

拟提名 2023 年度云南省杰出贡献奖候选人公示内容

一、 候选人基本情况

郝小江，中国科学院昆明植物研究所研究员，中国科学院院士，1951 年 7 月生于重庆市，籍贯山西沁源。1976 年毕业于贵州大学化学系，1985 年于中国科学院昆明植物研究所获理学硕士学位，1990 年于日本京都大学获药学博士学位。1995 年获国家杰出青年科学基金，1995 年当选云南省学术技术带头候选人（第一层次），1996 年当选国家百千万人才工程（第一、二层次），1998 年当选中国科学院百人计划，2014 年当选云南省科技领军人才计划，2019 年当选中国科学院院士，2020 年受聘为中国医学科学院学部委员。曾先后担任中国科学院昆明植物研究所所长、首届植物化学与西部植物资源国家重点实验室主任，贵州省-中国科学院天然产物化学重点实验室主任。先后兼任首届国家新药研究与开发常务专家委员会委员、中国科学院新药专家委员会副主任、第九届国家药典委员会委员等。

二、 提名者

中国科学院昆明分院

三、 候选人的主要科学技术成就和贡献

科学成就和水平

植物化学是我国在国际上的优势学科领域之一。在全球范围，其发展面临学科体系建设和多学科交叉融合等挑战。候选人以我国西南

特有和药用植物为对象，在次级代谢成分的复杂结构解析与合成、生物合成、生物活性、生态效应和化学生物学等方面取得系统性和创新性成果。以通讯（共同通讯）作者在 *Nat. Cell Biol.*、*Nat. Chem. Biol.*、*Cell Res.*、*Angew. Chem. Int. Ed.*、*PNAS* 等 SCI 期刊上发表论文五百六十余篇，他引七千余次，H 指数 45。获云南省自然科学一等奖 3 项、2017 年度何梁何利基金会科学与技术创新奖（区域创新奖），；获 PCT 国际发明专利授权 2 件、国家发明专利授权 46 件。主持研发的 1.1 类抗老年痴呆新药芬克罗酮进入 II 期临床评价，新型农药 AHO 正在申请农业部大田试验的许可证。1995 年获国家杰出青年科学基金，1995 年当选云南省学术技术带头候选人（第一层次），1996 年当选国家百千万人才工程（第一、二层次），1998 年当选中国科学院百人计划，2014 年当选云南省科技领军人才计划，2019 年当选中国科学院院士，2020 年受聘为中国医学科学院学部委员。

1. 从野生植物中发现大批新颖结构的次级代谢成分，为新药创制提供了目标

候选人系统研究了 200 余种植物的 6000 余个次级代谢成分及衍生物，包括新成分 1500 余个、新骨架成分 102 个，其中 45 个被《*Nat. Prod. Rep.*》列为“热点分子”。通过对粉花绣线菊复合群的化学与生物学研究，通过物种水平研究模式，阐明了该复合群历史发生、地理分布与系统演化、特征次级代谢成分及其分布、生源途径、生物功能和生态效应等科学规律；他在国内率先开展了分子骨架奇特、复杂多变的虎皮楠属生物碱的研究，发现的新虎皮楠生物碱在国际上占 1/3。

21类具有抗病毒、抗肿瘤和神经保护等生物活性的成分为首次发现，其中4类为先导化合物，其中生源途径新颖的笼状金刚烷骨架分子perforalactone A具有显著的乙酰胆碱受体抑制活性；全新骨架的抗HIV活性分子Trigonoliimine已被国内外13个小组完成了全合成；九里香生物碱由于奇特的二聚体和显著的抗骨质疏松活性引起国外持续关注 and 跟踪研究。上述成果为植物抗病和人类疾病的药物研究提供了丰富的物质基础和化学库。以植物成分为先导研发了具有自主知识产权的抗老年性痴呆1.1类新药芬克罗酮，获国家发明专利授权5件，已完成临床前及I期临床研究，正在进行II期临床评价，已成功转让（合同金额6000万元）。

2. 揭示植物次级代谢成分抗病毒的普遍性、多样性和协同性，发现抗病毒药物研究新策略

野生植物的抗病能力远强于农作物，但其化学本质的揭示与应用鲜有报道。基于生物源农药发展的紧迫性，候选人系统开展植物次级代谢产物的抗病毒研究，从马蓝中发现双裂环孕甾烷不仅特异性抑制烟草花叶病毒(TMV)的sgRNA的复制，而且特异性抑制人畜共患、难以防控的甲病毒的sgRNA复制(IC_{50} 为1-2 nM, SI为8250-16500)，表明“*正链 RNA 病毒的亚基因组 RNA 可作为抗病毒药物的新靶点*”，“*这些抑制剂显示了高度专一的活性*”，“*表现出非常令人鼓舞的成效*”，“*是研究抗病毒候选药物的新途径之一*”。该项成果实现了将“低自毒性植物化学防御分子可能具备识别病毒和寄主的功能”以及“抗病毒剂可能以同样方式拮抗复制机制相似的跨界病毒”的新思想。以此为

开端，先后发现生物碱、萜类、甾体等 10 类抗 TMV 活性成分及其衍生物，从而揭示了植物次级代谢产物抗植物源病毒的普遍性、多样性和协同性，为新型生物源农药的研发提供了新策略。他从马蓝中发现依赖于水杨酸途径上游、具有显著抗植物病毒和病原菌活性的新型植物系统获得抗性激活剂 AHO，经数年的大田预试验均获得显著的防治病害效果，正在申请农业部创新农药的大田试验许可证。

3. 以植物次级代谢成分为先导优化小分子探针，揭示潜在新药物靶标和新信号通路，为创新药物研发提供了新策略

潜在新药物靶标和新信号通路的发现是原创药物研究的源头。候选人充分解析植物次级代谢产物的化学结构、空间构象、生物功能、药效团，进一步优选和设计天然小分子探针，与生物学家合作开展化学生物学研究，相继揭示了促进溶酶体生物发生、线粒体融合、Wnt 信号通路的协同激活和抑制、原癌基因 Fli-1 的抑制和激动等新颖作用机制，发现 PKC α/δ 、CARF、AXIN、BIM、FLI-1 和 RPL10 等蛋白的新功能，为溶酶体贮积症、神经退行性疾病、肿瘤、病毒的药物发现和治疗提供新策略和先导物。代表性成果：1. 揭示了小分子探针 S-3 促进线粒体融合的新机制，作为“目前唯一的线粒体去泛素化酶 USP30 抑制剂”，发表后同刊特邀评述认为“第一次阐明哺乳动物中融合蛋白的泛素化水平与其线粒体融合活性正相关，更重要的是，S-3 可以使融合蛋白 Mfn1 或 Mfn2 基因缺失的线粒体的表型恢复正常，证实线粒体融合依赖于融合蛋白的泛素化”；S-3 通过靶向 CARF 蛋白抑制 Wnt 信号通路，由此发现 CARF 参与 Wnt 信号转导的新功能，

“对深入解析构效关系、理性设计新一代 *Wnt* 信号通路抑制剂具有重要的指导意义”。2. 经筛查 1,209 植物成分获得小分子探针 HEP-14, 揭示了激活蛋白激酶 C 及其下游信号通路调控溶酶体生成新机制, 并证明 HEP-14 清除小鼠脑组织变性蛋白的机制与其促进溶酶体生成直接相关, 显示了治疗神经退行性疾病的潜力。同刊特邀评述认为: 同刊特邀评述认为: “该基础研究首次揭示了 *PKC* 调节溶酶体信号通路, 为药理学上提高溶酶体酶活性的研究及随后的药物研发开辟了新途径。”揭示 *PKC* 的激活剂可能成为治疗溶酶体贮积病及神经退行性疾病的潜在药物。3. 小分子探针 HLY78 揭示了其靶向 *AXIN* 蛋白、协同激活 *Wnt* 信号通路的全新作用机制, “开创了 *Wnt/β-catenin* 信号通路调节的新思路”; 分子对接和构效关系研究不仅发现 Hsc70 与 *Wnt* 协同激活、以及抗病毒活性之间的关联性, 而且获得了第一个靶向 *AXIN* 的抗白癜风先导化合物。

对学科发展的贡献及学术影响

坚守西部地区科研一线工作四十余年, 一贯秉承谦虚、严谨、务实的为人治学风格, 在国内同行中享有较高声誉; 研究成果开拓了我国植物化学从描述表征向功能解析发展, 带动了天然产物化学由技术性学科向基础性研究的深入; 面向国家战略和学科发展需求, 主持了“植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室”的申请与建设, 标志我国西部在植物化学领域的国内领先和国际先进地位; 受贵州省政府和中科院委托主持新建了“贵州省-中国科学院天然产物化学重点实验室”, 该实验室现已批准为“药用植物功效与利用省部共

建国家重点实验室”，为我国西部植物化学的学科部署、人才培养、跨学科大项目的组织和实施做出了重要贡献；与我国生物学家合作，率先开展天然小分子探针研究，推动我国化学生物学的发展，形成了国际影响。先后培养 92 名博士，其中 78 人已晋升高级职称，部分先后当选“百人计划”、杰青和学科带头人。