

## 施一公研究组首次报道人源剪接体的高分辨率三维结构

### Yigong Shi Reported Atomic Structure of the Human Spliceosome

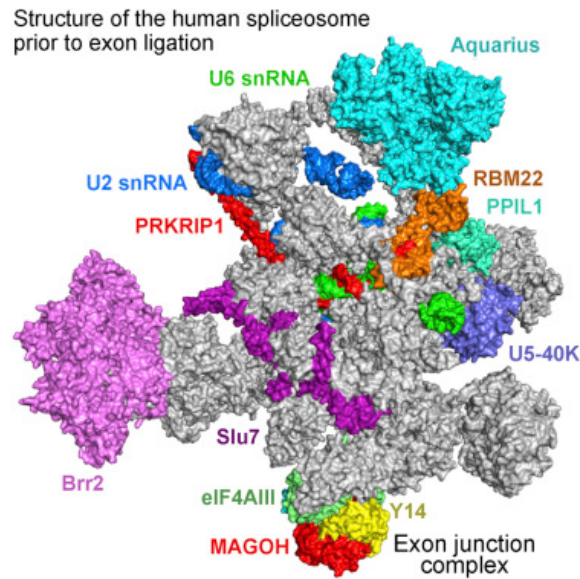


施一公教授

2017年5月18日，清华大学生命学院、结构生物学高精尖创新中心施一公研究组于《细胞》（Cell）上发表了题为《人源剪接体的原子分辨率结构》（An Atomic Structure of the Human Spliceosome）。这是第一个高分辨率的人源剪接体结构，也是首次在近原子分辨率的尺度上观察到酵母以外的、来自高等生物的剪接体的结构，进一步揭示了剪接体的组装和工作机理，为理解高等生物的RNA剪接过程提供了重要基础。

在最新发表的《细胞》研究长文中，施一公研究组利用修饰过的pre-mRNA，在体外进行人源剪接体的组装，把剪接反应锁定在了第一步反应之后与第二步反应之前的状态，即C\*状态。由于人源剪接体非常不稳定，研究人员使用化学交联剂在温和的条件下对剪接体进行固定，成功获得了稳定的人源剪接体样品，并采用单颗粒冷冻电镜重构出了3.8埃的近原子分辨率结构。

在该结构中，剪接体核心区分辨率高达3.0-3.5埃，清晰地展示了由20余个蛋白与RNA组成的催化反应中心的结构。同时，他们观察到与第二步反应密切相关的剪接因子所呈现出的特定构象，对于稳定反应活性中心以及催化第二步转酯反应至关重要。该结构的解析为揭示第二步反应过程中剪接体的构象变化以及3'剪接位点的识别提供了重要的结构依据。



An Atomic Structure of the Human Spliceosome  
人源剪接体的原子分辨率结构

清华大学 施一公  
2017年5月18日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.033>

Mechanistic understanding of pre-mRNA splicing requires detailed structural information on various states of the spliceosome. Here we report the cryo electron microscopy (cryo-EM) structure of the human spliceosome just before exon ligation (the C\* complex) at an average resolution of 3.76 Å. The splicing factor Prp17 stabilizes the active site conformation. The step II factor Slu7 adopts an extended conformation, binds Prp8 and Cwc22, and is poised for selection of the 3' splice site. Remarkably, the intron lariat traverses through a positively charged central channel of RBM22; this unusual organization suggests mechanisms of intron recruitment, confinement, and release. The protein PRKRIP1 forms a 100-Å  $\alpha$  helix linking the distant U2 snRNP to the catalytic center. A 35-residue fragment of the ATPase/helicase Prp22 latches onto Prp8, and the quaternary exon junction complex (EJC) recognizes upstream 5' exon sequences and associates with Cwc22 and the GTPase Snu114. These structural features reveal important mechanistic insights into exon ligation.