



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pre-implantation and placental development in humans and mice

He, N.

Citation

He, N. (2017, October 24). *Pre-implantation and placental development in humans and mice*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/58876>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/58876>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The following handle holds various files of this Leiden University dissertation:
<http://hdl.handle.net/1887/58876>

Author: He, N.

Title: Pre-implantation and placental development in humans and mice

Issue Date: 2017-10-24

论文概述

关于人和鼠植入前胚胎发育和胎盘发育的研究为辅助生殖技术提供了重要的应用价值，并且为不孕症、习惯性流产和妊娠并发症等找到潜在的病因和治疗方法。本论文第一章综述了人和鼠的早期发育过程，包括原始生殖细胞发育、植入前胚胎发育、植入和早期胎盘发育，也阐述了在早期发育阶段就建立的两个表观遗传调控过程：X染色体失活和基因印记。

第二章通过免疫荧光染色方法测定生殖细胞标志物和减数分裂标记物的表达，研究了人性腺内和性腺外原始生殖细胞的发育过程。从第一至第二孕期，性腺原始生殖细胞中POU5F1（早期生殖细胞标记物）的表达逐渐下降，而DDX4（晚期生殖细胞标记物）的表达渐增。此外，在第一和第二孕期的肾上腺中都存在异位的原始生殖细胞。但与鼠不同的是，人性腺和肾上腺中的原始生殖细胞非同步进入减数分裂，这突出了人与鼠早期性腺内外配子发生过程的物种特异性。

第三章通过分析RNA测序数据来研究单细胞水平上人植入前胚胎(E3-E7)的X染色体失活状态。在E3胚胎中，两个等位基因都表达的比例在X染色体基因和常染色体基因中无差异，表明E3胚胎细胞中两条染色体都是有活性的。在E4-E6胚胎和E7滋养外胚层细胞中，X染色体基因中两个等位基因都表达的比例显著低于常染色体基因，表明一条X染色体在E4-E6细胞和E7滋养层细胞中是失活的，而在E7上胚层细胞和下胚层细胞中它又恢复活性。此外，人雄激素受体基因(*AR*)/色素性视网膜炎2基因(*RP2*)的DNA甲基化联合试验显示，在人滋养层衍生细胞中父源基因和母源基因的甲基化比例相当，表明人滋养层细胞中的X染色体失活是随机的，这与鼠滋养层细胞中总是父源X染色体失活不同。

第四章联合使用免疫荧光和荧光原位杂交(X和Y染色体)技术来精确标记蜕膜组织中男性胎儿绒毛外滋养层细胞，从而研究第一孕期(孕5.5-12周)胎儿绒毛外滋养层细胞对子宫蜕膜和蜕膜血管的侵入。这项研究为胎儿绒毛外滋养层细胞自孕5.5周经蜕膜静脉和淋巴管侵入母体血液循环提供依据，远早于之前普遍认为的自孕8周绒毛外滋养层细胞经子宫螺旋动脉进入母体血液循环。此外，本研究对一例性染色体异常胎儿(克莱恩费尔特氏综合征, 47,XXY/46,XY嵌合体)的胎盘-蜕膜交接部位进行了描述。

第五章通过亚硫酸氢盐DNA测序法和对两个单核苷酸多态性位点的等位基因特异性表达分析研究了人第一孕期胎盘绒毛多点采集样本中的*IGF2/H19*基因印记类型。两个单核苷酸多态性位点用来区分母源性和父源性等位基因。结果显示，在多点绒毛样本中，当母源性等位基因表达时，*IGF2/H19*印记控制区呈去甲基化状态；当父源性等位基因表达时，*IGF2/H19*印记控制区呈甲基化状态。这表明绒毛不同位置样本的*IGF2/H19*印记类型正常，也与胚胎中的印记类型相同。

第六章使用鼠特纳综合征(39,XO)模型探讨了携带单一母源性X染色体(X_m)或父源性X染色体(X_p)对胎盘的不同影响。对E18.5 X_mO, X_pO和野生型胎盘的形态和葡萄糖代谢的详细比较结果显示，X_pO胎盘外区(包括海绵带，滋养层巨细胞和蜕膜)中糖原细胞所占的面积明显增加，而且X_pO胎盘迷路区*Ldha*(乳酸脱氢酶)基因表达

明显升高，表明胎盘厌氧糖酵解的增加和潜在的胎盘供氧缺陷。研究提示，相比于XmO, E18.5 XpO能导致更异常的胎盘表型。

最后，第七章是对本论文研究结果的综合讨论，也为辅助生殖中胚胎选择以及不育症、妊娠并发症和性染色体异常的治疗策略提出了新的展望。

综上，本论文为人性腺内外原始生殖细胞的发育和人植入前胚胎的发育中X染色体失活提供了新见解，并对孕早期人绒毛外滋养层细胞对蜕膜血管的侵入、*IGF2/H19*在第一孕期胎盘绒毛中的印记表达和性染色体异常在胚胎发育中的影响进行了研究。