

开年连发三篇！科学家揭秘大脑中的“交通信号灯”

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/32234.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！

开年连发三篇！科学家揭秘大脑中的“交通信号灯”

。2025年开年不到3个月，中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心研究员竺淑佳带领着研究组，像是“开挂”一般，接连在国际知名学术期刊发表了3篇研究论文——

1月16日，团队在Cell杂志上首次以原子分辨率呈现出了内源NMDA受体的组装和结构；2月25日，上线Neuron杂志的论文揭示了镁离子调控NMDA受体的分子机制；3月5日，团队联合中国科学院上海药物研究所李扬/郭飞研究组在Science Advances杂志上证实了GluN2D亚型NMDA受体可成为快速抗抑郁药物的新靶点。

这些研究都一个共同的关键词——“NMDA受体”。这是一种广泛分布于大脑皮层和海马区域的兴奋性谷氨酸受体，控制着大脑的学习和记忆活动。

大脑是怎样学习和记忆的？为什么人的记忆力会下降？阿尔茨海默病、抑郁症、帕金森病是怎么造成的？有更好的治疗方法吗……这些问题的答案与NMDA受体参与突触传递和可塑性的功能息息相关。



竺淑佳（后排右六）与团队成员合影。

为疾病治疗提供更优解

神经元之间主要通过突触来传递化学信号。竺淑佳形容NMDA受体就像一个“交通信号灯”，参与着神经元间兴奋性信号的传递——在学习和记忆时，NMDA受体被激活，打开通道就可以储存和检索记忆。

2016年，竺淑佳全职归国，正式加入中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心并担任独立研究组组长。在她的带领下，团队解析了一系列不同NMDA受体亚型的结构、功能和药理学机制。

在她看来，做科研不能只以发paper为目标，而是要切实为脑健康领域、为需要帮助的人做些什么。

NMDA受体功能障碍时会导致阿尔兹海默病、抑郁症、帕金森病等神经或精神类疾病。以聚焦NMDA受体与脑认知的机制作为主旨，竺淑佳的工作一方面探索神经科学前沿基础研究，另一方面也切实解决人民对脑健康的迫切需求。

作为仅次于癌症的人类第二大“健康杀手”，抑郁症正是由于NMDA受体过度激活导致的疾病。在抑郁症治疗上，抗抑郁药氯胺酮虽然有效，但起效的机制原理却一直“成谜”。

早在2021年，竺淑佳团队通过冷冻电镜首次“观察”到快速抗抑郁新药氯胺酮与NMDA受体的结

合口袋，并阐明了其抑制NMDA受体活性的作用机制。

与此同时，探索更有效、更安全抗抑郁药物的步伐也未曾停歇。刚发表在Science Advances的研究中，团队证实了中间神经元上特定表达的GluN2D亚型NMDA受体是快速抗抑郁药物开发的新靶点，发现特异性作用于GluN2D亚型NMDA受体的中药知母皂苷衍生物，在动物模型上发挥出快速且持续的抗抑郁作用。

竺淑佳曾加入了一个由60多名全国NMDA基因突变患儿家长组成的微信群，这些孩子都存在着严重的大脑发育迟缓及语言障碍等问题。通过对患儿们的一线调查和与儿科医院的合作，竺淑佳团队目前正在研究这些不同突变致病的机制，并积极寻找相应的治疗策略。

有时，竺淑佳会对群友们提出一些治疗的建议，有时是鼓励大家心存希望、随着科学进步总会看到孩子治愈的曙光。正如她对记者所说：“基础科研能给患者带来希望。哪怕只是很小的一步，那就是值得的。”

解开内源受体“面纱”

以往的研究中，生物体外异源重组表达的NMDA受体的结构与功能已被大量报道，外源重组表达受体和大脑天然存在的内源受体就像“仿品和正品”之间的关系。

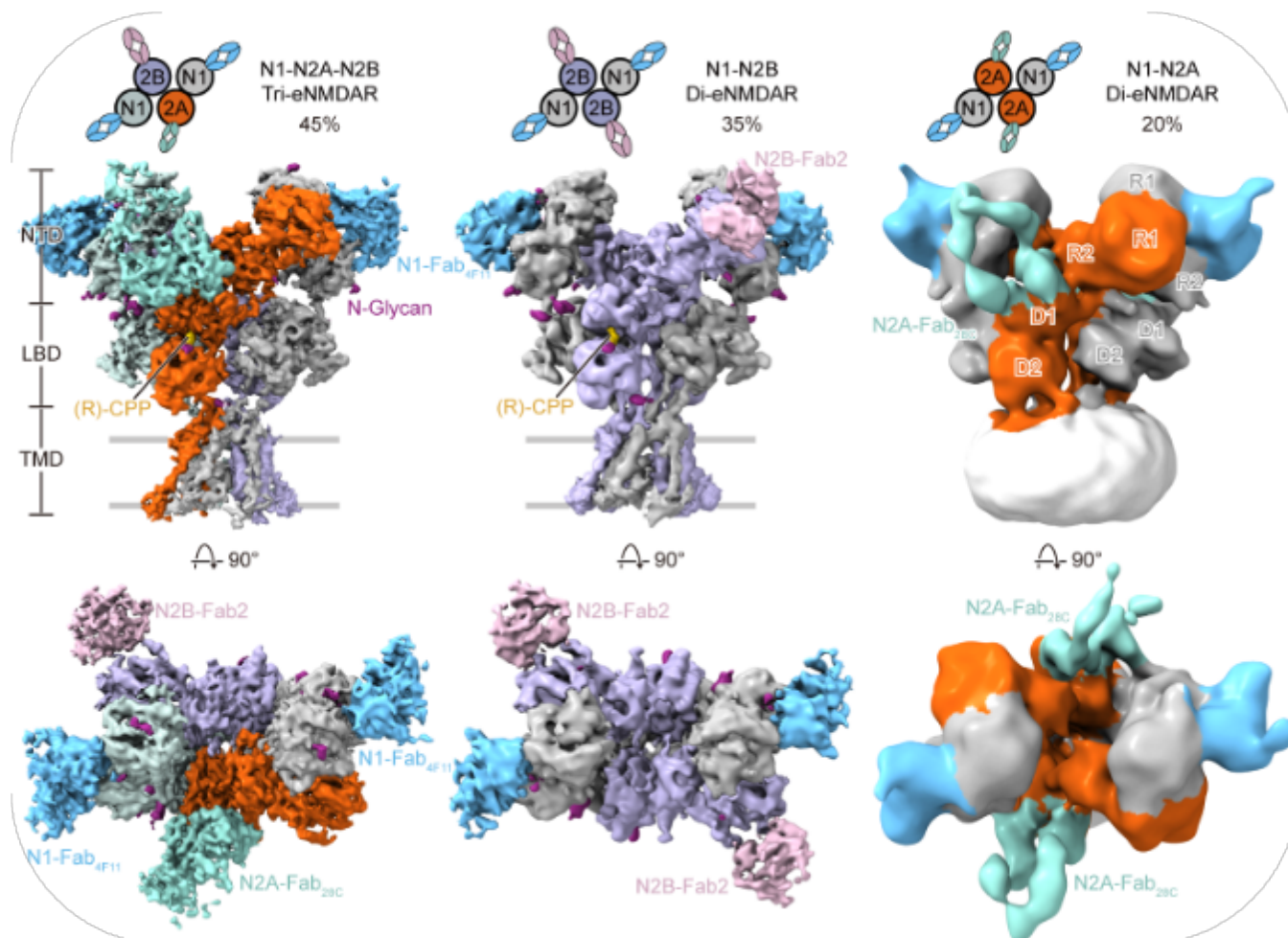
她认为，回到大脑中、解析内源受体的结构和功能才是真正揭开NMDA受体“神秘面纱”的关键。

内源NMDA受体研究开启后，实验室的研究助理谢春和宋楠用时5年，在实验室运用杂交瘤和活细胞成像等独家秘笈，给实验室“私人定制”了靶向不同NMDA受体亚型的单克隆抗体。

2023年底，中国科学院上海药物所李扬与竺淑佳联合培养的博士生、Cell论文第一作者张明拎着新鲜的猪脑回到实验室，开始第一轮受体提取练习。张明告诉记者：“利用自制的识别工具在样品中寻找受体的过程犹如‘大海捞针’，非常依赖手感和经验。”

9个月后，“手感”终于练出来了。在组会上，张明展示了一张绘制完成的“内源NMDA受体2D侧视图”，这令竺淑佳惊喜不已——提取的方法已经建立，意味着对内源受体的结构和功能解析将不再是空谈。

趁热打铁，团队耗时半年，成功从成年大鼠的大脑皮层和海马分离出了丰度极低的内源NMDA受体，并借助冷冻电镜和人工智能算法对其进行了深度解析。



内源NMDA受体主要亚型和不同亚基的三维结构示意图。均由研究团队供图

?

实验结果表明，在成年大鼠大脑皮层和海马中的内源性NMDA受体主要存在3种GluN1-2A-2B、GluN1-2B和GluN1-2A受体亚型。这一结论更新了领域内多年来认为从幼年GluN1-2B向成年GluN1-2A单一转变的观念。

经过三维结构对比，同一亚基在不同受体中存在着构象差异，导致了不同亚型在生物物理学、药理学和通道开放属性均有区别。研究成果为设计具有亚基特异性且选择性的化合物提供了可能性。

温“故”而知“新”

1984年，法国科学家Philippe Asher等人发现，镁离子能够以电压依赖的方式阻断NMDA受体活性，揭示了NMDA受体只有在突触前神经递质释放与突触后去极化同步发生时才会被激活。

这一经典现象不仅验证了NMDA受体作为突触可塑性“巧合探测器”（coincidence detector）的功能，还奠定了其在长时程增强（LTP）和学习记忆中的核心地位。

Philippe Asher是竺淑佳的“祖师爷”——博士导师的导师。40年后，竺淑佳带领研究生黄雪晶和孙小乐又重温了这一经典现象，希望“温故知新”，通过现代技术手段深入解析镁离子对NMDA受体的作用机制。

他们发现，镁离子存在三个独立的结合位点，分别介导电压依赖的阻断、电压非依赖的变构增强以及变构抑制机制，进而回答了镁离子阻断与钙离子通透的结构基础。这一发表于Neuron的研究成果系统揭示了镁离子对NMDA受体的多重作用原理。

竺淑佳告诉记者，对于经典的科学现象，用新技术、新方法去重温和探索，往往会有新的收获。

在自我热爱中不断向前

学生们眼中，竺老师是一个特“自我内卷”的人，时刻保持着工作状态。一旦有新的课题想法，会马上组织讨论以更好地推进实验。

而在竺淑佳看来，正所谓“子非鱼焉知鱼之乐焉”——当找到了自己真正热爱的事业时，自然会克服惰性，不断向高峰发起挑战。

在解谜NMDA受体的近20年中，她坚持自己对科学观的审视和对科学的敬畏：今年的我有没有比去年的我站到更高的科学视角上？有没有对某个问题的视角看得更远？有没有把课题组的工作分享给更多的国际同行？有没有在实验室引入更好的交叉学科技术……

在这个基础上，下一步，竺淑佳将继续锁定内源NMDA受体，建立“结构-功能-行为”三位一体，推动疾病机制的探索和基于原位结构的药物设计。

实现的过程虽然辛苦，但作为过来人，竺淑佳仍然鼓励年轻学者们通过这种自我驱动实现内在的成长。正如她所说，科学研究不仅是职业，更是她内心热爱的追求，这份热爱赋予了她力量，让她可以带着科学去远方。

父母是孩子最好的老师，这份热爱也无形中感染着6岁的女儿。

前不久，为了庆祝论文被Cell接收，团队成员们共同分享了一瓶香槟。小姑娘在闻到香槟的味道后，俏皮地说：“香槟是桃子味的，这是因为我的鼻子上有GPCR受体。”（注：指鼻腔中嗅觉上皮细胞上的G蛋白偶联受体，可以结合气味分子产生嗅觉。）

女儿的话让竺淑佳感到惊讶，因为这个知识并非她传授给孩子的。但仔细回想起来，有时候女儿会陪她一起待在办公室，学着妈妈工作的样子，在那里翻阅相关的书籍。

竺淑佳从未要求女儿也走自己的路，但显然，小小的她也开始领悟到“鱼之乐”了。

相关论文信息：

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.004>

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.01.021>

<https://doi.org/10.1126/sciadv.adq0444>

作者：蒲雅杰 来源：中国科学报

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](https://www.iikx.com)转发