



本期导读

唯实 求真 协力 创新
改革 创新 和谐 奋进

全面推进我所
“一三五”战略规划的实施

上海有机所战略规划

坚持基础研究与应用研究并重，发挥有机合成化学的创造性，加强与生命科学、材料科学的交叉与融合；致力于推动我国化学转化方法学、化学生物学、有机新材料科学等重点学科领域的发展；在有机化学基础研究、新医药农药和高性能有机材料创制方面实现新的突破；引领有机化学学科前沿的发展，满足国家战略需求，将上海有机所建设成为国际一流的有机化学研究中心。

目 录

- 1 丽珠集团与中科院上海有机化学研究所共建创新蛋白降解药物研究中心...1
- 2 上海有机所召开全体研究员会议.....1
- 3 上海分院与上海有机所开展“学四史、讲所史、忆初心、担使命”联合学习会.....2
- 4 上海有机所在手性核磁共振“色谱”技术方面取得进展.....2
- 5 上海有机所揭示人类细胞内介导错误折叠膜蛋白降解的“再泛素化酶”...3
- 6 上海有机所揭示RNA调控渐冻人症致病蛋白TDP-43形成应激核体.....3
- 7 分享科研感悟，共享成长经历.....4
- 8 上海有机所组织开展“夏送清凉”慰问活动.....4

丽珠集团与中科院上海有机化学研究所共建创新蛋白降解药物研究中心

为加强科研机构与企业的技术合作，促进科技创新，加速科技成果的产业化，丽珠医药集团股份有限公司与中国科学院上海有机化学研究所达成合作共识，双方于2020年8月24日举办了关于共建创新蛋白降解药物研究中心的签约仪式。中心将重点围绕蛋白降解技术，选择合适的靶点进行创新药物研发，助力研发成果的产业转化。



此次合作共建平台，能够将中科院上海有机所的科研力量与丽珠集团产业化资源相整合，这种紧密合作、互利共赢的合作模式将有利于加速新药研发与成果转化，为国内创新药物的研发添砖加瓦。同时，此次合作将促进有机所与企业的产学研融合，在解决生物医药领域等国家重大需求的同时，也能够更好地面向国民经济主战场。

中国科学院上海有机化学研究所是集基础研究、应用研究和高技术创新研究为一体的综合性化学研究机构，创建于1950年5月，是中国科学院首批成立的15个研究所之一，前身是建立于1928年7月的前中央研究院化学研究所。建所以来，上海有机所先后完成了牛胰岛素、酵母丙氨酸转移核糖核酸、青蒿素的全合成，以及抗生素和甾体药物等多项生物医药领域重大成果。

丽珠医药集团股份有限公司是集医药研发、生产和销售为一体的综合性医药集团公司，公司致力于原料药、小分子药物、生物药以及诊断试剂的研发、生产及销售，其重点治疗领域涵盖抗肿瘤、生殖内分泌、消化、抗感染、精神/神经和内分泌等多个领域。

葛航铭

上海有机所召开全体研究员会议

7月29日上午，上海有机所召开全体研究员会议。所领导班子成员、两委委员、



全体研究员，各职能部门负责人、各党支部（总支）书记等80余人参加会议。本次大会以

共同参与，共谋研究所未来发展为主题，会议由党委书记、副所长胡金波主持。

所长唐勇作题为“共同参与，共谋发展，不忘初心，砥砺前行”的工作报告。唐勇分析了研究所目前面临的危机与挑战，介绍了研究所未来发展相关方面的具体思考，汇报了2020年上半年研究所科研经费、人才队伍建设、管理工作、

(下转第4页)



上海分院与上海有机所开展“学四史、讲所史、忆初心、担使命”联合学习会

为深入贯彻落实习近平总书记关于“四史”教育的重要讲话和批示精神，加强青年科技工作者学习“四史”的主动性、积极性、实效性，切实推动“四史”学习教育结合中心、服务中心，在上海分院的指导下，8月21日上午，上海分院机关青年理论学习小组联合上海有机所青年理论学习小组开展学习会。上海分院党组成员书记、副院长、沪区党委书记李正华出席会议。会议由上海有机所党委副书记、纪委书记刘菲主持。



会议邀请上海有机所党委书记、副所长胡金波，上海有机所副所长李昂分别作了“信仰的力量——学四史和所史有感”以及“当好民族复兴征程上的青年兵”的主题报告。

胡金波的报告聚焦中国共产党及上海有机所老一辈科学家的“先辈精神”，以人物为专题分别详细地介绍了毛泽东同志的成长史、斗争史，有机所丁宏勋等老一辈科学家的奋斗史、奉献史。胡金波围绕毛泽东思想的产生以及理想信念的形成过程，通过大量的历史事实和毛泽东诗词，探寻中国共产党人的艰苦卓绝的奋斗历程和民族复兴的初心使命，分享了个人学习党史的体会感悟。同时胡金波还以“敢啃硬骨头”、“敢接烫山芋”、“敢于吃螃蟹”等为关键词，回顾了丁宏勋等有机所老一辈科学家勇担时代之责、矢志科技报国的感人故事。

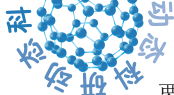
李昂结合自身经历，从“把爱国精神落实到行动上”、“‘守拙’的态度做好本职工作”、“不忘初心、淡看功名”、“坚持独立的学术精神”、“不断读书学习”等方面展开，分享了科技攻关路上科技报国、创新为民的家国情怀和胸怀中国梦、当好青年兵的理想信念。

李正华在总结讲话中指出，伟大思想的形成是伟大人物不断学习、思考、实践的过程。借鉴历史是为今天所用，更是为未来所用。他希望广大青年在各自的事业平台上传承好老一辈的崇高理想信念，促进自身不断学习成长。同时，他也鼓励科技青年通过学习历史加强对初心和使命的认识，进一步端正态度、端好责任、端稳追求，做到学思践悟，知行合一。

上海分院机关职工与上海有机所青年理论小组成员等100余人参加本次学习。



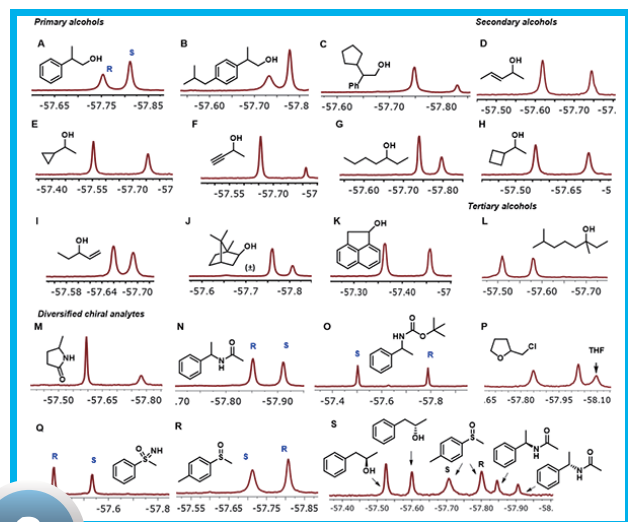
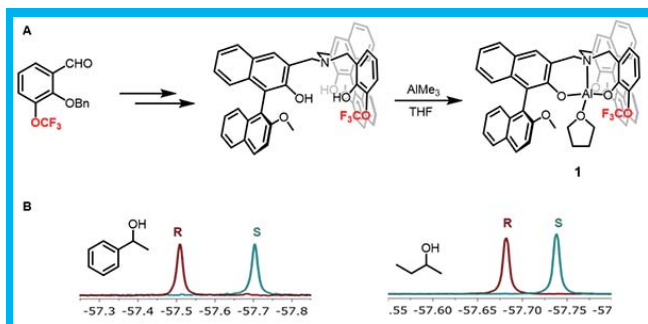
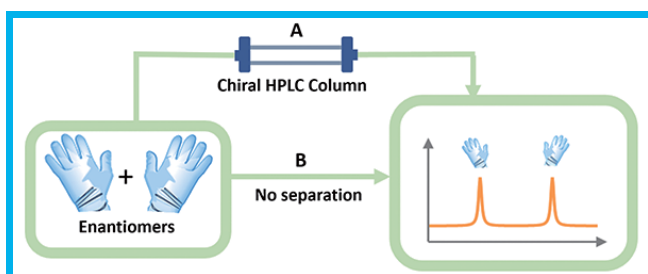
上海有机所在手性核磁共振“色谱”技术方面取得进展



手性分子广泛应用于医药、材料及生命等领域，快速确定手性样品的组成对手性相关科学的发展极为重要。目前最常用的手性色谱分析技术基于分离，相对耗时，难于满足高通量手性分析的需求。基于光谱方法（比如圆二色光谱）可以避免分离，实现原位快速分析，但分析准确性易受微量杂质的干扰。色谱方法的“高精度性”和光谱方法的“原位及快速性”是分析领域一直追寻的优良检测特性，然而却难于整合在同一种分析技术中。

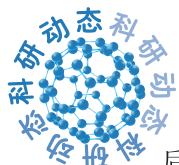
中国科学院上海有机化学研究所有机氟化学重点实验室赵延川课题组一直致力于高灵敏度无创在线检测技术的开发。2019年，该课题组撰写了题为“Molecular Sensors for NMR Based Detection”的综述文章（*Chem. Rev.* 2019, 119, 195），系统总结了核磁共振分子探针的相关工作并展望了该领域未来发展方向。近期，该课题组在原位手性核磁共振分析技术方面取得进展（*Cell Reports Physical Science* DOI: 10.1016/j.xcrp.2020.100100）。

他们设计了一系列基于手性铝络合物的含氟核磁探针分子。这些探针分子具有空间受限的手性识别空腔，与手性分析物相互作用时可以产生类似色谱峰的特征氟谱信号用于进行手性区分检测。该方法在原位快速检测的前提下，实现了类似色谱方法的高精确性，可以对醇、酰胺、环醚、亚砷等大量结构不同的手性化合物进行快速分析并且实现不同种类手性物质的同时检测。当使用具有自动进样功能的核磁共振波谱，该方法在一天内可以完成超过1000个样品的手性分析，满足高通量筛选的测试需求。此外，利用



此外，利用

（下转第4页）



上海有机所揭示人类细胞内介导错误折叠膜蛋白降解的“再泛素化酶”

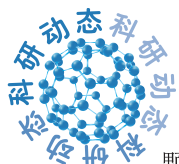
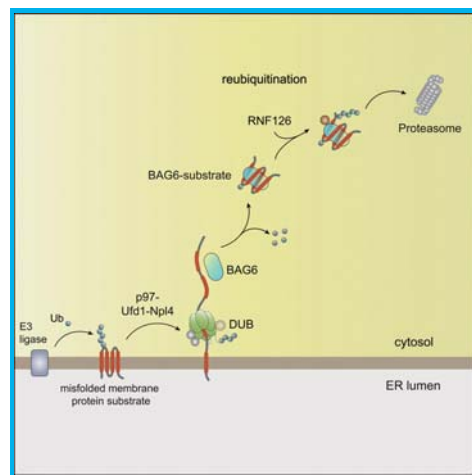
中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心张在荣课题组发现错误折叠的膜蛋白被泛素化、并从内质网膜转运到细胞质中后，会经历“再泛素化”过程，进而能有效地被蛋白酶体识别并降解。相关研究成果发表于国际期刊《分子细胞》。

错误折叠的蛋白质聚积在细胞内会对细胞产生损伤，引起细胞功能紊乱并导致疾病发生，例如神经退行性疾病。为了维持正常生理功能，真核细胞进化出了泛素-蛋白酶体途径来降解错误折叠的蛋白质（待清除蛋白质底物在泛素连接酶的作用下，被泛素分子共价修饰，然后被蛋白酶体识别并降解）。除此之外，细胞清除错误折叠跨膜蛋白质还依靠驱动蛋白p97复合体。p97复合体将其从膜内分离、去折叠、并转运到亲水的细胞质中，被位于其中的蛋白酶体识别并降解。然而，膜蛋白被p97复合体从生物膜内分离、去折叠、并释放到细胞质后如何被蛋白酶体识别这一过程一直被忽视。

张在荣团队选取与痛风相关的错误折叠膜蛋白ABCG2作为研究对象，发现由p97复合体转运到细胞质中的ABCG2会被分子伴侣BAG6和泛素连接酶RNF126组成的复合物识别。研究进一步发现RNF126介导该底物蛋白质的再一次泛素化，使得底物蛋白能够有效地被蛋白酶体识别并降解。细胞降解错误折叠膜蛋白的这种策略被称为“再泛素化”，其促进了被p97转运或去折叠的蛋白质底物的快速降解，减少了被p97去折叠的肽链在细胞质中停留的时间，从而使底物不至于形成聚积物而对细胞造成损害。同时，该研究揭示RNF126-BAG6的底物范围具有广谱性，显示“再泛素化”可能是一种普遍存在的机制。“再泛素化酶”RNF126在多种癌症细胞中高度表达，可促进细胞生长，很可能与癌症细胞清除错误折叠蛋白质的功能紧密相关。

上述研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金委面上项目、上海市市级科技重大专项等资助。

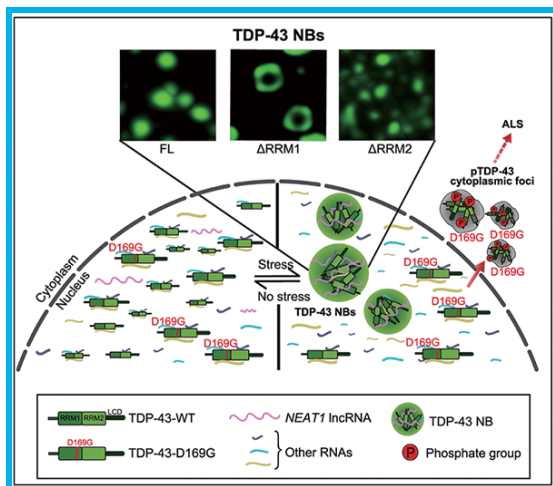
张在荣



上海有机所揭示RNA调控渐冻人症致病蛋白TDP-43形成应激核体

TDP-43是一种重要的RNA结合蛋白，其基因突变可引起肌萎缩性侧索硬化症（ALS，俗称“渐冻人症”）。在正常细胞中，TDP-43蛋白主要弥散分布于细胞核内，但可穿梭至胞浆并与其它蛋白相互作用形成应激颗粒等各种核糖核蛋白复合物，参与RNA剪切、成熟、加工、运输、转运、翻译、降解等多个步骤的调控。在疾病状态下，TDP-43在胞浆中形成异常蛋白聚集被认为与ALS的发生发展密切相关。近期研究显示液-液相分离（LLPS）介导了无膜、液滴状的应激颗粒的生成，而其异常相变被认为是导致胞浆形成TDP-43蛋白聚集并引发ALS的关键致病机制之一。需要指出的是，细胞应激时尽管部分TDP-43蛋白被招募到胞浆中参与应激颗粒的组装，但绝大部分的TDP-43依然驻留在细胞核内。遗憾的是，核内TDP-43在细胞应激时的反应及其在ALS发病中的作用长期以来被忽视和低估。

2020年7月9日，中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心方燕珊研究员课题组和刘聪研究员课题组合作，在Molecular Cell在线发表题为“Stress induces dynamic, cytotoxicity-antagonizing TDP-43 nuclear bodies via paraspeckle lncRNA NEAT1-mediated liquid-liquid phase separation”的最新论文。该研究揭示了不同类型的RNA精密调控TDP-43的相分离状态，使其在细胞应激时于核内形成具有细胞保护功能的无膜、液滴状、高度动态且可逆的核颗粒，该研究团队将之命名为“TDP-43核体”。



这项研究表明TDP-43核体是通过TDP-43蛋白的液-液相分离所形成，这一过程被RNA严格调控。TDP-43蛋白序列中的两个RNA识别域RRM1和RRM2分别发挥着不同甚至相互拮抗的“向心-离心”作用，因而缺乏RRM1或RRM2的TDP-43核体分别展现出有趣的“核”-“环”形态。总RNA对TDP-43蛋白相分离具有抑制作用，这与细胞核中相对“抑制性”的微环境一致，因此很少看到正常细胞自发形成的TDP-43核体。该研究团队发现，细胞应激时神经元中长链非编码RNA (lncRNA) NEAT1的水平明显升高而且与TDP-43核体共定位。体外实验结果显示NEAT1可以明显促进TDP-43蛋白相分离的发生，并且下调细胞中NEAT1水平会显著减少应激细胞中TDP-43核体的形成，因此证明NEAT1对于TDP-43形成应激核体具有重要调控作用。

研究人员在这项工作中进一步发现，与所有其它已知的ALS致病突变主要集中在影响蛋白-蛋白相互作用的功能域不同，TDP-43蛋白的D169G位突变（存在于ALS病人中）位于其RNA识别域RRM1中，并能严重影响lncRNA NEAT1促进TDP-43相分离和核体组装的功能，导致细胞应激时有更多TDP-43蛋白从核内转移至胞浆中，持续应激下进一步发展成具有ALS病理特征的高度磷酸化的TDP-43蛋白聚集体。与此一致的是D169G突变的TDP-43在人源细胞和果蝇模型中均引起比野生型TDP-43更强的细胞毒性和神经退化的表型。

过去大量工作聚焦在TDP-43异常出核和参与应激颗粒的研究，该研究突破这一惯性思维的限制，提示TDP-43核体的形成或许是细胞应激时的“第一防线”，其组装或功能异常可能与ALS的发生有重要关系，为ALS发病机制和治疗策略的研究提供新的思路和视角。

该论文的共同第一作者是中国科学院上海有机化学研究所生物与化学交叉研究中心研究生王晨、段永嘉和段钢，方燕珊研究员和刘聪研究员为共同通讯作者。参与该项研究的还有美国Thomas Jefferson大学的郭琳教授。该研究的经费支持主要来自国家重点研发计划、国家自然科学基金委、中国科学院和上海市科委。

方燕珊

分享科研感悟,共享成长经历——记第三期“研途·分享荟”青年沙龙成功举办

8月21日,由人力资源处、青年创新促进会和能量调控党支部共同举办了第三期“研途·分享荟”的青年沙龙。来自各研究室的三十多位青促会成员、博士后及相关青年科研人员参加了本次活动。

本次沙龙邀请了上海泰禾国际贸易有限公司张照军博士前来分享。张照军就职于上海泰禾国际贸易有限公司,专利代理人。2004年毕业于中国科学院上海有机化学研究所,获理学博士学位;曾在德国Konstanz大学化学系进行博士后研究,在上海美迪西生物医药有限公司、上海睿智化学、浙江省合力化学等公司任职,从事工艺开发和合成工作。

会上,张照军首先通过知识产权领域的著名案例,比如正泰与施耐德的专利之争、苹果与三星的“世纪之战”等案例,阐述了知识产权的价值和重要性;通过实例详细阐述了专利申请技术交底书撰写的基本要求和技巧,详细介绍了技术交底书每一部分的目的和要点,包括主题,技术领域,背景技术,发明内容和实施例等。最后,张照军通过亲身经历的案例说明了如何兼顾研究成果专利申请和科技论文发表的重要性。

通过张照军的介绍,参会的每一位青年科研人员对知识产权的申请及保护意义有了更多的了解,对今后科研工作中涉及的专利保护范围设定、专利文书撰写等方面有了更为清晰的认识。

“研途·分享荟”沙龙活动为所里青年骨干提供了交流和沟通的平台,同时也增进了他们之间的友谊和了解。希望青年骨干能借助这个平台,分享科研感悟、共享成长经历,为规划自身事业发展提供帮助。

王筱蓓



上海有机所组织开展“夏送清凉”慰问活动



告别漫长的梅雨季节,上海迎来了高温酷暑天气。为确保防暑降温各项措施落到实处,保障科研生产工作正常有序开展,上海有机所组织开展了“夏送清凉”慰问活动。

7月22日下午,所长唐勇,党委书记胡金波,党委副书记刘菲,以及工会相关同志等先后走访慰问了所本部玻璃维修车间、公共技术服务中心、高压釜房、仓库、后勤等坚守在高温工作岗位的职工。

7月28日下午,刘菲、副所长兼工会主席游书力、工会副主席陆海峰驱车来到金山基地慰问了奋战在中试生产一线的职工,并对危险品仓库的安全防护措施进行了实地检查。

所领导及工会同志每到一处都与职工热情交谈,详细询问科研生产情况,听取他们工作和生活中存在的困难和问题,对职工们高温期间坚持工作表示感谢,嘱咐大家一定要注意安全,并赠送了防暑降温用品。

“夏送清凉”慰问活动体现了研究所对广大职工的关心和关爱。职工们纷纷表示,工作中一定牢记安全,将继续保持饱满工作热情,加倍努力,以优异的工作成绩献礼所庆70周年。

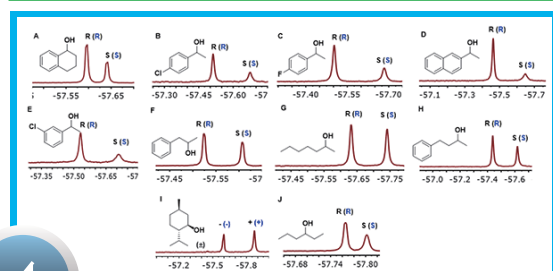
陆海峰

(上接第1页)研究生教育等方面的进展情况,并对下一阶段重点工作进行了安排部署。

唐勇强调,研究所的发展离不开大家的共同参与,共同谋划。希望大家能够坚持目标导向,将个人科研方向同研究所发展目标、同国家和国民经济需求紧密结合,努力在基础研究领域实现重大突破、在应用领域产出一流技术、在人才培养方面产出一流人才,群策群力,齐心协力推动有机所的创新发

展,不断向建成国际一流的有机化学研究中心目标迈进。会上,所领导班子成员充分听取老领导、老同志的意见建议,会上以调研表的形式征集与会人员的意见建议,大家为如何进一步拓展研究所发展空间、创新人才培养机制、加强研究生招生教育等方面工作献计献策。

刘芸瑞



(上接第2页)特征氟谱检测信号可以对手性分子的绝对构型进行快速判断,为液体及非晶样品的构型确定提供新的途径。该方法快速无创的特点及多组分同时分析能力使其有望应用于复杂生命体系中手性物质的原位检测。

上述研究得到了国家自然科学基金委及中国科学院有机氟化学重点实验室的资助。

赵延川