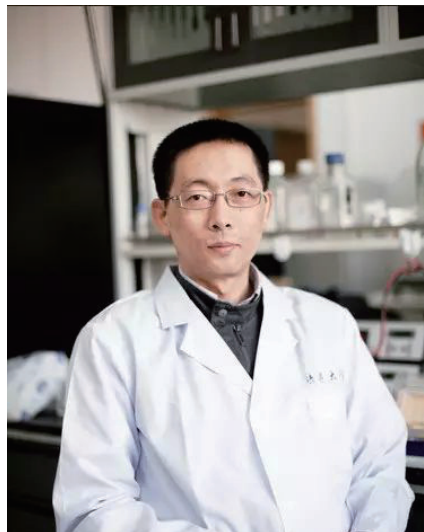


基础研究的喜悦无与伦比

——未来论坛独家专访 2017 未来科学大奖生命科学奖得主施一公

■文 / 王皓毅（中国科学院动物研究所）

2017 未来科学大奖获奖名单公布后，未来论坛青年理事王皓毅第一时间通过电话连线对生命科学奖得主施一公进行了独家专访。



2017 未来科学大奖生命科学奖得主施一公

施一公，1967 年 5 月 5 日出生于河南省郑州市，1989 年毕业于清华大学，1995 年在美国约翰霍普金斯大学获博士学位。中国科学院院士、美国科学院外籍院士、美国艺术与科学院院士、结构生物学家、清华大学教授。现任中国科学技术协会第九届全国委员会副主席，清华大学副校长，西湖高等研究院首任院长。

以下是采访内容：

01 获奖成果的意义

王皓毅

施教授您好，首先祝贺您获得了 2017 未来科学大奖生命科学奖！我们想代表未来论坛和公众问您几个简单的问题。您的获奖理由主要是关于 RNA 剪接体的结构以及机制的一些工作。请您用更为通俗或者简单的话给公众介绍清楚这个工作的意义在哪里？

施一公

好的。这次“未来科学大奖”给我的表彰主要是对“解析真核细胞信使 RNA 剪接体这一关键复合物的结构，揭示活性位点及分子机理”的贡献。我尽量用比较通俗的语言来解释一下我们研究的意义。

每一种生物，包括我们人类的行为、语言、思考等一切生命活动都是由我们的基因所控制的，这是一个大家比较熟悉的常识。父母对子女的基因遗传以 DNA 作为载体来实现。DNA 承载的遗传信息决定了我们从一个受精卵发育成一个胚胎，变成一个婴儿出生，一步步发育成熟，又至衰老。那么基因如何控制每一个生物体的生命过程呢？DNA 储存的遗传信息首先要转化成可以执行具体功能的蛋白质，已知的生命活动绝大多数是由蛋白质来执行完成的。这个遗传信息从存储的 DNA 转化为具有各种结构、执行各种功能的蛋白质的过程，就叫做中心法则。

说到这儿，对非生物专业的朋友来说可能已经有点晦涩了。我打个比较粗略的比方，如果说生命活动是一部电影，那么 DNA 是一部用密码写成的脚本，蛋白质们就是演员和道具，共同演绎完成这部电影。但从加密的脚本

到最终的影片，还需要解码、需要对脚本进行编辑成为成熟的剧本，这就是信使 RNA 要做的事情。

在地球上被称为“真核生物”的生命体中，中心法则的执行过程可以分解为三步：第一步是把我们的遗传信息从 DNA 传递到前体信使 RNA，也就是解码的过程。这个前体信使 RNA 和 DNA 是一一对应的关系。在真核生物中，绝大多数的前体信使 RNA 还不能够被直接翻译成蛋白质，因为它们常常包含有一段或者若干段长度、序列各异的片段，这些片段并不能编码蛋白质，它们被称为内含子。内含子们不能够进入最后的剧本，它们要被剪掉。前体信使 RNA 上，除了内含子之外其他的片段就叫做外显子。想象一下，每一条前体信使 RNA 就是由长度和序列各异的内含子和外显子交错连接起来。把前体信使 RNA 中的内含子剪裁掉，把包含有效信息的外显子拼接在一起成为成熟的信使 RNA，这个过程就叫做“剪接”(splicing)，顾名思义，剪掉内含子，连接外显子。成熟的信使 RNA 就可以被翻译成蛋白质了。蛋白质们辛勤做功，实现我们的运动、思维、感知、睡眠等等生理过程。

剪接这么简单的一个词，要实现起来可是异常复杂。因为内含子实在是变化太多了，一个内含子可以只有短短的几个核苷酸，也可能有成千上万个核苷酸；而内含子与外显子也是相对而言，一个内含子在另一种剪接方式下就变成了可以编码蛋白质的外显子，反之亦然。外显子的拼接方式也异常复杂，不仅可以 12345 的顺序拼接，还可以打乱顺序 12543 地拼接，甚至来自不同前体信使 RNA 的外显子们还可以“跨界”连接。因此，同样的 DNA 模板，同样的前体信使 RNA，因为剪接的不同，传递下来的意思完全不同了。这只是一个简单的类比，事实上，细胞世界中前体信使 RNA 的剪接要更加复杂。同一条前体信使 RNA 的剪接方式不同，产生的成熟信使 RNA 就千变万化，从而导致最后的产品蛋白质随之千变万化。

听起来好像内含子们杂乱无章，剪接随心所欲，当然不是！每个细胞对于每一条前体信使 RNA 的剪接在时空上是非常精准的。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，这每一个都是可能改变细胞命运的关键问题。想一想，一步走错，结果就千差万别，生命活动也就乱了套。所以毫不奇怪，人类的遗传疾病，大约有 35% 都是因为剪接异常造成的。

正因为剪接如此复杂又如此重要，这个过程不论是在单细胞的酵母中还是在人类中，都是由一种具有巨大分子量、由几十到几百种蛋白质和五条 RNA 动态组合形成的一个超大分子机器，被称为“剪接体”(spliceosome)。生化教科书将剪接体形容为细胞里最复杂的超大分子复合物，毫不为过。



我们再回顾一遍，中心法则是指从遗传物质变到控制生命过程的蛋白质这样一个信息传递过程，在真核生物里面是三步曲，每一步都有大分子复合物来催化完成：第一步转录，从 DNA 到前体信使 RNA，由 RNA 聚合酶催化，这一步基本在 2006 年之前就从分子结构上搞清楚了；第三步从成熟的信使 RNA 翻译成蛋白质，由核糖体催化，这一步也基本在 2006、2007 年之前了解得比较清楚。我这里说“比较清楚”是指由于结构的解析，从而在原子、分子的层面上可以很清楚的看到这一步是如何完成。RNA 聚合酶的结构解析获得了 2006 年的诺贝尔化学奖，核糖体的结构解

析则获得了 2009 年的诺贝尔化学奖。但是中间这一步，也就是剪接，从不成熟的前体信使 RNA 到成熟的信使 RNA 这一步相对而言在分子层面很不清楚。事实上，剪接这一现象早在 1977 年就被两位美国科学家 Phillip Sharp 和 Richard Roberts 发现，他们因此在 1993 年就已经获得诺贝尔生理或医学奖。但是这一步究竟怎么完成，在 2015 年之前我们仍只是在遗传和生化研究上有一些线索和证据，但在结构和分子机理上并不清楚。如前所述，这一步也应该是整个中心法则三步中最复杂的一步。

02 未来研究方向

王皓毅

您解释得非常清楚。您觉得目前第二步对于分子机理的理解，在您以及其他一些国际同行的工作基础上，我们已经接近完美了，还是说仍有很多工作要做？您现在在这个方向上最为核心的课题是什么？

施一公

从 1977 年算起，经过将近 40 年的研究，到了 2015 年初，我们在遗传角度和生化角度已经把这些 RNA 剪接的过程梳理出来了，化学原理也知道了，哪些蛋白、RNA 来执行剪接过程也发现的差不多了。但是我们就是没有眼见为实，我们并不知道这么复杂的剪接过程是如何被精准地控制着有序发生的，我们不知道剪接体的众多组分是如何排列组合的。每个组分并不是固定不动的板砖，某些特定组分会在剪接的特定过程中伸伸胳膊动动腿，从而精准地找出内含子的边界，在恰当的时间恰当的地方，剪一刀或者打个结。这个过程如此复杂，要想理解它，就要捕获剪接体在工作中每一个状态的结构。不过，在 2015 年之前，别说每一个了，就算是随便一个状态也都被结构生物学界和 RNA 剪接领域视为 mission impossible（不可能完成的任务）。

我从博士研究就做 DNA 和 RNA 的蛋白结合，选择博士后时还曾面试过研究核糖体结构的实验室，我在普林斯顿期间也一直关注着剪接体的研究进展，因为我觉得这是结构生物学的终极课题之一，极有挑战性。但我认为当时的技术发展相差甚远，所以一直没有痛下决心开始。直到 2007 年回清华，我注意到了冷冻电镜领域进步迅速而且潜力巨大，所以我对电镜的未来很有信心，判断是一个非常好的时机。清华大学恰好拥有良好的生物电镜基础，学校批准了我们购买高端电镜的请求。坦白说，我预测到了电镜技术会有进步，却没有想到这场革命性进展来的如此迅疾。

迄今，我的实验室在这个领域里已经攻关整整十年了。在世界范围内，在 2015 年之前，我们知的结构信息、包括我自己实验室前期做出来的，都是片断，都是个别蛋白或个别蛋白复合物在剪接体中的一些结构信息，就像是一个大的立体拼图，你只看到拼图游戏中的一两个小的图块在哪儿，从来没有把这个拼图放在一起看过。2015 年 5 月份，我的实验室第一次把来自酵母的一个内源剪接体的空间三维结构解析到了近原子分辨率的 3.6 埃，这是人类第一次完成这个大拼图，我们完整地看到了每一个拼图的小片周围是哪些其他的图块，它们是如何组合在一起成为一个漂亮的机器。这个结果在同年 8 月份以两篇背靠背文章的形式发表于《科学》周刊。

从那儿以后，我的实验室以及世界上其他一些研究剪接体结构的课题组就展开了对剪接体各个工作状态结构的探索。世界上主要还有另外两个团队，一家在德国马普所、一家在英国剑桥大学的分子生物学实验室，分别由德国科学家 Reinhard Luhrmann 和日裔英国科学家 Kiyoshi Nagai 率领。在我们 2015 年取得突破之后，这两家实验室和我们一起在不同的剪接体的结构探索中陆续取得一系列重要的成果。迄今，我的清华实验室一共捕获到了酵母剪接体处于 5 个工作状态的高分辨率结构，Nagai 获得了与我们类似的 2 个状态和一个处于更早阶段的状态。所以在酵母中，六个关键状态已经被捕获，我个人认为酵母中对于剪接体的分子机理我们已经了解到 70—80%。

相比于低等的酵母，我们人类中的剪接体不论从成分组成还是结构，都更大更复杂。人类剪接体高分辨率结构解析的第一个突破也是我们实验室做出的——在今年夏天 5 月份的《细胞》杂志上，我们第一次报道了来自人源剪接体近原子分辨率的三维结构；应该指出的是，Luhrmann 实验室今年早些时候报道过同样状态的人源剪接体的中等分辨率结构。8 月，Luhrmann 实验室还报道了处于另外一个状态的中等分辨率的人源剪接体结构。

总结起来，在对剪接现象的分子机理探索上，在酵母中我们已经取得了长足进步，征程过半；在人源中我们虽然刚刚起步，但是因为酵母和人类在剪接过程中有相同的化学机理和保守的蛋白序列，我相信对人类剪接体的结构研究，以及整个前体信使 RNA 的剪接机理，在一年之内会取得长足进步，在两到三年之内应该大致搞清楚主体问题。对此我很乐观。

王皓毅

谢谢您。所以您现在主要攻关的就是人的剪接体的机制，对吧？

施一公

对，我们酵母剪接体还在做，还差一两个关键状态。虽然越往后技术上越难，但是我相信我们与其他友好合作及竞争的几个实验室最终会把酵母剪接体所有关键工作步骤的结构基本都捕获，重构出一部相对完整的 RNA 剪接影片。酵母剪接体，如果作为一个大的战役来讲即将结束，剩下的是局部战斗。但这些战斗还需要多年，它不再是两年三年的攻坚战，也许可能是五年、十年、甚至二十年的持久战，因为我们解析了正常的剪接体结构之后，就要利用酵母利于引入突变的特点来研究与疾病有关的剪接体突变体的结构，看看它们如何变得异常，如何导致疾病；还要研究剪接体的调控机理，理解它们的时空调控等等。所以说即使在酵母中也还有多年的工作要做，细水长流，但是就酵母剪接体结构本身的战略性大进展我认为已经接近尾声。而已经展开的针对更为复杂的人源剪接体的结构生物学探索则是另外一场攻坚战。

王皓毅

您现在用的冷冻电镜技术，得到的应该还是某一个时刻的一张照片。有没有可能将来出现某个技术可以让我们看到活体实体分子在分子水平的运动？

施一公

冷冻电镜技术过去十来年确实经历了一场革命，为结构生物学、甚至其他的生命医药相关学科带来了巨大变革。冷冻电镜跟大家想象中的用电子显微镜只能观察到一个蛋白质大分子的轮廓已经完全不一样了。因为几年之前冷冻电镜在技术上取得了突破，一是硬件，也就是探测器或照相机的革命性突破，二是软件计算方法的进展。以前获取电镜图像，与我们日常用的相机类似，经历了胶片和 CCD 两代探测器，但都有这样那样的问题，限制了分辨率的提高。最近十年，材料科学、物理学、计算机科学、包括数据存储技术等多学科现代科学技术的进步催生了能够直接记录电子的探测器，辅之以图像处理技术和算法的进步，于是把冷冻电镜成像获得的结构从几纳米的分辨率推进到 2—4 埃，就是 0.2—0.4 纳米，也就是大家经常讲的近原子分辨率。现在最新的进展是已经达到 1.5 埃，也许再过几年，用冷冻电镜看到原子水平上的精细结构就会成为常态，会在最精准的水平上理解生命过程。

生命过程是动态的，而我们现在看到的照片都是静态的。但你可以想像，这些样品在冷冻之前必然是动态的，那么一幅一幅照片最终应该能够还原冷冻之前的各种状态，现在已经有以 Joachim Frank 教授为代表的电镜专家做理论和方法的探索，试图从静态的照片中还原动态过程。我相信将来随着冷冻电镜软硬件技术的进一步的突破，结合其他的成像手段等，我们将会观测到细胞内生物大分子的动态变化。

03 关于剪接体

王皓毅

剪接体这个战役将来完成的时候，对您个人来说最有趣、最重要的结构生物学问题会是什么呢？

施一公

三年前，英国的著名学术期刊《自然》为庆祝 X-射线晶体学百年发表了一篇评论，在结尾一段提出了结构生物学的两大“圣杯”：一个就是剪接体，那位写评论的作者可能悲观了一些，没想到一年之后我们就把剪接体的高分辨率结构做出来了；另外一个叫核孔复合体，其分子量超过 1 亿道尔顿，有剪接体的几十倍。当然剪接体的难度在于其高度动态，有多种工作状态。我们说剪接体的时候不是指一个复合物，而是指一系列的成分和结构都不同的复合物，人为分类到大约十个不同的大分子复合物，每两个之间都有很大的成分和结构变化，它们统称为剪接体。而对于我刚才说的核孔复合体来讲，它是一个相对而言比较静态比较固定的超分子复合物，并且具有八次对称性。这个复合物是目前结构生物学的另外一个重大悬而未决的问题，世界上很多的实验室已经在对这个问题进行攻关，现在最好的分辨率已经到了 20 埃之内，当然比起剪接体的 3—4 埃的分辨率，它还有很大的距离。除此之外，随着我们对细胞内精细结构的了解，也许会有一批我们以前可能都未意识到其存在的超分子复合物被发现，与核孔复合物一起成为结构生物学新的攻坚方向，它们的原子精细信息也会陆续被我们结构生物学家们捕获，从根本上加深我们对生命的理解，从根本上促进精准制药的过程。

但是于我而言，最有趣的应该还是剪接体。如我前面所说，这是持久战。我们不仅要获得它们在体外的结构，我们还想看到它们在细胞内部的动态组合和变化，我们想根据结构信息来设计筛选可能的药物。而我认为对结构生物学这个领域而言，如何获得分子在细胞原位的高分辨率结构，包括其动态信息将会是一个主要的攻坚方向。

04 获奖感受和“新人”寄语

未来科学大奖
FUTURE SCIENCE PRIZE

2017年未来科学大奖 – 生命科学奖获奖者
2017 Future Science Prize – Life Science Prize Laureate

施一公 Yigong Shi

获奖评语：
表彰他在解析真核信使RNA剪接体这一关键复合物的结构，揭示活性部位及分子层面机理的重大贡献。

Citation:
For his elucidation of high-resolution structures of the eukaryotic spliceosome, revealing the active-site and the molecular-level mechanism of this key complex in mRNA maturation.



王皓毅

接下来我把两个问题合在一起，第一是您得到今年未来科学大奖后的感想。第二是对于刚刚踏入生命科学研究领域的新人，您有什么样的寄语或者建议？谢谢。

施一公

获奖后的感受其实挺多的，当然第一感觉是非常的兴奋、非常的激动，感谢我的提名人、外围评审专家，以及评奖委员会对我工作的认可；感谢我的妻子仁滨长期以来对我繁重研究工作的理解和支持，也感谢两个孩子逐渐懂事开始理解爸爸；感谢自然科学基金委评审专家对我的信任和基金委对我研究工作长期的资助。但是感触最大的是，这体现了我国过去十年基础研究长期投入以后中国整个科学技术的发展。剪接体的结构生物学探索，是我完完全全回到清华以后白手起家、探索胶着，最终取得突破的。2007年我回清华的时候，清华大学当时的本科基础教育已经是世界一流，毫无疑问清华大学的本科生培养总体水平世界领先。但实话实说，十年前即便在清华北大这样中国最好的高校，我们在基础研究上还是面临极大的困难，远远落后于欧美一流大学，和世界领先水平总体相差甚远。以至于像清华这样的学校，如果我们想招聘国外一流的青年才俊回国担任教职是非常困难的。

2007、2008年的时候我经常感慨，如果清华和美国比较好的研究型的州立大学竞争青年人才，我们的胜算我认为当时是不足10%的，我们处于严重劣势。十年之后的今天，比如说在生命科学领域，清华兵强马壮，我们现在的整体规模比十年之前扩大了四倍，从科研实力上扩大了不止一个数量级。我常常鼓励我们的老师、学生，现在的清华比起美国一般的研究型的州立大学，无论是从科研设施还是竞争实力来讲都不仅仅是略胜一筹，竞争优秀青年人才的胜算应该在百分之八九十！几年前在清华刚刚开始独立研究生涯的六、七位年轻教授被国外一流大学和一流研究机构争相招聘，这一点在十年前想都不敢想！现在我们的师生出国交流的机会很多，很多人回来感慨国内科学研究的支持强度之大、科研条件之好。我一路走来，回头看确实是今非昔比，与十年前相比已经天翻地覆。

这样的进步得益于国家对研究型大学基础研究的长期投入，才使得我们有这样的科研条件，能够做出这样的成绩来，能够脱颖而出。所以在我从事的结构生物学领域，我们还是比较自信地说清华已经走在世界前沿；两年前，清华的结构生物学中心入选北京市首批高精尖中心，如虎添翼，进一步坚定了我们在自己研究领域引领世界的信心。所以我非常感谢国家、北京市和清华大学常年来对基础研究的投入和重视。

另外一个非常强烈的感受就是，尽管未来大奖是奖励个人，但它真正认可的是我们在剪接体结构生物学领域的突破，而这些突破当然不是我一个人做的，我只是这个团队的领队和指导而已。脚踏实地全力以赴做出贡献的是我实验

室的博士生和博士后们，几茬学生，历经十年。大家看到的是现在的成果，而看不到我们早期的挣扎、没有发表的结果，其背后也是非常优秀的博士生和博士后，包括从武汉大学来到清华的博士后、现在已经在华中农业大学做教授的殷平，清华本科后加盟我实验室攻读博士学位、现在哈佛医学院做博士后的周丽君和她的小助手周雨霖，以及中国科技大学本科后做我的博士生、现在西雅图的华盛顿大学做博士后的卢培龙，等等，尽管他们的名字并没有出现在2015年的剪接体结构的文章中，但他们在前面建立系统，趟了很多路，其实在英雄榜上都应



施一公教授和他的团队

该有他们的名字。随后我的几位博士生和博士后，尤其是清华本科毕业后就跟着我的硕士博士博士后闫创业、中山大学本科后加盟我实验室的万蕊雪、武汉大学本科后加盟清华的杭婧，再往后是白蕊、张晓峰、占谢超、王琳、黄高兴宇，和来自美国的博士后 Lorenzo Finci，现在又有最新一代加盟进来，他们真的是英雄。RNA 操作对于技术要求极为严格，他们认真设计实验，一丝不苟地分析每一个结果，奋战在我们的冷冻电镜平台、冷室、样品间，用生化、分子生物学的手段优化出最好的样品，用冷冻电镜收集数据。我真是非常幸运，有这些学生信任我的判断，愿意与我一起去冒险和努力付出。他们真是非常的优秀，没有他们就不可能取得这些突破。

基础研究，很多青年学生可能不了解的时候觉得很遥远，而且觉得很深奥，甚至想象得太过高大上，似乎每一个成果都是惊天地泣鬼神的。其实我很想对我们的本科生、我们的中学生、我们的小学生讲，基础研究确实很深奥，但也非常简单。这个过程大家可以很快的适应，并不是说你一定要数学考多少分，你的数学物理基础要多强才能做基础研究，实际上基础研究的门槛主要是来自兴趣和好奇。我相信，当你对基础研究真正感兴趣的时候，很多人都可以做基础研究，它是一个门槛并不算高，进来以后可以逐渐通过自己的兴趣培养出能力的一门学科。而基础研究一旦入门以后，你会得到无穷无尽的快乐。我相信不仅是我，我的所有取得过研究突破的博士生和博士后都会告诉你们做基础研究获得的喜悦和成就感。尤其是得到突破之后，这种快乐是无与伦比的，我觉得是世界上独一无二的一种喜悦。我有一个学生曾经因为课题不顺利，郁闷到要转行，工作都联系好了，在南方一个消费不太高的城市，年薪 20 万。但是就在最后半年，他取得了突破，这种苦尽甘来的巨大反差让他改了主意，5 年博士毕业后去了美国继续从事博士后研究，最近告诉我他很庆幸最后的坚持。

我很理解他的这种心态，而且有这种心理变化的人不止他一个，我年轻时也经历过。这个世界最容易让我着迷的是不可预测的未来，是未知的那些部分。基础研究的每一项突破都让我们在宇宙中、在地球上把我们人类的已知边界向外拓展了一步，都让人类在未知世界的探索中又往前迈进了一步；而任何一个取得这种基础研究突破的研究人员，无论是学生、博士后、还是教授，都是创造历史的一部分，他们的研究与他们的名字连在一起，这种喜悦是无法用语言来形容的。我想我的很多同事都经历过这种感受，我也想借此激励我们的青年学生保持对科学研究的兴趣。

王皓毅

谢谢施一公老师。最后再次感谢您接受我们的采访，也再次祝贺您获得今年的未来科学大奖生命科学奖，谢谢您。

施一公

谢谢大家。**科技**

【关于作者】

王皓毅，中国科学院动物研究所基因工程技术研究组组长，“青年千人计划”入选者，未来论坛青年理事。主要研究方向为基因工程技术和表观遗传修饰技术的开发和应用。