

- 炎症因子及认知功能[J/CD]. 中华关节外科杂志(电子版), 2019, 13(6): 765-768. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-134X.2019.06.020.
- [42] AWADA HN, LUNA IE, KEHLET H, et al. Postoperative cognitive dysfunction is rare after fast-track hip- and knee arthroplasty — But potentially related to opioid use [J]. J Clin Anesth, 2019, 57: 80-86.
- [43] 冯晓敏, 王曙红. 穴位按摩对老年轻度认知功能障碍患者认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(18): 5257-5259.
- [44] ZHANG Y, GAO C, CHEN D, et al. Tuina massage improves cognitive functions of hypoxic-ischemic neonatal rats by regulating genome-wide DNA hydroxymethylation levels[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 1282085. DOI: 10.1155/2019/1282085.
- [45] 闫彩云, 李玲, 侯进才, 等. 穴位按摩干预围麻醉期对老年患者膝关节置换术后认知功能的影响[J]. 中国医疗设备, 2018, 33(S1): 102-103.
- [46] 全红玉. 膝关节关节炎关节置换术后便秘中医证型分布及其危险因素初步观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [47] ROSS-ADJIE GM, MONTEROSSO L, BULSARA M. Bowel management post major joint arthroplasty: results from a randomised controlled trial [J]. Int J Orthop Trauma Nurs, 2015, 19(2): 92-101.
- [48] 陶治坤. 济川煎加味预防人工膝关节置换术后便秘的临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [49] 徐涛, 赵崎慧, 李雪静. 腹部按摩联合耳穴贴压治疗骨科手术后便秘护理体会[J]. 河北中医, 2015, 37(11): 1729-1731.
- [50] 范朝凤, 罗利娟, 陈巧玲, 等. 中药贴敷按摩防治老年骨科术后便秘48例临床观察[J]. 江苏中医药, 2013, 45(9): 49-50.
- (收稿日期: 2021-10-24, 修回日期: 2021-11-22)

引用本文: 杨佳怡, 李越, 班利荣, 等. 卵母细胞非整倍性改变的研究进展[J]. 安徽医药, 2023, 27(2): 222-225. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.003.

◇ 综述 ◇



卵母细胞非整倍性改变的研究进展

杨佳怡^a, 李越^a, 班利荣^a, 张娜^a, 李静^a, 张岩^b

作者单位: 内蒙古医科大学,^a第一临床医学院,^b基础医学院遗传学教研室, 内蒙古自治区
呼和浩特 011011

通信作者: 张岩, 女, 副教授, 研究方向为生殖生物学, Email: 15848165885@163.com

基金项目: 内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2018KJBW005); 内蒙古医科大学第一临床医学院大学生
“启蒙计划”项目(FYQMJJH2020042)

摘要: 妊娠失败和胎儿流产的主要原因之一是卵母细胞的非整倍性改变, 并且发生率随着母亲年龄的增大而增加, 三体和单体(非整倍体)胚胎至少占人类妊娠的 10%, 对于接近生殖寿命终点的女性, 发生率可能超过 50%。导致非整倍体的错误几乎总是发生在卵母细胞中, 但尽管进行了深入研究, 潜在的分子基础仍然令人难以捉摸。现回顾最近的研究, 探讨女性减数分裂中导致非整倍体的可能机制。

关键词: 卵子发生; 非整倍性; 卵母细胞; 母亲年龄

The research progress of oocyte aneuploidy

YANG Jiayi^a, LI Yue^a, BAN Lirong^a, ZHANG Na^a, LI Jing^a, ZHANG Yan^b

Author Affiliation: ^aThe First Clinical Medical College, ^bDepartment of Genetics, Basic Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous Region 011011, China

Abstract: One of the main causes of pregnancy failure and fetal abortion is aneuploidy of oocytes, and the incidence increases with maternal age. Trisomy and monomer (aneuploidy) embryos account for at least 10% of human pregnancies, and may exceed 50% for women near the end of reproductive life. Errors leading to aneuploidy almost always occur in oocytes. Despite intensive research, the underlying molecular basis has remained elusive. This review discusses recent researches on the mechanisms that lead to aneuploidy during oogenesis.

Key words: Oogenesis; Aneuploidy; Oocyte; Maternal age

染色体非整倍性改变最早是由 Gunnar Täckholm 在 1922 年提出的, 是指体细胞中染色体数目增

加或减少一条到数条, 结果形成非整倍体^[1]。在正常有性生殖过程中, 每个胚胎分别从父亲和母亲那

里继承 22 条常染色体和 1 条性染色体,形成具有 22 对常染色体和 1 对性染色体的正常胎儿,而非整倍体是指继承了太多或太少的任何染色体,这是临床上最常见的染色体畸变类型。如果胎儿仅从父亲或者母亲一方继承了一个拷贝的常染色体,我们称之为常染色体单体,这样的胎儿会出现严重的异常并在临床确认怀孕前死亡;如果胎儿多继承一个常染色体,我们称之为常染色体三体,这个额外拷贝也与严重的发育异常有关,约占所有流产的三分之一;如果胎儿少继承或者多继承了性染色体,会造成性发育异常,包括性腺或者第二性征异常,我们称之为性染色体非整倍体。相对于少一条常染色体的致命打击,多一条常染色体和性染色体的变化对机体造成的损伤略柔和一些,因此我们在临床上能够看到有常染色体三体和性染色体非整倍体的胎儿活着出生。21 号染色体三体就是唐氏综合征的病因,也是迄今为止影响活产胎儿的最常见的非整倍性改变。

经过数十年的研究,科学家们发现了导致衰老卵母细胞非整倍体的许多可能原因,例如不令人满意的交叉形成、黏连蛋白丢失、纺锤体组装缺陷、纺锤体组装检查点故障、微管-动粒附着失败、动粒定向错误、DNA 损伤等方面^[2-3]。然而,这些非整倍体化因素是否存在内在关系,以及如何防止老年卵母细胞发生非整倍体化等问题仍需解答。在这篇综述中,我们总结了卵子发生的特点,卵母细胞非整倍体的研究进展等,并提出了卵母细胞非整倍体的综合观点。

1 卵母细胞发育概述

哺乳动物的卵子发生始于卵母细胞从胎儿卵巢中的原始生殖细胞的分化。雌性小鼠的生殖细胞在胚胎期 12.5 d 和 13.5 d 之间通过雌性途径分化为卵母细胞,此过程通常还伴有从有丝分裂到减数分裂的转变^[4]。启动减数分裂的卵母细胞包含每条染色体的两个同源拷贝,每个染色体在减数分裂 S 期复制形成两个姐妹染色单体,并通过姐妹染色单体凝聚在一起。在减数分裂 S 期后,卵母细胞进入第一次减数分裂的细线期,并通过产生 DNA 双链断裂(DNA double-strand break, DSB)来启动减数分裂重组,这些 DNA 双链断裂招募修复蛋白形成重组灶^[5]。在偶线期和粗线期,重组灶成熟,并招募一系列促进重组中间体分解为交叉交换或非交叉交换的因素^[5]。非交叉交换仅获得短片段的同源序列,用作修复 DNA 损伤的模板,而交叉交换在交叉位点远端的同源染色单体之间交换染色单体臂。这些交叉可能会起到两个作用:(1)增加种群的遗

传多样性;(2)若联会复合体在双线期中分解,能够提供将同源染色体保持在一起的物理连接^[6]。在出生前后,发育中的卵母细胞停滞在交叉口处,将同源染色体保持在一起作为一个二价体单元。在这种长时间的停滞期间(在人类中持续数十年),交叉体由姐妹染色单体之间的内聚力维持,尤其是交叉口远端染色体臂上的内聚力^[6]。

当女孩性成熟后,在月经周期中,激素的刺激会诱导成组的优势卵母细胞生长、成熟,最终恢复减数分裂并进展到中期 I。同源染色体之间的这些物理连接,结合姐妹染色单体的着丝粒的单向度,使得来自每个同源染色体的着丝粒连接到相反的纺锤体极时产生张力^[6]。当卵母细胞由中期 I 到后期 I 转变时,染色体臂上的姐妹染色单体凝聚力被释放,使交叉溶解,同源染色体分离到相反的纺锤体极,而姊妹染色单体在着丝粒上的凝聚力在这一点被保留,并将两个姊妹染色单体连接在一起^[7]。当卵母细胞进入 M II 时,每一对姐妹染色单体在中期 II 纺锤体上与姐妹着丝粒双定向到相反的纺锤体极。然后,卵母细胞在中期 II 停止活动,通常在受精后完成减数分裂,移除着丝粒凝聚力,使姐妹染色单体分离并分开到相反的纺锤体极^[7]。卵母细胞的两次减数分裂都是不对称的,并将一组染色体挤出到小的极体中,在着床前发育过程中这些极体会退化,而在较大的、发育能力较强的卵母细胞中保留一组单倍染色体。因此,在卵母细胞发育过程中,姊妹染色单体之间产生并维持的内聚性和同源体之间的交叉是防止非整倍体传递给下一代的关键。

2 母亲年龄与染色体非整倍性改变

随着年龄的增长,女性的怀孕能力逐渐丧失,不孕症大多数发生在 35~45 岁,减数分裂中染色体分离错误在这个年龄窗也急剧增加^[8]。在达到临床识别的自然受孕中,35% 的人类妊娠是非整倍体;在着床前胚胎中观察到的比率要高得多,部分原因是非整倍体胚胎发育潜力差,在着床周阶段和怀孕过程中被选择^[9]。35 岁妇女的卵母细胞中有 20% 的非整倍体,而 43 岁以上妇女的卵母细胞中有近 60% 的非整倍体,母亲年龄是影响非整倍体的主要因素,并产生了特征性的 J 曲线,自然妊娠中三体性发病率在最年轻的母亲年龄略有增加,在更年期前的十年呈指数增长^[9]。非整倍体的 J 型曲线是三种不同错误类型的组合:(1)减数分裂 I 不分离,即整条染色体的增加或减少;(2)姊妹染色单体的提前分离,在减数分裂 I 时同源染色体中的一个姊妹染色单体提前分离;(3)反向分离,两条同源染色体同

时在减数分裂 I 将姐妹染色单体分离^[8]。唐氏综合征病人的基因分型表明,大约四分之三的母亲性病例是由同源染色体的错误分离引起的,四分之一是由姐妹染色单体的错误分离引起的^[8]。这与大量细胞学数据一致,表明高龄女性人类卵母细胞中最普遍的染色体错误分离事件涉及 M I 期间姐妹染色单体的过早分离^[8]。

对接受辅助生殖手术的女性卵子的早期研究表明,姐妹着丝粒的过早分离是人类非整倍体发育的主要机制^[10]。最近提出的两次打击模型表明,M I 期间的分离错误是由在胎儿阶段产生易感交叉配置的第一次打击和包括年龄相关的染色体凝聚力在减数分裂前期阻滞期降低的第二次打击的组合引起的^[11]。二价体的完整性对精确的染色体分离至关重要,然而,最近对人类卵母细胞的研究表明,在老年妇女卵母细胞中二价体的结构趋于瓦解^[12]。在小鼠和人类中,二价体随着年龄增长会出现两种主要的结构缺陷。首先,姐妹着丝粒分离的距离很大,这与姐妹着丝粒与减数分裂纺锤体不协调且常常错误地连接有关;其次,来自老年卵母细胞的二价体更容易分裂成单独的染色体,称为单价体,一对单价体可以以不协调的方式分离,也可能导致非整倍性^[2]。单价体的着丝粒强烈偏向于双极微管附着,由于同源染色体的着丝粒之间的张力损失,单极微管与姐妹染色单体的着丝粒的连接无法稳定,而双极连接可以通过姐妹染色单体着丝粒之间的张力稳定;另外,与年龄相关的姐妹染色单体着丝粒的内聚力的丧失可能会破坏 M I 特定的姐妹染色单体着丝粒几何结构^[12]。综合这些发现,我们认为在人类卵母细胞 M I 期间,二价体过早分离为单价体是导致年龄相关分离错误的主要原因。

3 减数分裂过程中的性别特异性差异

如上所述,对临床认可的妊娠的研究表明,大多数人类非整倍体是母系来源的这就引出了一个问题:为什么女性减数分裂如此容易出错? Hunt、Hassold^[13]认为男性的粗线期检查点机制较女性更为严格,减数分裂期间性染色体活性的差异可能是两性差异的基础。在小鼠中,减数分裂前期的联会缺陷在雄性中几乎总是导致精母细胞死亡,无论是在粗线期还是在第一次减数分裂的中期,而雌性在面临许多导致雄性完全减数分裂停滞和不育的突变时却仍保持生育能力,尽管它们的生殖寿命可能会大大缩短^[13]。此外,如前面所述,精子发生和卵子发生之间最明显的差异发生在粗线期之后:雄性配子在减数分裂的其余部分快速进行,但卵母细胞

在前期 I 停滞数周至数月(在小鼠)或数十年(在人类)。研究证实,在胎儿发育过程中加载到染色体上的黏连蛋白对于调节完全成熟的卵母细胞的内聚力是必要的和足够的,凝聚力的丧失是产妇年龄效应另一个原因^[14-15]。具体来说就是 50 岁女性卵母细胞中的染色体分离可能依赖于 50 岁的黏附蛋白复合物,所以随着年龄的增加减数分裂时染色体的错误概率分配随着增加。另外,最近的研究还发现,精母细胞和卵母细胞对中期染色体行为紊乱的反应能力也是不同的^[16]。在雄性小鼠中,这种反应是强烈的,减数分裂中期 I 二价体提前分裂为单价体是不能通过纺锤体组装检查点(spindle assembly checkpoint, SAC),会导致初级精母细胞的中期 I 停滞和死亡;相比之下,卵母细胞的第一次减数分裂的 SAC 控制,就如上面叙述的粗线期检查点机制一样,似乎在雌性中效率相对较低^[16]。然而,重要的是,虽然第一次减数分裂时的双极附着可能会避开 SAC,但在减数分裂 I 期间姐妹染色单体的过早分离使得第二次减数分裂时的非整倍体发生。

4 染色体非整倍性改变的其他效应

卵母细胞在发育过程中的长期停滞会造成高风险的 DNA 损伤。Goldmann 等^[17]通过分析 1 291 个亲代三人组的基因组序列发现母体染色体中聚集的从头突变的数量随着母亲年龄的增长而增加,母体成簇的从头突变主要集中在第 8、9、16 号染色体,可能由母体卵母细胞中的 DNA 双链断裂引起。除了减数分裂,有丝分裂也会产生染色体错误分离的子细胞,染色体错误分离本身可以通过更多方式改变基因组,而不仅仅是导致染色体的增加或丢失。在异常的有丝分裂中,错误分离的染色体经常在后滞期,并可能在细胞分裂期间被困在分裂沟中并被损坏,断裂的染色体引起 DNA 损伤反应,在细胞周期 G1 期,它们通过非同源端连接进行修复,可能(但不总是)导致易位和缺失^[18]。此外,落后的染色体有时也不能及时赶上其他染色体而并入重组细胞核,形成微核,微核中的 DNA 损伤水平很高,而这种损伤的修复会导致广泛的 DNA 重排^[19]。

细胞的非整倍性改变还会导致肿瘤抑制基因的缺失和癌基因的获得,从而导致癌症的发生^[20]。例如,染色体分离错误会导致 p53 激活,这可能是由多种机制造成的:(1)被困在细胞质沟中的染色体受损并导致 DNA 损伤检查点通路的激活,从而激活 p53;(2)非整倍体本身通过未知机制导致 p53 到 p38 的激活;(3)非整倍体会导致代谢变化,进而导致活性氧(ROS)增加,ROS 激活 DNA 损伤检查点激酶共济失调毛细血管扩张突变(ATM),进而激

活 p53; (4)长时间的分裂停滞导致 p53 激活,当细胞在前中期停滞超过 1.5 h 时,细胞会在从前中期阻断释放时激活 p53^[20]。

5 小结

人类非整倍体的起源是一个多步骤的过程,母亲年龄的影响加上多次不同的“打击”,共同增加了卵子出错的频率。女性胎儿卵巢中由于减数分裂前期 I 的长期停滞导致了非整倍体的形成;分裂过程中有效检查点的缺乏;环境影响也在卵子发育的几个不同阶段起作用,从而增加了出错的可能性^[21]。综上所述,目前我们面临的挑战是将这些知识转化为改进诊断和治疗,使妇女能够对其生殖健康作出知情选择。目前随着人类寿命的延长,女性受教育年限的增长,女性对生殖能力和生育年龄的需求越来越高。因此,在未来,制定改善卵母细胞遗传质量的干预措施,探讨与女性生殖功能停止相关的生育和健康问题等方面都是我们需要努力的方向。

参考文献

- [1] TÄCKHOLM G. Zytologische studien über die gattung rosa [J]. Acta Hort Berg, 1922, 7: 97-381.
- [2] ZHANG MQ, LU YJ, CHEN Y, et al. Insufficiency of melatonin in follicular fluid is a reversible cause for advanced maternal age-related aneuploidy in oocytes [J]. Redox Biol, 2020, 28: 101327. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101327.
- [3] MA JY, LI S, CHEN LN, et al. Why is oocyte aneuploidy increased with maternal aging? [J]. J Genet Genomics, 2020, 47 (11): 659-671.
- [4] FAN X, MOUSTAKAS I, BIALECKA M, et al. Single-cell transcriptomics analysis of human small antral follicles [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21):11955.
- [5] MU XJ, MURAKAMI H, MOHIBULLAH N, et al. Chromosome-autonomous feedback down-regulates meiotic DNA break competence upon synaptonemal complex formation [J]. Genes Dev, 2020, 34 (23-24): 1605-1618.
- [6] SAITO T, COLAIACOVO MP. Regulation of crossover frequency and distribution during meiotic recombination [J]. Cold Spring Harb Quant Biol, 2017, 82:223-234.
- [7] MACLENNAN M, CRICHTON JH, PLAYFOOT CJ, et al. Oocyte development, meiosis and aneuploidy [J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2015, 45: 68-76.
- [8] TANG M, POPOVIC M, STAMATIADIS P, et al. Germline nuclear transfer in mice rescue poor embryo development associated with advanced maternal age and early embryo transfer [J]. Hum Reprod, 2020, 35(7): 1562-1577.
- [9] CAPALBO A, HOFFMANN ER, CIMADOMO D, et al. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging [J]. Human Reproduction Update, 2017, 23(6): 706-722.
- [10] DUMONT M, GAMBA R, GESTRAUD P, et al. Human chromosome-specific aneuploidy is influenced by DNA-dependent centromeric features [J/OL]. EMBO J, 2020, 39 (2): e102924. DOI: 10.15252/embj.2019102924.
- [11] TURNER K, LYNCH C, ROUSE H, et al. Direct single-cell analysis of human polar and cleavage-stage embryos reveals no evidence of the telomere theory of reproductive ageing in relation to aneuploidy generation [J]. Cells, 2019, 8(2): 163.
- [12] SAKAKIBARA, Y, HASHIMOTO S, NAKAOKA Y, et al. Bivalent separation into univalents precedes age-related meiosis I errors in oocytes [J]. Nat Commun, 2015, 6: 7550.
- [13] HUNT PA, HASSOLD TJ. Sex matters in meiosis [J]. Science, 2002, 296: 2181-2183.
- [14] BARONE S, SAROGNI P, VALLI R, et al. Chromosome missegregation in single human oocytes is related to the age and gene expression profile [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 1934.
- [15] OGUSHI S, RATTANI A, GODWIN J, et al. Loss of sister kinetochore co-orientation and peri-centromeric cohesin protection after meiosis I depends on cleavage of centromeric REC8 [J]. Dev Cell, 2021, 56(22): 3100-3114.e4.
- [16] LANE S, KAUPPI L. Meiotic spindle assembly checkpoint and aneuploidy in males and females [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76 (6): 1135-1150.
- [17] GOLDMANN JM, SEPLYARSKIY VB, WONG WSW, et al. Germline de novo mutation clusters arise during oocyte aging in genomic regions with high double-strand-break incidence [J]. Nat Genet, 2018, 50: 487-492.
- [18] JANSSEN A, VAN DER BURG M, SZUHAI K, et al. Chromosome segregation errors as a cause of DNA damage and structural chromosome aberrations [J]. Science, 2011, 333: 1895-1898.
- [19] ZHANG CZ, SPEKTOR A, CORNILS H, et al. Chromothripsis from DNA damage in micronuclei [J]. Nature, 2015, 522: 179-184.
- [20] SANTAGUIDA S, AMON A. Short- and long-term effects of chromosome mis-segregation and aneuploidy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2015, 16(8): 473-485.
- [21] 熊露,胡雅君,李金丽,等.促性腺激素释放激素拮抗剂对顺铂化疗中小鼠卵巢的保护作用[J].安徽医药, 2021, 25(7): 1286-1289.

(收稿日期:2021-10-15,修回日期:2021-12-09)