

## 动物所揭示胚胎-子宫轴向建立对胚胎发育的重要性

文章来源：动物研究所

发布时间：2014-07-01

【字号：小 中 大】

早在100多年前，解剖学家就发现在哺乳动物的囊胚进入子宫后，其植入时建立的胚胎轴向与子宫轴向保持高度一致，且把此现象称作胚胎定向（Embryo orientation）。1894年，Assheton R首次描述胚胎在子宫定向植入时写道：“胚泡和子宫此时的相对位置是如此地完美，以至于胚胎位于其他任何方位都将显得非常地不合适和不可能，也许正是这种位置关系确保了胚胎进一步正常发育……”（Assheton, 1894）。然而，胚胎在植入时的定向对后续发育的重要性尚缺乏直接的实验证据。

胚胎在子宫中准确定向的现象在哺乳动物中广泛存在，其过程显然受到精确的生物学调控。然而，鉴于此过程动态地发生于体内且难以进行观察追踪，导致这一现象在发现100多年后，其调控机理至今仍是该领域的未解难题。

中国科学院动物研究所段恩奎和王海滨实验室在长期从事胚胎植入研究的过程中观察到，胚胎在子宫中定向植入前，子宫在卵巢雌激素的作用下经历了明显的结构改变：从布满分支的上皮褶皱逐渐变为狭长闭合的缝隙状结构，并且其长轴与子宫系膜-系膜对侧方向一致，进而推测这种子宫狭缝结构的形成可能是指导胚胎在子宫内定向的一个关键因素（Chen, et. al, 2013）。

该合作研究团队对植入前后子宫中表达的发育相关基因进行原位杂交等系统筛选后发现，Notch信号通路的多个成员在植入前后的子宫中呈现有序的时空分布，推测其可能参与该时期的子宫腔形变过程。随后通过条件性敲除策略，在对小鼠子宫中特异性敲除Notch通路的核转录因子RBPJ后发现：在RBPJ缺失的子宫中，胚胎植入虽然能够按时发生，但由于子宫腔保留多余分支，无法完全形成一个狭长的缝隙，导致落入这些分支的胚胎以错误的方向建立其胚胎发育轴向，与正常子宫轴方向发生了角度倾斜。这种植入初期出现的胚胎-子宫轴向错位进而在植入后的胚胎发育中导致了“失之毫厘、谬以千里”的影响，导致大量胚胎发育在蜕膜化到胎盘形成期间死亡。

进一步通过体外生化实验、notch通路转基因小鼠模型以及药理实验发现：RBPJ在植入前的子宫中通过与雌激素受体（ER $\alpha$ ）结合，调节雌激素效应基因的表达进而促使子宫腔从分支样结构变为狭缝状。RBPJ缺失的子宫腔由于保留多余的分支（与子宫轴方向不一致），形成一个个“陷阱”，落入这些“陷阱”的胚胎由于建立了错误的发育轴向而走向死亡。此外，研究组还进一步发现RBPJ在植入后的子宫中通过转录调控基质金属蛋白酶（MMP）的表达对子宫基质蜕膜进行改造，使子宫蜕膜的改造进程与胚胎轴向的延伸协调同步。这些证据表明RBPJ对围植入期的子宫进行阶段特异的改造，实现植入期胚胎的正确定向以及植入后蜕膜期的正常发育。

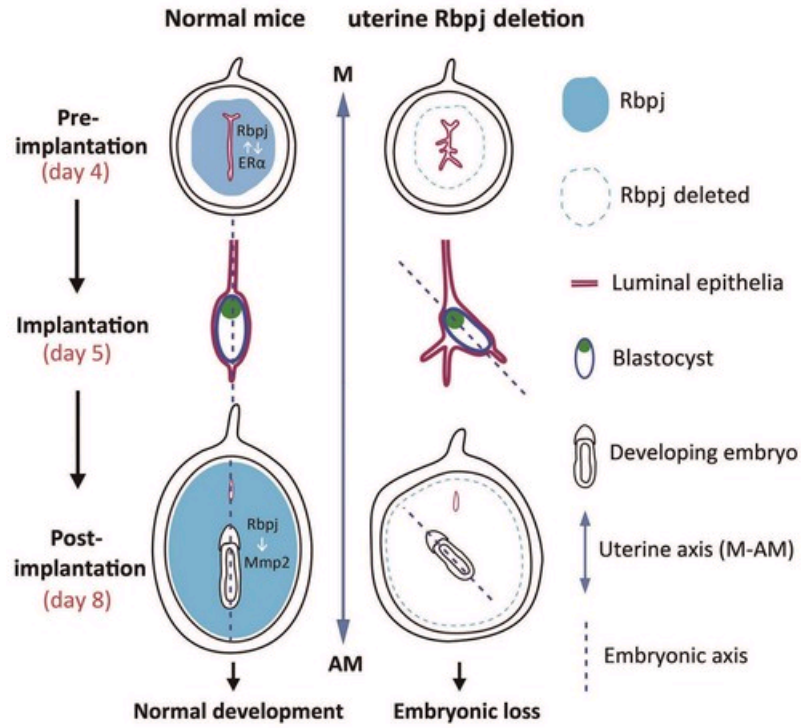
以上结果首次通过小鼠遗传学模型揭示了植入初期胚胎-子宫轴向建立对胚胎发育的重要性，并首次证实了子宫信号可以指导胚胎植入时的正确定向。

该论文第一作者是动物所的张爽（助理研究员）和孔双博（博士研究生），通讯作者为动物所的王海滨、段恩奎和陈琦。本文受科技部、自然科学基金委以及中科院项目支持。文章于6月27日在线发表于*Cell Research: (Uterine Rbpj is required for embryonic-uterine orientation and decidual remodeling via Notch pathway-independent and -dependent mechanisms. Cell Research advance online publication 27 June 2014; doi: 10.1038/cr.2014.82)*

[文章链接](#)

参考阅读：

Assheton R. *On the Causes which lead to the Attachment of the Mammalian Embryo to the Walls of the Uterus. Q J Mic Sci* 1894; 37:173-190.



RBPJ参与胚胎-子宫轴向建立的模式图

打印本页

关闭本页