



针对不同脑区的精准治疗方案？这给人们提供了巨大的想象空间。

著名结构生物学家、中国科学院院士张明杰评价竺淑佳团队的这一突破性的工作有着极其重要的科学意义和临床价值。通过这些结构信息来设计新的化合物，让这些化合物能够达到更有选择性、更有效地抑制 NMDA 受体的活性，而同时能降低药物类似成瘾等的副作用。张明杰表示，除了极大地推进我们对 NMDA 受体工作机制的科学认知，竺淑佳实验室近年来一系列的研究

也提示我们，也许可以通过多靶点来调控 NMDA 受体，进而取得具有更佳临床表现的治疗抑郁的药物组合。也就是说，或许可以探索一个抗抑郁症的“鸡尾酒疗法”。

《自然》杂志审稿人则认为，这项工作的创新在于，揭示了 NMDA 受体快速抗抑郁新药的分子机制，同时为抗抑郁新药设计和个性化精确医疗提供了重要信息。他称这项研究“精细且有趣”“重要且适时”。“考虑到氯胺酮在临床上作为抗抑郁新药应用的潜力，该

上图：竺淑佳与张友谊（左）、章彤彤（右）在研究氯胺酮的分子结构。

研究是非常及时的，尤其可以促进氯胺酮衍生药物的开发。”

竺淑佳说几年前与闺蜜的一次谈话让自己印象深刻。一位走过风风雨雨、人生阅历丰富的 70 岁老人有一天跟儿女们说，自己心情低落、难受。儿女们很孝顺，带她去医院做了很多检查，血检、CT 等等，但没有查出来问题。辗转求医的过程中，老人突然自杀了。这结局令人难以接受。最让她感到可怕的是，这并非孤例。近年来，我们时常都能听到身边的朋友患抑郁症的消息。

“今天是开心的一天，但也很难过，因为我认识的一个朋友因抑郁症合并酒精成瘾，患了胰腺炎重症，没有抢救过来。我们的研究和抑郁症相关，但是我们还没有办法真正帮助抑郁症患者。”得知研究成果被《自然》杂志接受时，研究组在办公室里开香槟庆祝，竺淑佳说：“抑郁症是精神类疾病中成因知之甚少的一个病。我们不仅要做好科研，更要做好科普，希望通过我们的努力告诉大众，抑郁症不是心理疾病，通过药物、心理、物理等办法，抑郁症是可以治愈的。”（本文所有图片及插图均由中科院脑智卓越中心提供）

NMDA 受体是大脑内最重要的兴奋性离子通道，是学习和记忆的分子开关。氯胺酮作为大脑内 NMDA 受体的阻断剂，参与大脑信号通路的调控，进而修复慢性压力导致的大脑突触损伤，使抑郁症患者快速治愈。

解析氯胺酮在 NMDA 受体上的结合位点及其作用机制，对设计新型抗抑郁药的研究具有重要意义。

中科院脑科学与智能技术卓越创新中心竺淑佳研究组与上海药物所罗成研究组合作，通过冷冻电镜、计算机模拟和电生理功能验证，确认了氯胺酮在人源 NMDA 受体上的结合位点，揭示了其与 GluN1 亚基第 616 位天冬氨酸的氢键作用和 GluN2A 亚基第 642 位亮氨酸的疏水作用，是氯胺酮抑制 NMDA 受体活性的关键机制。相关成果 2021 年 7 月 28 日发表于《自然》期刊。

该成果不仅为设计更为安全有效的抗抑郁药物提供了强有力的理论基础，也为后续实现个性化的精准医疗带来了新的契机。

