

Yanli Wang in CAS Report the Effector Structure of Type VI CRISPR-Cas

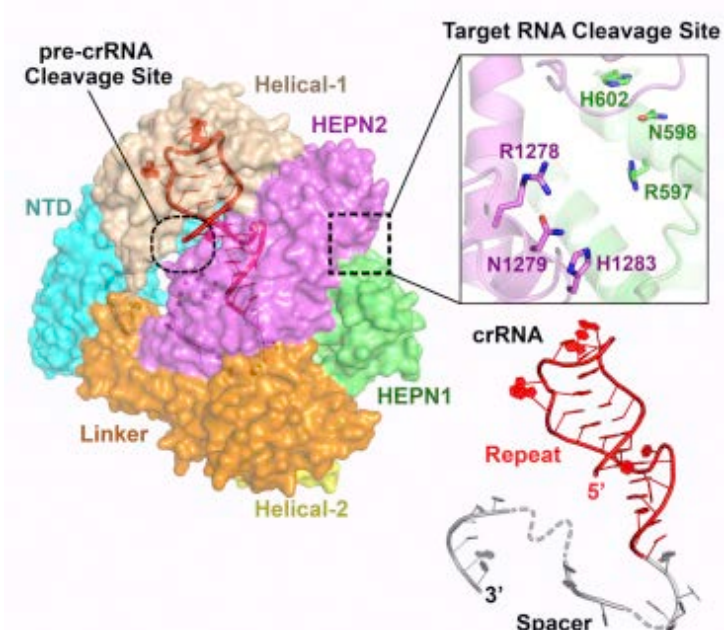
中科院王艳丽课题组揭示 VI 型 CRISPR-Cas 效应蛋白结构

[cell 系列] 1 月 12 日,《细胞》(Cell)杂志发表了中国科学院生物物理研究所王艳丽课题组关于 VI 型 CRISPR-Cas 系统的效应蛋白 C2c2 的结构研究。标题为 Two Distant Catalytic Sites Are Responsible for C2c2 RNase Activities。该研究解析了 *Leptotrichia shahii* (Lsh) 细菌中 C2c2 与 crRNA (CRISPR-RNA) 的二元复合物以及 C2c2 在自由状态下的晶体结构, 揭示了 LshC2c2 通过两个独立的活性结构域来发挥其两种不同的 RNA 酶切活性, 这为研究 C2c2 发挥 RNA 酶活性的分子机制提供了重要的结构生物学基础。

2015 年, 一种全新的第二类 CRISPR-Cas 系统——VI 型系统被发现, 该系统中的效应蛋白被命名为 C2c2。而后的研究进一步发现, VI 型 CRISPR-Cas 系统是一种新型靶向 RNA 的 CRISPR 系统, 而 C2c2 是一种以 RNA 为导向靶向和降解 RNA 的核酸内切酶, 有望被开发作为 RNA 研究的工具, 扩展 CRISPR 系统在基因编辑方面的运用。

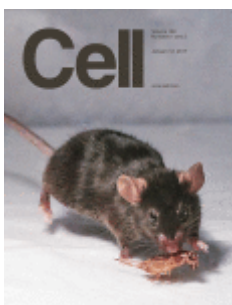
王艳丽课题组通过深入的研究, 解析了 C2c2 与 crRNA 的二元复合物的晶体结构以及 C2c2 蛋白的晶体结构, 揭示了 C2c2 包含一个 crRNA 识别的叶片即 REC 叶片, 和一个核酸酶叶片即 NUC 叶片。REC 叶片包含 NTD 结构域(N-terminal domain)和 Helical-1 结构域, NUC 叶片包含了两个 HEPN 结构域、Helical-2 结构域以及连接两个 HEPN 结构域的连接结构域。负责切割前体 crRNA 和靶标 RNA 的活性口袋分别位于 Helical-1 和 HEPN 结构域上。crRNA 的结合会引起 C2c2 蛋白的构象变化, 这种变化很可能会稳定 crRNA 的结合, 进而对识别靶标 RNA 起着重要作用。该研究通过结构和生化研究揭示了 C2c2 剪切 pre-crRNA 以及切割靶标 RNA 的分子机制, 对认识细菌抵抗 RNA 病毒入侵的分子基础具有十分重要的意义。同时也为改造 CRISPR-C2c2 系统, 为其在基因编辑领域的运用提供了强有力的结构基础, 有助于加速对病毒感染引发的疾病的理解、治疗和预防。

Crystal Structure of C2c2 in Complex with crRNA



网站相关报道 Cell: 中科院王艳丽课题组解析VI型 CRISPR-Cas 系统 C2c2-RNA 复合物结构

<http://www.biodiscover.com/index.php?r=news/view&id=652564>



Two Distant Catalytic Sites Are Responsible for C2c2 RNase Activities
两个催化位点负责 C2c2 RNA 酶的活性

中国科学院生物物理研究所王艳丽

2017 年 1 月 12 日

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.031>

C2c2, the effector of type VI CRISPR-Cas systems, has two RNase activities—one for cutting its RNA target and the other for processing the CRISPR RNA (crRNA). Here, we report the structures of *Leptotrichia shahii* C2c2 in its crRNA-free and crRNA-bound states. While C2c2 has a bilobed structure reminiscent of all other Class 2 effectors, it also exhibits different structural characteristics. It contains the REC lobe with a Helical-1 domain and the NUC lobe with two HEPN domains. The two RNase catalytic pockets responsible for cleaving pre-crRNA and target RNA are independently located on Helical-1 and HEPN domains, respectively. crRNA binding induces significant conformational changes that are likely to stabilize crRNA binding and facilitate target RNA recognition. These structures provide important insights into the molecular mechanism of dual RNase activities of C2c2 and establish a framework for its future engineering as a RNA editing tool.