

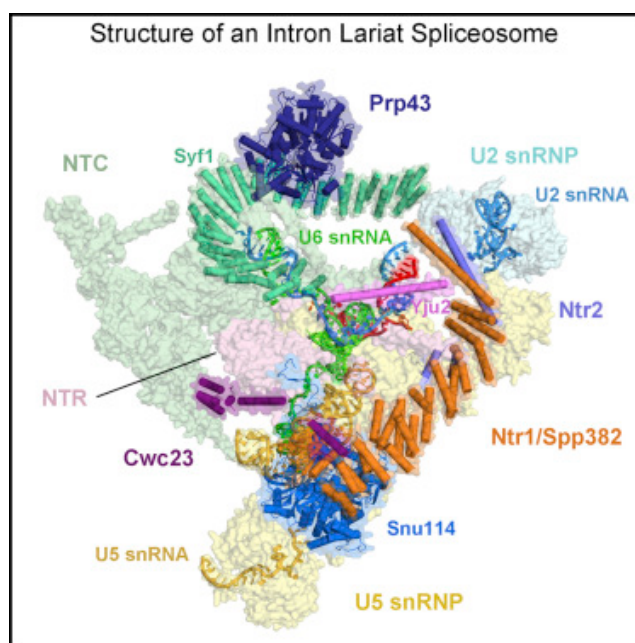
清华大学报道酿酒酵母内含子套索剪接体的三维结构

Tsinghua University Reported the Structure of an Intron Lariat Spliceosome

【Cell 系列】2017年9月15日，清华大学生命学院施一公教授研究组于《细胞》(Cell)杂志就剪接体的结构与机理研究再发最新成果，题目为《酿酒酵母内含子套索剪接体的结构》(Structure of an Intron Lariat Spliceosome from *Saccharomyces cerevisiae*)，该文报道了RNA剪接循环中剪接体最后一个状态的高分辨率三维结构，为阐明剪接体完成催化功能后受控解聚的分子机制提供了结构基础，从而将对RNA剪接(RNA Splicing)分子机理的理解又向前推进了一步。

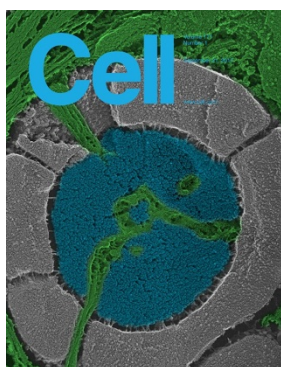
真核生物的基因表达相比于原核生物更为复杂精细。由于真核细胞内的基因是不连续的，它需要在细胞核内被转录成前体信使RNA。通过RNA剪接，不具有翻译功能的内含子被去除，密码子所在的外显子被连接，从而得到成熟的、可被翻译成蛋白质的信使RNA。

RNA剪接是真核生物基因表达调控的重要环节之一，而负责执行这一过程的是细胞核内一个巨大的且高度动态变化的分子机器——剪接体(spliceosome)。剪接体在真核生物进化中极为保守，这一点对于真核生物维持正常的生命活动至关重要。一个基因转录出的前体信使RNA可以通过RNA剪接成若干种信使RNA，于是极大地丰富了真核生物蛋白质组的多样性。在剪接反应过程中，多种蛋白质-核酸复合物及剪接因子按照高度精确的顺序发生结合和解聚，依次形成预组装复合物U4/U6.U5三小核核糖核蛋白复合物(Tri-snRNP)以及至少7个状态的剪接体B、Bact、B*、C、C*、P以及内含子套索剪接体复合物(ILS complex, Intron Lariat Spliceosome)。



内含子套索剪接体的三维结构

施一公研究组此次报道的正是酿酒酵母 RNA 剪接循环中最后一个状态的内含子套索剪接体总体分辨率分别达到 3.5 埃的冷冻电镜结构（图 2）。在这个结构中，第一次观察到了参与剪接体解聚的 4 个关键蛋白以及在剪接体解聚过程中具有重要作用的一个剪接因子。该结构的解析，补充了 mRNA 剪接后期剪接体解聚的关键信息，描述了剪接体完成转酯反应后、即将解聚前的催化反应活性中心的变化，并从结构生物学的角度提出了两种可能的剪接体解聚的分子模型。该结构的解析为领域内对剪接体解聚机理长达多年的猜测提供了重要依据。



Structure of an Intron Lariat Spliceosome from *Saccharomyces cerevisiae*

酿酒酵母内含子套索剪接体的结构

清华大学 施一公

2017 年 9 月 15 日

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.029>

The disassembly of the intron lariat spliceosome (ILS) marks the end of a splicing cycle. Here we report a cryoelectron microscopy structure of the ILS complex from *Saccharomyces cerevisiae* at an average resolution of 3.5 Å. The intron lariat remains bound in the spliceosome whereas the ligated exon is already dissociated. The step II splicing factors Prp17 and Prp18, along with Cwc21 and Cwc22 that stabilize the 5' exon binding to loop I of U5 small nuclear RNA (snRNA), have been released from the active site assembly. The DEAH family ATPase/helicase Prp43 binds Syf1 at the periphery of the spliceosome, with its RNA-binding site close to the 3' end of U6 snRNA. The C-terminal domain of Ntr1/Spp382 associates with the GTPase Snu114, and Ntr2 is anchored to Prp8 while interacting with the superhelical domain of Ntr1. These structural features suggest a plausible mechanism for the disassembly of the ILS complex.