

孕酮调节谷胱甘肽 S-转移酶 Omega-1 在小鼠妊娠早期子宫腔上皮及腺上皮中的表达

黄祝^{1,2*} 朱庆丰¹ 孙延哲¹ 吴林¹ 周铮钰¹ 郑爱芳¹

(1. 安庆师范学院生命科学学院, 安徽 安庆 246011; 2. 厦门大学生命科学学院, 福建 厦门 361102)

[摘要] 目的 研究谷胱甘肽 S-转移酶 Omega-1 (Gst α 1) 在小鼠胚胎着床过程中的表达和孕酮的调节。方法 105 只 CD1 小鼠, 分为正常妊娠模型和类固醇激素处理模型。正常妊娠模型中, 收集妊娠第 1~5 天子宫, 采用 Real-time PCR、原位杂交和 Western blotting 3 种方法检测 Gst α 1 的表达变化; 类固醇激素处理模型均采用卵巢切除 2 周后的小鼠, 又分为雌孕激素处理组、孕酮处理不同时间组和孕酮受体拮抗剂 Ru486 处理组, 所有组中的对照均用芝麻油处理。雌孕激素处理组中, 收集芝麻油、雌激素、孕酮、雌激素加孕酮分别处理 12h 后的子宫; 孕酮处理不同时间组中, 收集芝麻油和孕酮分别处理 1、3、12、24 h 后的子宫; Ru486 处理组中, 收集芝麻油、Ru486、孕酮、Ru486 加孕酮分别处理 12 h 后的子宫。类固醇激素处理模型使用 Real-time PCR 和 Western blotting 两种方法检测 Gst α 1 的表达变化。结果 Gst α 1 主要在妊娠第 1~4 天的子宫腔上皮及腺上皮中表达, 其中, 妊娠第 1~3 天表达量较高, 第 4 天表达量较低, 第 5 天着床点和非着床点均不表达。孕酮诱导 Gst α 1 的表达, 雌激素不能诱导 Gst α 1 的表达, 并能抑制孕酮对 Gst α 1 的诱导。Ru486 降低孕酮对 Gst α 1 的诱导, 孕酮处理 1、3、12 h 均促进 Gst α 1 的表达, 但作用 24 h 后, 抑制 Gst α 1 的表达。结论 Gst α 1 在小鼠妊娠早期子宫腔上皮及腺上皮中表达, 雌激素能够拮抗孕酮对 Gst α 1 的诱导, 孕酮可以通过孕酮受体调节 Gst α 1 的表达, 并且具有短时调节作用。

[关键词] 谷胱甘肽 S-转移酶 Omega-1; 子宫; 孕酮; 免疫印迹法; 实时定量聚合酶链反应; 小鼠

[中图分类号] Q492 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.16098/j.issn.0529-4356.2016.05.017

Progesterone regulating glutathione S-transferase Omega-1 expression in the mouse uterine luminal and glandular epithelium during preimplantation period

HUANG Zhu^{1,2*}, ZHU Qing-feng¹, SUN Yan-zhe¹, WU Ling¹, ZHOU Zheng-yu¹, ZHENG Ai-fang¹

(1. School of Life Sciences, Anqing Normal University, Anhui Anqing 246011, China;

2. School of Life Sciences, Xiamen University, Fujian Xiamen 361102, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression and regulation of glutathione S-transferase Omega-1 (Gst α 1) in the mouse uterus during embryo implantation. **Methods** A total of 105 CD1 mice were divided into the normal pregnancy model and steroid hormone treatment model. Uterus were collected from days 1 to 5 of pregnancy in normal pregnancy model, and Gst α 1 expression was detected by Real-time PCR, *in situ* hybridization and Western blotting. Ovariectomized mice were used in the steroid hormone model after 2 weeks, and divided into estrogen and progesterone treatment group, progesterone treatment course group, progesterone receptor antagonist Ru486 treatment group. Sesame oil was used for the control of all groups. In the estrogen and progesterone treatment group, uterus was collected after sesame oil, estrogen, progesterone, estrogen plus progesterone treatment 12 hours, respectively. In the progesterone treatment course group, uterus was collected after progesterone treatment 1 hours, 3 hours, 12 hours and 24 hours, respectively. In Ru486 treatment group, uterus was collected after sesame oil, Ru486, progesterone, Ru486 plus progesterone treatment 12 hours. Gst α 1 expression was detected by Real-time PCR, and Western blotting in the steroid hormone model. **Results** Gst α 1 was mainly expressed in the uterine luminal and glandular epithelium on days 1 to 4 of pregnancy. Gst α 1 expression was high on day 1 to 3, but became lower on

[收稿日期] 2016-02-26 **[修回日期]** 2016-04-26

[基金项目] 国家自然科学基金(31401953); 安徽省教育厅自然科学重点项目(2014A143)

[作者简介] 黄祝(1982—), 汉族(女), 安徽省安庆市人, 博士, 讲师。

* 通讯作者(To whom correspondence should be addressed)

E-mail: huangzhu@xmu.edu.cn Tel: (0556) 5708065

day 4. On day 5, Gsto1 expression was not detected at implantation sites and non-implantation sites. Progesterone induced Gsto1 expression. Estrogen did not induce Gsto1 expression, but inhibited the induction of progesterone on Gsto1. Ru486 reduced the induction of progesterone on Gsto1. Progesterone treatment for 1 hour, 3 hours, 12 hours promoted Gsto1 expression, but after 24 hours, inhibited Gsto1 expression. **Conclusion** This study suggests that Gsto1 is mainly expressed in the uterine luminal and glandular epithelium during preimplantation. Estrogen inhibits the induction of progesterone on Gsto1. Progesterone enhances Gsto1 expression by progesterone receptor in short time.

[Key words] Glutathione S-transferase Omega-1; Uterus; Progesterone; Western blotting; Real-time PCR; Mouse

早期流产是一种在动物和人类中均常见的引起不孕的重要问题。胚胎着床是建立成功妊娠的关键一步,然而大约有 50% 的胚胎丢失发生在着床前期或围着床期^[1]。成功的胚胎着床需要有活性的胚泡,同时子宫还要具有接受态^[2]。尽管在这个过程中,已发现类固醇激素可以调控许多基因和信号分子参与,但胚胎着床是一个错综复杂的过程,分子机制尚不是很清楚。

谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferases, GSTs) 是机体主要的 II 相解毒酶,在排除有毒物质、致癌物及一些外源化合物中发挥作用。GSTs 共有 8 种类型: Alpha、Kappa、Mu、Omega、Pi、Sigma、Theta 和 Zeta。Omega GST 有 4 种亚型,其中 Omega1-GST (Gsto1) 是与砷代谢相关的酶,参与单甲基砷酸的还原反应。Gsto1 具有独特的结构,其功能不同于其他的 GSTs。有关 Gsto1 的研究多见于果蝇、线虫和肿瘤中^[3-6],但在哺乳动物胚胎着床过程中还鲜见报道。Liu 等^[7]通过高通量测序发现,在胚胎激活后, Gsto1 在子宫中的表达量明显地低于其在延迟着床时子宫中的表达量。因此本研究进一步探讨 Gsto1 在小鼠胚胎着床过程中子宫中的表达和类固醇激素的调节作用,为胚胎着床的分子机制提供一定的理论基础。

材料和方法

1. 材料

1.1 实验动物: 性成熟的 CD1 品系小鼠, 8~12 周龄, 体重 24~30g, 购于北京维通利华实验动物技术公司, 合格证号: SCXK(京) 2012-0001。饲养在人工控制环境下, 室温 (22±2) °C, 光照时间为 12h 白天 (07:00~19:00) / 12h 黑夜, 小鼠自由接触食物和水。所有动物实验均符合厦门动物管理中心条例。

1.2 主要试剂: DIG RNA 标记试剂盒和羊抗地高辛抗体购自 Roche 公司, pGEM-T 质粒购自 Promega 公司, Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司。PrimeScript RT-PCR Kit 和 SYBR Premix Ex Taq kit 购自 TaKaRa 公司。二喹啉甲酸 (bicinchoninic acid, BCA) 试剂盒购自 Applygen 公司, Gsto1 单克隆抗体购自 Abcam 公司, Gapdh 单克隆抗体和 β -actin 购自 Santa

Cruz 公司, ECL 化学发光液购自 Amersham 公司, Ru486 购自 Cayman Chem 公司, 孕酮和其余化学试剂均购自 Sigma 公司。芝加哥蓝用生理盐水配成 1% 的浓度, 孕酮 (progesterone, P4) 用芝麻油配成 10g/L, Ru486 用芝麻油配成 7.5g/L。

2. 方法

2.1 正常妊娠: 可育雄鼠与雌鼠按 1:2 同笼, 次日早晨观察雌性小鼠阴道口是否有黄白色阴栓。见栓的雌鼠确认为交配成功, 见栓当天为妊娠第 1 天; 妊娠第 2~3 天用生理盐水冲洗输卵管, 胚胎为 2~8 细胞期为妊娠正常; 妊娠第 4 天, 用生理盐水冲洗单侧子宫, 胚胎为囊胚表示妊娠正常; 妊娠第 5 天, 尾静脉注射 0.1ml 1% 芝加哥蓝, 判断着床点。收集妊娠第 1~5 天的子宫迅速放置液氮中, 然后于 -70°C 冰箱保存, 用于 Real-time PCR、原位杂交和 Western blotting 实验。妊娠第 1 天到第 5 天, 每组小鼠各 5 只。

2.2 雌孕激素处理: 按照 Lei 等^[8]的方法, 健康成年雌鼠两侧卵巢切除 2 周后, 代谢体内剩余的激素, 按以下方法进行分组: 对照组: 注射 0.1ml 芝麻油; 孕酮 (P4) 处理组: 1 mg P4 溶于 0.1ml 芝麻油中; 雌激素 (estrogen, E2) 处理组: 100ng E2 溶于 0.1ml 芝麻油中; P4 + E2 处理组: 1mg P4 + 100 ng E2 溶于 0.1 ml 芝麻油中。12h 后取材, 保存于 -70°C 冰箱, 用于 Real-time PCR 和 Western blotting 检测。每组小鼠各 5 只。

2.3 孕酮处理不同时间: 为探讨孕酮对 Gsto1 表达时间的调节, 两侧卵巢切除 2 周后的雌鼠分别于 1mg 孕酮皮下注射 1h、3h、12h 和 24h 后收集子宫, 对照组用芝麻油处理收集子宫, 保存于 -70°C 冰箱, 用于 Real-time PCR 和 Western blotting 检测。每组小鼠各 5 只。

2.4 Ru486 处理: 为了研究孕酮是否通过孕酮受体调节 Gsto1 的表达, 按照 Huang 等^[9]的方法, 健康成年雌鼠两侧卵巢切除 2 周后, 按以下方法进行分组: 对照组: 0.1ml 芝麻油; P4 处理组: 1mg P4; Ru486 处理组: 0.75 mg; P4 + Ru486 处理组: 1mg P4 + 0.75mg Ru486, 所有处理均为皮下注射, 12h 后收集子宫。保存于 -70°C 冰箱, 用于 Real-time PCR 和 Western

blotting 检测。每组小鼠各 5 只。

2.5 原位杂交: 提取小鼠妊娠第 3 天子宫的 mRNA, 反转录, 随后用 Gsto1 引物进行扩增, 引物如下: 5' C CCGAGTGGTTCTTTGAG 3' 和 5' GCGGTAGGTCTTG GCATC 3'。扩增出的片段克隆连接到 pGEM-T 质粒, 使用 T7 和 SP6 引物扩增并测序, 制备杂交探针。然后使用 DIG RNA 标记试剂盒标记 cRNA 正义链和反义链。地高辛标记的正义链作为阴性对照。用 3-甲氧基硅烷处理的载玻片收集妊娠第 1~5 天小鼠子宫的冷冻切片, 然后用 4% 多聚甲醛固定, 55℃ 杂交 16 h, 随后用碱性磷酸酶标记的羊抗地高辛抗体 (1:5000) 孵育, 后用 0.4mmol/L 底物甲苯胺兰钠盐和氮蓝四唑显色, 内源性碱性磷酸酶活性用 2mmol/L 左旋咪唑消除。使用 1% 甲基绿衬染核。阳性信号呈深棕色。

2.6 Real-time PCR 检测: 收集妊娠第 1~5 天小鼠的子宫, 使用 Trizol 试剂提取组织总 RNA, 按照 PrimeScript RT-PCR Kit 提供的方法进行反转录。42℃ 15min, 85℃ 5s, 然后分别用 Gsto1 和 β-actin 引

物扩增目的基因(表 1)。采用 SYBR Premix Ex Taq kit 以及 Corbett 公司的 RG3000A 仪器完成。具体反应条件为: 预变性 95℃ 10s; 95℃ 5s, 60℃ 34s, 40 个循环, 60℃ 时采集荧光信号; 用随机携带的软件 Rotor-Gene 6.1 分析数据, 并进行统计学分析。

2.7 Western blotting 检测: 所有收集的小鼠子宫, 用 RIPA 组织裂解液裂解并匀浆。使用 BCA 试剂盒测定蛋白浓度。样品行 10% PAGE 电泳并转移到 PVDF 膜上, 用含 5% 的脱脂奶粉 TPBS 封闭 1 h 后, 分别用小鼠来源的一抗 Gsto1 (1:1000)、兔来源的一抗 GAPDH (1:1000) 和 β-actin (1:1000) 4℃ 孵育过夜。GAPDH 和 β-actin 作为内参。用 TPBS 洗 3 次, 每次 10min, 随后用相应的 HRP 标记的二抗室温孵育 1 h, TPBS 洗 3 次, 每次 10min, 用 ECL 化学发光液检测信号。

2.8 统计学分析: Real-time PCR 实验数据用 SPSS 19.0 统计学软件进行单因素方差分析。各组的均值和标准差用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异显著。

表 1 引物合成序列

Table 1 Gene primer synthesis sequence

基因 gene	上游引物 forward primer	下游引物 reverse primer	扩增产物长度 product length
Gsto1	AATAAGCCCGACTGGTTCTTTGAG	ATGACAGATTGCGTGACCAAGTGAC	92bp
β-actin	ATGCTCCCGGGCTGTAT	CATAGGACTCCTTCTGACCCATTC	87bp

结 果

1. Gsto1 在妊娠早期子宫中的表达

Real-time PCR 显示, 妊娠第 1~3 天, Gsto1 mRNA 在子宫中的表达量较高; 与第 1 天相比, 第 4 天、第 5 天着床点和非着床点 Gsto1 表达水平显著下调 ($P < 0.05$) (图 1A)。原位杂交方法结果显示, Gsto1 mRNA 特异性地、大量地表达在第 1 天~第 3 天的子宫腔上皮及腺上皮中, 而在第 4 天腔上皮和腺上皮中表达量较少, 第 5 天着床点和非着床点均未检测到 Gsto1 mRNA 信号 (图 1B)。Western blotting 结果显示, 妊娠第 1~3 天子宫中 Gsto1 蛋白水平较高, 与妊娠第 1 天相比, 第 4、第 5 天着床点和非着床点蛋白表达水平下降明显 ($P < 0.05$) (图 1C)。

2. 类固醇激素对 Gsto1 的调节

雌激素和孕酮对于小鼠胚胎着床是必须的。我们使用卵巢去除 2 周后的小鼠, 再用类固醇激素处理, 检测雌激素和孕酮能否调节 Gsto1 的表达。Real-time PCR 结果显示, 孕酮处理能够明显地诱导 Gsto1 mRNA 水平的表达, 与注射芝麻油的对照组相

比, 差异显著 ($P < 0.05$), 雌激素处理抑制了 Gsto1 mRNA 水平, 并且明显的抑制了孕酮对 Gsto1 mRNA 水平的诱导 ($P < 0.05$) (图 2A)。Western blotting 及灰度值分析显示, 孕酮促进 Gsto1 蛋白表达 ($P < 0.05$), 雌激素抑制孕酮对 Gsto1 蛋白的诱导 ($P < 0.05$, 图 2B)。

3. 孕酮对 Gsto1 表达的调节

为研究孕酮对 Gsto1 的调控机制, 我们使用孕酮受体的特异性拮抗剂 Ru486, 能明显降低孕酮对 Gsto1 mRNA (图 3A) 和蛋白水平的诱导 (图 3B)。进一步研究孕酮对 Gsto1 的表达时间调节, 发现孕酮处理 1h、3h 和 12h 后, 均能促进 Gsto1 的 mRNA 和蛋白表达水平; 但是孕酮处理 24h 后, Gsto1 的 mRNA 和蛋白表达水平明显下降 (图 3C、3D)。

讨 论

本实验利用正常妊娠第 1~5 天小鼠的子宫, 检测 Gsto1 在围着床期子宫中的表达变化, Real-time PCR、原位杂交、Western blotting 结果均显示, 妊娠第 1~3 天, Gsto1 在子宫腔上皮及腺上皮中高表达, 第 4 天表达量降低, 第 5 天着床点和非着床点

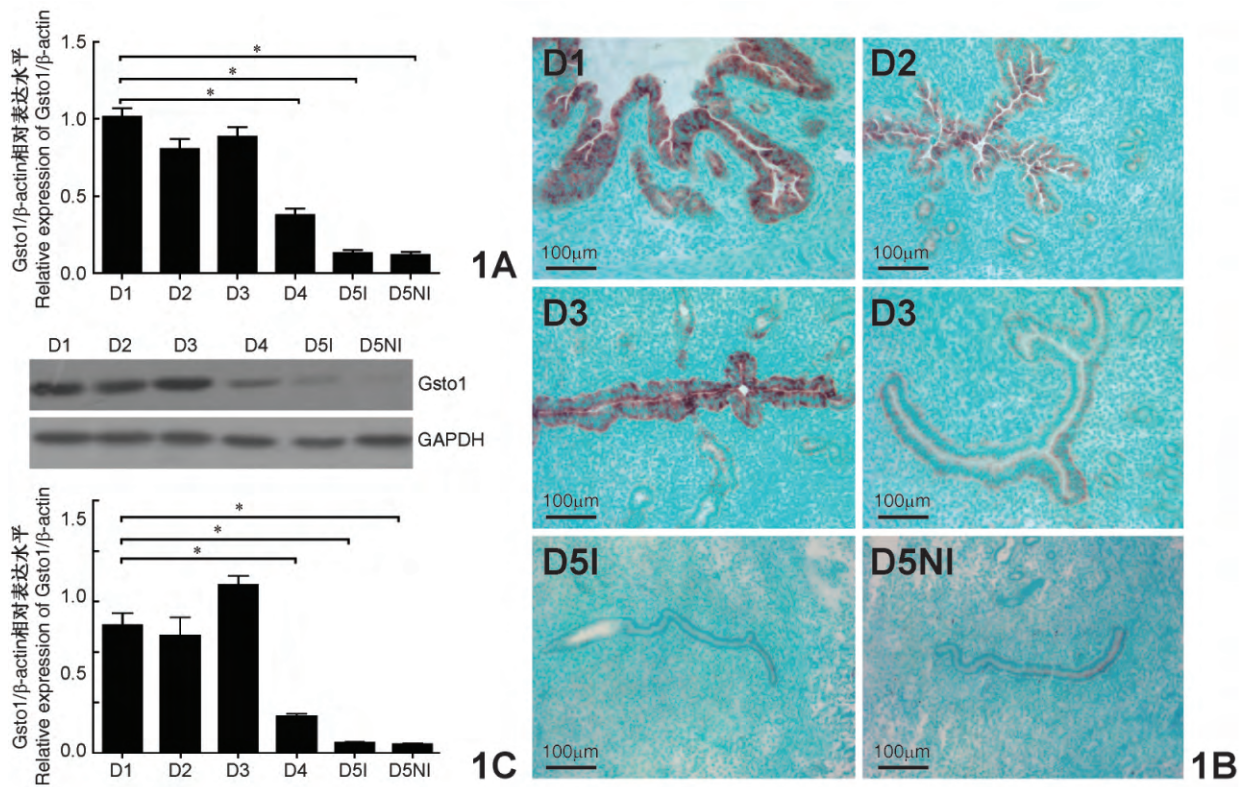


图1 Gsto1在妊娠第1到5天小鼠子宫中的表达 A. Real-time PCR 检测妊娠第1~5天 Gsto1 mRNA 的表达; B. 原位杂交检测妊娠第1~5天 Gsto1 的表达和定位 标尺示100 μ m; C. Western blotting 检测妊娠第1~5天 Gsto1 的表达及灰度值分析; D1. 妊娠第1天; D2. 妊娠第2天; D3. 妊娠第3天; D4. 妊娠第4天; D5I. 第5天着床点; D5NI. 第5天非着床点(与D1相比, * $P < 0.05$)

Fig. 1 Gsto1 expression on days 1 to 5 of pregnancy A. Gsto1 mRNA expression on days 1 to 5 of pregnancy by Real-time PCR; B. Gsto1 expression and location on days 1 to 5 of pregnancy by *in situ* hybridization Bar = 100 μ m; C. Gsto1 expression on days 1 to 5 of pregnancy by Western blotting and intensity analysis; D1, Day 1 of pregnancy; D2, Day 2 of pregnancy; D3, Day 3 of pregnancy; D4, Day 4 of pregnancy; D5I, Implantation site of day 5; D5NI, Non-implantation site of day 5 (* $P < 0.05$ compared with D1)

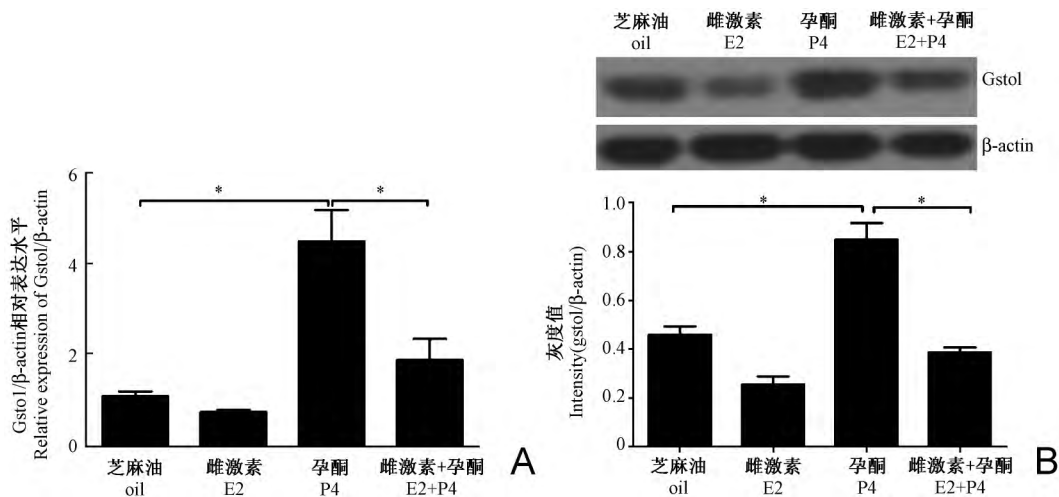


图2 类固醇激素调节 Gsto1 的表达 A. Real-time PCR 检测类固醇激素对 Gsto1 mRNA 水平的影响; B. Western blotting 检测类固醇激素对 Gsto1 蛋白水平的影响和灰度值分析, * $P < 0.05$

Fig. 2 Steroid hormonal regulation on Gsto1 expression A. Real-time PCR of Gsto1 mRNA level after steroid hormonal treatment; B. Western blotting of Gsto1 protein level after steroid hormonal treatment and intensity analysis, * $P < 0.05$

均不表达。Gsto1 是 GSTs 家族中的一员,在代谢致癌物质、环境毒素和氧化应激过程中发挥重要作用。已有研究发现,精液中的砷等有毒物质以及活性氧

族等氧化物浓度增大,会影响胚胎发育,降低胚胎着床率^[10,11]。因此,子宫腔中有毒物质和氧化物质的减少有利于胚胎成功着床。此外,Gsto1 单核苷酸

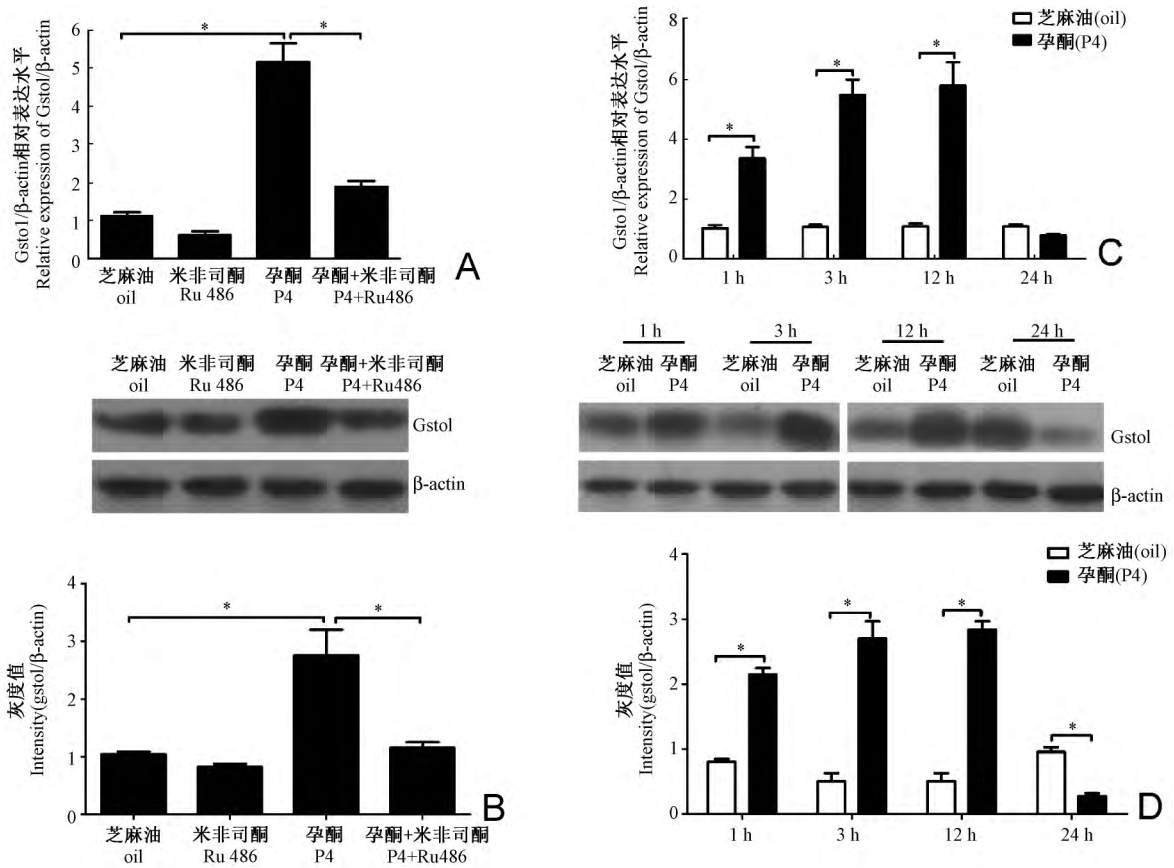


图3 孕酮调节 Gsto1 的表达 A. Real-time PCR 检测 Ru486 对 Gsto1 mRNA 水平的影响; B. Western blotting 检测 Ru486 对 Gsto1 蛋白水平的影响及灰度值分析; C. Real-time PCR 检测孕酮不同的作用时间对 Gsto1 mRNA 水平的影响; D. Western blotting 检测孕酮不同的作用时间对 Gsto1 蛋白水平的影响及灰度值分析, * $P < 0.05$

Fig.3 Progesterone regulation on Gsto1 expression A, Real-time PCR of Gsto1 mRNA level after Ru486 hormonal treatment; B, Western blotting of Gsto1 protein level after Ru486 hormonal treatment and intensity analysis; C, Real-time PCR of Gsto1 mRNA level after P4 treatment in different time; D, Western blotting of Gsto1 protein level after P4 treatment in different time and intensity analysis, * $P < 0.05$

多态性容易造成复发性流产^[12],其基因突变使得尿砷中二甲基砷酸浓度增高,容易导致胎儿小于胎龄^[13]。谷胱甘肽-S-转移酶 mu-2 (Gstm2) 属于 GSTs 家族成员之一。Ni 等^[14]发现,其主要表达在妊娠小鼠第3天和第4天子宫腔上皮及腺上皮细胞中,并受孕酮调节,提示在围着床期,子宫通过表达相关的 GSTs 家族成员,发挥抗氧化和解毒功能,为胚胎着床提供有利环境。由于交配,子宫在妊娠第1~2天呈现炎症反应,此时细胞自噬现象发生明显,到胚胎着床时,自噬现象逐渐减弱^[15]。Gsto1 在调节细胞凋亡与自噬中发挥作用,特异性敲除 Gsto1,增加细胞凋亡,降低自噬率^[16]。Gsto1 在小鼠妊娠的第1~2天高表达,可能还参与了子宫内细胞自噬的发生,发挥抗炎的功能。胚胎着床过程中,子宫腔闭合的时间是妊娠第3~4天,孕酮调节子宫腔液体的重吸收,诱导子宫腔的闭合,促进胚胎黏附到子宫腔上皮中,为胚胎着床提供必要条件^[17]。Gsto1 在妊娠第3天高表达,第4天弱表达,而且其表达受到孕酮的调节,推测 Gsto1 的表达可能与子宫腔的闭合

有关。妊娠第5天,胚胎黏附到子宫内膜并侵入着床,然而在第5天着床点和非着床点均未检测到 Gsto1 表达,推测其可能还是一种抗黏附分子。Liu 等^[7]使用小鼠延迟着床和胚胎激活模型发现,延迟着床的胚胎被激活后,Gsto1 在子宫腔中的表达明显下调,也证实其可能是一种抗黏附分子。

类固醇激素可以调节子宫内膜在早期妊娠过程中发生显著的变化,使其分化进入接受状态,促进子宫与胚胎建立联系等^[18,19]。小鼠妊娠第3天,孕酮水平升高,妊娠第4天,雌激素和孕酮水平均升高。使用雌孕激素处理模型,发现孕酮能显著增加 Gsto1 的表达,但雌激素抑制了 Gsto1 的表达,并明显抑制孕酮对 Gsto1 的诱导,提示雌激素能够拮抗孕酮调节的信号通路。在 Liu 等^[7]的报道中,雌激素激活延迟着床的胚胎后,使得 Gsto1 在子宫腔中的表达水平比延迟着床时下调了3倍多,说明 Gsto1 的表达受到雌激素的抑制。孕酮受体 (progesterone receptor, PR) 拮抗剂 Ru486 能明显下调孕酮对 Gsto1 的调节,提示孕酮是通过其受体发挥作用的。PR

mRNA 在小鼠妊娠第 2 天的子宫腔上皮中表达,第 3 天和第 4 天,PR 在子宫腔上皮和基质细胞中均有表达,且表达水平增加,然而妊娠第 5 天,只在着床位点下的基质细胞表达^[20]。使用选择性敲除子宫腔上皮 PR 的小鼠模型,孕酮不能诱导其靶基因在腔上皮中表达,导致胚胎黏附和基质细胞蜕膜化失败,小鼠不育^[21]。PR 有两种亚型,PR-A 和 PR-B。PR-A 和 PR-B 具有不同的功能,PR-B 为较强转录激活子,PR-A 抑制 PR-B 的活性。PR-A 敲除的小鼠在类固醇激素刺激下,不能完成蜕膜化反应^[22]。但由于 Ru486 是 PR-A 和 PR-B 的拮抗剂,孕酮是通过哪个受体亚型发挥作用的还需进一步探讨。孕酮作用 24h 后,Gst1 的表达水平下降,提示孕酮对 Gst1 的表达具有短时调节作用。由于孕酮调节的靶基因众多,信号通路复杂,孕酮受体直接还是通过其他信号通路作用于 Gst1 的表达,仍需进一步的探讨。此外,在妊娠第 1~2 天,孕酮水平较低,但 Gst1 表达水平较高,提示可能还有其他细胞信号通路调控 Gst1 的表达。

综上所述,Gst1 主要在妊娠早期的第 1 天~第 3 天高表达,第 4 天表达量降低,第 5 天不表达。雌激素具有拮抗孕酮对 Gst1 的诱导,孕酮可以通过 PR 调节 Gst1 的表达,并且这种调节是短时的。

参 考 文 献

- [1] Goff AK. Embryonic signals and survival [J]. *Reprod Domest Anim*, 2002, 37(3): 133-139.
- [2] Wang H, Dey SK. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models [J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(3): 185-199.
- [3] Kim K, Kim SH, Kim J, et al. Glutathione s-transferase omega 1 activity is sufficient to suppress neurodegeneration in a Drosophila model of Parkinson disease [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(9): 6628-6641.
- [4] Hanna ME, Bednárková A, Rakshit K, et al. Perturbations in dopamine synthesis lead to discrete physiological effects and impact oxidative stress response in Drosophila [J]. *J Insect Physiol*, 2015, 73: 11-19.
- [5] Schieber M, Chandel NS. TOR signaling couples oxygen sensing to lifespan in *C. elegans* [J]. *Cell Rep*, 2014, 9(1): 9-15.
- [6] Xu YT, Wang J, Yin R, et al. Genetic polymorphisms in glutathione S-transferase Omega (GSTO) and cancer risk: a meta-analysis of 20 studies [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 6578.
- [7] Liu JL, Su RW, Yang ZM. Differential expression profiles of mRNAs, miRNAs and proteins during embryo implantation [J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011, 3: 1511-1519.
- [8] Lei W, Feng XH, Deng WB, et al. Progesterone and DNA damage encourage uterine cell proliferation and decidualization through up-regulating ribonucleotide reductase 2 expression during early pregnancy in mice [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(19): 15174-15192.
- [9] Huang Z, Wang TS, Qi QR, et al. Progesterone regulates secretin expression in mouse uterus during early pregnancy [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(6): 724-732.
- [10] Krininger CE 3rd, Stephens SH, Hansen PJ. Developmental changes in inhibitory effects of arsenic and heat shock on growth of pre-implantation bovine embryos [J]. *Mol Reprod Dev*, 2002, 63(3): 335-340.
- [11] Lane M, McPherson NO, Fullston T, et al. Oxidative stress in mouse sperm impairs embryo development, fetal growth and alters adiposity and glucose regulation in female offspring [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100832.
- [12] Polimanti R, Graziano ME, Lazzarin N, et al. GSTO1 uncommon genetic variants are associated with recurrent miscarriage risk [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(3): 735-739.
- [13] Thomas S, Arbuckle TE, Fisher M, et al. Metals exposure and risk of small-for-gestational age birth in a Canadian birth cohort: The MIREC study [J]. *Environ Res*, 2015, 140: 430-439.
- [14] Ni H, Yu XJ, Liu HJ, et al. Progesterone regulation of glutathione S-transferase Mu2 expression in mouse uterine luminal epithelium during preimplantation period [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(5 Suppl): 2123-2130.
- [15] Choi S, Shin H, Song H, et al. Suppression of autophagic activation in the mouse uterus by estrogen and progesterone [J]. *J Endocrinol*, 2014, 221(1): 39-50.
- [16] Paul S, Jakhar R, Bhardwaj M, et al. Glutathione-S-transferase omega 1 (GSTO1-1) acts as mediator of signaling pathways involved in aflatoxin B1-induced apoptosis-autophagy crosstalk in macrophages [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 89: 1218-1230.
- [17] Dey SK, Lim H, Das SK, et al. Molecular cues to implantation [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(3): 341-373.
- [18] Yang M, Zhou HZh, Yan M, et al. Influence of progesterone on the number of the mouse uterine macrophages and the expression of its membrane receptors CD14 and CD204 [J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2010, 41(6): 842-846. (in Chinese)
杨梅, 周海珍, 闫敏, 等. 孕酮对小鼠子宫巨噬细胞数量及膜受体 CD14、CD204 表达的影响 [J]. *解剖学报*, 2010, 41(6): 842-846.
- [19] Pawar S, Hantak AM, Bagchi IC, et al. Minireview: Steroid-regulated paracrine mechanisms controlling implantation [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(9): 1408-1422.
- [20] Tan J, Paria BC, Dey SK, et al. Differential uterine expression of estrogen and progesterone receptors correlates with uterine preparation for implantation and decidualization in the mouse [J]. *Endocrinology*, 1999, 140(11): 5310-5321.
- [21] Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, et al. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers [J]. *J Mol Endocrinol*, 2015, 54(2): R31-53.
- [22] Mulac-Jericevic B, Mullinax RA, DeMayo FJ, et al. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform [J]. *Science*, 2000, 289(5485): 1751-1754.

(编辑 张艳)