

云南省科学技术杰出贡献奖公示材料

一、候选人基本情况

郝小江，男，1951年7月生，现任中国科学院昆明植物研究所研究员，博士生导师。1976年毕业于贵州大学化学系；1985年于中科院昆明植物研究所获硕士学位；1990年于日本京都大学获药学博士学位。1992年获国务院特殊津贴，1995年获国家自然科学基金杰出青年基金资助，1996年入选国家跨世纪人才（第一、二层次），1998年入选中科院“百人计划”，2002年获“云南省中青年学术和技术带头人”（第一层次）称号，2014年获云南省“科技领军人才”称号。1991-1994年任中科院昆明植物研究所植物化学研究室主任；1995-2006年先后任中科院昆明植物研究所常务副所长、所长、植物化学开放实验室主任；2001-2006年任植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室主任。

二、主要科学技术成就和贡献

郝小江基于“天然产物研究的核心在于诠释其对生命过程的内源性和外延性调控”的认识，长期致力于天然产物化学、化学生态学和化学生物学融合的植物化学系统性研究，获得1500余个新颖结构天然产物，首次发现了抗病毒、抗肿瘤、神经保护活性成分35类；系统评价了其中11类抗植物病毒活性成分并创制了新农药靛红酮；与他人合作，在国内率先开展了基于S-3等10个植物源分子探针的化学生物学研究，揭示了调控Wnt/ β -catenin信号通路等若干新颖作用机制；主持研制的抗老年性痴呆1.1类新药芬克罗酮进入III期临床评价。

1. 开辟植物源农药创制新途径

他提出“植物自身代谢的抗病毒分子能有效识别病毒和寄主”以及“天然抗病毒剂可能拮抗复制机制相似的跨界病毒”的假设，以不被烟草花叶病毒（TMV）感染的植物马蓝为研究对象，与他人合作，首次发现3类作用机制互不相同的新型TMV抑制剂。其中双裂环孕甾烷不仅特异性抑制TMV的sgRNA复制，而且以相同机制特异性抑制人畜共患、难以防控的甲病毒（[代表性论文1](#)），同行评价：“**亚基因组RNA可能是诱人的抗病毒治疗靶标，该思路已被植物衍生物的纳摩尔浓度级抗动/植物病毒（如甲病毒）活性所证实**”，“**是推动抗病毒候选药物研发的新途径之一**”[1]。

同一植物中还发现依赖水杨酸途径上游的新型植物系统获得抗性激活剂靛红酮(AHO)，具有显著抗植物病毒和病原菌活性（[代表性论文2](#)），被评价“**是一个令人瞩目的植物系统抗性天然诱导剂，可以诱导植物拮抗广谱病害**”[2]。经过8年抗TMV大田预试验，获得显著病害防治效果；近3年防控桑树白粉病应用示范的防效率达到75%以上。靛红酮已获

农业农村部“新农药登记试验批准证书”。

基于此，进而从 20 余种野生植物中发现了抗 TMV 活性生物碱、萜类、甾体及其衍生物等 11 类，首次发现杀虫剂苦木素有抗 TMV 活性，被评价为“是抗植物病毒的候选药物”，并得到他人证实[3]，揭示了植物天然产物抗植物病毒的普遍性、多样性和协同性，提出了“以植物之道，还治植物之身”的植物源农药创制新策略。

2. 揭示了植物源小分子调控细胞信号通路的若干新机制

基于“天然小分子调控细胞生命过程”的研究策略，在深度解析植物成分的化学结构、生物功能与药效团的基础上，通过结构改造，设计优化 10 个天然小分子探针，与他人合作，相继揭示了促进线粒体融合、特异性抑制和协同激活 Wnt/ β -catenin 信号通路、促进溶酶体生物发生等新颖作用机制及其靶蛋白的新功能，为溶酶体贮积症、神经退行性疾病、肿瘤和病毒感染等疾病的防治提供新策略和药物先导分子。

揭示了小分子探针 S-3 靶向 USP30、促进线粒体融合的新机制(代表性论文 4)，*Cell Res* 同期配发领域著名学者的专文述评：“第一次阐明了哺乳动物中融合蛋白活性的调节与泛素化的正相关规则” [4]，*Nat Rev Mol Cell Biol* 引文评价 S-3 是“目前唯一的线粒体去泛素化酶 USP30 抑制剂，是治疗帕金森病的新途径”[5]；S-3 通过靶向 CARF 蛋白特异性抑制 Wnt 信号通路 (代表性论文 5)，被认为“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”[6]。

揭示了小分子探针 HEP-14 靶向 PKC α/δ 、介导溶酶体生成新机制，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 (代表性论文 6)。*Nat Cell Biol* 同期配发领域著名学者专文述评：“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”[7]。

揭示了小分子探针 HLY78 靶向 Axin 蛋白、协同激活 Wnt 信号通路的全新作用机制(代表性论文 7)，被评价“开创了调节 Wnt/ β -catenin 信号通路的新思路”[8]。

3. 推动了植物化学系统性研究的模式

他以我国特有和药用植物资源为对象，以新颖天然产物的发现与合成为基础，重点开展植物源农药、小分子探针揭示细胞未知信号通路及靶标等研究，形成了天然产物化学、化学生态学和化学生物学等多学科融合的植物化学研究模式。

以“资源-生源途径-应用背景”的综合策略，从 200 余种植物中获取并阐明 6000 余个天然产物结构，包括新分子 1500 余个、新骨架 102 个，其中被 *Nat Prod Rep* 列为“热点分子”40 个。根据生源途径假说预测化学结构的多样性，在国内率先开展了分子骨架独特复杂的虎皮

楠生物碱研究，新生物碱数量占国际同领域的 1/3。

在植物化学系统学方面，对我国特有的粉花绣线菊复合群的研究阐明了其历史发生与地理分布、细胞染色体和 ITS 序列、化学成分类型之间的对应规律，首次证明了二萜生物碱的氮源和生物合成途径。

以生物活性定向筛选策略，发现了与重大疾病相关的活性分子 35 类，如罕见的金刚烷骨架分子**牛筋果内酯甲**具有显著的烟碱型乙酰胆碱受体抑制活性（[代表性论文 8](#)），受到广泛关注和跟踪研究的全新骨架**三宝木碱**（[代表性论文 9](#)），以波谱学与全合成组合的模式阐明微量成分**牛筋果苦素甲**的复杂结构和抗肿瘤活性等（[代表性论文 10](#)）。

针对天然小分子“先导性强、成药性弱”的瓶颈，以化学生物学研究的小分子探针为先导，开展了抗肿瘤、白血病、白癜风、病毒等 5 类先导分子系统的衍生物合成与构效关系研究；主持研发了抗老年性痴呆 1.1 类新药芬克罗酮，正在进行 IIIb 期临床评价并转让（合同金额 6000 万元）。

郝小江是我国植物化学领域的学术带头人之一，为该学科发展发挥了承上启下的作用。他长期坚守云贵地区科研一线，在周俊和孙汉董等前辈创业的基础上，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；创建了“贵州省-中国科学院天然产物化学重点实验室”和“药用植物功效与利用省部共建国家重点实验室”，为学科建设、人才引进与培养、跨学科重大项目的组织实施做出了突出贡献。他在国内外同行中享有较高声誉，先后担任 6 个国家重点实验室学术委员会委员；受邀成为本学科代表性期刊 *Journal of Natural Products* 的首位中国籍顾问编委；组织举办了联合国教科文组织 RSCMP 2000 等国际学术会议，14 次受邀在世界生命科学大会等国际国内学术会议作邀请或大会报告；428 篇学术论文被 SCI 收录，他引 4938 次；以通讯/共同通讯作者在 *Nat Cell Biol*、*Nat Chem Biol*、*Cell Res*、*Angew Chem Int Ed*、*PNAS* 等期刊发表研究论文 309 篇（附件 4.1、4.2）；获云南省自然科学一等奖 3 次、授权国际发明专利 2 件和中国发明专利 44 件。鉴于他在植物化学领域的重要贡献，2017 年获何梁何利基金科学与技术创新奖。

[1] Lara Herrero et al., *Current Drug Targets*, 12(2011), 1024-1036.

[2] Franco Gozzo et al, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(2013), 12473-12491.

[3] Seung Mok Ryu et al, *Virus Research*, 227(2017), 49-56.

[4] Mafalda Escobar-Henriques, *Cell Research*, 24(2014), 387-388.

[5] Pedro M. Quiros et al, *Nature Reviews/Molecular Cell Biology*, 16(2015), 345-358.

[6] Kazuhide Watanabe et al, *PNAS*, 108(2011), 5929-5930.

[7] Paul Saftig et al, *Nature Cell Biology*, 18(2016), 1025-1027.

彭英等, *中国药理学通报*, 39 (2014), 1485-1492。

近 10 年的主要工作和贡献:

1、2010 年至今, 他的课题组从 20 余种野生植物中发现了抗 TMV 活性生物碱、萜类、甾体及其衍生物等 10 个类型 (附件 6.1)。“植物化学防御物质与新农药先导化合物的研究”获得 2013 年度云南省自然科学一等奖, 并遴选为云南省 2014 年度十大科技进展之一。2010-2018 年, 与云南省农科院张仲凯课题组合作, 对靛红酮进行了 8 年的抗 TMV 大田预试验, 获得显著的病害防治效果。选择 2ppm AHO 水剂进行 2000 亩防控烟草花叶病的大田示范, 不同生态类型烟区防控效果有所差异, 保山烟区防控效果最好, 达到了 86.93%, 其次为大理烟区, 其防效达到了 80.42%, 昆明烟区的防效最低, 但仍然达到了 70.00%, 表明大田期应用 AHO 可以有效降低烟草花叶病的危害, 提高烟株对烟草花叶病的抗性 (2011 年)。2015-2018 年经云南省陆良县桑蚕管理局对靛红酮防控桑树白粉病应用示范, 防控桑树白粉病应用示范的防效达到 75% 以上 (附件 6.2、6.3)。2018 年靛红酮获得了农业农村部“新农药登记试验批准证书”(SY2018099 和 SY2018100) (附件 6.4)。

2、2011-2019 年通过与中科院上海生命科学研究院的李林、中科院动物研究所的陈佺、中科院生物遗传与发育研究所的杨崇林、贵州省-中国科学院天然产物化学重点实验室的 Yaacov Ben-David 等生物学家合作, 开展了“基于天然小分子探针的化学生物学研究”, 相继揭示了调控 Wnt/ β -catenin 信号通路、促进线粒体融合、非 BAX/BAK 依赖的线粒体途径诱导细胞凋亡、促进溶酶体生物发生与调控溶酶体降解功能、原癌基因 Fli-1 的抑制和激动等的新颖作用机制, 以共同通讯作者发表了学术论文 11 篇, 推动了基于天然小分子探针的化学生物学发展。

3、2010 年以来, 有 25 个新颖结构的植物天然产物研究被 *Nat Prod Rep* 列为“热点分子” (附件 6.5), 发现了与重大疾病相关的活性分子 20 类 (附件 6.6), 开展了抗肿瘤、白血病、白癜风、病毒等 5 类先导分子系统的衍生物合成与构效关系研究。2014-2018 年完成了对国产密脉木属 (*Myrioneuron*) 植物中密脉木生物碱的系统研究, 发现新化合物 42 个、新骨架 13 个; 首次发现该类生物碱光学异构体与外消旋体共存现象; 发现部分生物碱具有显著的抗 HCV 活性 ($SI > 160$), 不仅丰富了密脉木生物碱这一特殊生物碱类群, 且为揭示天然产物中同时存在消旋体和光学体这一罕见现象提供了思路, 为寻找具有潜在抗丙肝病毒活性的先导化合物提供了物质基础。

4、2011 年获得 1.1 类新药芬克罗酮的 II/III 期临床试验批件（附件 6.5），该项成果于 2017 年转让企业，合同金额 6000 万元，已到位 1800 万元（附件 6.6）。

三、获得知识产权情况

申请号	授权日期	名称	发明人	申请人
ZL02113456.1	2005 年 5 月 11 日	一种抗稻瘟病的药物,其制备方法及其应用	郝小江;左国营;周立刚;彭友良	中国科学院昆明植物研究所;中国农业大学
ZL200510010802.1	2007 年 10 月 24 日	一种抗植物白粉病的药物及其制备方法和应用	郝小江;李艳梅;张仲凯;何红平;左国营	中国科学院昆明植物研究所;云南省农业科学院生物技术与种质资源研究所
ZL200510010936.3	2009 年 3 月 18 日	抗病毒药物及其制备方法和应用	郝小江;方荣祥;李艳梅;陈晓英;李顺林;何红平	中国科学院昆明植物研究所;中国科学院微生物研究所
ZL200710065721.0	2009 年 8 月 19 日	化学激活剂,其制备方法和其应用	郝小江;李艳梅;陈刚;罗晓东;张仲凯;何红平	中国科学院昆明植物研究所;云南省农业科学院生物技术与种质资源研究所
ZL200810058170.X	2012 年 1 月 4 日	15-氧代绣线菊内酯,其药物组合物和其制备方法及其应用	郝小江;陈全;刘海洋;赵丽霞;邸迎彤;金海京;何红平;乐雯;高锁;王晓慧;杜蕾	中国科学院昆明植物研究所;中国科学院动物研究所
ZL200910218391.3	2012 年 9 月 5 日	三宝木内酯 A-D,其药物组合物,制备方法和应用	郝小江;郑永唐;何红平;黄宁;谭承建;李春燕;邸迎彤;王睿睿	中国科学院昆明植物研究所;中国科学院昆明动物研究所
ZL201110114123.4	2012 年 7 月 25 日	抗肿瘤生物碱类化合物,其药物组合物及其制备方法和应用	郝小江;张于;何红平;李艳;郭伶俐;邸迎彤	中国科学院昆明植物研究所
ZL201310066012.X	2016 年 4 月 6 日	菲啶类衍生物及其药物组合物和其制备方法与应用	郝小江;陈铎之;尹俊林;彭宗根;何红平;蒋建东;邸迎彤;张于;李顺林	中国科学院昆明植物研究所;中国医学科学院医药生物技术研究所
ZL201310080161.1	2014 年 9 月 10 日	三氮唑类化合物,其药物组合物和其制备方	郝小江;陈铎之;尹俊林;李林;汪胜	中国科学院昆明植物研究所;中国科学院上海生命

		法与应用		科学研究院
ZL201310300116.2	2015年3月18日	15-氧代绣线菊内酯衍生物及其制备方法和应用	郝小江;晏晨;刘海洋;何红平;李林;何小丽	中国科学院昆明植物研究所;中国科学院上海生命科学研究院;
US9682954 B2	2017年5月10日	菲啶类衍生物及其药物组合物和其制备方法与应用	郝小江;陈铎之;尹俊林;彭宗根;何红平;蒋建东;邸迎彤;张于;李顺林	中国科学院昆明植物研究所;中国医学科学院医药生物技术研究所
US10112918 B2	2018年10月30日	15-氧代绣线菊内酯衍生物及其制备方法和应用	郝小江;晏晨;刘海洋;何小丽;李林;陈 佺	中国科学院昆明植物研究所;贵州省中国科学院天然产物化学重点实验室;中国科学院上海生命科学研究院;中国科学院北京动物研究所

四、主要科技成果曾获奖励情况。

获奖名称	奖励类别	等级	年度	获奖人
粉花绣线菊复合群的化学和生物学研究	云南省自然科学奖	一等	2003	郝小江 李玲 沈月毛 顾志建 甘烦远 何红平 聂晶磊 陈植和 王斌贵 左国营 洪鑫
虎皮楠中新颖结构生物碱的研究	云南省自然科学奖	一等	2009	郝小江 邸迎彤 何红平 李春顺 穆淑珍 张 于 李 琳 孔宁川 张 强 谭承建 李顺林
植物化学防御物质与新农药先导物的研究	云南省自然科学奖	一等奖	2013	郝小江、何红平、李艳梅、陈刚、王跃虎、李顺林、方欣
何梁何利奖			2017	郝小江