


[首页](#) - [综合新闻](#) - 内容

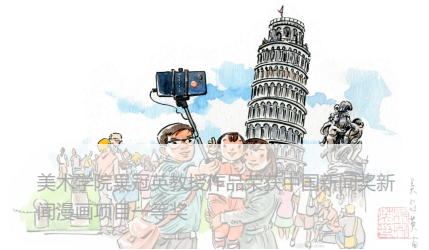
生命学院颜伟课题组揭示哺乳动物合子基因组激活过程中RNA聚合酶参与转录起始的调控机理

清华新闻网11月2日电 近日，清华大学生命学院颜伟课题组通过开发高灵敏度检测蛋白和DNA在全基因组相互作用的新方法——Stacc-seq，揭示了小鼠早期胚胎中RNA聚合酶II通过“三步走”的模式参与实现基因组激活的过程。该发现不仅有助于我们进一步理解合子基因组激活（ZGA, zygotic genome activation）这一重要生物学事件的基本机制，也为早期胚胎发育相关疾病与辅助生殖相关研究提供了重要的理论基础。

合子基因组如何激活，是发育生物学中重要的科学问题之一。之前的研究表明，几乎所有已研究的物种的成熟卵母细胞均处于转录沉默状态。受精后，基因组仍然在一段时间内保持沉默，而在受精卵分裂到一定时期后（比如小鼠在2细胞晚期，人在8细胞时期），基因组迅速激活并完成，同时母源积累的RNA逐渐降解，最终完成从母源转录组向合子转录组的转变。合子基因组的激活通常经历两个阶段，即初级ZGA（minor ZGA）与主要ZGA（major ZGA）。在小鼠早期胚胎发育过程中，初级ZGA起始于在一细胞中晚期，主要转录一小部分基因和一些重复序列。后来的研究表明基因组中还大范围存在微弱的转录活性，并产生一些没有正常PolyA加尾和剪切的低水平转录本。主要ZGA则发生在二细胞晚期，表征为大量基因的正常激活。有趣的是，通过药物抑制初级ZGA的发生，会引起合子基因不能正常激活，以及胚胎发育阻滞在二细胞阶段。ZGA为什么不在受精后立即开始，而需要等待一段时间？初级ZGA为什么对胚胎发育重要？合子基因组激活是如何发生的？由于早期胚胎实验材料有限，这些重要的生物学问题一直没有被很好地回答。

RNA聚合酶II（Pol II）是转录活动的关键元件。但由于胚胎样品数量稀少，无法使用传统ChIP-seq来检测其在染色质上的分布。在该研究中，清华大学生命科学学院颜伟课题组与诺唯赞生物（Vazyme Biotech）合作，开发了高灵敏度方法来检测蛋白和DNA在全基因组相互作用——Stacc-seq，实现了在少量细胞水平上进行Pol II的检测，并利用该技术系统检测了小鼠卵母细胞与早期胚胎发育过程中Pol II染色质结合的动态过程。研究人员发现，在受精后，Pol II采用了“三步走”的模式来参与基因组激活。1）起始结合（loading）：Pol II在成熟卵母细胞中开始脱离染色质，在受精卵后期重新结合在富含CG序列的启动子区域以及部分处于开放染色质状态的远端区域。此外，Pol II结合位点与亲本遗传的表观基因组部分特征相关。比如Pol II结合与DNA甲基化呈现负相关性。去除母源DNA甲基化能够导致更多的Pol II结合，提示母源表观遗传修饰能够部分影响Pol II结合。2）预配置（pre-configuration）：受精卵进入二细胞早期，Pol II开始主动结合到ZGA基因启动子，为即将开始的合子基因转录准备。这个过程在基因组激活前就已经开始发生，研究人员命名为预配置（pre-configuration）。3）起始转录（production）：随着二细胞进入中晚期，大量Pol II在ZGA基因体延伸，启动转录。

这些研究可能很好地解释了为什么ZGA不会受精后立即发生。由于受精后表观遗传重编程正在发生，转录机器（比如Pol II）起始的结合基因并不都是最终需要转录的基因。因此，ZGA需要等待染色质和转录机器的成熟并最终同步发生。那么初级ZGA是如何影响合子基因组激活呢？有趣的是，通过短暂抑制Pol II在初级ZGA时期转录延伸，而允许其在主要ZGA时转录延伸，研究人员发现Pol II能够发生起始结合，但不能发生预配置的转换，导致其即不能正常脱离起始结合区域以及有效结合到ZGA基因区，进而导致不充分的合子基因组激活以及

图说清华
[更多 >](#)

最新更新

- 今天

●11

王奇做客新人文讲座 解读中俄关系发展历程
- 今天

●18

清华大学博士生讲师团携手兄弟高校启动党史接力宣讲
- 今天

●147

清华大学校长邱勇：“世间上百年名校无非育人”
- 今天

●22

王晨光：法律能够在公共卫生领域做什么？
- 今天

●26

清华大学：不把发表学术论文作为申请硕士学位的前置条件
- 今天

●22

清华大学博士生讲师团开展两会精神宣讲
- 今天

●73

清华大学老同志理论学习组与博士生讲师团联合开展党史学习教育宣讲备课
- 今天

●186

清华大学与腾讯公司联合召开“科学探索奖”巡讲会
- 今天

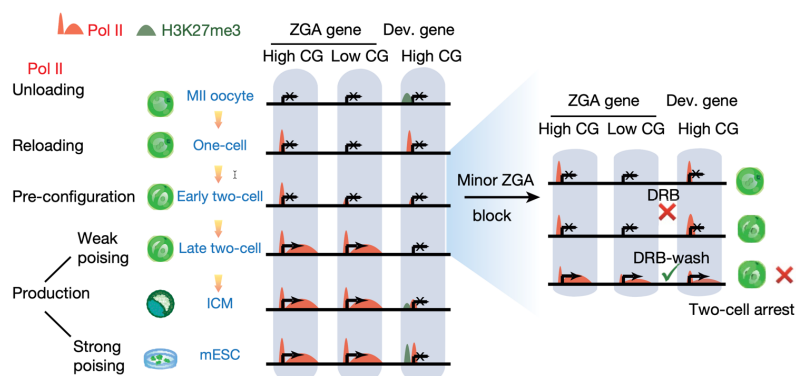
●200

清华大学“校机关党员优质服务示范岗”创建启动座谈会举行
- 今天

●183

【清华新思】拓展朋友圈，让世界近距离听到清华的声音

部分1细胞Pol II靶基因（包括发育基因）的异常表达。这些结果表明，初级ZGA对Pol II从起始结合到预配置的转变非常重要，从而调控合子基因组激活。最后，初级ZGA是如何调控Pol II从起始结合到预配置的转变呢？研究人员猜测可能由于Pol II的在染色质上的转录活性或初级ZGA产物可以促进或帮助其稳定结合在合子基因启动子，并形成正反馈机制。综上所述，该研究系统地探索了早期胚胎发育过程中合子基因组激活发生过程中的Pol II参与启动基因转录的模式，揭示了初级ZGA在Pol II“三步走”和主要ZGA (major ZGA) 发生中的重要功能和机制，为进一步探究哺乳动物合子基因组激活和早期胚胎发育机理奠定了理论基础。



RNA聚合酶II参与小鼠胚胎中合子基因组激活的调控模式

该研究以“RNA聚合酶II在早期胚胎合子基因组激活过程中的动态变化”（The landscape of RNA Pol II binding reveals a stepwise transition during ZGA）为题，于2020年10月28日发表在《自然》期刊上。清华大学生命科学学院颀伟教授为本文通讯作者，清华大学生命科学学院博士后刘伯峰、徐倩华、王秋军为本文共同第一作者。合作机构为南京诺唯赞生物科技股份有限公司（Vazyme Biotech）。合作实验室包括清华大学医学院那洁课题组，中国科学院生物物理研究所俞洋课题组。清华大学生命学院颀伟课题组博士生赖方稔、那洁课题组博士生王培哲也在该课题中作出重要贡献。该研究获得了国家自然科学基金、国家科技部重点研发计划、北京市科技计划、清华-北大生命科学联合中心以及美国霍华德休斯医学研究所国际研究学者（HHMI International Research Scholar）的经费支持。刘伯峰博士获得了清华大学水木学者计划支持，徐倩华和王秋军博士获得了清华-北大生命科学联合中心博士后基金的支持。该研究也得到了清华大学生物医学测试中心基因测序平台以及计算平台的大力协助和支持。

论文链接：<https://www.nature.com/articles/s41586-020-2847-y>

供稿：生命学院

编辑：李华山

审核：程曦

2020年11月02日 11:15:47 清华新闻网

相关新闻

08

2017.12

清华生命学院颀伟课题组发文报道哺乳动物早期胚胎谱系特异表观基因组的建立过程及动态调控

24

2016.06

生命学院颀伟研究组发现哺乳动物着床前胚胎染色质动态调控图谱

05

2019.05

清华大学生命学院颉伟研究组合发文揭示哺乳动物卵子表观基因组建立机制和功能研究

02

2020.11

生命学院方显杨课题组与化学系李景虹课题组合作揭示黄病毒属抗核酸外切酶RNA(xrRNAs)机械稳定性各向异性的分子机制

28

2020.06

生命学院颉伟与华中农业大学苗义良合作发报道体细胞核移植中染色质三维结构的重编程以及黏连蛋白在抑制基因组激活中的新功能

12

2019.09

生命学院方显杨课题组合作在黄病毒属长链非编码亚基因组RNA的溶液结构研究中取得新进展

08

2019.07

清华生命学院颉伟课题组在《科学》期刊合作发文揭示人类早期胚胎组蛋白修饰重编程过程

27

2019.03

生命学院杨雪瑞课题组通过多组学大数据分析全面阐述DNA甲基化组参与的肿瘤基因表达调控网络

21

2019.03

清华生命学院张强锋课题组与斯坦福大学合作揭示细胞内RNA结构动态变化和调控

14

2017.07

清华颉伟研究组合发文报道哺乳动物着床前胚胎染色体三维结构重编程过程

[网站地图](#) | [关于我们](#) | [友情链接](#) | [清华地图](#)

清华大学新闻中心版权所有，清华大学新闻网编辑部维护，电子信箱:news@tsinghua.edu.cn

Copyright 2001-2020 news.tsinghua.edu.cn. All rights reserved.