

颉伟等绘制出哺乳动物着床前胚胎易接近染色质的景观图

Xie Wei Described the Landscape of Accessible Chromatin in Mammalian Preimplantation Embryos

来自清华大学生命科学学院、北京大学等机构的研究人员报道称，他们绘制出了哺乳动物着床前胚胎易接近染色质的景观图。这一重要的研究成果发表在 6 月 15 日的《自然》(Nature) 杂志上。

领导这一研究的是清华大学生命科学学院的颉伟(Wei Xie)研究员，其主要科研领域与方向包括表观遗传学，基因组学和生物信息学。

在这篇 Nature 新文章中，颉伟研究员和合著者们指出，染色体的状态影响了包括基因表达、DNA 复制和 DNA 修复在内的一些基本的细胞过程。很久以前，人们就注意到易接近的染色质标记了一些调控序列，如启动子、增强子、绝缘子和位点控制区域。这些元件与细胞类型特异性的转录因子互作，执行了一些指导细胞命运决定和发育的转录程序。

早期的动物胚胎会经历广泛的重编程和染色质重塑，使得终末分化的生殖细胞能够转变为全能/多能细胞。然而，关于着床前发育过程中哺乳动物染色质改变结构及调控转录程序的机制仍有待研究。目前还不清楚染色质动态是否与其他的表现遗传重编程事件如整体 DNA 去甲基化有关联。并且，对于顺式调控元件在早期发育中所起的作用也知之甚少。

不幸地是，由于可获得的实验材料有限难以解答这些问题。近年，斯坦福大学的华裔学者 Howard Chang 开发出了一种高效的技术 ATAC-seq，可利用单细胞来分析开放染色质。研究发现 ATAC-seq 检测到的一些易接近区域与启动子和增强子等调控元件广泛共定位。

在这里清华大学的研究人员采用改进的 ATAC-seq 方法结合 CRISPR/Cas9 辅助线粒体 DNA 去除技术，绘制出了小鼠着床前胚胎中全基因组易接近染色质图谱。他们发现尽管在 DNA 甲基化组中呈现广泛的亲代不对称，在主要合子基因组激活(ZGA)后亲代基因组之间的染色体易接近性总体相当。转座元件广泛塑造了早期胚胎中的易接近染色质，且与一些顺式调控序列广泛重叠。

出乎意料地是，研究人员还发现易接近染色体靠近一些活化基因的转录终止位点。通过整合顺式调控元件和单细胞转录组图谱，他们构建出了早期发育的调控网络，帮助确定了一些重要的谱系专向分化调控因子。最后，研究人员发现在主要合子基因组激活之前一些顺式调控元件及相关开放染色质的活性下降。令人惊讶地是，他们观察到在次要合子基因组激活过程中许多位点显示在整个转录单位上有一些非典型的大开放染色质结构域，支持了存在一种不同寻常的松散的染色质状态。

这些研究数据揭示出了伴随早期哺乳动物发育一种独特的时空染色质结构



The landscape of accessible chromatin in mammalian preimplantation embryos

哺乳动物着床前胚胎易接近染色质的景观图

清华大学 颢伟

2016年6月30日

doi:10.1038/nature18606

In mammals, extensive chromatin reorganization is essential for reprogramming terminally committed gametes to a totipotent state during preimplantation development. However, the global chromatin landscape and its dynamics in this period remain unexplored. Here we report a genome-wide map of accessible chromatin in mouse preimplantation embryos using an improved assay for transposase-accessible chromatin with high throughput sequencing (ATAC-seq) approach with CRISPR/Cas9-assisted mitochondrial DNA depletion. We show that despite extensive parental asymmetry in DNA methylomes, the chromatin accessibility between the parental genomes is globally comparable after major zygotic genome activation (ZGA). Accessible chromatin in early embryos is widely shaped by transposable elements and overlaps extensively with putative cis-regulatory sequences. Unexpectedly, accessible chromatin is also found near the transcription end sites of active genes. By integrating the maps of cis-regulatory elements and single-cell transcriptomes, we construct the regulatory network of early development, which helps to identify the key modulators for lineage specification. Finally, we find that the activities of cis-regulatory elements and their associated open chromatin diminished before major ZGA. Surprisingly, we observed many loci showing non-canonical, large open chromatin domains over the entire transcribed units in minor ZGA, supporting the presence of an unusually permissive chromatin state. Together, these data reveal a unique spatiotemporal chromatin configuration that accompanies early mammalian development.