



第05版：前沿

上一版 下一版

永远测不准的量子 推动测量精度走向极限

大连光源揭示 星际物质硫分子的直接来源

记忆是消失还是藏起来了? 最新研究解码大脑的遗忘机制

我科学家看清细胞中的特殊“剪刀”

← 上一篇

2021年02月04日 星期四

放大 缩小 默认

# 我科学家看清细胞中的特殊“剪刀”

把遗传密码中“无效”的内含子“剪”出来，“有效”的外显子“接”到一起的过程叫做RNA剪接，它是生命体解读遗传密码的核心步骤。负责执行这一步骤的就是细胞核内复杂精密的分子机器——剪接体。

——万蕊雪 西湖大学生命科学学院西湖学者

◎本报记者 刘园园

记者从西湖大学获悉，该校生命科学学院施一公教授研究组1月29日在《科学》杂志发表论文，首次报道了迄今整体研究知之甚少的次要剪接体的高分辨率三维结构，展示了在剪接反应中的一个关键构象——激活态次要剪接体，整体分辨率高达2.9埃（1埃为0.1纳米）。

此次研究突破，被视作RNA剪接领域一项里程碑式的工作，使施一公研究组成为世界上首个解析了次要剪接体高分辨率三维结构的团队。施一公教授与西湖大学生命科学学院西湖学者万蕊雪博士为论文的共同通讯作者；该学院博士后白蕊与万蕊雪为本文的共同第一作者。

解读遗传信息的核心分子机器

次要剪接体是什么？研究它有什么意义？

简单来说，剪接体是解读遗传信息的核心分子机器。

“在高等生物中，一段又一段的遗传信息藏在核酸分子中。其中，‘无效’的遗传信息不具有翻译功能，被称为内含子，而可以被核糖体翻译的有效遗传信息叫做外显子。”万蕊雪说。

万蕊雪介绍，把这些遗传密码中“无效”的内含子“剪”出来，“有效”的外显子“接”到一起的过程叫做RNA剪接，它是生命体解读遗传密码的核心步骤。负责执行这一步骤的就是细胞核内复杂精密的分子机器——剪接体。

剪掉谁，剪掉多长，什么时候剪，按照什么顺序把外显子拼接起来，每一个“操作”都可能改变细胞命运。研究发现，人类的遗传疾病大约有35%都是因为剪接异常造成的。

20世纪90年代，科学家们发现一类非经典的内含子剪接序列，一种全新的剪接体开始进入科学家的视野。

在随后的研究中，科学家们逐渐确定了这个全新剪接体的核酸组成，其中U11、U12、U4atac、U6atac四种新的snRNA参与该类内含子的识别与剪接。由于这种非经典的内含子占比不足1%，该类内含子被称作稀有内含子（或U12依赖型内含子），催化该类内含子剪接的这种全新剪接体被命名为——次要剪接体。

← 上一篇



第05版：前沿

上一版 下一版

永远测不准的量子  
推动测量精度走向极限

大连光源揭示  
星际物质硫分子的直接来源

记忆是消失还是藏起来了？  
最新研究解码大脑的遗忘机制

我科学家看清细胞中的特殊“剪刀”

← 上一篇

2021年02月04日 星期四

放大 缩小 默认

# 我科学家看清细胞中的特殊“剪刀”

20世纪90年代，科学家们发现一类非经典的内含子剪接序列，一种全新的剪接体开始进入科学家的视野。

在随后的研究中，科学家们逐渐确定了这个全新剪接体的核酸组成，其中U11、U12、U4atac、U6atac四种新的snRNA参与该类内含子的识别与剪接。由于这种非经典的内含子占比不足1%，该类内含子被称作稀有内含子（或U12依赖型内含子），催化该类内含子剪接的这种全新剪接体被命名为——次要剪接体。

“尽管由次要剪接体进行剪接的稀有内含子含量极低，但是这些基因却与许多重要的细胞基本生命活动密切相关。”万蕊雪说，许多人类疾病与次要剪接体和稀有内含子有关，例如生长激素缺乏症、小脑共济失调、骨髓增生异常综合征等。然而，对于U12依赖型内含子以及次要剪接体的研究却发展缓慢，次要剪接体的蛋白组成、重塑调控等关键的科学问题，一直没有答案。其中非常重要的一步——如何捕获并纯化次要剪接体，是相关研究面临的一个巨大难题。

## 首次建立完整的次要剪接体捕获与纯化方法

“在没有任何次要剪接体的捕获与纯化等相关文献的情况下，摸索并建立次要剪接体的捕获与纯化方法迫在眉睫。”白蕊说。

施一公研究组的白蕊与万蕊雪长期从事剪接体的纯化与结构研究工作，积累了大量剪接体结构研究的经验。

在研究经验基础之上，结合次要剪接体识别位点的特异性，研究组首次设计出一条全新的U12依赖型pre-mRNA。通过改良前人的体外剪接反应实验条件，成功地确定了该U12依赖型的pre-mRNA具有极高的特异性与剪接的高效性。

“由于次要剪接体的含量极低，如何进一步获得性质良好的次要剪接体样品，成为了本次研究的一大难点。”白蕊说。

白蕊和万蕊雪在原有的剪接体纯化基础之上，进一步探索与改良，最终首次建立起一套完整的次要剪接体捕获与纯化方法，成功获得了处于激活态的次要剪接体的蛋白样品，随后利用单颗粒冷冻电镜技术重构出了世界上首个次要剪接体的冷冻电镜结构，整体分辨率为2.9埃，并搭建了第一个次要剪接体的原子模型，其中包含4条RNA和45个蛋白。

“作为首次揭示人源次要剪接体的结构研究，本次建立的捕获与纯化次要剪接体的方法、鉴定的参与次要剪接体的组成的全新蛋白等，都将对U12依赖型的RNA剪接分子机理的研究产生重要影响。”白蕊说，未来，研究团队将聚焦次要剪接体研究领域，进一步探究其分子机理、调控通路及功能意义等。

← 上一篇