

Yigong Shi in Tsinghua University Published a Paper in Science Again: Six Paper Tell a Full Story

清华施一公17年再发Science文章： 六篇文章讲述一个完整故事

[Science 系列] 2015年8月，施一公研究组率先突破，在世界上首次报道了裂殖酵母剪接体处于 ILS 状态的 3.6 埃高分辨率结构。2016年7月22日，施一公教授研究组在《科学》在线发表背靠背长文，首次报道了酿酒酵母剪接体分别处于激活状态和第一步催化反应后的近原子分辨率的剪接体结构，首次完整地展示了第一步转酯反应前后 pre-mRNA 和其中起催化作用的 snRNA 的反应状态，以及剪接体内部蛋白组分的组装情况。但是对于剪接体催化第二步转酯反应的细节，至今没有高分辨率的结构加以佐证。

为了把这个故事说完整，在 2017年1月13日的 Science 杂志上，施一公研究组又再次公布最新研究成果：第二步催化反应后的酵母剪接体结构，这一结构的分辨率高达 4.0 Å。

在最新发表的《科学》长文中，施一公教授研究组捕获了性质良好的酿酒酵母剪接体样品，并利用先进的单颗粒冷冻电镜技术和高效的数据分类方法，重构出了总体分辨率分别为 4.0 埃的冷冻电镜结构，首次报道了酵母第二步催化激活状态下的剪接体结构。该结构的解析，进一步补充了 mRNA 剪接过程的关键信息，描述了从第一步转酯反应到第二步转酯反应过程中，剪接体催化反应活性中心内部组分的变化，以及关键蛋白的参与情况，为理解第二步反应所需的 3'剪接位点是如何进入活性位点提供了重要的结构基础。值得关注的是，该结构的催化核心区域的分辨率达到 3.5 埃，第一次展示了转酯反应进行中的关键结构信息，填写了第二步转酯反应细节信息的空白。

2015年8月至今，施一公研究组共报道了剪接反应中 5 个关键状态剪接体复合物的高分辨率结构，分别是 3.8 埃的预组装复合物 tri-snRNP、3.5 埃的激活状态复合物 Bact complex、3.4 埃的第一步催化反应后复合物 C complex、4.0 埃的第二步催化激活状态下的 C* complex 以及 3.6 埃的内含子套索剪接体 ILS complex。这 5 个高分辨率结构所代表的剪接体状态，基本覆盖了整个剪接通路中关键的催化步骤，提供了迄今为止最为清晰的剪接体不同工作状态下的结构信息，大大推动了 RNA 剪接研究领域的发展。这些结构与之前报道的系列结构组合在一起，组成了一个几近完整的剪接体循环的分子机制拼图，讲述了剪接体的一个完整故事。

