

子动力学模拟，阐明了二者结合的分子基础。

这项研究最新公布了 NMDA 受体的高分辨率三维结构，让人们第一次看清了快速抗抑郁药物的结合位点和几乎所有细节，将人类抗抑郁症药物的研发带进全新时代——“原子分辨率层面”，这一研究为新型抗抑郁靶向药物的研发提供了重要基础，全球相关药物研发企业都将因此受益。

突破瓶颈，给膜蛋白拍照

2016 年起，竺淑佳加入到寻找治疗抑郁症新药的科学家行列。她表示，对抗抑郁症，有两种理论：一种是瞄准单胺类神经递质，人们想通过提高突触间隙内 5-羟色胺/去甲肾上腺素激素的水平，来缓解抑郁症状。大量药企根据这一理论开发了多种药物，但起效慢，副作用明显；另一种是谷氨酸理论。人们开始关注谷氨酸激活的 NMDA 受体，希望通过调控其活性，来缓解抑郁症状。最新研究表明，慢性压力造模的抑郁小鼠神经元上的突触大规模减少，而氯胺酮可作为大脑内 NMDA 受体的阻断剂，参与大脑

信号通路的调控，快速修复慢性压力导致的大脑突触损伤。

自 2009 年在法国巴黎高等师范学院攻读神经生物学博士学位开始，竺淑佳便与 NMDA 受体结缘。2016 年加入中科院脑智卓越中心后，更是投入全部精力，在 NMDA 受体家族不同亚型的三维结构、构象动力学、变构调节、药理学和门控开放机制等研究领域，取得了一系列重要发现。

外人听起来复杂难懂、却让竺淑佳兴奋着迷的 NMDA 受体，究竟是个啥东西？

它是一类兴奋性谷氨酸受体，作为一种跨膜蛋白，它由四个蛋白质亚基围在一起构成，中间留有一个可以开闭的门控通道。在各种内部外部的刺激下，钠/钙离子从这个通道里流过，影响着神经元乃至大脑的生理活动。

简而言之，人脑有千亿个神经元，每个神经元上又有数以千计的突触，这些突触相互传递信号，链接起整个大脑神经网络。NMDA 受体就分布在这些突触上，帮助钙离子自由便利出入突触，调节突触的可塑性，是学习与记忆的分子开关。一系列神经和精神疾病，如抑郁症、精神分裂症、帕金森病和阿尔兹海

默症等都与 NMDA 受体发生功能障碍有关。

竺淑佳领衔团队克服重重困难，利用冷冻电镜技术给 NMDA 受体膜蛋白拍了很多“照片”，直到看清它的结构细节和运作机制。“全世界目前大概只有三个实验室能制备出这样的蛋白。”竺淑佳说，“这个领域竞争很激烈，大家都知道氯胺酮抑制 NMDA 受体的机制很重要，都想要知道它的结构。”

最新发表在《自然》上的论文，通过电镜解析了 NMDA 受体的高分辨率结构，“看到”并确认了氯胺酮在 NMDA 受体上的结合位点。研究团队还进一步实验确认了结合位点中的关键氨基酸。这解释了作为药物使用的氯胺酮为什么只选择性结合 NMDA 受体而非其他谷氨酸受体。

此外，研究团队还发现了 NMDA 受体上多个其他的活性位点，并基于这些信息，设计和测试相关分子结构，以此来揭开对抗抑郁症的奥秘。目前，被解析的 NMDA 受体只是人类大脑中最主要的两种亚型，还有很多种亚型等待解析。更有趣的是，不同亚型似乎对应着不同脑区，它们的表达丰度存在差异。大脑似乎对它们有偏好。能否开发

氯胺酮，在医学临床上一般作为麻醉剂使用。2019 年 3 月，氯胺酮被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市，并授予两项突破性疗法认定，包括治疗难治性抑郁症和即将发生自杀风险的重度抑郁症。

相比传统的抗抑郁药物，氯胺酮见效快，在数小时内就能显著改善患者的抑郁症状，甚至减弱患者自杀念头，仅一剂亚麻醉剂量的用药就能对抑郁症状产生长达两周的缓解作用，对难治性抑郁症更是疗效显著，成为抗抑郁领域近几十年来最重要的“明星分子”。

但是，氯胺酮会造成分离性幻觉等副作用，并伴有成瘾风险，极大地限制了它的临床应用。

因此，研发副作用更小且能快速起效的新型抗抑郁药，一直是全世界众多科学家努力的方向。

