

胚泡着床窗口的分子调控

范衡宇* 白玉妍 杨增明

(东北农业大学生物工程系, 哈尔滨 150030)

摘要 着床窗口是指当胚胎发育到胚泡阶段时, 子宫也增殖和分化到可接受状态, 二者相互作用使胚泡着床的短暂时间. 雌激素和孕酮是该过程的综合调控分子, 它们通过多种局部信号分子的介导, 使子宫中的各种细胞类型增殖、分化, 为着床窗口的开放做出相互协调的反应. 子宫与胚胎在着床窗口通过前列腺素、组织胺、降钙素、多种细胞因子和生长因子的旁分泌作用进行分子对话, 使胚泡滋养层与子宫内膜上皮发生附着反应. 着床窗口一旦开放, 即自动向非接受态转化.

关键词 着床窗口, 子宫, 胚胎, 接受态

学科分类号 Q26

胚胎发育到胚泡阶段与子宫分化到可接受状态的同步化对着床过程是至关重要的. 着床窗口可定义为活化态胚泡与接受态子宫相互作用, 有利于胚胎着床的短暂时间. 子宫分化到能使胚胎着床的状态, 主要是雌激素 (estrogen, E) 和孕酮 (progesterone, P₄) 共同作用的结果. 固醇类激素通过局部旁分泌/自分泌分子引发一系列“下游分子事件”, 使子宫建立接受态.

1 子宫内膜对着床的接受性

子宫内膜对胚泡着床的接受性是一个受调节的过程, 如果移去内膜上皮, 胚泡可以完全不受任何激素调节而在内膜中着床. 而且滋养层侵入内膜的深度是受调节的, 着床期胚泡的滋养层可以很深地侵入内膜外的其他组织. 可见子宫内膜中存在两套分子: 一套分子使内膜处于接受态; 而另一套分子则使内膜抵抗着床. 着床窗口的出现和消失依赖于内膜中一套特定基因时空特异性表达, 使胚泡和内膜之间建立分子对话. 一旦子宫出现接受态, 便自动向非接受态转变, 称为“着床窗口关闭”.

子宫不同细胞类型对孕酮和/或雌激素反应性不同: 上皮细胞增殖受 E 刺激, 而基质细胞的增殖则需 E 和 P₄ 共同作用. 在鼠中, 子宫只在妊娠第 4 天 (d 4) 处于接受态, 到妊娠第 5 天 (d 5), 子宫则对胚泡失去接受性^[1]. 在一些哺乳动物中胚泡可由于外界或激素环境的原因而游离于子宫中较长时间, 称为“延迟着床”. 延迟着床是由于子宫接受态不能建立造成的. 对于大鼠和小鼠, 在妊娠 d 4 早上切除卵巢并每天注射 P₄, 可使

胚胎延迟着床. 但如果注射一次 E₂, 则可激活胚泡, 并诱导子宫接受态, 胚泡得以着床. 固醇激素对着床窗口的调节具有种属特异性, 在灵长类和兔, P₄ 即足以使着床窗口开放, 无需 E₂.

在小鼠中发现, 胚泡活化状态也对着床窗口有影响. 接受态子宫着床窗口对休眠胚泡的开放期比正常胚泡短, 与正常 d 4 胚泡相比, 休眠胚泡在 d 4 的 14:00 移植给正常假孕受体不能着床^[2], 说明着床窗口受胚泡活性状态的精确调节, 着床窗口的子宫接受性与胚泡活化状态是两个独立的事件.

2 前列腺素 (PG) 和环氧合酶 (COX) 与着床窗口

前列腺素 (prostaglandin, PG) 是含有一个五元环及两个脂肪酸侧链的二十碳脂肪酸, 分布于全身各种组织中, 在多种生理和病理过程中作为细胞功能的调节物. 哺乳类胚胎着床需要 PG 参与, 在胚胎着床和子宫蜕膜化过程中, PG 对于增加子宫内血管通透性、促进细胞增殖及分化有重要作用.

环氧合酶 (cyclooxygenase, COX) 是合成 PG 的关键酶. 有两种同工型: COX-1 为组成型酶, COX-2 为诱导型酶. COX-2 基因在妊娠 d 4~5 胚胎附着点腔上皮和基质中表达. 借助于延迟着床实验模型发现, COX-2 在接受态子宫中的表达依赖于囊胚期胚胎的存在^[3]. 野生型小鼠胚胎不能在

* 通讯联系人.

现所在单位: 中国科学院动物研究所, 北京 100080.

Tel: 010-62563923, E-mail: oocyte@china.com

收稿日期: 1999-11-18, 修回日期: 2000-04-10

COX-2 缺失的小鼠子宫中着床, 用 COX-2 抑制剂处理正常小鼠也可阻止胚胎着床, 但 COX-1 抑制剂对着床没有影响. 这表明 COX-2 在胚胎附着期表达是着床所必需的. COX-2 基因缺失的小鼠也不能象野生型小鼠那样被诱发蜕膜反应^[4].

在各种 PG 中, 前列环素 (prostacyclin, PGI₂) 在小鼠妊娠 d 5 的着床点浓度最高. 为了研究 PGI₂ 在着床窗口的作用, Lim 等^[5] (1999 年) 检测了 PGI₂ 的两种受体: 细胞表面受体 IP 和核受体 PPAR α 、 δ (过氧化物酶体增殖因子活化的受体, PPAR) 在着床窗口的表达. PPAR δ 在妊娠 d 5 围绕胚泡的内膜基质中表达, 提示 PGI₂ 可能介导着床过程中重要的核事件. 而 PGI₂ 的细胞表面受体 IP 对着床似乎并不重要, 因为 IP 基因敲除的小鼠有正常的生殖功能. 在给 COX-2 缺失的小鼠进行胚泡移植后, 如给以 cPGI (一种 PGI₂ 类似物) 和 L-165041 (一种 PPAR δ 专性类似物) 处理, 可使胚泡着床率大幅度恢复. 向 COX-2 缺失的小鼠子宫中注入 cPGI 可诱导有限的蜕膜反应. 综上所述, 在 COX-2 的 PG 产物中, PGI₂ 通过活化其核受体 PPAR δ 实现其效应, 是着床和蜕膜反应所必需的主要 PG.

COX 基因的抑制可能是胚泡发生延迟着床的机制之一. 用 COX 抑制剂消炎痛 (indomethacin) 处理可诱导雪貂的胚泡延迟着床. 斑点臭鼬在秋天交配后胚泡进入一个约 200 d 的延迟着床期, 第二年春天重新开始发育. 在这种动物中, COX-2 在发育延迟期不表达, 仅在着床窗口开放并发生附着反应的 5~6 d 内在胚泡滋养层和子宫腺颈部表达^[6]. 植入期胚泡中 COX-2 的表达可以使胚胎产生 PG, 诱导着床点血管通透性增加, 促进细胞增殖、分化并提高细胞的粘附能力, 使胚泡从休眠状态苏醒, 着床窗口开放.

3 着床窗口期的细胞因子

3.1 白介素-1 (IL-1) 系统

白介素-1 (interleukin 1, IL-1) 系统包括: 两个配体 (IL-1 α 、IL-1 β), 两个受体 (IL-1 I 型受体和 II 型受体), 以及一个受体拮抗剂 (IL-1ra). 早孕期的母胎界面存在丰富的 IL-1 系统. IL-1 水平在妊娠 d 3 升高, 妊娠 d 4~5 达高峰, d 7~8 降至低水平, 其表达峰值正是着床期. IL-1 I 型受体位于内膜上皮, 其浓度在着床期胚泡周围迅速增加. 经 IL-1ra 处理的小鼠, 第 4 天虽然胚泡亦进入宫

腔, 但 d 7~9 胚泡仍无粘附和植入, 胚胎 IL-1 和母体 IL-1r 结合是着床过程中的必要环节. 人胚泡分泌 IL-1, IL-1 与上皮结合后, 诱导上皮整合素 β_3 亚基表达增加, 后者使胚泡对上皮的粘附性增加. IL-1 还能诱导大鼠、小鼠内膜基质细胞中 COX-2 表达量增加, 提示 IL-1 可能是介导着床窗口 PG 浓度时空特异性升高的信号分子^[7].

3.2 白血病抑制因子

白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) 是一种多功能细胞因子, 小鼠、兔、羊、水貂和鼬胚胎着床前后的子宫内 LIF 的表达均出现一个峰值. 在小鼠子宫内, LIF 主要在子宫腔上皮和内膜腺上皮表达, 用基因打靶技术敲除 LIF 基因的小鼠不育, 因胚泡不能在 LIF 缺失的子宫内膜中着床. 在妊娠 d 7 子宫内仍然有胚泡存在, 但未发现着床. 这些胚泡的形态与延迟着床的胚泡很相似, 透明带消失, 胚体变长. 将这些胚泡移植到假孕的野生型受体内, 由于这些受体内有 LIF 的表达, 这些胚泡可以正常着床^[8]. 在延迟着床状态下, 尽管子宫内有存活的胚泡, 但子宫内并不表达 LIF. 然而, 当注射雌激素终止着床延迟状态时, 可以在 18~24 h 内检测到 LIF 的表达. 这些结果说明, LIF 在子宫内膜的表达与胚泡植入的时间紧密相连, 在胚胎着床过程中起着重要的调节作用, 是着床窗口开放所必需的细胞因子.

3.3 血管内皮生长因子

血管内皮生长因子 (VEGF) 是一种内皮细胞的致裂原和血管生成的诱导剂, 并能刺激血管的通透性. 在啮齿类动物中, 着床的最初迹象是胚泡周围的子宫内膜血管通透性增加, 同时胚泡和子宫之间发生附着反应. 在妊娠 d 4 子宫腔上皮和皮下基质观察到明显的 VEGF mRNA 聚积; 在 d 5, 该 mRNA 主要聚积在围绕胚泡的腔上皮和蜕膜基质细胞. VEGF 受体也在围着床期基质细胞中表达, 提示在第 4 天 VEGF 可能参与着床前发生的普遍基质血管通透性增加, 导致基质水肿, 引起胚泡滋养层和子宫腔上皮紧密相贴所需的宫腔闭锁^[9]; 第 5 天 VEGF 在围绕胚泡的子宫内膜局部表达, 则参与作为着床起始之标志的局部血管通透性增加. 在兔子子宫中 VEGF 及其受体的表达部位及模式与小鼠类似, 也存在从普遍表达 (d4) 到着床位点局部高表达 (d6~8) 的转变^[10]. 同时还发现兔胚胎滋养层细胞也表达 VEGF, 说明 VEGF 可能以表达 VEGF 受体的浅表子宫内膜血管内皮细胞

为目标, 作为植入胚胎与接受态子宫内膜的血管结构之间的局部信号分子.

3.4 表皮生长因子家族

表皮生长因子家族是一组具有与 EGF 相似结构及类似生物学功能的糖蛋白, 由表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、肝素结合性 EGF 样生长因子 (heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)、两性调节蛋白 (amphiregulin, AR) 等生长因子所构成. 它们具有共同的细胞表面受体. 在着床期, 胚泡和子宫都有 EGFR 表达, 并受固醇类激素调节. EGF 家族的各种配体也在不同细胞类型中表达, 说明它们可能在着床窗口参与甾体激素介导的一系列分子事件.

外源性 EGF 可促进子宫内膜上皮增殖、终止延迟着床状态并诱导蜕膜反应, 其作用类似于 E_2 , 可能是 E_2 的下游分子之一. EGF 处理后子宫发生蜕膜反应, 一方面可能是 EGF 对子宫的直接作用, 另一方面, EGF 通过增加前列腺素的合成而间接地对子宫内膜发生蜕膜反应产生影响. PG 合成抑制剂消炎痛可阻断着床, 但 EGF 处理则可抵消其抑制着床的作用. 说明 E_2 的功能之一是激活子宫中的 EGF-EGFR 信号通路, 合成着床起始所需的 PG.

HB-EGF 从妊娠 d 4 的 16:00 开始在胚泡周围系膜极的子宫内膜腔上皮内表达, 而在两个胚泡之间的子宫内膜腔上皮表达量极少^[11]. 此时胚泡正处于定位期, 透明带尚未溶解, 附着反应要到 d 4 的 23:00 才发生. 在延迟着床小鼠中, 已脱去透明带的胚泡周围内膜上皮中也无 HB-EGF 表达, 但注射 E_2 后 2 h 开始表达, 说明 HB-EGF 的表达既需要活化胚泡的存在, 也需要子宫适当的激素环境. 如前所述, 着床点血管通透性增加是着床起始的最早宏观特征, 而 HB-EGF 在此之前 6~7 h 即在胚泡周围被诱发表达, 是目前已知在着床位点发生的最早分子事件. HB-EGF 可以与细胞表面的硫酸肝素蛋白多糖 (HSPG) 紧密结合, 增强其旁分泌效应. d 4 胚泡滋养层细胞表面恰好表达 HSPG, 提示 HB-EGF 确实以旁分泌形式作用于胚泡. 已知在体外培养系统中 HB-EGF 可活化胚泡的纤溶酶原激活物, 加快胚泡孵出透明带. HB-EGF 的表达量在人着床窗之前 (月经周期第 19~21 d) 达到最高峰, 可能在人的胚泡着床过程中也起重要的作用.

在早期妊娠小鼠子宫内有 AR 的表达, 在妊娠

d 4 小鼠子宫内膜腔上皮内 AR mRNA 的表达出现一个峰值, 在胚胎着床前后, AR mRNA 主要在胚泡周围的子宫内膜腔上皮细胞内表达, AR mRNA 在小鼠子宫内的表达呈现着床特异性, AR 在小鼠子宫内的表达可能受孕酮的调节^[11]. 在 P4 致敏的子宫中, AR 比 EGF 更高效地诱导子宫内的 EGFR 发生自磷酸化, 而 HB-EGF 比 AR 更有效地诱导胚泡 EGFR 自身磷酸化, 说明两者的作用对象不同. 由于 AR 可根据环境而刺激或抑制细胞增殖, 它可能与着床窗口上皮增殖停止和基质细胞增殖开始有关.

4 降钙素

降钙素 (calcitonin) 是相对分子质量 4 300 的 32 肽, 主要作用是降低血钙和血磷. 最近发现, 子宫中的降钙素水平在围着床期急剧升高, 并在 d 4 达到峰值. 降钙素的表达局限在子宫腺上皮, 大鼠宫腔分泌物在妊娠 d3~5 含有大量降钙素^[12], 提示降钙素由子宫腺分泌, 作为一种母源因子控制早期胚胎分化. 降钙素 mRNA 从妊娠 d 2 开始剧增, d 6 以后检测不到, 降钙素的表达受孕酮诱导. 向围着床前大鼠子宫中注入降钙素 mRNA 的反义寡核苷酸序列, 阻止其表达后发现胚胎着床率急剧下降^[13]. Ca^{2+} 在早期胚胎发生中调节细胞粘附力. 子宫内膜上皮细胞相互形成紧密连接, 但在培养的上皮细胞中移去 Ca^{2+} 会导致紧密连接松懈. 降钙素由于具有降低 Ca^{2+} 浓度的作用, 可能影响细胞粘附, 腺上皮分泌的降钙素可能作用于腔上皮, 使紧密连接屏障开放, 有利于滋养层侵入. 在人类的着床窗口 (月经周期 d 20) 也有降钙素基因的表达. 以上事实说明降钙素除了调节机体钙代谢之外还有更广谱的生理作用.

5 组织胺

组织胺 (histamine) 是一种分布广泛的细胞间信号分子. 研究表明子宫中肥大细胞数目和组织胺含量在着床前达到峰值, 着床起始后减少, 所以有人推测组织胺可能参与蜕膜反应的起始. 组织胺合成依赖于组胺脱羧酶 (histidine decarboxylase, HDC) 活性. HDC 是由两个 53~55 ku 亚单位组成的二聚物. HDC mRNA 在妊娠 d 3~4 子宫腔上皮和腺上皮中表达量最高, 而在其他时间含量很少. HDC 在整个子宫腔中表达与胚泡附着部位无关. HDC 在妊娠 d 4 子宫上皮中的表达与着床窗

口上皮分化的时间一致^[14]。P₄可快速上调HDC的表达,由于P₄是上皮分化所必需的,且P₄能上调HDC,提示组织胺可能以自分泌形式参与子宫上皮分化,或以旁分泌形式调节基质细胞增殖和血管通透性变化。

6 着床窗口的细胞粘附分子

着床窗口的开放伴随着母胎界面细胞粘附分子的相互作用。同其他上皮组织一样,子宫内壁上皮在非接受态时具有极性,即侧面和底面分别与相邻细胞和基膜相粘附,而顶面则具有抗粘附能力。但在接受态时,内壁上皮游离面发生一系列粘附分子的特异性表达和抗粘附分子的停止表达,从而允许胚胎与之发生附着反应。

6.1 整合素

整合素(integrin)是细胞膜上以 α 、 β 异二聚体形式存在的糖蛋白分子,可作为多种细胞外基质分子的受体。 $\alpha_v\beta_3$ 整合素特异性地在人着床窗口开放时出现,是子宫接受态的标志。 $\alpha_v\beta_3$ 整合素同时在子宫内壁上皮游离面和胚胎表面出现,它识别各种与滋养层附着、扩展相关分子的RGD三氨基酸序列,激活并定位参与着床的酶类,如基质金属蛋白酶和纤溶酶原激活物。据此人们提出一个假说:在非接受期 $\alpha_v\beta_3$ 整合素受甾体激素抑制,而P₄受体的失去激活了 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的表达,使着床窗口开放。所以,子宫内壁上皮中P₄受体的去除和 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的表达是子宫接受态建立的关键。固醇类激素抑制 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的表达可能是间接性的,TGF α 和EGF可以显著增加 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的表达。 $\alpha_v\beta_3$ 整合素也在狒狒子宫内壁上表达,但表达时间比人晚两周^[15]。这与狒狒滋养层侵入子宫的时间比人晚相一致,说明 $\alpha_v\beta_3$ 整合素可能参与侵入表型的建立。

6.2 Basigin

Basigin(Bsg)是免疫球蛋白超家族的一种跨膜糖蛋白。Bsg基因敲除的小鼠由于配子发生和胚胎着床受阻而不育,绝大多数胚胎在围着床期死亡。即使把正常胚胎移植入Bsg缺失小鼠的子宫中,绝大多数胚胎也不能着床^[16]。Bsg mRNA在妊娠d 4子宫中表达量迅速增加。Bsg蛋白主要定位在围绕胚胎的内壁上皮细胞基底面及侧面,而在两个胚胎间的内壁上皮中表达量较少。d 4-5的胚胎滋养层也大量表达Bsg^[17]。

Bsg具有两个与着床窗口开放有关的重要性

质:首先,Bsg具有两个细胞外结构域。由于免疫球蛋白超家族的许多成员可作为细胞间粘附分子,子宫内壁上皮和滋养层在着床窗口期都有Bsg的高表达,可能促进胚胎和子宫之间的粘附;另外,Bsg诱导其邻近的间充质细胞表达基质金属蛋白酶(MMP)。所以子宫内壁上皮的Bsg可能诱导滋养层表达MMP,促进滋养层侵入子宫壁。

6.3 Trophinin、Tastin和Bystin

Trophinin是一种直接参与细胞间结合的膜蛋白。Tastin和Bystin是Trophinin表现细胞粘附活性所必需的细胞质蛋白。Bystin与Trophinin的细胞质结构域直接结合,同时也与Tastin和细胞角蛋白结合。Trophinin在猴胚胎滋养层和着床点子宫内壁上皮细胞中表达。在小鼠中,Trophinin存在于卵巢中的卵母细胞、输卵管中的受精卵和子宫中的胚胎,胚胎着床后消失。Trophinin在妊娠d 4的小鼠子宫中表达量达到峰值,与着床窗口开放时间一致。Trophinin基因敲除的小鼠胚胎发育到胚胎期以后死亡。Trophinin可能直接参与胚胎附着反应^[18]。

6.4 粘液素-1(Muc-1)

上皮细胞的游离面通常是非粘附性的,所以在大多数时间子宫是不接受滋养层附着的。向接受态的转变是在卵巢固醇类激素的调节之下并涉及母胎界面抗粘附分子的去除。

粘液素-1(Muc-1)是一种跨膜糖蛋白分子,对细胞表面维持抗粘附有重要作用。在小鼠、兔、猪、狒狒和人中均发现,着床前上皮的Muc-1终止表达,据认为这与子宫接受态的建立密切相关。可能母胎界面Muc-1屏障的去除使胚胎附着必需的配体-受体相互作用得以实现。Muc-1在许多物种的子宫上皮细胞游离面丰富表达,并在围着床期受到固醇类激素的调节。在着床受卵巢雌激素刺激的物种,如啮齿类,孕酮抑制Muc-1表达,所以着床窗口开放时,整个子宫腔都失去Muc-1^[19]。与此相反,在着床过程不需要雌激素刺激的物种,如兔、人和狒狒,Muc-1的表达受孕酮刺激,所以预期Muc-1会在孕酮作用占优势的接受态子宫中高表达,这似乎与Muc-1的抗粘附作用相矛盾。但观察发现,兔子宫虽然在妊娠期持续表达Muc-1,但在着床期(d 7)的胚胎附着点内壁上皮失去Muc-1,非着床点的Muc-1则不失去^[20]。狒狒内膜分泌期的Muc-1表达也仅局限在腺上皮,腔上皮失去Muc-1。显然这是胚胎产生的信号作用于子

宫内膜的结果。

7 同源盒 (Hox) 基因与着床窗口

Hox α 10 是一种同源盒基因, 在小鼠胚胎后部表达, 包括将发育成性腺和生殖道的间介中胚层。最近发现, 成体子宫也表达某些同源盒基因。在成体中, 绝大多数器官的形态发生已经完成, 子宫在妊娠过程中仍在进行显著的细胞增殖和分化。由于胚胎期表达的 Hox 基因在形态发生过程中调节这些细胞行为, 它们在成体子宫的胚胎着床和胎盘形成期可能也发挥类似的作用。

Hox α 10 在小鼠妊娠早期固醇激素调节的细胞增殖期表达。Hox α 10 在交配后 d 0.5 和 d 1.5 的腺上皮中和腔上皮表达, 在 d 2.5 扩展到基质, d 3.5 局限在基质。在着床期的基质细胞蜕膜化过程中 Hox α 10 继续表达。但当细胞充分分化后, Hox α 10 表达模式与几种细胞因子的表达密切相关。所以, 成体表达的 Hox 基因可能介导妊娠所需的子宫内膜细胞增殖和分泌。Hox α 10 基因敲除小鼠是不育的。有些胚胎发育至孵化期但不能着床, 保持休眠状态, 类似延迟着床。大部分胚胎可启动着床, 但在着床后不久即被母体吸收。在妊娠 d1 把 Hox α 10 缺失的胚胎移植入野生型小鼠输卵管中则可以存活, Hox α 10 是维持成体可育子宫环境所必需的^[21]。Hox α 10 也在成年人类子宫中表达, 可能调节月经周期子宫内膜发育, 参与人类子宫接受态的建立。

8 结 语

总之, 目前人们对参与着床窗口调控的各种分子及其相互作用已有初步认识。另外一些新的分子又不断被发现在该过程中发挥作用, 如 MMP、组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP)、肿瘤抑制因子、IL-6、Hox α 11 等。对这些蛋白质及其基因的研究必将有助于人们在不久的将来全面揭示调节着床窗口开放与关闭的分子网络。

参 考 文 献

- 1 Das S K, Chakraborty I, Paria BC, *et al.* Amphiregulin is an implantation-specific and progesterone-regulated gene in the mouse uterus. *Mol Endocrinol*, 1995, **9** (6): 691~ 705
- 2 Dey S K, Paria B C, Huet-Hudson Y M. Blastocyst's activity and the window of implantation in the mouse. New York: Springer-Verlag, 1995, **16** (1): 113~ 121
- 3 Chakraborty I, Das S K, Wang J. Developmental expression of the cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation the blastocyst and ovarian steroids. *J Mol Endocrinol*, 1996, **16** (1): 107~ 112
- 4 Lim H, Paria B C, Das S K, *et al.* Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell*, 1997, **91** (17): 197~ 208
- 5 Lim H J, Lim H, Gupta R A, *et al.* Molecular signaling in implantation: Role of prostaglandins. *Biol Reprod*, 1999, **60** (supplement 1): 82
- 6 Das S K, Wang J, Dey S K, *et al.* Spatiotemporal expression of cyclooxygenase 1 and cyclooxygenase 2 during delayed implantation and the periimplantation period in the Western spotted skunk. *Biol Reprod*, 1999, **60** (4): 893~ 899
- 7 Bany B M, Kenney T G. Role of interleukin 1 in the regulation of cyclooxygenase gene expression in rat endometrial stromal cells. *J Reprod Fertil*, 1999, **115** (1): 125~ 131
- 8 Stewart C L, Raspar P, Brunet L J, *et al.* Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukemia inhibitory factor. *Nature*, 1992, **359** (1): 76~ 79
- 9 Chakraborty I, Das S K, Dey S K, *et al.* Differential expression of vascular endothelial growth factor and its receptor mRNAs in the mouse uterus around the time of implantation. *J Endocrinology*, 1995, **147** (2): 339~ 352
- 10 Das S K, Wang X N, Paria B C, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor messenger ribonucleic acids in the peri-implantation rabbit uterus. *Biol Reprod*, 1997, **56** (6): 1390~ 1399
- 11 Das S K, Wang X N, Paria B C, *et al.* Heparin-binding EGF-like growth factor gene is induced in the mouse uterus temporally by the blastocyst solely at the site of its apposition: a possible ligand for interaction with blastocyst EGF-receptor in implantation. *Development*, 1994, **120** (8): 1071~ 1083
- 12 Zhu L J, Bove K, Polihronis M, *et al.* Calcitonin is a progesterone-regulated marker that forecasts the receptive state of endometrium during implanting. *Endocrinology*, 1998, **139** (9): 3923~ 3934
- 13 Zhu L J, Bagchi M K, Bagchi I C. Attenuation of calcitonin gene expression in pregnant rat uterus leads to a block in embryonic implantation. *Endocrinology*, 1998, **139** (1): 330~ 339
- 14 Paria B C, Das N, Das S K, *et al.* Histidine decarboxylase gene in the mouse uterus is regulated by progesterone and correlates with uterine differentiation for blastocyst implantation. *Endocrinology*, 1998, **139** (9): 3958~ 3966
- 15 Fazleabas A T, Bell S C, Fleming S, *et al.* Distribution of integrins and the extracellular matrix protein in the baboon endometrium during the menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod*, 1997, **56** (2): 348~ 356
- 16 Kuno N, Kadomatsu K, Fan Q, *et al.* Female sterility in mice lacking the basigin gene, which encodes a transmembrane glycoprotein belonging to the immunoglobulin superfamily. *Biol Reprod*, 1998, **58** (1): 191~ 194

- 17 Igakura T, Kadomatsu K, Kaname T, *et al.* A null mutation in basigin, an immunoglobulin superfamily member, indicates its important roles in peri-implantation development and spermatogenesis. *Development Biol*, 1998, **194** (1): 152~ 165
- 18 Michiko N F. Trophinin, astin, and bystin: Molecules Potentially involved in embryo implantation. *Biol Reprod*, 1999, **60** (supplement 1): 82
- 19 Surveyor S A, Gindler S J, Pemberton L, *et al.* Expression and steroid hormonal control of Muc 1 in the mouse uterus. *Endocrinology*, 1995, **136** (8): 3639~ 3647
- 20 Hoffman L H, Olson G E, Carson D D, *et al.* Progesterone and implanting blastocysts regulate Muc 1 expression in rabbit uterine epithelium. *Endocrinology*, 1998, **139** (1): 266~ 271
- 21 Benson V G, Lim H, Paria C B. Mechanisms of reduced fertility in Hoxa 10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa 10 expression. *Development*, 1996, **122** (7): 2687~ 2696

Molecular Control of Implantation Window of Blastocyst

FAN Heng-Yu^{*}, BAI Yu-Yan, YANG Zeng-Ming

(Department of Biotechnology, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China).

Abstract Implantation window is the transient period when the embryos develop into blastocysts and the uterus differentiates into the receptive state synchronically. Estrogen and progesterone are the comprehensive regulating molecules during this process. They influence the proliferation and differentiation of multiple cell types in the uterus through the modulation of various local-signaling molecules. Uterus and blastocyst interact by the paracrine effects of prostaglandin, histamine, calcitonin, cytokines and growth factors at implantation window. This molecular cross-talk modulates the interaction between trophoblast and uterine luminal epithelium. Once the implantation window is open, it then switches into unreceptive state spontaneously.

Key words implantation window, uterus, embryo, receptivity

^{*} Corresponding Author. Current address: Institute of Zoology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080.

Tel: 86-10-62563923, E-mail: oocyte@china.com

Received: November 18, 1999 Accepted: April 04, 2000