

# 相伴毒素三十三载，潜心钻研亮利剑

——访上海大学生命科学院吉永华教授

本刊记者 黄晴

亮剑是一种气魄。一个有魄力的果敢领导者，才能带领团体无惧无畏，勇往直前。上海大学生命科学院吉永华教授就是这样一位带领着自己的团队在生物神经毒素领域潜心钻研、呕心沥血的人，这样的坚持与痴迷一晃就是三十三年之久……

## 科学之梦启航处

1978年吉永华从中国科学技术大学毕业被分配到中国科学院上海生理研究所，师从徐科教授。位于上海市岳阳路320号大院内存集了一批高端生命科学的大师和大家，他们治学风尚严谨，可谓学术的殿堂。从那时起，他开始接触神经毒素。在那里，他耳闻目染，得到了终身受益的熏陶和栽培，孕育了奉献祖国生命科学事业的坚定理念。

神经毒素 (Neurotoxin) 泛指能影响神经系统正常机能，造成神经信息编码紊乱，信息传导终止或信息传输停顿，产生病理性细胞反应与肌体功能异常的一类分子。膜离子通道在神经冲动的传导和调节中扮演重要角色，以膜离子通道为靶标的众多肽类生物已成为研究膜通道结构与功能不可或缺的“利器”，倍受现代医学和药物研发的关注。

他曾五次赴河南、山东，四次深入新疆荒野戈壁采集有毒动物标本，风餐露宿、住窑洞、冒风险，经历了难以忘怀的磨练。某年的国庆节那天，他与同事在荒无人烟的新疆草原上专注着毒蜘蛛标本的采集，天空中隐隐地漂浮过来

《我爱你，塞北的雪》的美妙歌声，猛然间他惦念起了家中的妻子和牙牙学语的儿子，不由得热泪涟涟，回首想想，自己已接连几年的春节和国庆都没能与家人团聚了。为了祖国的科研事业，他只能把对家庭的责任和对妻儿的爱恋深埋于心中，因为他深明只有祖国的富强兴旺，小家才能幸福美满。

## “拼命三郎”累硕果

“1986年我首次陪同徐科老师出访日本，在名古屋机场候机归国时，徐科先生悄然落泪地感慨道：‘日本是战败国，我们是战胜国，为什么几十年之后，两个国家的差距会如此之大呢！’此情此景至今深深地铭刻在我的心中，强烈的使命感油然而生，从那一刻起我便立志：如果日本人是百分之百的工作投入狂，我今后必须百分之一百二十地加倍拼命！为我国科研事业穷尽一己之力。”

——吉永华

吉永华从一名普通的研究实习员一步一步地被提升到研究员的显要岗位，成为业内知名的专家，历经艰辛和磨练。他对工作始终是执着拼命、孜孜不倦，在同事的眼里，他是个“干实事的人”。

他的弟子叶建国博士念念不忘，2001年末的小年夜，为了赶在寒假前定稿，吉老师带着他在电脑前斟字酌句，从中午12点聚会会神到次日凌晨4点，直至把修稿和针对审稿意见的答复一并

反馈到相关国际学术期刊。那时天还未放亮，楼内一片静悄悄，大门紧闭，他们挤出一条门缝钻到院外，长舒了口气，心情格外舒畅。“今天的事情今天做，明天还有明天要做的事”吉老师总是这么说。

30多年来，为了抢占生物神经毒素研究的学术制高点，揭开生物神经毒素的神秘面纱，填补国产独有生物毒素资源空白，吉永华教授起而行之，全身心地投进“毒素黑匣”的解密。

如果将生物毒素视为一头蛮牛，要驯服这头“牛”，就必须先牵住“牛鼻子”——毒素的有效成分及其结构特征、摸清“牛脾气”——毒素的药理学功能、最终要刺中“牛命门”——毒素与靶标相互作用的细胞分子机制。遵循这一研究路线图，吉永华教授带领他的团队先后针对我国江浙产蝮蛇毒素、新疆产穴居狼蛛毒素，重点中国东亚钳蝎多肽毒素的结构与功能及其药理与毒理学机制进行了系统深入地探究，在国内外有影响的学术期刊发表研究论文近150篇，被引用率已达1400余次。受邀专业学术报告百多次。连续衔接担当了三个国家973项目的子课题组长。

“宝剑锋从磨砺出，梅花香自苦寒来”。以东亚钳蝎多肽毒素的研究成果为例：牵住“牛鼻子”：确认了中医药配方“以毒攻毒”的主要毒性成分为肽类物质。发现并命名了13个天然东亚钳蝎毒素多肽，解析了其完整的化学一级结构或基因编码序列，其中10



左图：吉永华与徐科先生在新疆伊犁草原采集穴居狼蛛标本  
右图：吉永华与杨雄里院士和梁培基博士出席香港生理学年会

个长链毒素多肽归属于特异性钠通道调制剂，另三个短链多肽毒素归属于特异性钾通道阻断剂。这一成果被由国际UFMG出版社新近发行的题为《Animal Toxins: State of the Art》专著收录，并被学界同行着重评述：对解密蝎毒素多肽家族的微妙进化关系和亚组分类填补了难得的孤本标样。

摸清“牛脾气”：先驱性地发现独有的钠通道位点3调制剂 (BmK I) 可线性剂量关系地激活相关钠通道亚型，促使细胞处超兴奋态，不仅可触发脑的癫痫样惊厥发作，同时可诱导迥异于由福尔马林或蜂毒等诱导的疼痛模型的长时程自发痛和镜像机械痛敏。在此基础上，分别阐释了组胺受体、NK-1受体、钙离子、P物质、肥大细胞以及A $\beta$ 、A $\delta$ 、C纤维等参与诱导的外周敏化机制，以及NMDA受体、NO信号分子、递质释放、胶质细胞以及MAPK信号通路等参与中枢敏化的机制，系统地刻画了钠通道位点3调制剂动态介导神经系统信号网络的关联通路。对应于位点3调制剂，钠通道位点4调制剂 (BmK IT2和BmK AS) 的药理活性却显蹊跷，即可非线性剂量关系调制钠通道电流，在整体上缓解被药物点燃的动物惊厥发作、抑制由福尔马林或角叉菜胶等诱导的痛相关行为。该系列研究成果拓展了相关通道病理学的知识视野，在学术上被学界同行赏识为意味深

远的基垫性贡献。

刺中“牛命门”：经经典同位素标记和实时结合检测新技术，充分地验证了在体与克隆钠通道亚型识别位点3/4调制剂的药理学多样性特征。其“命门玄机”被定格在：钠通道DIV结构域S3-S4片段胞外连接环是识别结合位点3调制剂的重要区域，其微结构域的细微形变或关键性残基的变异均会牵制通道对位点3调制剂的敏感性。钠通道DII结构域S1/S2及S4跨膜片段和DIII结构域S5-S6胞外环均为位点4调制剂的结合部位，与前者的结合可直接导致通道功能的异化，而后者却是通道是否具有识别毒素能力的前提，个别通道亚型中两者的关键性结合残基均已被确定。

毒素的实用转化：如果说，时至今日国际生物试剂市场上仍难寻特异性钠通道调制剂的踪影，martentoxin的发现更具实用转化的可行性。martentoxin可特异地阻断大鼠肾上腺嗜铬细胞 (RACC) 的BK通道，其对BK通道的敏感性远高于Kv通道1000倍。对比另两个已被推向国际生物试剂商品化市场的BK通道阻断剂iberiotoxin和charybdotoxin，martentoxin对神经型BK通道的高度专一选择性，弥补了iberiotoxin和charybdotoxin药理功能的局限，不失为解析BK通道结构和功能特征的另一稀缺探针工具物。

## 德高为师育桃李

“在法国和日本的研修经历，常得到Herve.Rochat、矢内原升以及寺川进等业内智者的点拨：‘进入实验室的每个人都会有梦，不要轻易地破碎他/她心中的梦，而是要形成合力，共同打拼实现每个人的梦想’。多年来，我谨记这句话的深刻内涵，奉为把握为人处世、构筑实验室文化、指导培养学生的座右铭”。

——吉永华

己欲立而立人，己欲达而达人。在献身于“毒素”事业，实现人生价值的同时，吉永华教授为祖国培养了一批优秀的学者型科研中坚，桃李满天下。

谈话中吉永华教授每每谈起自己的学生，得意之情溢于言表，他像个父辈细数自己孩子般，把每一个人的性格、优点、缺点都牢记于心，实验室就像个大家庭，无论孩子走到哪里，他永远是父亲，彼此永远是兄弟姐妹。对于中科院的博士生们，吉老师奉行的家风是“四证目标”，即“学位证、党证、结婚证和出国签证”；转岗到了上海大学，他对硕士生的要求为“四实”，即“做人诚实、作风务实、工作踏实和成果殷实”。

对高素质人才的培养要求，吉永华教授提出了“四加二定式”的独到见识：即高尚的思想境界、规范的行为准

则、完整的知识结构、综合的能力体现；加上阳光的心态和健壮的体魄。他风趣地比喻理学科学家是集劳动者、建设者和创作者一体的“Paper maker”。

在研的学生们说，许多师兄师姐在国外的近况吉老师都会和我们分享，我们虽没见过这些“风云人物”，但是听都听成熟人了。吉老师就是这样一个大家长，不仅在学术上给予弟子最严谨的态度，在生活中同样教会大家如何面对困难，情系祖国。每位弟子回国探亲，第一站也一定是来到昔日拼搏的实验室看看这位父亲和新面孔的师弟妹们，给他们讲讲国外见闻、科研动态，激励他们在科研道路上披荆斩棘，勇往直前。也许这就是在“神经毒素”领域研究三十三载的原因吧，待得住寂寞的恒心，加上前赴后继的弟子，在这样一种亮剑精神的鼓舞下，这个团队才能成为真正的战士，国家民族的脊梁！

“古人用‘高山仰止，景行行止，虽不能至，而心向往之’的话表达自己对孔子的景仰之心，这用来形容我的心情也许不完全贴切，但向往老师的道德文章，引作楷模，是比较恰当的”。

“吉老师不仅是一位他每次遇到困难时都想第一时间求教的良师，也是他们每次取得点滴进步或成绩时总想最先汇报的益友。吉老师的实验室是每位同学毕业了不舍离开、离开了还常魂牵梦

绕的地方”。

“吉老师是国产天然毒素资源研究的领军人；是扎扎实实的科学探索者；是培养帮助学生开启科研事业的领路人；是学生眼中可敬可爱的导师和真诚坦率的朋友”。

“吉老师最大的优点莫过于能够尊重学生的个性了”。

“吉老师的眼光和胸怀经常叫我拜服”。

“吉老师的敬业精神对我影响极大”。

……

这是赵荣、施建、谭智勇、朱茫茫、何慧琼、刘通、左小潘、叶建国等早已毕业离开实验室的博士群体对吉永华教授发自肺腑的情深意浓感言。

### 赤子情怀鼓与呼

上世纪90年代美国和欧洲相继推出“脑的十年”，邻国日本紧随地提出了“脑科学时代计划”。进入新世纪，发达国家对神经科学的空前青睐和巨额经费扶持，有着深刻的学科前沿、社会现实需求和引领经济发展制高点的战略背景考量。

尽管与发达国家相比，目前我国本土的神经科学在诸多方面仍有着需几代人努力追赶的量级距离，然而，纵观全球生命科学领域，中国的神经科学有着良好的

基础和特色传统口碑以及得天独厚的优势，跨越式地跻身国际前沿的条件相对成熟，正处在厚积勃发的历史关口。

作为一名富有责任使命感的全国政协委员，吉永华教授不辱重托，满腔热血地向党和政府献言献策。2010年两会上，他适时地提交了《建议提升神经科学的国家战略地位》的提案，并在科技界委员联组会上第一个发言，得到了国家相关部门领导的积极互动回应。2011年，他又为全国两会精心准备了题为《关于坚守国际学术话语权自主地位、扶持国内学术期刊发展的建议》的提案。建议国家有关部门，既要力保业已具有一定国际学术地位和影响力的原创期刊，又要对国内一批有影响力、有读者群、有厚重历史业绩、代表学术前沿性的国内学术期刊不抛弃、不放弃，从财力、人员配置和政策上给予大力的必要扶持，确保我国在国际学术话语权的自主地位。

三十三载风雨征程，亮剑团队锋芒依然。我们在对吉永华教授的专访中，切实感受到了这种朴实、忘我的科研作风。也许，在他的眼中，所取得的成绩仅仅是其科研梦想的一小步，但对于我国的神经毒素相关学科领域的发展却意味着标志性的跨步，划下浓重的华夏一笔。

采访手记：采访中，吉永华教授很健谈，尤其是谈到他的学生，眼睛总是闪着光芒，如数家珍一般。他看似个严谨的学究，但是他的智慧和幽默不时地在言语间闪现。学生们说，吉老师如同慈父般，指导学业，完善人格，柔中带刚，促使着每位学生在这个“家”中完善自我，英姿勃发地放飞到蓝天。他对学生的关怀甚至超过了他的亲生儿子，在实验室的时间超过在自己的家。也许这就是这样一个团队如此傲人之处吧。团队造就了大家，大家贡献于团队，携手共缔中华民族的强国之魂！**科**



与学生在一起