

# 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: 熊康明

研究组: 1818 组

学科专业: 分析化学

合作导师: 徐兆超

填表日期: 2019 年 5 月 8 日

中国科学院大连化学物理研究所制

姓 名	熊康明	性 别	男
出生日期	1990.09	民 族	汉
学历/学位	博士研究生	专业技术职务	无
毕业院校	山西大学	专 业	材料化学
(拟)入站时间	2019.05	入站性质	<input checked="" type="checkbox"/> 统招统分 <input type="checkbox"/> 在职人员
E-Mail	1187994460@qq.com	联系电话	18734823128
学习 简 历	起止年月	所在单位/专业	所获学位
	2014.09-2019.06	山西大学分子科学研究所/材料化学专业	博士研究生(硕博连读)
	2010.09-2014.07	山西大学化学化工学院/应用化学专业	理学学士
工 作 经 历	起止年月	所在单位	职务
	无		
博 士 学 位 论 文 摘 要	博士论文题目	基于吡啶半菁骨架荧光探针的设计 及生物成像应用	
	指导教师姓名	阴彩霞	
	(限 800 字)		
<p>氰化物被广泛用于合成纤维,树脂,除草剂和金属提取工艺中。在无机阴离子中,氰根的毒性很大,可通过肺部、肠胃和皮肤吸收与血红素相结合,导致哺乳动物死亡。因此,对工业废水中的氰根检测是非常有必要的。另外,内源性的生物硫醇(主要包括 Cys、Hcy、GSH)和次氯酸(HClO)的浓度异常以及细胞内 pH 值的异常与许多疾病的发生和发展密切相关,例如生物硫醇浓度异常与肝损害、皮肤损伤、水肿等疾病相关;次氯酸浓度异常与哮喘、关节炎、心血管疾病甚至癌症等相关;细胞内 pH 异常与癌症以及阿尔茨海默氏病有关。因此,监测生物体内各种活性小分子的浓度以及监测细胞内 pH 值的变化是非常有必要的。鉴于吡啶半菁骨架中含有不饱和碳碳双键、不饱和碳氮双键以及氮正离子,所以该骨架结构具有潜在的多个反应位点。此外,吡啶半菁骨架化合物往往具有近红外的光谱性能。因此本论文中,我们通过构建基于吡啶半菁骨架的荧光探针,可分别实现对氰根的高活性检测;对 Cys/Hcy 与 GSH 的区分识别检测;对次氯酸的比率型检测;对 pH 的可逆循环检测。</p>			

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
1	神经递质荧光探针的设计及其生物成像	山西省教育厅	1 万	2016-2017	主持
2	去甲肾上腺素 (NE)、多巴胺 (DA)、谷氨酸 (Glu) 神经递质的特异性荧光探针设计及其神经成像	国家自然科学基金	64 万	2018-2021	参与
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	Fluorescent Probes with Multiple Binding Sites for the Discrimination of Cys, Hcy, and GSH	Angew. Chem. Int. Ed.	12.102	2017,56,13188.	二作 (导师一作)
2	Colorimetric and NIR fluorescence probe with multiple binding sites for distinguishing detection of Cys/Hcy and GSH <i>in vivo</i>	Anal. Chem.	6.042	2019,91,1472.	一作
3	A novel recognition mechanism based on aldehyde group oxidized into carboxyl group by hypochlorite for the materials of fluorescent probes	Sens. Actuators B-Chem.	5.667	2018,255,2378.	一作
4	Two high selective and sensitive ratiometric fluorescence probes for detecting hypochlorite	Sens. Actuators B-Chem.	5.667	2016,231,547.	一作
5	A novel recognition mechanism supported by experiment and theoretical calculation for hypochlorites recognition and its practical application	Sens. Actuators B-Chem.	5.667	2016,224,307.	一作
6	A highly selective fluorescent bioimaging probe for hypochlorite based on 1,8-naphthalimide derivative	Sens. Actuators B-Chem.	5.667	2015,221,1508.	一作

进站前期科研情况简介

7	A off-on green fluorescent chemosensor for cyanide based on a hybrid coumarin-hemicyanine dye and its bioimaging	Sens. Actuators B-Chem.	5.667	2015, 220, 822.	一作
8	The detection for hypochlorite by UV-Vis and fluorescent spectra based on oxidized ring opening and successive hydrolysis reaction	Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	2.880	2016,166,79.	一作
9	A NIR ratiometric fluorescent probe for 'naked-eye' detecting endogenous hypochlorous acid and practical sample	Anal. Methods.	2.073	2019,11,1751.	一作
10	7-羟基香豆素醛在检测次氯酸根中的应用	河北大学学报 (自然科学版)	无	2018, 38 28.	二作 (导师一作)
<b>3、专利情况:</b>					
序号	专利名称	授权/申请	授权/申请号	起始日期	排序
1	7-(二乙基氨基)-2-氧代-2H-色烯-3-羧酸的制备方法	授权	ZL201710003448.2	2018.12.07	一作
<b>4、获奖情况:</b>					
序号	奖励名称	奖励等级	授奖单位	奖励年度	排序
1	硕士研究生国家奖学金		教育部	2015-2016 学年	
2	优秀研究生		山西大学	2015-2016 学年	
3	山西大学研究生学业奖学金	一等	山西大学	2015-2016 学年	
4	山西大学研究生学业奖学金	三等	山西大学	2016-2017 学年	
5	优秀研究生		山西大学	2017-2018 学年	
6	山西大学研究生学业奖学金	二等	山西大学	2017-2018 学年	

博士后研究题目：基于多结合位点的荧光探针用于生物硫醇的区分检测及其代谢途径的示踪

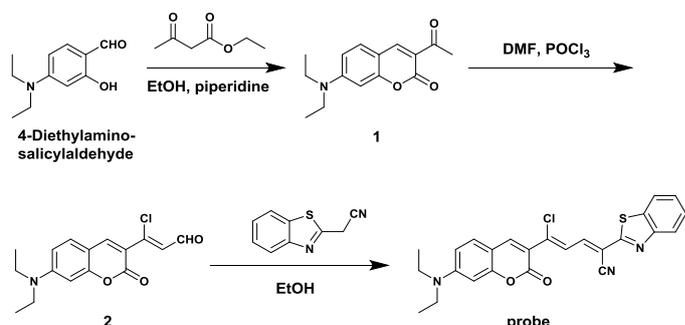
(简述研究计划的可行性、先进性和创新性，理论和现实意义)

生物硫醇在生命中起着重要作用，其中 Cys 它在生物体内参与细胞的还原过程及蛋白质、谷胱甘肽的合成。半胱氨酸在医药、食品添加剂及化妆品领域也有着广泛的应用，它可以用于一些抗生素以及治疗皮肤损伤，增强生物体的抗病能力，具有重要的生物化学研究价值。最新文献研究陆续表明，高 Hcy 不仅与出生缺陷和心脑血管事件风险增加密切相关，而且也与许多常见病如血管性认知功能损害、老年痴呆、骨质疏松症等有关。已知高血压、糖尿病患者有部分的高 Hcy 现象，同时心血管和脑血管疾病的患者以及肾功能障碍的患者(Hcy 的代谢异常)均可使血浆中 Hcy 增高，目前的研究已经证实高 Hcy 血症是心脑血管疾病的危险因素。因此，对血浆中 Hcy 含量的检测具有重大的研究意义。而 GSH 是机体内的一个重要活性物质，它具有清除自由基、解毒、促进铁质吸收及维持红细胞膜的完整性、维持 DNA 的生物合成、细胞的正常生长及细胞免疫等多种生理功能。此外，GSH 还具有广谱解毒作用，不仅可用于药物，更可作为功能性食品的基料，在延缓衰老、增强免疫力、抗肿瘤等功能性食品广泛应用。

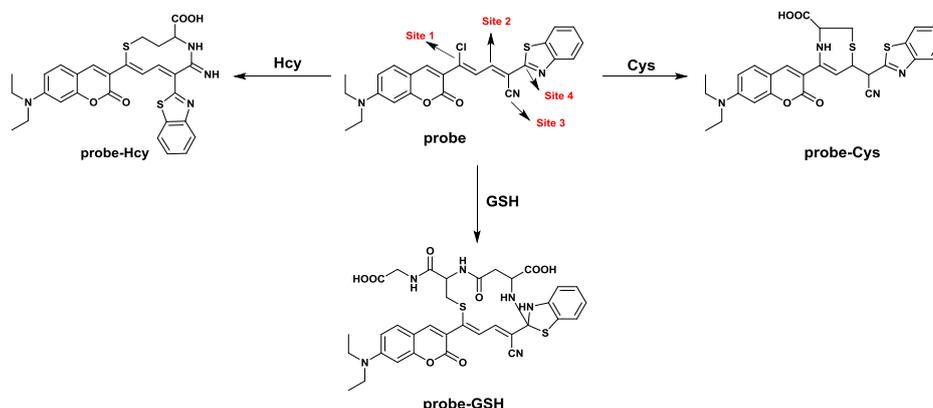
上述三种生物硫醇是以动态平衡的方式在生物体内行使功能，通过荧光成像技术可以实现细胞水平和活体水平的硫醇可视化、非破坏性检测，从而实现生命过程标记和医学检测诊断。

但是，由于三种生物硫醇结构和化学性质较为接近，所以目前绝大多数的硫醇探针对它们三种物质的检测缺乏特异选择性，使得探针的实践应用受限。此外，目前的仪器设备的时空分辨率较低导致这三种生物硫醇在细胞中的分布尚不清楚。另外，这些分子并非孤立行使相应的作用，而是一个系统行为，因此需要能够同时对多个相关物种进行检测。基于以上难点，我博士后期间拟开展以下两部分工作。

**拟开展的工作一：**针对至今仍缺乏高选择性区分 Cys, Hcy, GSH 三种硫醇的探针难题，申请人拟通过多结合位点荧光探针实现对三种硫醇的同时区分检测。鉴于目前已开发的硫醇荧光探针尚未实现活体水平上对三种生物硫醇的同时区分检测，故申请人拟结合合作导师课题组所研究的“超分辨荧光成像”领域，设计一种适合活体成像的多结合位点荧光探针实现生物体内 Cys、Hcy、GSH 的同时区分检测。探针的合成路线如下：

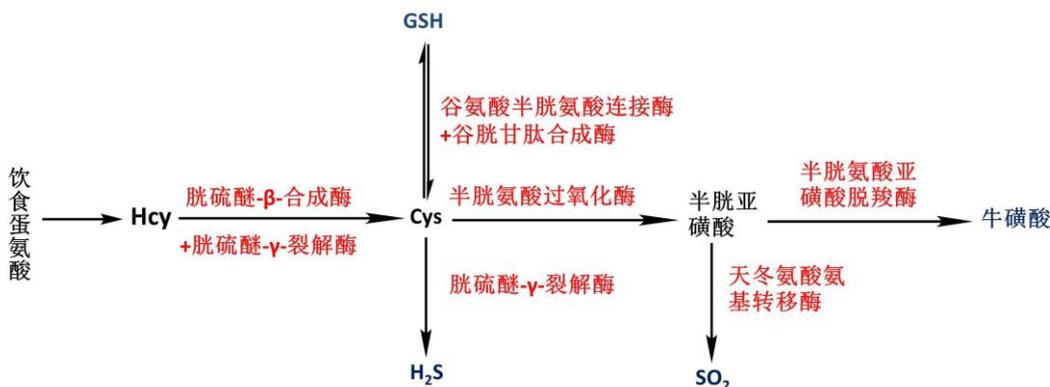


探针对三种硫醇的识别机理如下：



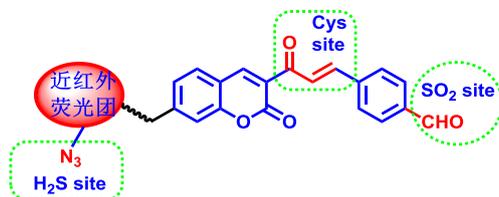
博士后工作的研究计划

**拟开展的工作二：**Cys 作为生命体中的重要含硫化合物，它在生物体内参与细胞的还原过程及蛋白质、谷胱甘肽的合成，成人细胞中 Cys 的含量为 30~200  $\mu\text{M}$ ，血浆中可达到 300  $\mu\text{M}$ 。其水平异常会导致生长发育缓慢、氧化应激、帕金森症和阿尔兹海默症等疾病。Cys 在细胞内的代谢过程异常是引起其浓度失衡的直接因素。目前已报道，Cys 在细胞中通过四种途径代谢，代谢产物包括 GSH、神经递质牛磺酸、以及气体分子  $\text{H}_2\text{S}$  和  $\text{SO}_2$ （如下图所示）。用生物的方法很难对这些光学惰性的代谢产物实现可视化检测。

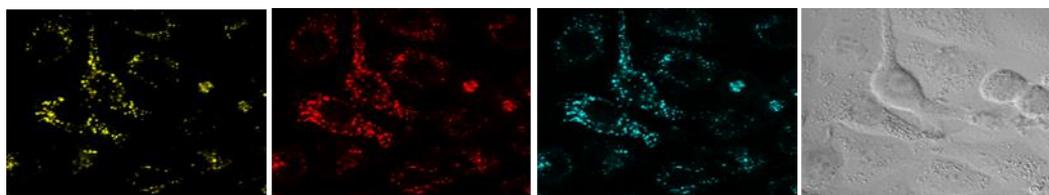


由于气体分子  $\text{H}_2\text{S}$  和  $\text{SO}_2$  在生物体内与多种疾病的发生与发展有密切的关系，因此发展能实时监测 Cys 这一代谢过程与其代谢产物的工具具有深远的意义。鉴于目前尚未实现硫醇荧光探对 Cys 代谢生成  $\text{H}_2\text{S}$  和  $\text{SO}_2$  这两条途径的同时示踪。本项工作拟结合合作导师课题组所研究的“超分辨荧光成像”领域，在细胞水平上实现对上述两条途径的动态实时监测，其设计思路如下：（1）在探针中引入近红外荧光团；（2）在探针中构建多结合位点；（3）通过不同的响应机理实现不同的荧光信号输出。

探针的设计如下图所示：



预期效果如下图所示：



预期结果：实现 Cys 代谢生成  $\text{H}_2\text{S}$  和  $\text{SO}_2$  这两条途径的动态实时可视化成像。

本人承诺

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。

本人签字：

年 月 日