

# 香菜为何有肥皂味? 他们揭示人类嗅觉识别新机制

● 本报见习记者 江庆龄

嗅觉是生物感知外界化学环境最古老且最精细的感官功能之一,在觅食、避险、社会交流和行为调控中发挥了基础性作用。

嗅觉受体是嗅觉的分子基础,也是数量最多的一类G蛋白偶联受体(GPCR)。据估计,人类基因组中约有400种功能性嗅觉受体。这些嗅觉受体通过“一个神经元表达一种受体”及组合编码机制,使得人们能够通过嗅觉识别成千上万种结构各异的气味分子。

上海科技大学iHuman研究所、生命科学与技术学院教授刘志杰团队联合副教授华甜、赵素文及教授水雯团队,揭示了一种全新的嗅觉识别机制。他们巧妙使用“共识序列+反向突变”的迂回策略,成功解析了人类嗅觉受体OR6A2与多种天然醛类气味分子复合物的高分辨率三维结构,并首次发现气味分子通过席夫碱与嗅觉受体形成可逆共价键。近日,相关研究成果发表于《细胞》。

## 迂回策略啃下“硬骨头”

以往研究认为,嗅觉受体主要分布于嗅上皮。近年来,随着生物学研究方法和技术的发展,学界发现嗅觉受体还广泛表达于免疫细胞、皮肤、心血管及代谢相关组织,参与炎症反应、能量代谢等重要生理病理过程。

“这些发现推动嗅觉受体从传统的‘感官分子’拓展为连接环境感知、机体稳态与疾病干预的关键信号分子,展现出重要的药物开发潜力。”刘志杰说。

然而,受异源表达效率低、构象不



图片来源:视觉中国

稳定等问题限制,长期以来,嗅觉受体的三维结构解析是结构生物学领域的一块“硬骨头”。

科学家采用“共识序列”策略,成功解析了多个工程化嗅觉受体(consOR)的结构,揭示了嗅觉受体的整体折叠方式和共性结构特征。但共识序列在一定程度上削弱了单个受体的天然序列特征,难以阐明特定嗅觉受体在配体选择中的“个性化”分子机制。

为解决这一问题,研究团队经过调研,选择以OR6A2为突破口。

OR6A2是II类嗅觉受体的代表,能够特异性识别中等链长脂肪醛类化合物,这一特性与部分人群对香菜产生“肥皂味”感知的遗传差异密切相关。更重要的是,OR6A2在巨噬细胞等非嗅觉组织中也有表达,并参与调控炎症反应,与动脉粥样硬化等疾病的发生发展密切相关。

刘志杰表示:“因此,阐明OR6A2的精细结构及特异性激活机制,对理解嗅觉感知及开发炎症相关疾病干预策略具有双重意义。”

要实现这个目标,必须创新研究方法。研究团队在“共识序列”策略的基础上,创新提出“共识序列+反向突

变”的迂回策略。

具体而言,研究团队首先解析了OR6亚家族的共识序列consOR6的结构,并系统分析了配体结合口袋;随后通过理性设计,构建出兼具结构稳定性与野生型配体识别能力的OR6A2变体bmOR6A2;再进一步解析了bmOR6A2分别与3种天然醛类配体、嗅觉特异性G蛋白Golf形成的复合物结构,最高分辨率达2.5埃。

据此,团队实现了对嗅觉受体-配体-G蛋白相互作用的原子级刻画。

## 揭示全新嗅觉识别机制

基于解析得到的高分辨率三维结构,研究团队发现并验证,醛类配体的醛基可通过席夫碱与受体结合口袋中的赖氨酸残基K1574.60,形成可逆的共价键。

“这也是此项工作的核心发现。”华甜补充道。这种通过共价键识别配体分子的方式此前仅在视觉系统中报道过,在其他GPCR家族中尚属首次发现,揭示了一种全新的气味分子识别机制。

研究团队通过结构比较、分子动力学模拟及功能实验,进一步鉴定出一个在II类嗅觉受体中高度保守、对激活至关重要的相互作用三联体。气味分子与受体结合后,通过稳定该三联体的氢键网络,直接驱动TM6螺旋发生构象变化,促进G蛋白结合并触发下游信号通路。

“这表明,与许多经典非嗅觉GPCR相比,嗅觉受体可能采用了一种更为简洁而高效的激活机制。这或许是其能够在极短时间内灵敏响应复杂

气味信号的结构基础。”华甜解释说。此外,研究还揭示了不同链长、构象的醛类分子激活OR6A2效力差异的分子基础,为后续基于结构的理性分子设计提供了明确方向。

## 结构解析的多层价值

值得一提的是,这也是刘志杰、华甜团队继2022年发表首个人类苦味受体TAS2R46以来,在化学感知受体分子机制领域取得的又一重要突破,具有多重意义。

在基础研究方面,研究团队首次在原子水平揭示了嗅觉受体通过可逆共价键识别气味分子的机制,为理解复杂嗅觉感知体系提供了关键结构依据。

在疾病研究层面,OR6A2在巨噬细胞等免疫细胞中的表达及在炎症调控中的作用,使其成为潜在的疾病干预靶点。该高分辨率受体结构为靶向动脉粥样硬化等炎症相关疾病的药物研发奠定了重要理论基础。

在方法学层面,研究提出的“共识序列+反向突变”策略,为破解难表达、构象不稳定的嗅觉受体及其他感知类GPCR的结构解析难题,提供了可推广的技术范式。

“对嗅觉受体配体识别与激活机制的深入理解,为基于结构理性设计新型香料和风味分子提供了理论支撑,具有潜在的产业应用前景。”刘志杰说。

相关论文信息:

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.12.017>

(上接第7版)

## 鲜胚移植与全胚冷冻不是“鱼和熊掌”

安全性方面,全胚冷冻最突出的价值在于显著降低卵巢过度刺激综合征(OHSS)发生风险,尤其对高反应、PCOS、既往OHSS史或获卵数较多的患者,可实现从高危向安全策略的转换。同时,全胚冷冻有助于减少急诊干预、住院与周期取消风险,提升周期管理稳定性。但长期随访证据提示,全胚冷冻策略子代出生体重偏高、大于胎

龄儿风险略有上升,妊娠期高血压疾病风险小幅增加,提示冻融胚胎移植需关注产科并发症监测。鲜胚移植的优势在于流程更简洁、治疗周期更短、经济负担更小,在低反应、高龄、获卵少、预后一般人群中更具效率,且未增加明确不良妊娠风险。

临床决策应坚持循证分层与个体化原则,而非单一策略优先。高反应、

PCOS、雌激素水平过高、内膜状态不佳或存在OHSS高危因素者,优先推荐全胚冷冻;卵巢低反应、高龄、获卵数量有限、激素水平平稳、子宫内膜同步性良好且无OHSS风险者,鲜胚移植更具合理性。此外,胚胎数量与发育潜能、患者意愿、治疗时长与经济成本同样构成决策重要维度。

综上,鲜胚移植与全胚冷冻并非

对立选择,而是适配不同人群的精准方案。临床实践应基于循证证据,以卵巢反应类型、年龄、内分泌状态、内膜条件与安全风险为核心分层指标,建立规范化决策路径,在保障母婴安全前提下提升活产率、优化周期效率,最终实现个体化、高质量的辅助生殖治疗。

(作者单位:郑州大学第一附属医院)