

**中国科学院大连化学物理研究所
优秀博士后支持计划申请表**

申请人： **万旺**

研究组： **02T5 组**

学科专业： **化学**

合作导师： **刘宇**

填表日期： **2019 年 5 月 4 日**

中国科学院大连化学物理研究所制

姓名	万旺	性别	男
出生日期	1990-04-15	民族	汉
学历/学位	博士	专业技术职务	
毕业院校	Clemson University	专业	化学
(拟)进站时间	2019-3-19	进站性质	<input checked="" type="checkbox"/> 统招统分 <input type="checkbox"/> 在职人员
学习 简 历	起止年月	所在单位/专业	所获学位
	08/2007-06/2011	黑龙江大学	学士
	08/2012-05/2018	Clemson University	博士
工 作 经 历	起止年月	所在单位	职务
	07/2018-03/2019	中科院上海有机化学研究所	博士后
博 士 学 位 论 文 摘 要	博士论文题目	Main Group Element-Containing Chromophores and Polyelectrolytes: Sulfur, Phosphorus and Gallium	
	指导教师姓名	Rhett C. Smith	
	(限 800 字)		
<p>Research on chromophores and polyelectrolytes incorporating main group elements has attracted tremendous research interest and been investigated extensively in the past few decades. In the current contribution, potential applications of polyelectrolytes in ion-conductive/exchange materials, optoelectronics and as antibacterial agents are studied systematically. Several new classes of chromophores based on heterocycle (thiophene and pyrrole) motifs have been developed in this work, with potential use in various areas including organic photovoltaics, organic light-emitting diodes, chemical/bio-sensors, bio-imaging/labeling, etc.</p> <p>In Chapter 2, a series of ten polythiophene derivatives is discussed. Each polymer in the series has a different percentage of carboxylic acid-bearing repeat units. The properties of these polymers are explored under neutral and anionic forms. The properties that are examined include UV-vis absorption and photoluminescence spectroscopy of films and solutions as well as solution aggregation measured by dynamic light scattering. All of these properties are strongly dependent both on protonation state and percentage of carboxylic acid/carboxylate side chains along the polymer backbone. The anionic form of each polythiophene derivative was then employed for layer-by-layer (LbL) film deposition with a cationic phosphonium polyelectrolyte. The film growth process is studied by spectroscopic techniques and film morphologies are examined by atomic force microscopy.</p> <p>In Chapters 3 and 4, two series of tetraarylphosphonium polyelectrolytes (TPELs) has been discussed. This work involved developing new polymerization protocols for using commercial diphenylphosphine and dihalides or readily-prepared bis(aryl triflate)s as</p>			

monomers. The Ni- and Pd-catalyzed P–C coupling formation reactions produce degrees of polymerization up to 65. All TPELs have reasonable thermal stability in the range of 350-450 °C. The stability of the TPELs to alkaline solution is strongly depend on the spacer between adjacent phosphonium sites as well as counterions.

The work presented in Chapter 5 shows design and synthesis of two series of phosphonium polyelectrolytes (PELs) analogues. The polymerizations of diphosphines and α,α' -dibromo-p-xylene via S_N2 reaction yielded phosphonium polymers with the degrees of polymerization higher than 10. The prepared polymers were employed for LbL self-assembly fabrication. The influences depending on spacer between charged sites and existence of hydrophobic side-chains have been investigated and compared systematically.

The Chapter 6 presents the work on a heavier analogue of BODIPY dye which presents strong visible light absorption and fluorescence emission. The new type of fluorescent dye has been prepared successfully with moderate yield. These new dyes exhibit strong visible light absorption and fluorescence emission (quantum yield up to 90 %). One member of this new chromophore family has been characterized by single crystal X-ray diffraction.

(摘要的中文叙述)

1, 设计并使用商品化的原料制备含有四芳基磷骨架的磷盐以及聚电解质。此类聚磷材料因其较好的离子导电性以及耐碱和热的耐受性, 可作为氢氧根离子交换膜的材料运用在高性能燃料电池中。相比于之前所报道的拥有类似结构的含磷高分子在 350°C 左右开始分解以及在浓碱溶液中 24 小时完全分解, 此次报道的聚磷最高可耐受 450°C 以上高温以及 60°C 的浓氢氧化钠溶液, 热稳定性和碱稳定性均大幅提升。

2, 设计并制备了含有不同电荷密度的聚噻吩。相比于之前的报道中带负电的聚噻吩电子给体, 系统地研究了聚噻吩的性质受到定量的负带电荷支链的影响。包括其光物理性质, 在溶剂中的团聚性质, 以及和带有正电荷的聚电解质的层状自组装行为, 从而研究影响有机光电器件的性能的因素

3, 设计并研究了基于亚甲基吡咯骨架的硼氮族元素的小分子荧光化合物。该类荧光分子在生物标记、识别和显像领域有潜在的应用前景。相比常用的相同骨架的硼荧光染料 BODIPY, 新合成的分子的荧光强度还要略高 (>90%), 并且更容易在中心元素上进行结构修饰。其中以镓为中心元素的强荧光分子是首次发现并表征, 拓展了荧光分子的种类以及促进了 BODIPY 类化合物的研究。

1、主持或参与项目情况：					
序号	项目名称	项目来源	项目金额	起止年度	角色
	Low-Cost Membrane Based on Tetra Aryl-Phosphonium Ionomer for Electrochemical Energy Storage Applications	Qatar National Research Foundation	\$199,259	2019/01	主要研究人员
2、论文发表情况：（已发表或已接收发表）					
序号	论文题目	期刊名	影响因子	发表年度/卷期/页码	排序
1	Highly luminescent heavier main group analogues of BODIPY	Journal of the American Chemical Society	14.357	2019/accepted	1
2	Influence of side-chain composition on polythiophene properties and supramolecular assembly of anionic polythiophene derivatives	Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry	2.499	2019/early review	1
3	Intercation spacing and side-chain effects on phosphonium polymers: Thermal, supramolecular, and bactericidal properties	Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry	2.499	2019/57/24-34	3
4	Convenient synthetic route to tetraarylphosphonium polyelectrolytes via palladium-catalyzed P-C coupling of aryl triflates and diphenylphosphine	Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry	2.499	2017/55/1984-1990	1
5	Convenient route to tetraarylphosphonium polyelectrolytes via metal-catalysed P-C coupling polymerisation of aryl dihalides and diphenylphosphine	Chemical Communication	6.29	2017/53/252-254	1

进站前期科研情况简介

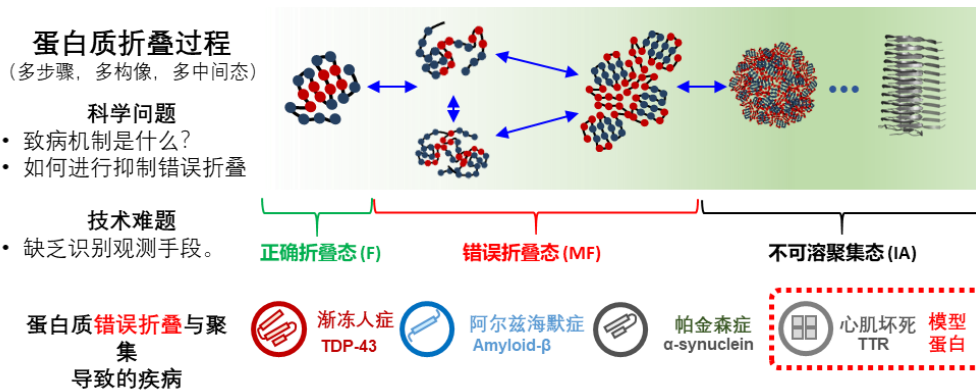
6	Influence of spacer length and rigidity on properties of phosphonium polymers and on their supramolecular assembly with a conjugated polyelectrolyte	Journal of Materials Chemistry C	5.976	2015/3/4537-4544	3
7	Syntheses, structures and luminescent properties of lithium(i)-sulfonate complexes constructed from ortho-hydroxyl arenedisulfonic acids: structural evolution tuned by the pH, coordination geometry and modes	CrystEngComm	3.304	2012/14/5274-5284	1
8	Structure modulations in luminescent alkaline earth metal-sulfonate complexes constructed from dihydroxyl-1,5-benzenedisulfonic acid: Influences of metal cations, coordination modes and pH value	CrystEngComm	3.304	2012/14/6675-6688	2
9	New family of silver (I) complexes based on hydroxyl and carboxyl groups decorated arenesulfonic acid: syntheses, structures, and luminescent properties	Inorganic Chemistry	4.700	2011/50/12562-12574	4
3、专利情况：					
序号	专利名称	授权/申请	授权/申请号	起始日期	排序
4、获奖情况：					
序号	奖励名称	奖励等级	授奖单位	奖励年度	排序

博士后研究题目：发展老年型心衰的早期诊断方法和药物筛选平台

(简述研究计划的可行性、先进性和创新性，理论和现实意义)

研究意义与重要性:

蛋白质分子在翻译成多肽链之后，需要准确地折叠成特定的三维结构来行使其各自的生理功能。蛋白质的折叠是一个多步骤、多构象、多中间态的复杂过程（图 1）。蛋白质的错误折叠与聚集会引起多种人类疾病，如阿尔兹海默症、帕金森症、白内障、多发性神经病、肺囊性纤维化和慢性心肌坏死等。申请人计划研究的模型蛋白为转甲状腺素蛋白（transthyretin, TTR），其在血浆中的错误折叠、聚集和沉淀会导致家族型多发性神经病以及老年型淀粉样心肌坏死（senile amyloid cardiomyopathy）。临床数据表明超过 10% 的 80 岁以上男性人口均不同程度的患有 TTR 错误折叠导致的心肌坏死；并且随着诊断手段的精进，患病人口比例不断攀升，患病年龄不断下降。2019 年 5 月，美国药监局 FDA 刚刚批准辉瑞公司针对此疾病治疗的首个专利药物 Tafimidis，该药物可以有效降低心血管疾病的住院率。然而，目前我国仍无治疗此项疾病的方法和药物。申请人计划发展一种基于荧光的化学方法用于老年型心衰的早期诊断方法，并通过这种方法筛选出具有自主知识产权的用于治疗老年型心肌坏死药物。



图一：蛋白质的折叠是一个复杂的生理过程。蛋白质的错误折叠与聚集会导致多种人类疾病

制约蛋白质折叠领域解决上述问题的一个重要原因是领域内缺乏实验方法在复杂生理环境下原位识别、标记和示踪蛋白质的各种折叠状态，特别是早期错误折叠态。到目前为止，世界各国研究机构与各大药企研发部门都在积极开展基于抗体的免疫识别（图 2a）。虽然这种经典方法取得了重要的基础研究进展并实现了临床应用，但是生产此类抗体存在如下困难（1）针对每一种蛋白的某一特定折叠状态，必须重新培养一种新型构型特异性抗体；（2）蛋白质的错误折叠态构型不稳定，易导致抗体的特异性难以控制；（3）生产抗体的成本高、周期长，有很大的不确定性。另一方面，荧光或染色等经典化学探测方法虽然能部分解决上述问题，但现有探测致病蛋白质折叠状态的化学方法（如硫黄素 T 和刚果红），仅能识别晚期聚集态（如淀粉样化蛋白）的蛋白质，均无法探测蛋白质的早期错误折叠态（图 2b）。2018 年，申请人所在研究组发展了一种可以识别细胞内蛋白质错误折叠态和聚集态的化学荧光探测方法，但此方法依赖于标签蛋白的帮助，无法实现血浆中致病蛋白质错误折叠态的原位识别且对早期错误折叠态的敏感度低、荧光信号微弱。因此，针对蛋白质早期错误折叠态发展一种可以应用在血浆环境下的化学识别方法具有重要的基础研究价值和广泛的临床应用前景（图 2c）。

博士后工作的研究计划

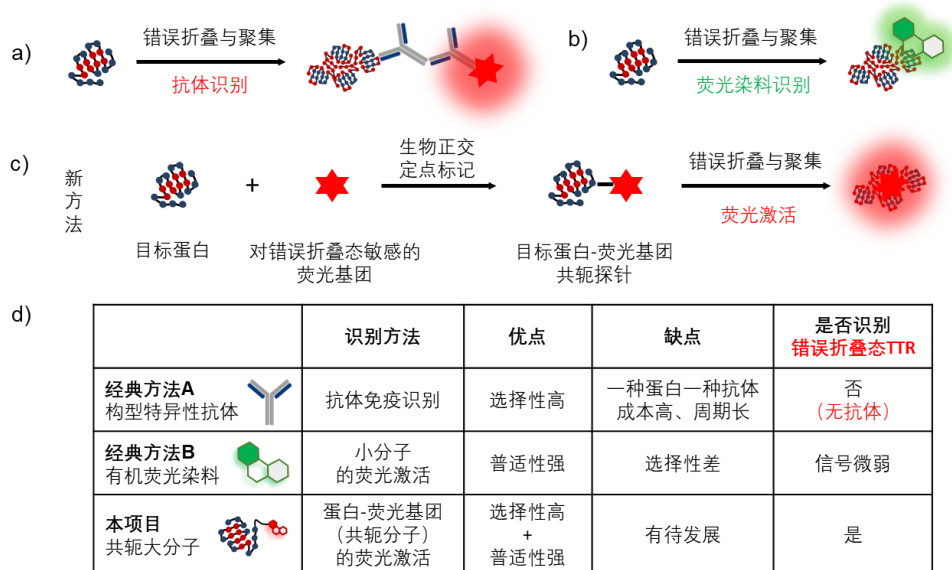


图 2: a) 抗体识别蛋白质错误折叠 b) 经典化学方法识别蛋白质错误折叠 c) 计划发展的生物正交标记识别蛋白质错误折叠 d) 探测蛋白质折叠状态的传统方法和本项目计划发展方法的对比

此项目的成功也将在临床医学上产生积极的影响。如上所述，转甲状腺素蛋白的错误折叠会导致以男性为主的老年型心肌坏死。类似于阿尔兹海默症等退行性疾病，老年型心肌坏死的早期治疗对疗效起着决定性的作用。然而，国际上仍无法有效做到对此疾病的早期诊断（即检测血浆中早期错误折叠态 TTR 蛋白），降低了针对此疾病特效药（Tafamidis）的临床效果。本项目计划发展的探测手段，未来可以转化为检测外周血中错误折叠态 TTR 蛋白的临床早期检测方法。此外，我国针对此疾病的研究仍停留在临床案例的报道，且国内无针对此疾病的药物。因此，我国迫切需要此类拥有自主知识产权的新药分子。

本项目所研发的探测手段，由于其特殊的荧光激活信号，可以转化为药物筛选平台（即筛选可以降低荧光信号的分子），通过高通量筛选，找到抑制转甲状腺素蛋白错误折叠的小分子抑制剂（图 3）。

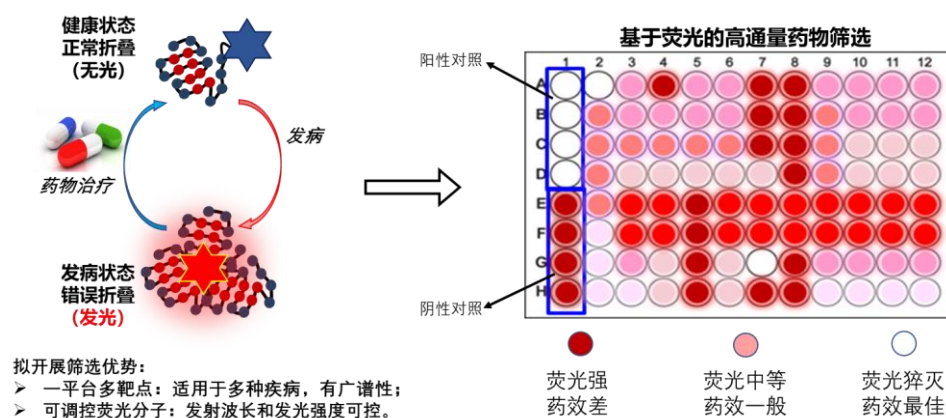


图 3: 高通量药物筛选过程的荧光强度随药物治疗效果的变化

可行性分析与研究计划:

- 1) **现有仪器设备及实验室条件:** 申请者所在课题组致力于实验与理论的紧密结合, 将有机合成设计和细胞实验有效串联。在实验方面, 各种常规实验仪器工具齐全。有专项的有机合成实验室进行荧光基团/分子的合成, 申请人有丰富的荧光分子设计合成经验, 可以实现目标分子的高效合成; 课题组搭建了专项的生物化学实验室和细胞培养房, 可以有效地进行生化实验和药物筛选。
- 2) **前期工作基础和可行性:** 申请者所在课题组在蛋白质折叠的化学生物领域具有深厚的理论研究基础和较为丰富的科研经验。课题组前期已经完成了 HBI 类和 DCDHF 类荧光分子合成路线的优化工作, 为衍生多种结构的荧光分子做好技术支持 (图 5a)。通过初步测试, 这两类荧光分子在蛋白质错误折叠态时可以发出荧光, 证明了设想的可行性 (图 4b)。申请人实验室已经具备通过转肽酶技术定点修饰 TTR 蛋白的技术能力和实验平台 (图 4a), 并以 TTR-荧光基团这个共轭大分子为探针在缓冲液中实现了 4-6 倍的信噪比 (图 4c)。上述数据, 充分证明了项目方法的可行性。

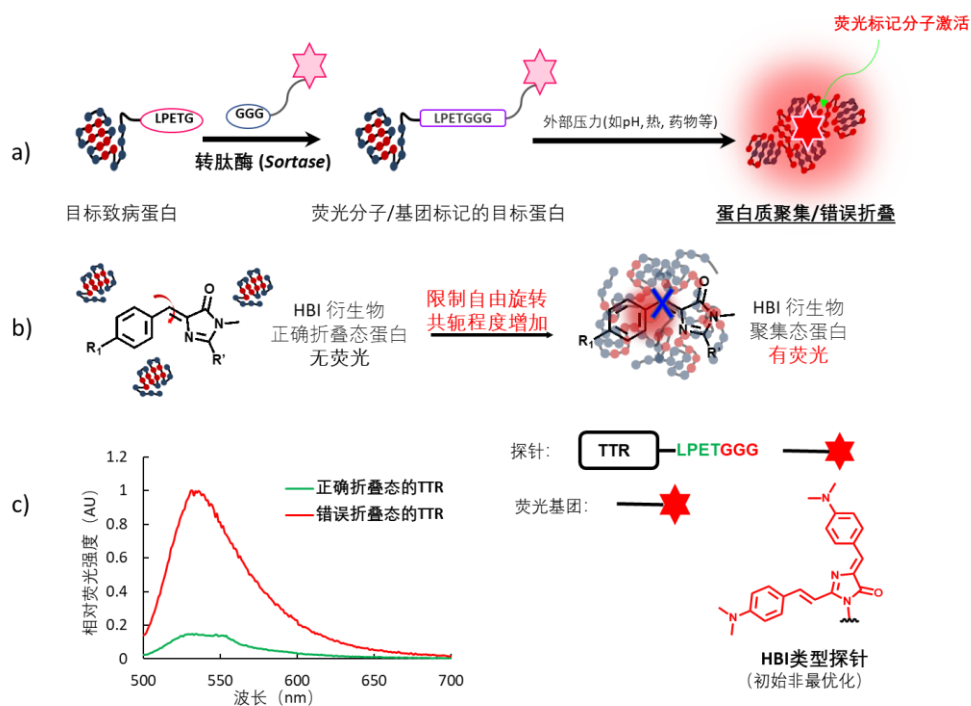


图 4: a) 用荧光分子通过转肽酶对目标蛋白修饰, 从而识别错误折叠 b) HBI 衍生荧光分子对蛋白质的错误折叠态的发光机制 c) 计划合成的三类荧光分子

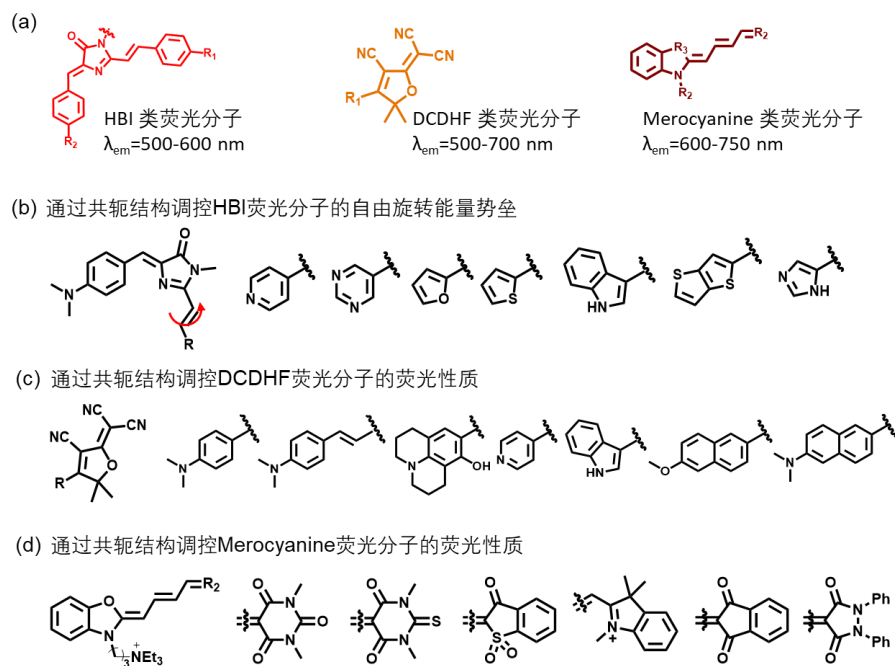


图 5: a) 计划发展的荧光分子的骨架结构及常见发射波长 b-d) HBI, DCDHF 和 Merocyanine 类环境敏感荧光分子结构的初步设计方案

3) **研究计划内容:** 申请人在此项目中将重点发展在血浆中对致病蛋白质早期错误折叠态的原位识别, 并利用新发展的方法加深对转甲状腺素蛋白 (TTR) 致病机理的理解, 进而筛选出对该类疾病有治疗效果的药物分子。

总结起来, 为了实现血浆环境下对蛋白质错误折叠状态有选择性的识别, 申请人计划完成以下三点:

- (1) 针对早期错误折叠态, 发展新型环境敏感分子: 申请人将通过改变杂环结构, 调控荧光分子中共轭部分的电子结构 (图 5), 从而增强其对蛋白质错误折叠态的敏感度。设计合成的荧光分子会在模拟细胞内环境条件下进行测试, 得到初筛结果。
- (2) 引入经典生物正交标记手段, 提高血浆中蛋白标记的选择性: 申请人将使用转氨酶标签技术实现荧光基团在 TTR 蛋白上的定点修饰。转氨酶标签技术可以将优化好的荧光分子定点标记到 TTR 蛋白的 N 端或者 C 端 (图 4a)。
- (3) 使用高效的荧光探针进行药物的高通量筛选: “TTR-荧光基团” 这个共轭大分子将被作为探针, 在血浆中探测错误折叠态的 TTR 蛋白浓度。申请人将在血浆中投入最优浓度的 “TTR-荧光基团” 共轭大分子探针, 通过追踪荧光强度在不同药物小分子作用下的变化过程, 筛选出对 TTR 蛋白错误折叠有抑制/治疗效果的药物分子 (图 3)。

本人承诺: 申请表所填内容均真实可靠。对因虚报、伪造等行为引起的后果及法律责任均由本人承担。

本人承诺

本人签字:

2019 年 5 月 8 日