作者
7	Ultrastructural Remodeling of Ca <sup>2+</sup> Signaling Apparatus in Failing Heart Cells / Cardiovascular Research / Wu HD, Xu M*, Li RC, Guo L, Lai YS, Xu SM, Li ll, Lü Ql, Zhang HB, Zhang YY, Zhang CM and Wang SQ*	2012年 95卷 430-438页	王世强, 徐明	吴昊迪, 徐明, 黎荣昌, 郭亮

特此证明。

郭亮

签名 

2016年12月22日

# 知情同意证明-论文8



W. JONATHAN LEDERER, M.D., PH.D.  
PROFESSOR OF PHYSIOLOGY AND DIRECTOR  
CENTER FOR BIOMEDICAL ENGINEERING AND TECHNOLOGY  
UNIVERSITY OF MARYLAND SCHOOL OF MEDICINE  
111 S. PENN STREET  
BALTIMORE, MARYLAND 21201 USA  
PHONE: +410-706-8181  
FAX: +410-510-1545  
EMAIL: JLEDERER@UMARYLAND.EDU

May 25, 2016

To whom it may concern:

I am writing this letter in support of Professor Heping Cheng's application for scientific awards in China.

I am privileged to have published with Professor Cheng a paper entitled "Calcium sparks" in *Physiological Reviews*, 88: 1491-1545 (2008). Professor Cheng was invited to write a review article by this prestigious journal and he kindly invited me to work with him on it. For five years we kept intensive discussions and debates on all topics covered. Prof. Cheng wrote all of the sections except the one on sparks and pathology. Together, we cross-edited our sections multiple times in order to complete the manuscript. The conception for the article came from Prof. Cheng at Peking University and the majority of the writing was carried out at Peking University, Beijing, China.

It is with great enthusiasm that I fully support Professor Cheng's application for scientific awards in China. He has made significant contributions to the field of calcium signaling. I agree and support the inclusion of the aforesaid paper for the award evaluation.

Yours sincerely,



W. Jonathan Lederer, MD, PhD