



本期导读

唯实 求真 协力 创新
改革 创新 和谐 奋进

上海有机所战略规划

上海有机所将聚焦分子合成科学前沿, 瞄准化学键的选择性断裂和重组等重大科学问题, 结合人工智能, 实现合成科学理论和方法的新突破; 探索基础研究驱动变革性技术的科技创新模式, 通过分子合成科学领域的原始创新发展生物医药和战略有机材料创制的核心技术, 将有机所建设成为具有国际重要影响力的化学研究机构。

目录

- 1 中科院上海有机所开展2022年公众科学日活动.....1
- 2 上海有机所交叉中心科研团队建立高通量筛选方法探索不同蛋白质液-液相分离的能力.....1
- 3 上海有机所在光化学调控活细胞内源DNA修复酶研究取得进展.....2
- 4 上海有机所在富硫细菌环肽的生物合成研究方面再获进展.....2
- 5 国家重点研发计划“催化科学”专项“惰性炔类分子选择性催化转化”项目实施启动会召开.....3
- 6 国家重点研发计划“催化科学”专项“大宗高分子材料的催化循环和升级回收”项目实施启动会召开.....3
- 7 国家重点研发计划“基础科研条件与重大科学仪器设备研发”专项“高性能有机氟试剂的创制与应用研究”项目实施启动会召开.....4
- 8 上海有机所举办“梦想起航科研正当时”青年说主题活动.....4

中科院上海有机所开展2022年公众科学日活动

5月21日, 以“爱科学, 向未来”为主题的中国科学院第十八届公众科学日活动暨上海有机所第十一届科普公众日活动如约而至, 活动全程以线上直播形式举行, 为观众献上了精彩纷呈的科普盛宴。

活动分别从“化学是什么”“化学怎么做”以及“化学怎么玩”三个阶段层层递进带领观众朋友们看到真实的化学和领略化学的魅力。

活动伊始, 在《我们需要化学》精彩视频中, 科学家们讲述了对化学的理解和感受, 阐述“化学是什么”的同时也让观众更深入地感受化学在我们的生活中无处不在, 化学与我们的生活息息相关。随后, 优秀青年科学家分享了他们正在从事的化学研究以及最新科研成果, 让观众在“化学怎么做”环节感受到了化学研究的意义所在, 更是近距离感受到了新一代青年科学家的蓬勃朝气。在“化学怎么玩”环节, 研究生们表演了酷炫的趣味实验, 通过神奇的“化学魔法”: 如冰雪魔法、汽的魔法、光的魔法、时间魔法等, 为观众带来了完美的“绚丽多彩的化学世界”体验。这些酷炫的化学魔术, 瞬间让观众朋友们领略了化学的神奇与魅力。



在实验互动中, 家长们纷纷帮助孩子们准备实验材料和录制视频并投稿到了我们的公众号。很多家长在班级群中也传达和分享了孩子们玩化学实验时开心和激动的心情, 并纷纷表示: 孩子们今天上了人生的第一节化学课, 受益匪浅!

“公众科学日”是中科院举办的大型公益性科普活动, 上海有机所的科普公开日自2012年起, 每年5月都如约面向社会公众开放, 已连续十一年为观众提供零距离接触化学科学的机会。

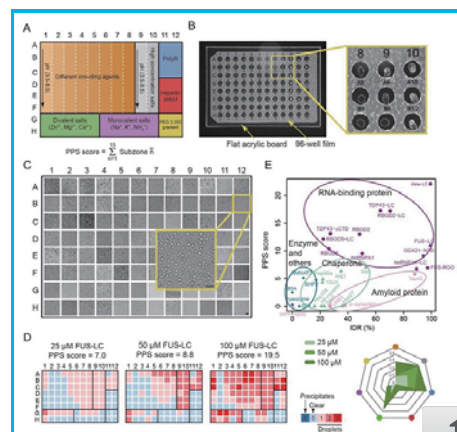
林芙蓉



上海有机所交叉中心科研团队建立高通量筛选方法探索不同蛋白质液-液相分离的能力

蛋白质液-液相分离 (liquid-liquid phase separation, LLPS) 介导细胞中多种“无膜细胞器” (membrane-less organelles) 的动态组装, 无膜细胞器的形成参与到广泛的生命过程中。近年来, 越来越多具有不同生物学功能的蛋白质被发现体外具有LLPS能力。不同蛋白质的LLPS对蛋白质浓度、pH、离子强度、温度、拥挤试剂等多种不同条件高度敏感。如何有效快速的在体外找到驱动蛋白质LLPS的关键因素? 以及如何系统的比较不同蛋白质之间LLPS的能力? 这些问题尚未得到阐述。同时, 蛋白质处在细胞内复杂的环境之中, 系统研究翻译后修饰, RNA, 分子伴侣, 基因突变等胞内因素如何影响及调控不同蛋白质LLPS也显得尤为重要。

近期, 中科院上海有机化学 (下转第3页)



上海有机所在光化学调控活细胞内源DNA修复酶研究取得进展

光调控蛋白有助于高时空分辨精度的探索动态生物功能。光遗传学基于光敏蛋白实现光调控在过去十几年极大地推动了神经科学及相关生命科学的发展。在众多光遗传学方法中,光加笼蛋白策略独具特色,可以通过光释放蛋白活性残基实现位点特异性的蛋白光调控。目前,光加笼蛋白需要通过遗传编码的非天然氨基酸引入技术构建。然而,遗传编码的光敏蛋白引入方式无法实现内源蛋白的调控,因此无法研究原生环境中内源蛋白功能,也难以进行后续的疾病治疗应用。为此,小分子策略提供了具有吸引力的解决方案,但是

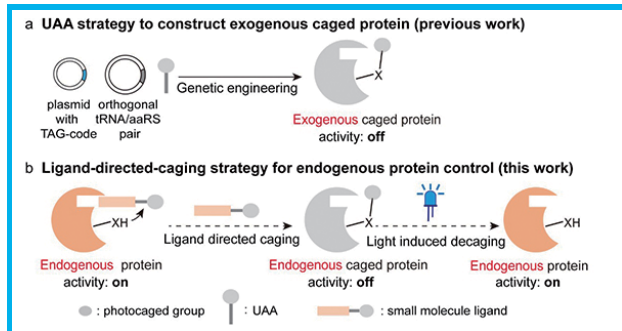
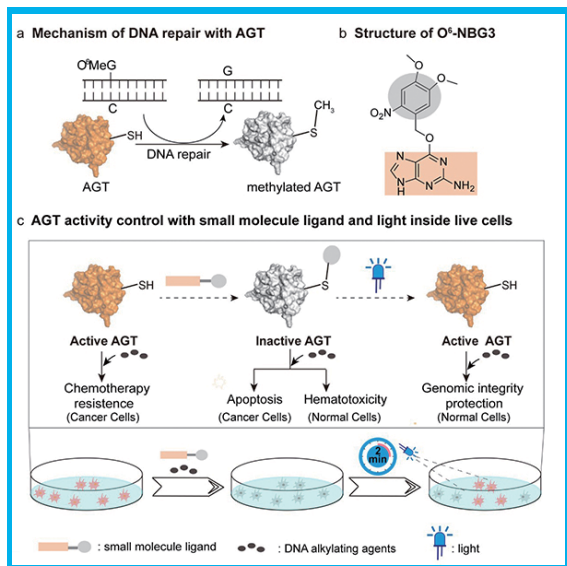
广为使用的小分子光去笼方法所释放的活性小分子会无限制自由扩散海有机化学研究所陈以策略,首次实现了光化(*Ed.*)。

O6-烷基鸟嘌呤-DNA烷基转移酶 (O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase, AGT) 是哺乳动物细胞DNA烷基化损伤修复的关键蛋白, 也是癌症病理学及治疗学研究的重要靶点蛋白。AGT在癌细胞及正常细胞均普遍存在, 通过药物小分子抑制AGT活性可以提高烷化抗癌试剂的治疗效果。然而, 药物小分子对癌细胞AGT抑制的同时对正常细胞AGT也会不可避免的抑制, 导致无法及时修复DNA损伤, 进而表现出血液毒性等副作用。根据AGT的化学反应机理, 陈以昀课题组设计并合成了多个AGT的光敏感小分子配体。通过有效分子浓度提升, AGT的145位半胱氨酸活性残基被小分子配体O6-NBG3的光敏感基团特异性修饰, 从而封闭了其DNA修复功能。O6-NBG3加笼的烷基化AGT在紫外光或可见光照射下, 可以特异性的释放145位半胱氨酸活性位点并恢复其DNA修复功能。该光调控方法在纯蛋白体系、大肠杆菌及哺乳细胞体系可以实现

AGT功能的快速开关控制,且具有光剂量依赖性。O6-NBG3可以实现哺乳动物细胞内源AGT的光调控,首次展示了乳腺癌MCF-7细胞对烷化试剂耐受性的时空选择性光干预。经O6-NBG3处理的MCF-7细胞对抗癌药物卡莫司汀(BCNU)表现出高敏感性,降低了细胞存活率;而光照可以提高O6-NBG3处理的MCF-7细胞的BCNU耐药性,从而提升了细胞存活率。

该研究为靶向抑制癌细胞AGT活性的癌症治疗提供了新思路。基于小分子配体的加笼策略可实现内源蛋白活性位点的时空选择性光干预,为内源蛋白研究提供了具有吸引力的小分子配体解决方案。相关研究成果近期以“Ligand-Directed Caging Enables the Control of Endogenous DNA Alkyltransferases Activity with Light inside Live Cells”为题发表在*Angew. Chem., Int. Ed.*。

陈以昀



上海有机所在富硫细菌环肽的生物合成研究方面再获进展

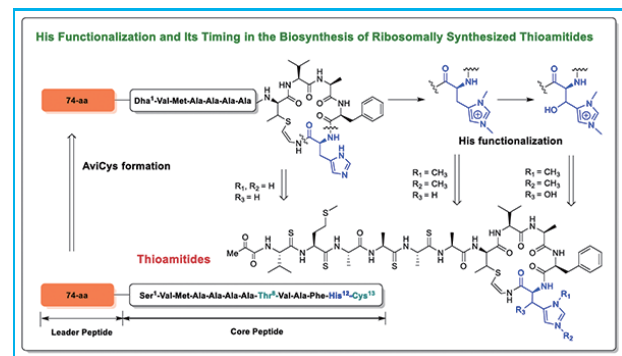
硫原子的引入是自然界赋予天然产物结构多样性和生物活性多样性的重要手段。维里硫酰胺类核糖体肽通过抑制线粒体ATP合酶的活性，诱导线粒体损伤、引发细胞凋亡，是潜在的抗肿瘤药物。家族成员分子以核糖体合成的前体肽为基础，通过一系列复杂的翻译后修饰，引入特征性的硫酰胺键和C末端的烯基硫醚大环体系。上海有机所刘文课题组长期致力于核糖体肽来源的富硫细菌环肽的生物合成研究。近期，该课题组报道了维里硫酰胺结构中另一个非天然氨基酸-β-羟基-*N,N*-二甲基组氨酸(β-hydroxy-*N,N*-dimethyl-histidine, hdmHis)的生物合成过程。β-羟基-*N,N*-二甲基组氨酸单元未见於其它天然产物，为维里硫酰胺类核糖体肽所独有。

课题组结合体内基因敲除、大肠杆菌异源表达、体外生化测活和计算分析,详细阐释了 β -羟基-*N,N*-二甲基组氨酸的形成机制和生物合成逻辑。以组氨酸残基为底物,该单元的形成依赖C末端烯基硫醚大环体系的建立,严格按照*N,N*-双甲化和 β -羟基化的催化顺序进行。研究还对组氨酸官能团化的特异性和与其它翻译后修饰反应的兼容性进行了系统考察。

作为一种重要的翻译后修饰手段, 蛋白上组氨酸甲基化的发现已有50余年, 相关的酶学机制、修饰程度和生物学功能近年来受到广泛关注。目前的一个发生的N-单甲基化反应。本研究报道了第一例酶催化的组氨酸双酸 β -羟甲基化, 同样也是一种十分罕见的翻译后修饰反应。在一些非核糖体所报导, 但多为其它机制的酶所催化。

相关研究加深了核糖体肽来源的天然产物及其相关翻译后修饰机制方面的认识。上述工作在*J. Am. Chem. Soc.*在线发表。

刘文



国家重点研发计划“催化科学”专项“惰性烃类分子选择性催化转化”项目实施启动会召开

5月30日，由中国科学院上海有机化学研究所牵头承担的国家重点研发计划“催化科学”重点专项“惰性烃类分子选择性催化转化”实施启动会在线上召开。唐勇所长、游书力党委副书记（主持工作）出席启动会并致辞，中国科学院前沿科学与教育局数理化处，上海市科学技术委员会基础研究处相关领导出席启动会并做重要讲话。项目实施启动会专家组专家中国科学院丁奎岭院士、唐勇院士、涂永强院士、田禾院士、冯小明院士、席振峰院士、孙世刚院士、吴骊珠院士、卜显和院士、王梅祥院士、游劲松教授、施章杰教授和罗三中教授等专家出席会议。项目团队成员与承担单位管理人员等40余人共同参加本次会议。

丁奎岭院士主持项目实施启动会，项目负责人刘国生研究员代表项目组就项目概况、立项依据、研究内容、课题设置、创新点、技术路线、项目进度安排、研究团队、研究基础、工作条件、预期成果等方面向与会领导和专家汇报了项目总体实施方案。随后，四个课题负责人分别就其所负责课题在项目中所处的位置、课题研究总体思路、研究内容及目标、创新点和课题研究团队等方面进行了详细的汇报。

专家组认真听取并审议了项目相关汇报，并分别就拟解决的关键科学问题、技术路线、应用示范等方面提出了宝贵建议。此外，专家组也从提高创新水平、加强团队协作和人才培养、深化机理研究以及服务化工产业实际需求和可持续发展等方面对项目的下一步工作提出了建设性意见。

此项目是由中国科学院上海有机化学研究所牵头承担，由中国科学技术大学、武汉大学、中国科学院理化技术研究所、南开大学和四川大学联合参与的“十四五”国家重点研发计划重点专项。此次启动会的成功召开标志着“惰性烃类分子选择性催化转化”项目的研究工作正式全面开展。该项目实施对突破惰性烃类分子的高效、高选择性催化转化，实现从廉价易得的烃类分子出发，提供了高效合成若干大宗/精细化学品的变革性新途径。

林芙蓉

国家重点研发计划“催化科学”专项“大宗高分子材料的催化循环和升级回收”项目实施启动会召开

5月30日，由中国科学院上海有机化学研究所牵头承担的国家重点研发计划“催化科学”重点专项“大宗高分子材料的催化循环和升级回收”实施启动会在线上召开。唐勇所长出席启动会并致辞，中国科学院前沿科学与教育局数理化处，上海市科学技术委员会基础研究处相关领导出席并发表重要讲话。项目实施启动会专家组专家丁奎岭院士、唐勇院士、涂永强院士、田禾院士、冯小明院士、韩布兴院士、席振峰院士、吴骊珠院士、卜显和院士、游劲松教授和游书力研究员等专家应邀出席会议并指导工作。项目团队成员和承担单位管理人员等30余人参加了本次会议。

丁奎岭院士主持项目实施启动会，项目负责人黄正研究员就项目的立项依据与背景、研究内容、主要创新点、技术路线、课题设置、进度安排、研究团队与工作基础、预期成果与分析等方面向与会领导和专家汇报了项目总体实施方案。随后，四位课题负责人分别就其所承担的课题的研究背景、研究目标、科学问题或关键技术、课题研究内容、课题预期成果与考核指标和研究工作基础等方面进行了详细的汇报。

专家组成员在听取了项目汇报之后，对项目研究工作的重要性及其研究内容和实施方案等表示了充分的肯定，并就项目的知识产权保护、塑料回收降解的科普和技术的规模化推广应用等方面提出了建设性的意见。

此次启动会的成功召开标志着“大宗高分子材料的催化循环和升级回收”项目正式进入具体实施阶段。该项目是由中国科学院上海有机化学研究所牵头承担，中国科学院长春应用化学研究所、中国科技大学、大连理工大学、北京大学和四川大学联合参与的“十四五”国家重点研发计划重点专项。项目聚焦于“现有大宗废塑料降解回收”和“新一代可循环高分子创制”，重点关注催化剂结构、载体表面结构和活化模式等与聚合物化学键断裂及重构之间的关系；聚合物多层次结构、聚集态及动态演变机制对其稳定性、降解活性及程度的影响；金属催化活性物种与聚合物、试剂或介质之间的相互作用和兼容性。

林芙蓉

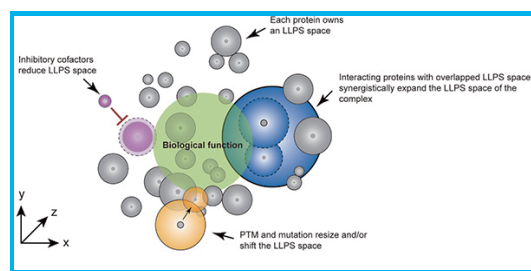
（上接第1页）研究所生物与化学交叉中心刘聪课题组与上海交通大学Bio-X研究院李丹课题组合作在*Cell Reports Physical Science*上发表了题为“A high-throughput method for exploring the parameter space of protein liquid-liquid phase separation”的研究成果。该工作首先建立了基于自动点样机器人及高内涵筛选系统的高通量筛选及评估蛋白质相分离能力的分析方法。该方法仅需少量蛋白质样品并拥有快速的筛选能力，能够在体外高效地表征蛋白质LLPS。进一步，运用建立的新方法筛选了近30种不同蛋白质样品，发现不同蛋白普遍具有不同程度的LLPS能力，首次提出蛋白质相分离空间（LLPS space）这一全新概念来刻画并比较蛋白LLPS的能力与性质。进一步，阐释了蛋白质LLPS的能力受蛋白质-蛋白质相互作用、翻译后修饰、基因突变以及分子伴侣的动态调控。本工作为系统高效研究不同蛋白质LLPS提供了有力的新方法，并为理解蛋白质LLPS的性质及动态调控提供了新的视角。

在本工作中，研究者基于已有的文献数据整理并总结了诱导蛋白质发生LLPS的不同条件，并建立了适用于体外筛选的96孔板筛选系统。通过自动点样机器人降低蛋白质样品的使用量，以及结合高内涵筛选系统快速拍摄方法，达到短时间高通量的鉴定不同条件下多个不同蛋白质样品的LLPS。同时，对筛选结果进行赋值（PPS score），并结合LLPS space来系统比较不同蛋白质系统LLPS的能力。研究者首先通过对已知的相分离蛋白进行筛选验证了96孔板筛选系统的实用性，接下来对近30个不同的蛋白质样品（RNA结合蛋白，淀粉样蛋白，分子伴侣，蛋白酶等）进行筛选，发现并鉴定了各个蛋白质所具备的相分离条件，计算出不同蛋白的LLPS space，并揭示了蛋白质相分离潜在的通用属性。

研究者进一步利用高通量的筛选方法对复杂系统的蛋白质LLPS调控进行了一系列探究，阐释了特定位点翻译后修饰或者遗传突变对蛋白质的LLPS具有重要的调控作用。

本研究工作不仅有助于研究者快速探究特定蛋白质相分离能力及其调控机制，同时还有助于我们更加全面系统地认识蛋白质相分离在复杂生命过程中的作用。

刘聪



国家重点研发计划“基础科研条件与重大科学仪器设备研发”专项“高性能有机氟试剂的创制与应用研究”项目实施启动会召开

5月31日,由中国科学院上海有机化学研究所承担的国家重点研发计划“基础科研条件与重大科学仪器设备研发”重点专项“高性能有机氟试剂的创制与应用研究”实施启动会在线上召开。唐勇所长出席启动会并致辞,中国21世纪议程管理中心、中国科学院前沿科学与教育局综合处、上海市科学技术委员会基础研究处相关领导出席了启动会并发表讲话。专项总体专家组成员张德清研究员、陈铭教授以及钱旭红院士、涂永强院士、席振峰院士、王梅祥院士、王剑波教授、马军安教授、胡金波研究员、吕龙研究员、张新刚研究员和魏建华教授级高级工程师等专家受邀出席会议并指导工作,项目团队成员、承担单位管理人员等40余人共同参加本次会议。

钱旭红院士主持项目启动会,项目负责人沈其龙首先就项目研究内容、总体目标、预期成果与考核指标、研究基础、风险分析、经费预算等方面向与会领导和专家汇报了项目总体实施方案。四个课题负责人分别从课题背景、研究目标、研究内容、研究团队与安排、课题工作基础等方面对其所负责的课题进行了详细的汇报。国家重点研发计划“基础科研条件与重大科学仪器设备研发”重点专项总体专家组与项目实施启动会专家组专家在听取了报告后,同项目组成员进行了充分讨论,对于项目研究重点及实施方案提出了宝贵的意见和建议。

该项目由中国科学院上海有机化学研究所牵头,由南方科技大学、中国科学技术大学、南开大学、天津大学、复旦大学附属肿瘤医院和浙江九洲药业股份有限公司联合承担,此次启动会的成功召开标志着项目正式进入具体实施阶段。本项目围绕“十四五”国家重点研发计划“基础科研条件与重大科学仪器设备研发”重点专项“高端化学试剂研制有机氟化学试剂”内容,立足我国丰富的氟资源利用与保护、针对氟化学产业可持续发展缺乏高性能有机氟试剂的关键问题,围绕结构新颖的高性能有机氟试剂设计与构筑、其结构与性能关系及规律等科学问题与关键技术,聚焦新型有机氟试剂的创制及其功能挖掘,发展结构新颖的原创性高性能有机氟试剂。

林芙蓉

上海有机所举办“梦想起航科研正当时”青年说主题活动

为激励广大青年厚植国家情怀,弘扬科学家精神,践行科技报国使命,6月7日下午,上海有机所举办“梦想启航,科研正当时”线上青年说主题活动。本次活动邀请了上海有机所殷亮研究员,浙江大学李承喜研究员,优秀博士生代表刘晨旭、樊文峥作主题报告和座谈交流,为同学们拨开迷雾,指点迷津。上海有机所近200名师生参与活动。

殷亮分别以《“化学研究”经验交流》和《“文献汇报”之我见》为题做主题报告。他指出,在新时代下,国家和社会对青年科研人才的重视程度是前所未有的,大家一定要把握机遇、积极思考、规划未来。随后,他结合自身和课题组学生的科研经历,分享了以下经验:要坚持实验应试尽试,正确对待负面结果;积极主动阅读文献,坚持系统性研究;端正科研态度,自己写作论文。在文献汇报经验分享环节,殷老师讲道:“选题是最为重要的,不仅要展现出最新的文献知识,还要展示出自己的思考”。在进行文献汇报时,报告准备过程要“多次练习、万全准备”,汇报过程做到“身姿挺拔、从容不迫”,问题讨论环节展示出“知之为之,不知为不知”的诚恳态度。



李承喜研究员以《从有机合成到人工智能自动化合成》为题讲述了自己十年科研路,从懵懵懂懂参加夏令营,到有机所博士毕业,国外博士后实现学科交叉研究,最后入职浙大的故事。在报告中,李老师强调了“不怕辛苦,不计得失”,“多学多做多操练”,“与导师做朋友”,“学会劳逸结合”的重要性。同时,李老师也讲到自己出国学习、研究的初心和取得的成果,勉励大家在未来的科研工作中要时刻谨记提高自己的竞争力,面向国家重大需求,将论文写在祖国的大地上。

刘晨旭博士以《我的科研路》为题,分享了自己的科研经历,提出了自己在科研工作中最主要的感悟就是“提高效率”,同时要持之以恒的努力和思考,保持与导师、师兄师姐的沟通,积少成多,才能有可观的进步。樊文峥博士则以《Seminar选题、PPT及汇报》为题介绍如何做好Seminar。他建议大家尽早准备选题,在自己平时的文献阅读中挖掘感兴趣的课题。他根据个人经验,将seminar分成两种类型:精讲和主题。前者要求文献有深度,讲述者能够解构文献而不是单纯复述,讲出这个研究对于所在领域的意义。后者则要理清一个小研究领域的来龙去脉和存在的意义,达到带人入门的效果。

在交流座谈环节,殷亮和李承喜针对“万事开头难,如何开展一个新的课题”,“课题做到某个阶段,发现很难再有进展,如何与导师进行沟通”,“如何进行有效的文献阅读”三个问题进行了交流探讨。刘晨旭和樊文峥为围绕“如何进行科研、生活、娱乐的时间分配”,“如何应对同龄压力、做好自我调试”,“如何看待科研生活中的人际关系处理”三个问题进行了观点分享。参会同学也积极参与,纷纷提出问题参与讨论,嘉宾们热情详细地回答了大家的疑问,分享心得体会,给予鼓励支持,同学们听完后都感觉更加有信心开始自己的科研道路。

青春孕育无限希望,青年创造美好明天。一个民族只有寄望青春,永葆青春,才能兴旺发达。有机所的青年们,也将在这个卓越的科研平台上,凝聚青春力量,展示探索精神,创新争先、自强自立。希望本次青年说可以成为大家科研过程的催化剂,帮助大家结出更多更饱满的科研硕果!

黄可诚

