

# 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书

申请 人: 许 宁

研究 组: 1818 组

学科专业: 化学

合作导师: 徐兆超

填表日期: 2025 年 11 月 28 日

中国科学院大连化学物理研究所制

姓 名	许宁	性 别	男				
出生日期		民 族	汉族				
学历/学位	研究生/理学博士	授予博士学位时间	2024年3月29日				
博士毕业院校	大连理工大学	(拟)入站时间	2024年6月6日				
E-Mail		联系电话					
研究领域							
学习经历 从本科起	起止年月	所在单位/专业	所获学位				
	2011.09- 2015.06	山东理工大学/化学	理学学士				
	2015.09- 2018.06	山东理工大学/物理化学	理学硕士				
	2018.09- 2024.03	大连理工大学/分析化学	理学博士				
工作经历	起止年月	所在单位	职务				
入站 前期 及入 站后 科研 情况 简介	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	入站前/ 入站后
	1	全光谱光激活铜催化叠氮-炔环加成反应及活细胞内蛋白原位修饰和超分辨成像	国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(C类) [原青年科学基金项目]	30.0 万元	2026.1.1- 2028.12.31	主持	入站后
	2	三氟乙胺取代的“恒亮”型溶致变色荧光探针的构建及其脂滴动态超分辨成像研究	辽宁省博士科研启动基金计划项目	5.0 万元	2025.08.01- 2027.07.31	主持	入站后
	3	面向光学超分辨成像的高性能荧光探针	能源革命科技专项(中试类)	1000.0 万元	2024.09.01- 2027.08.31	主要参与人	入站后
	4	用于动态超分辨影像组学的荧光探针与肿瘤诊断新技术	辽宁省自然科学基金面上项目	8.0 万元	2025.07.01- 2027.06.30	参与人	入站后

入站 前期 及入 站后 科研 情况 简介	2、代表性论文（10篇以内）						
	注：第一作者或共同第一，“作者排序”中，如为通讯作者请填写“C”。						
	序号	论文题目	期刊名	影响因子	发表年度/ 卷期/页码	排序	入站前/ 入站后
	1	Bright and Versatile Azetidinecarboxamide-Based Fluorophore-Ligand Conjugates for High-Resolution Cell Imaging	Angew. Chem. Int. Ed.	16.9	2025/64(23)/e202505579	1/9	入站后
	2	Solvatochromic Buffering Fluorescent Probe Resolves the Lipid Transport and Morphological Changes during Lipid Droplet Fusion by Super-Resolution Imaging	Anal. Chem.	7.4	2024/96(11)/4709-4715	1/8	入站前
	3	Protein Proximity Ligation Probe with Wide Sensing Range Resolving Dynamics of Subcellular pH by Super-Resolution Imaging	Sensor. Actuat. B-Chem	8.0	2024/398/134744	1/9	入站前
	4	Trifluoroethylamine-Substituted Solvatochromic Fluorophores Exhibit Polarity-Insensitive High Brightness	Chem. Commun.	4.3	2024/60/1424- 1427	1/8	入站前
	5	Enhancing Brightness and Photostability of Organic Small Molecular Fluorescent Dyes Through Inhibiting Twisted Intramolecular Charge Transfer (TICT)	Acta Chimica Sinica	2.5	2022, 80(4): 553	1/4	入站前
	6	应用于先进生物成像的荧光染料进展	化工学报	-	2024/75(11)/4082-4094	1/3	入站后
其他论文发表情况							
	1	Chemigenetic Encoding of Fluorescent Dyes Enables High-Fidelity and Wash-Free Imaging of Proteins in Live Cells	Adv. Sci.	14.1	2025/12/e05967.	3/9	入站后
	2	Spontaneously Blinkogenic Probe for Wash-Free Single-Molecule Localization-Based Super-Resolution Imaging in Living Cells	Angew. Chem. Int. Ed.	16.9	2025/64(6)/e202417469.	4/11	入站后

	3	Cell-Impermeable Buffering Fluorogenic Probes for Live-Cell Super-Resolution Imaging of Plasma Membrane Morphology Dynamics	ACS Sens.	9.1	2024/9(6) /3170-3177.	4/10	入站前
	4	Ether Rhodamines with Enhanced Hydrophilicity, Fluorogenicity, and Brightness for Super-Resolution Imaging	J. Am. Chem. Soc.	15. 7	2025/147(25)/22253 - 22267.	8/16	入站后
	5	In situ Real-Time Imaging of Benzyl-Naphthalimide Dyes Revealing Diverse Structural Evolution Dynamics at The Single-Assembly Level	Chem. Eur. J.	3. 7	2025/31(32)/e20250 0979.	3/8	入站后
	6	Two-Color Single-Molecule Blinking Ratiometricity: A Functional Super-Resolution Imaging Approach for Resolving Lysosomal pH and Dynamics	Angew. Chem. Int. Ed.	16. 9	2025/64(21)/e20250 3916.	6/10	入站后
	7	Brightness-constant Solvatochromic Dye for Ratiometric Fluorescent Imaging of Lipid Dynamics in Developing Zebrafish	Sensor. Actuat. B-Chem.	8. 0	2024/417/136155.	3/8	入站后
	8	Live-Cell Imaging to Resolve Salt-Induced Liquid-Liquid Phase Separation of FUS Protein by Dye Self-Labeling	Chem. Biomed. Imaging	5. 7	2024/2/70-80	2/7(共 同 一 作)	入站前

入站 前期 及入 站后 科研 情况	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	入站前/ 入站后
	1	一种萘酰亚胺荧光染料及其合成方法和应用	授权	CN116217481 B	2024-11-26	2/3	入站后
	2	一种光激活的 Halo-tag 探针及其合成和生物应用	授权	CN116217483 B	2024-10-11	2/3	入站后
	3	一种用于溶酶体超分辨荧光成像的自闪荧光染料及其合成方法与应用	授权	CN114262336 B	2023.06.20	2/4	入站前

简介	5	脒基氮杂环丁烷取代的萘酰 亚胺类荧光染料及其合成方 法和应用	授权	CN112939936 B	2022.11.15	2/3	入站前
	6	一种高荧光量子产率的免洗 Halo-tag 探针及其合成方法和 应用	授权	CN112940714 B	2022.11.15	2/3	入站前
	7	一种用于溶酶体标记的荧光 染料及其合成方法和应用	授权	CN 111333623 B	2021.12.21	2/3	入站前
	<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	入站前/ 入站后
	1	“国科大杯”创新创业大赛 奖	决 赛 三 等 奖	中国科学院大学	2019 年	-	入站前
	<b>博士后研究题目：应用于超分辨荧光成像的高性能荧光探针的开发</b>						
	<b>(简述研究计划的可行性、先进性和创新性，理论和现实意义)</b>						
	<p>超分辨荧光成像技术通过突破传统光学衍射极限，以纳米级空间分辨率实现了对生物样本中原位细胞结构的精细观测，不仅能够解析功能生物分子的动态分布、相互作用及其参与的生理机制，还推动了以超分辨图像为“指纹”的图像组学发展，为生理过程解析与病理状态鉴定提供了全新视角。这一技术范式的革新引发了生命科学研究领域的革命性进步，并于 2014 年荣获诺贝尔化学奖。此外，超分辨成像正迅速拓展至信息存储、纳米加工与材料表征等交叉领域，展现出了广泛的应用前景与前沿研究价值。</p>						
博士后工作研究计划	<p>超分辨成像的核心机制依赖于荧光探针以“点亮”模式对靶标分子进行特异性标记，并借助其“亮-暗”状态的可控切换，运用“以时间换空间”的策略实现超越衍射极限的分辨能力。实现该策略的关键在于对荧光“亮-暗”行为的精准调控，其方式主要包括两类：一是通过荧光分子本身在基态的开关行为进行控制；二是通过对激发光进行时空维度上的调制。基于这两种原理，发展出了不同的超分辨成像技术体系：一类为基于单分子定位的超分辨技术（如 PALM、STORM、PAINT 等），其依赖于荧光探针在基态的可控闪烁行为。该类方法中，探针的闪烁特性与单分子发射亮度共同决定了定位精度，是影响成像质量的关键因素。另一类技术则通过对激发光场进行空域结构调制来实现分辨能力提升，因此对荧光探针的光稳定性提出了极高要求。</p>						
	<p>由此可见，高性能荧光探针是超分辨成像技术得以实现与优化的核心要素。探针需具备可控闪烁特性、高荧光亮度与优异的光稳定性，方能满足不同成像模式的严苛要求。正如诺贝尔奖得主、STED 技术发明人 Stefan W. Hell 教授所言：“在 Ernst Abbe 的时代，成像质量由物镜决定；而在今天，成像质量则由荧光染料决定。”超分辨成像的成败与优劣，本质上取决于荧光探针的性能。然而，当前超分辨成像技术的深入发展正面临高性能荧光探针性能不足与品类匮乏的双重制约。该类技术对探针的光物理性质（如可控闪烁特性、高亮度及优异光稳定性）提出了极高要求，构成了显著的技术壁垒。与此同时，科研应用端对探针种类的需求极为广泛，需覆盖从蛋白质、核酸、分子机器到细胞器等数以千计的生物靶标，即使仅就常用探针而言，其种类也达上百种之多，而现有探针体系远未满足该等多样性需求。因此，</p>						

在持续提升探针综合性能的同时，亟需进一步拓展高性能荧光探针的品类体系，以支撑超分辨成像技术在多学科领域的深入应用。

基于此，在博士后期间的工作计划如下：一、针对活细胞超分辨成像中，因未反应或非特异性结合探针（尤其在酸性细胞微环境中）产生显著自发荧光信号，从而导致背景荧光升高、定位精度降低以及需多次清洗等问题，本课题拟开发一种“靶控自闪烁”探针，该探针设计核心在于其在与靶标结合前处于非闪烁状态，而在特异性识别靶标后，可被激活，呈现强烈的自闪烁行为，并伴随高荧光增强特性。基于此机制，计划合成一系列高性能“靶控自闪烁”超分辨探针，并将其应用于活细胞中线粒体分裂与接触、细胞迁移及伪足生长等关键动态生物学过程的实时、精准示踪研究。二、为应对细胞系统的复杂性对荧光探针提出的高亮度、光谱可调及靶向功能兼容性等要求，本课题提出一种基于吖丁啶酰胺结构的探针构建的通用策略，该策略旨在整合高亮度荧光团与模块化合成路径。具体而言，吖丁啶酰胺核心具备双重功能：一方面作为荧光团的结构单元，通过抑制分子内扭转电荷转移过程，显著提升荧光量子产率；另一方面，其羰基可作为通用反应位点，实现与多种靶向配体的高效偶联，并将把该策略拓展至香豆素、萘酰亚胺、NBD、罗丹醇、罗丹明及硅罗丹明等多种荧光团体系，建立统一的配体偶联平台从而构建高度多样化的功能探针库，为活细胞高分辨率功能成像研究提供强有力的工具支持。

研究计划的可行性：本计划的实施具备充分的可行性。单分子定位显微技术的核心依赖于荧光探针在发光态与暗态之间的可控切换。该技术已逐步演进，从早期依赖外源添加剂与高强度激光的成像体系，发展至生物相容性更优的 PAINT 技术，并进一步推进至无需外源刺激的自闪烁探针。尽管自闪烁探针在活细胞成像中展现出显著潜力，但其非特异性背景信号问题仍严重制约成像精度的进一步提升。在此背景下，本计划提出将“自发闪烁”、“靶向激活”与“荧光增强”三类功能整合于单一探针系统的设计思路，具备高度的技术可行性。该策略基于明确的分子开关机制（螺环化/开环平衡），并依托成熟的蛋白标记体系（如 HaloTag），有望开发出兼具高信噪比、优异生物相容性与高效靶向识别能力的“靶控自闪烁”探针。进一步地，本计划涉及的吖丁啶酰胺策略，立足于对当前探针开发瓶颈的深刻理解，融合了结构—功能一体化与模块化构建的先进理念。该策略使吖丁啶酰胺核心能够同时作为荧光团的结构单元与偶联位点，在提升量子产率的同时实现靶标配体的连接，从而在分子层面协同优化光学性能与合成效率，为构建新一代高性能成像探针奠定坚实基础。此外，本计划所涉及到的高性能超分辨荧光探针都有比较成熟的合成路线，因此，本计划的技术路线同样具备实施的可能性。

研究计划的先进性与创新性：一、本研究计划涉及的“靶控自闪烁探针”，由于其独特的“闪烁激发”机制，有效解决了传统自闪烁探针因 pH 依赖性调控所导致的非靶向信号干扰问题。与现有技术不同，该探针在未结合靶标时保持稳定的非闪烁状态，仅在特异性识别目标分子后，才被激活并产生强烈的自发光闪烁行为，从而有效抑制了探针的背景信号，显著提升了成像信噪比与单分子定位精度，为活细胞 SMLM 成像提供了兼具高特异性、优良生物相容性与可控闪烁性能的新型成像工具。二、本研究计划涉及的荧光探针开发新策略——吖丁啶酰胺策略，通过创新的分子设计有效解决了传统探针开发过程中面临提升染料发光性能与引入功能基团需要分步进行的问题，避免了传统方法中每开发新型荧光探针均需从头合成的繁琐流程，显著提升了开发效率。该策略的核心在于利用吖丁啶酰胺结构单元发挥双重功能：一方面作为荧光团的关键结构组分，有效抑制分子内扭转电荷转移过程，显著提升荧光量子产率；另一方面，其羰基位点可作为通用连接点，直接实现

	<p>与靶向配体的高效偶联。这一一体化分子设计，将荧光团发光核心与生物偶联位点整合于同一分子骨架，从根本上突破了传统探针开发中面临的合成效率瓶颈与性能优化难题，为构建高性能荧光成像探针提供了全新的分子平台。</p> <p>研究计划的理论与现实意义：当前，超分辨成像技术的进一步发展正受到高性能荧光探针性能不足与品类匮乏的双重制约。该技术对探针的光物理性质（如可控闪烁、高亮度及优异光稳定性）要求极为严苛，形成了较高的技术壁垒；而在应用层面，科研工作对探针种类的需求却极为广泛，需覆盖从蛋白质、核酸、分子机器到细胞器等上千种生物靶标，常用探针亦达上百种，现有体系远未满足实际需求的多样性。更严峻的是，此类高性能探针的供应目前被国外少数企业垄断，商品化品种有限，且价格极为昂贵，每毫克可达三千至五万欧元，严重制约了相关研究的普及与深入。因此，实现高性能、多品类超分辨荧光探针的自主开发与量产，不仅有助于打破技术垄断、降低科研成本，更将推动超分辨成像技术在生命科学、医学诊断及交叉学科中的广泛应用，具有重要的战略意义与产业化前景。</p>
本人 承诺	<p>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。</p> <p>本人签字： </p> <p>2025 年 11 月 28 日</p>