

MUC1 与女性不孕

范明 黄瑾 综述 刘平* 审校

(北京大学第三医院妇产科生殖医学中心,北京 100083)

【摘要】 许多细胞因子和黏附分子都介导了胚胎与子宫内膜之间的作用,MUC1即为其中之一。MUC1在不同种属子宫内膜的生物学功能亦存在差异。近年来,MUC1在着床中的作用愈来愈受到关注,本文就MUC1在子宫内膜上的功能和其对胚胎着床的作用做一综述,探讨MUC1与女性不孕的关系。

【关键词】 MUC1; 子宫内膜; 着床

正常的子宫内膜仅在1个极短的关键时间内允许胚胎着床,并且需要与胚胎发育同步;这一时期子宫内膜接受性达到最高,被称为“着床期”,通常在正常月经周期的第20~24天。近年来,许多证据表明着床期子宫内膜的准备并不仅仅依赖于足够卵巢激素的刺激,而且也依赖于胚泡和子宫内膜之间的相互作用。许多细胞因子和黏附分子都介导了这种作用^[1,2],MUC1就是其中之一。目前,已有几项研究表明MUC1在着床中起着重要作用,然而其确切的机制尚不十分清楚。本文就MUC1与不孕的关系做一综述。

1 MUC1的生化特点

MUC1,也被称之为多态性上皮粘蛋白(polymorphic epithelial mucin, PEM),MAM-6抗原。许多分泌性上皮可以表达MUC1,子宫内膜上皮也可以分泌MUC1。MUC1主要分布于腺细胞表面或以分泌形式存在于腺腔内。由于MUC1与细胞表面相关联,而且其在细胞膜外表面的区域具有高度伸展的结构,因而当胚泡接触到子宫内膜上皮时,MUC1很可能是胚泡接触到的第1个细胞表面成分^[3]。

MUC1是1种高度糖基化的大分子糖蛋白,其基因定位于染色体1q21,由7个外显子组成,编码基因的长度为4~7 kb。MUC1的显著特征是具有

大量可变数量的末端重复氨基酸序列(variable number of tandem repeat, VNTR),不同人的VNTR数目从20~125个不等,而小鼠中只有16个。VNTR结构含有60个碱基,编码20个氨基酸序列,并且含有大量O-糖基化位点。由于VNTR数目不同,因而导致了其基因表达产物的多形性。

对于MUC1的研究可在DNA、mRNA和蛋白质水平上进行。目前已有多种抗体可以检测不同的MUC1抗原决定簇。由于不同糖链可以掩饰MUC1外部结构的抗原决定簇,因此对于MUC1的研究报道不尽一致。

2 MUC1在子宫内膜的生物学功能

子宫内膜上皮表达MUC1,而MUC1使得细胞表面存在酶性抵抗,限制了抗原接近受体,因此影响了细胞-细胞间、细胞和细胞外基质的粘附作用。关于子宫内膜上MUC1的作用在动物实验和人类研究均有报道。

2.1 MUC1在动物子宫内膜上的表达 子宫内膜上的MUC1表达随着月经周期的变化而变化,并且不同种属间的动物也有不同。在所有研究的动物种属中,MUC1在子宫内膜上皮均高度表达;并且在着床期的子宫内膜,MUC1的表达是呈降调节的。

对小鼠的研究表明,着床期子宫内膜上的MUC1无论在mRNA水平还是在蛋白质水平均有减少,并且MUC1的表达与子宫容受性成反比。Surveyor GA等^[4]的研究发现,妊娠后4天的小鼠,MUC1几乎检测不到,而同时期宫颈上和阴道上

* 通讯作者:刘平,E-mail:pingliu7703@sina.com

的 MUC1 表达并未改变。因此, Surveyor GA 等得出结论, 小鼠着床前子宫内膜上的 MUC1 表达受卵巢激素水平的调节。Dharmaraj N 等^[5]学者的实验表明, 人 MUC1 转基因小鼠模型中, 胚胎着床期人 MUC1 表达较 D1 降低约 20%。而小鼠 MUC1 表达可降低 98%。

对于兔子的子宫内膜研究表明, MUC1 的表达只在着床部位明显减少, 在非着床部位, MUC1 仍然维持在较高的水平。因此有人提出假设, MUC1 的降调节表达是通过胚泡产生的信号局部作用于子宫内膜完成的^[6]。

对于猕猴和狒狒子宫内膜的研究则更加深入^[7]。在着床初期, 猕猴和狒狒的子宫内膜腔表面上皮的 MUC1 均消失, 这种消失是由母体决定的。而在此期两者子宫内膜腺上皮的 MUC1 表达则有区别: 孕猕猴着床部位腺上皮 MUC1 的丢失是呈梯度变化的, 即愈靠近内膜表明丢失愈多, 愈往深层丢失愈少, 这种变化与其子宫内膜的孕激素受体变化是一致的; 而孕狒狒在着床部位腺上皮 MUC1 的丢失是等同的。

2.2 MUC1 在人类子宫内膜上的表达 对于人类子宫内膜 MUC1 的研究可以通过内膜组织切片、子宫内膜外植和培养子宫内膜上皮细胞等多种方法进行。

MUC1 在子宫内膜上皮细胞的微绒毛和纤毛中含量十分丰富。人类子宫内膜上 MUC1 的表达也是随月经周期变化而变化的。但人类 MUC1 的表达与其他哺乳动物不同, 排卵前, 子宫内膜上 MUC1 的 mRNA 和核心蛋白水平均较低, 与小鼠相反; 排卵后, 子宫内膜上 MUC1 的 mRNA 水平升高数倍, 与孕酮的转录调控一致, 排卵后子宫内膜上的 MUC1 蛋白质水平也明显升高。然而, 着床期 MUC1 的一些糖基化基团会存在着一定的变化^[3]。DeLoia JA 等^[3]认为, 人类子宫内膜腔表面上皮的 MUC1 在整个月经周期均有表达, 没有减少迹象, 只是在着床期存在糖型局部的特殊化; 而腺上皮表达的 MUC1 无论在蛋白质水平还是在 mRNA 水平, 在着床期间均无明显改变。

另外, MUC1 上具有 Sialyl-Lewis-a 和 Sialyl-

Lewis-x 表位^[8], 它们可以作为选择素的配体; 而选择素具有粘附作用。如果人类胚胎在其外表面表达选择素的话, 那么人类胚胎将会与子宫内膜上的 MUC1 结合, 并通过选择素的作用发生胚胎粘附在子宫内膜, 进而启动着床过程。基于此种论点以及上述所及, DeLoia JA 等^[3]提出假说, 即使人类子宫内膜持续丰富表达 MUC1, 着床也能够正常进行, 这是因为人类胚胎或是能足够清除 MUC1 的障碍或是将 MUC1 作为胚胎粘附于子宫内膜的启动因子。

3 MUC1 和着床

MUC1 对胚胎着床起着重要作用, 并且机制复杂。它或是通过空间构象阻碍胚胎粘附于子宫内膜, 或是通过其自身的特殊表位促进粘附进行。

受孕激素调节的 MUC1 是决定子宫内膜接受性的 1 个重要因素^[9,10]。胚泡在其外表面分泌肝素糖蛋白或硫酸肝素糖蛋白, 着床前期分泌量会增加 4~5 倍。子宫内膜外表面具有肝素结合部位, 可以与胚泡产生的肝素糖蛋白或硫酸肝素糖蛋白结合, 诱导胚泡与子宫内膜相互作用, 引发着床进行。然而, 在非着床期, 子宫内膜外表面有高度伸展的 MUC1, 阻碍了两者的结合, 使着床不能进行; 着床期, MUC1 可能减少或构象发生改变, 使得两者相结合, 发生着床。

小鼠中, 排卵后其子宫内膜上的 MUC1 呈降调节反应; 兔子和狒狒在排卵后其子宫内膜上 MUC1 的表达依然维持较高水平, 但在着床的局部区域其 MUC1 的表达呈现明显减少, 并且 MUC1 具有抗粘附的特点, 有人提出 MUC1 阻止着床的进行^[4]。

人类子宫内膜上的 MUC1 在排卵后也维持较高的水平, 然而却没有证据证实 MUC1 在着床的部位是否有变化。Garson DD 等^[11]则认为分泌期的人类子宫内膜具有选择素的配体, 人类胚胎表达的选择素可与之结合而引发着床的发生。

人类 MUC1 基因高度多态性与妊娠结局相关。Horne AW 等^[12]选取了 10 名不明原因原发不孕的妇女, 她们每位都至少接受 3 个周期的 IVF-ET, 每个周期均有 5 个及以上形态正常的胚胎以供移植,

然而移植后均未怀孕;另选择10名生育力正常的妇女作对照,提取这20名妇女血样中的DNA。结果显示,2组妇女中MUC1基因的VNTRs上游等位基因平均大小都是5.2 kb,也就是85个重复序列;然而下游等位基因的大小存在显著性差异($P=0.0029$):生育力正常组平均3.4 kb(55个重复序列),不育妇女组平均2.5 kb(40个重复序列)。因此他们总结,不明原因不育妇女可能与其MUC1基因的VNTRs多态性有关,导致了蛋白产物O-连接糖基化部位数目的减少,因此导致着床失败。然而,也有研究并不支持该观点^[13]。

反复自然流产的妇女其子宫内膜中MUC1含量明显低于生育正常妇女组,这可能是反复流产的患者其子宫内膜的功能有所受损^[11]。与自身相比,反复自然流产组LH峰后第13天的子宫冲洗液中MUC1的含量明显高于此前日子冲洗液中的含量。这说明,反复自然流产的妇女其子宫内膜对孕酮的反应迟钝并且降低^[12]。

对于可能存在着床方面不育原因的妇女和正常生育后带IUD妇女的研究表明^[12,14],MUC1的含量与正常妇女MUC1的含量存在差异。因此,MUC1可以作为子宫内膜接受性的1个标志物,参与胚胎着床过程。另外,MUC1在输卵管上皮也有分布,它能阻止异位妊娠的发生^[15]。最近一些学者^[16,17]的研究表明,输卵管妊娠组的输卵管上皮内MUC1的表达要明显低于对照组。

滋养细胞侵袭在胎盘发育过程中至关重要。有研究显示^[18],MUC1与滋养细胞侵袭的调控有关。Thirkil^[19]等证实体外培养的猕猴早孕期的滋养层细胞上可见MUC1表达,同时在早孕期胎盘蜕膜组织切片上检测到血管内滋养层细胞上有MUC1。Shyu MK等^[20]发现在胎盘发育期,MUC1阳性的滋养母细胞数量增多,且MUC1的超表达可以明显抑制类滋养细胞的基底膜侵袭作用。

总之,MUC1是女性生殖道的1种保护屏障,它在抵御微生物感染的同时,也参与特定时期的胚胎着床。着床期子宫内膜是受卵巢激素和多种因子、分子所调节的。具有高度多态性、富含糖基的糖蛋白MUC1与人类胚胎着床的早期阶段密切相关。

随着更多更深入的研究,必将进一步提高人们对于MUC1作用于着床机制的认识,MUC1也会在将来作为评估子宫接受性的1个标记物应用于临床。

参考文献

- [1] Linderhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, et al. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation [J]. *Fertil and Steril*, 2002, 78: 221-233.
- [2] Strowitzki T, Germeyer A, Popovici R, et al. The human endometrium as a fertility-determining factor [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12: 617-630.
- [3] DeLoia JA, Krasnow JS, Brekosky J, et al. Regional specialization of the cell membrane-associated, polymorphic mucin (MUC1) in human uterine epithelia [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13: 2902-2909.
- [4] Surveyor GA, Gendler SJ, Pemberton L, et al. Expression and steroid hormonal control of Muc-1 in the mouse uterus [J]. *Endocrinology*, 1995, 136: 3639-3647.
- [5] Dharmaraj N, Gendler SJ, Carson DD. Expression of human MUC1 during early pregnancy in the human MUC1 transgenic mouse model [J]. *Biol Reprod*, 2009, 6: 1182-1188.
- [6] Hoffman LH, Olson GE, Carson DD, et al. Progesterone and implanting blastocysts regulate Muc1 expression in rabbit uterine epithelium [J]. *Endocrinology*, 1998, 139: 266-271.
- [7] Julian J, Enders AC, Fazleabas AT, et al. Compartmental distinctions in uterine Muc-1 expression during early pregnancy in cynomolgous macaque (*Macaca fascicularis*) and baboon (*Papio anubis*) [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20: 1493-1503.
- [8] Hey NA, Aplin JD. Sialyl Lewis x and Sialyl Lewis a are expressed by human endometrial MUC1 [J]. *Glycoconjugate*, 1996, 13: 769-779.
- [9] Horne AW, Lalani EN, Margara RA, et al. The expression pattern of MUC1 glycoforms and other biomarkers of endometrial receptivity in fertile and infertile women [J]. *Mol Reprod*, 2005, 2: 216-229.
- [10] Horne AW, Lalani EN, Margara RA, et al. The effects of sex steroid hormones and interleukin-1-beta on MUC1 expression in endometrial epithelial cell lines [J]. *Reproduction*, 2006, 131: 733-742.
- [11] Garson DD, Julian J, Lessey BA, et al. MUC1 is a scaffold for selectin ligands in the human uterus [J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 2903-2908.
- [12] Horne AW, White JO, Margara RA, et al. MUC 1: a

- genetic susceptibility to infertility[J]? Lancet, 2001, 357: 1336-1337.
- [13] Goulart LR, Vieira GS, Martelli L, et al. Is MUC1 polymorphism associated with female infertility[J]? Reprod Biomed Online, 2004, 4: 477-482.
- [14] Quenby S, Vince G, Farquharson R, et al. Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control[J]? Hum Reprod, 2002, 17: 1959-1963.
- [15] Hey NA, Meseguer M, Simon C, et al. Transmembrane and truncated (SEC) isoforms of MUC1 in the human endometrium and Fallopian tube[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2003, 30: 1-2.
- [16] Savaris RF, da Silva LC, da Silva MG, et al. Expression of MUC1 in tubal pregnancy[J]. Fertil Steril, 2008, 4: 1015-1017.
- [17] Al-Azemi M, Refaat B, Aplin J, et al. The expression of MUC1 in human Fallopian tube during the menstrual cycle and in ectopic pregnancy[J]. Hum Reprod, 2009, 10: 2582-2587.
- [18] Paszkiewicz-Gadek A, Porowska H, Sredzińska K. Expression of MUC1 mucin in full-term pregnancy human placenta[J]. Adv Med Sci, 2008, 1: 54-58.
- [19] Shyu MK, Lin MC, Liu CH, et al. MUC1 expression is increased during human placental development and suppresses trophoblast-like cell invasion in vitro[J]. Biol Reprod, 2008, 2: 233-239.
- [20] Thirkill TL, Cao T, Stout M, et al. MUC1 is involved in trophoblast transendothelial migration[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 6: 1007-1014.

编辑:杜颖颖

(收稿日期:2010-3-22)

读者 · 作者 · 编者

本刊对照片及图像的要求

照(图)片每3张图单独占1页,集中附于文后,分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。每张照(图)片均应有必要的图题及说明性文字置于图的下方,并在注释中标明图中使用的全部非公知公用的缩写;图中箭头标注应有文字说明。大体标本照片在图内应有尺度标记,病理照片要求注明特殊染色方法和高、中、低倍数。照片要求有良好的清晰度和对比度,并在背面标明图号、作者姓名及图的上下方向。说明文字应简短,不应超过50字,所有的图在文中相应部分应提及。电子图片采用jpg格式,分辨率不低于300像素/英寸,并应经过剪切后充分显示关键部分。

动态图像分别按其在正文中出现的先后次序连续编码,文中应标记为“动态图×”。视频资料要求图像清晰稳定,剪接顺畅,保持可能获得的最高清晰度模式,视频文件采用AVI格式,大小在5M以内。每个文件名均应与文中的名称相符,如“动态图×”。

中国产前诊断杂志(电子版)编辑部