科学家揭示快速抗抑郁新药关键分子机制

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/14911.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家揭示快速抗抑郁新药关键分子机制。

日前，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）竺淑佳研究组与中科院上海药物研究所罗成研究组合作，揭示了快速抗抑郁新药的关键分子机制，为靶向NMDA受体设计新型抗抑郁药的研发提供了重要基础。7月28日，《自然》在线发表了这项研究成果。

抑郁症是一种最常见的精神疾病。氯胺酮作为能快速起效的新型抗抑郁药，是抗抑郁领域近几十年来最重要的发现。但是，氯胺酮会造成分离性幻觉等副作用，并有作为娱乐性毒品被滥用的风险，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。

在这项研究中，竺淑佳团队聚焦在成年哺乳动物脑内表达最丰富的两种亚型GluN1-GluN2A和GluN1-GluN2B NMDA受体上，前期利用真核细胞表达系统进行了大量蛋白表达与纯化的条件摸索。在得到稳定的NMDA受体蛋白后，研究人员结合冷冻电镜技术解析了氯胺酮结合的人源GluN1-GluN2A和GluN1-GluN2B亚型NMDA受体的三维结构。

我们团队通过点突变筛选及电生理实验鉴定了GluN1-N616及GluN2A-L642(同源GluN2B-L643)这两个关键氨基酸是参与氯胺酮结合的关键氨基酸。这两个位点的突变会显著影响氯胺酮抑制NMDA受体通道活性的效力，有力地证明了这两个关键氨基酸在氯胺酮抑制通道活性过程中发挥重要作用。论文共同通讯作者竺淑佳研究员解释说。

为了进一步解析受体与氯胺酮之间的相互作用，罗成研究组进行了分子动力学模拟。论文共同通讯作者罗成告诉《中国科学报》：模拟结果发现，GluN2A-L642对氯胺酮结合能的贡献最大，其疏水侧链可与氯胺酮形成疏水作用，同时发现了GluN1-N616会与氯胺酮形成氢键作用。

该研究通过电镜看到并确认了氯胺酮在NMDA受体上的结合位点，并揭示了GluN1-N616的氢键作用和GluN2A-L642的疏水作用，在氯胺酮稳定结合在NMDA受体的通道空腔内并阻断通道的过程中起着关键作用。研究人员还进一步探讨了手性异构体R-氯胺酮和S-
氯胺酮在结合和分子机制上的相同点和差异点。

中科院院士蒲慕明表示，这一系列发现揭示了靶向谷氨酸能受体快速抗抑郁新药的分子机制，为抗抑郁新药设计和个性化精确医疗提供重要信息。

中科院院士张明杰对此也有很高的评价：该研究给出了一个非常直接的氯胺酮如何和离子通道中关键氨基酸互相作用的机制，并提供了如何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，更有效的抑制NMDA受体的活性，而同时能降低药物类似成瘾等的副作用，有着极其重要的科学意义和临床价值。值得一提的是，这一突破是竺淑佳团队多年来专心系统地研究NMDA受体的作用机制的结晶。他们上个月在《神经元》发表了一篇研究论文，该论文系统地阐述了NMDA受体的活性如何受配体及各种小分子调节。

浙江大学医药学部主任、中科院院士段树民认为，在氯胺酮快速抗抑郁机制研究方面，我国科学家这几年有持续的高质量工作产出，显示我国在这一领域的研究走在了国际前沿。（来源：中国科学报陆琦 黄辛）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-021-03769-9

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。
作者：竺淑佳等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发