

---

# 科研人员提出“孤儿受体”结构解析新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/39630.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！*

## 科研人员提出“孤儿受体”结构解析新策略

。G蛋白偶联受体（GPCR）是人体内规模最大、分布最广泛的膜蛋白超家族之一。其中，超过140种GPCR因缺乏明确的内源性配体而被称为“孤儿受体”。它们广泛存在于中枢神经系统，与焦虑、抑郁及神经退行性疾病相关，却因“无配体、无效应蛋白”的双重缺失，难以解析其结构与功能。

近期，中国科学院分子细胞科学卓越创新中心等，针对“孤儿受体”结构解析难题提出了全新策略，并解析了“孤儿受体”GPR151（高度集中表达在与负性情绪密切相关的大脑缰核区域）的高分辨率冷冻电镜结构，为该类重要药物靶点的系统性研究打开了突破口。

研究团队利用纳米抗体Nb6构建“分子支架”，通过工程化改造使孤儿受体能够被稳定“锁定”在特定构象。团队进一步发展出无需配体、无需纯化蛋白的热稳定性突变筛选策略NELiS。该方法突破传统依赖配体或纯化体系的限制，仅通过细胞粗提物即可快速筛选稳定突变，降低实验门槛并提升效率。借助NELiS，研究人员在GPR151中识别出4个关键热稳定突变，获得稳定的受体复合物，并解析了GPR151的非激活态冷冻电镜结构。

同时，研究揭示了GPR151

“反常规”的分子特征：其经典激活开关W<sup>6.48</sup>

呈异常“向上翻转”构象，并被多重极性相互作用锁定；关键结构基序由疏水环境转变为更亲水配置；Na<sup>+</sup>

结合位点及离子锁结构也发生系统性重塑。这些改变提高了受体激活的能垒，使GPR151稳定维持在非激活状态。

研究发现，GPR151的N端如同“内置闸门”，直接插入配体结合口袋上方，物理性阻断潜在配体进入；移除这一结构后，受体呈现出更接近肽类GPCR的开放构象，并表现出激活趋势。这提示，GPR151可能依赖一种区别于经典GPCR的全新调控机制。

研究结合其在脑内缰核—脚间核通路中的突触前定位提出，GPR151可能不依赖“配体—受体—效应蛋白”模式，而采用更特殊的信号调控方式。这拓展了人们对GPCR作用机制的认知，也为理解神经精神疾病提供了新的分子视角。

这项研究发展了可推广的孤儿GPCR结构解析新范式，揭示了GPR151结构基础，为后续功能研究及药物开发奠定了基础。

---

相关研究成果在线发表在《美国国家科学院院刊》(PNAS)

)上。研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中国科学院战略性先导科技专项等的支持。

[论文链接](#)

NELiS助力孤儿受体GPR151结构解析

研究团队单位：分子细胞科学卓越创新中心

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