

同源盒基因*Msx*及其在胚胎着床中的作用

周国强^{1,2} 张旭敏² 戴绍军^{1*} 王敬强^{2*}

(¹东北林业大学盐碱地生物资源环境研究中心, 东北油田盐碱植被恢复与重建教育部重点实验室, 哈尔滨 150040;

²复旦大学生命科学院, 遗传工程国家重点实验室, 上海 200438)

摘要 *Msx*(muscle segment homeobox)基因的编码产物*Msx*蛋白质属于抑制性转录因子, 参与多种生物学调控过程, 如调控细胞的增殖与凋亡等。近期研究表明, *Msx*基因在胚胎着床中表达并发挥重要作用, *Msx*基因在胚胎着床的不同时间和空间特异性表达, 从而调控胚胎着床。目前发现, *Msx*基因通过负向调节*Wnt5a*(*Wnt* family member 5a)来控制着床过程。*Msx*基因在控制胚胎滞育和再次激活胚胎着床过程中起到一个保守的分子开关作用。该文叙述*Msx*基因的分子生物学特征及其在体内特异性调控靶基因的机制, 并探讨其主要生物学功能以及着重介绍其在胚胎着床及胚胎滞育中的作用和可能的潜在机制。

关键词 *Msx*; 胚胎发育; 着床; 胚胎滞育

The Homeobox Gene *Msx* and Its Roles in Embryo Implantation

Zhou Guoqiang^{1,2}, Zhang Xumin², Dai Shaojun^{1*}, Wang Jingqiang^{2*}

(¹*Alkali Soil Natural Environmental Science Center, Northeast Forestry University, Key Laboratory of Saline-alkali Vegetation Ecology Restoration in Oil Field, Ministry of Education, Harbin 150040, China;*

²*State Key Laboratory of Genetic Engineering, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China*)

Abstract The muscle segment homeobox (*Msx*) gene encoding product homeoprotein *Msx* belongs to the family of repressive transcription factor that has been shown to regulate multiple biological processes, such as the regulation of cell proliferation and apoptosis. Recent studies indicate that the *Msx* gene expression plays an important role in embryo implantation, and *Msx* gene has the specific expression with time and space in embryo implantation. At present, *Msx* gene controls the process of implantation through the negative regulation of *Wnt* family member 5a (*Wnt5a*). *Msx* gene in controlling embryonic diapause and activated again plays a conserved molecular switch role during embryo implantation. In this review, we introduced the mechanism of *Msx* gene in the molecular biological characteristics and its regulation *in vivo* specific target genes and discussed the main biological roles of *Msx*, in the embryo implantation and embryo diapause, and its possible mechanisms.

Keywords *Msx*; embryonic development; implantation; embryonic diapause

众所周知, 基因是生命的基本遗传物质, 对基因功能的探索是解释复杂生物学现象的基本策略。同源盒(homeobox)基因最初发现于果蝇的同源异型

突变和体节突变体的杂交实验分析中, 其含有一段高度保守的DNA序列, 在果蝇的发育过程中起关键作用。*Msx*(muscle segment homeobox)基因作为哺

收稿日期: 2016-04-27 接受日期: 2016-08-26

上海市浦江人才计划项目(批准号: 14PJ1401300)和国家自然科学基金(批准号: 31471230)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0451-82192237, E-mail: daishaojun@hotmail.com; Tel: 021-51630733, E-mail: jingqiangwang@fudan.edu.cn

Received: April 27, 2016 Accepted: August 26, 2016

This work was supported by the Grant from Shanghai Pujiang Talent Program (Grant No.14PJ1401300) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31471230)

*Corresponding authors. Tel: +86-451-82192237, E-mail: daishaojun@hotmail.com; Tel: +86-21-51630733, E-mail: jingqiangwang@fudan.edu.cn

网络出版时间: 2016-10-31 17:18:07

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20161031.1718.014.html>

乳动物重要的同源盒基因, 了解其基本结构功能及其在胚胎着床过程中的作用具有重要意义。胚胎着床是复杂的生命过程, 需要高度精密的分子调控。以下将对*Msx*基因及其在胚胎着床过程中的作用作一综述。

1 *Msx*基因分子生物学特征

同源盒基因是控制发育的重要基因, 其编码含有60个氨基酸的同源结构域(homeodomain, HD)的蛋白质称为同源异型框蛋白(homeoprotein), 该蛋白质对动物的器官发生和细胞分化调控起关键作用^[1]。核磁共振及晶体学研究表明, HD形成螺旋-转角-螺旋结构, 可与DNA特异性结合, 从而调控靶基因表达^[2]。目前, 研究发现, 同源盒基因广泛存在于真核生物中, 在许多动物、植物以及真菌中都存在同源盒基因^[3-6]。*Msx*(muscle segment homeobox)基因是同源盒基因家族成员, 其几乎参与胚胎发育的所有过程。人类细胞中有*MSX1*和*MSX2*两种亚型, 鼠类则有*Msx1*、*Msx2*、*Msx3*三种亚型, 其中*Msx1*和*Msx2*在序列、表达和功能方面是高度保守的^[7], 而*Msx3*的序列相似性较差, 而且仅在神经管表达^[8]。

2 *Msx*基因在体内获得靶标基因特异性机制

*Msx*基因的编码产物*Msx*蛋白质作为转录抑制因子在体外能与含有TAAT的DNA序列特异性结合, 但在体内仅靠*Msx*保守结合的DNA序列TAAT不能充分保证*Msx*转录调控的特异性^[9-12]。这一发现暗示, *Msx*作为分化调控因子在发育中特异地识别调控靶标基因具有其精密的生物学机制。肢体(limb)

是研究*Msx*基因在发育中功能的良好模型。在肢体发育过程中, *Msx1*在侧板中胚层以及迁移的肌肉前体细胞中表达^[13]。已往研究发现, 在肢体发育过程中, *Msx1*能够招募组蛋白修饰酶PRC2(polycomb repressive complex 2)复合物(Ezh2复合物)和G9a/GLP复合物到靶基因的调控区域, 影响其染色质状态, 抑制靶基因的表达, 从而抑制细胞的分化^[9,11]。值得注意的是, 在肢体发育过程中, *Msx1*招募PRC2复合物到细胞核核周, 促进了抑制标记H3K27me3(histone 3 lysine 27 tri-methylation)富集在细胞核核周, 在细胞核核周调控靶基因的表达^[9-11](图1)。这一研究成果说明, 在广泛意义考虑转录抑制时, 不仅要考虑染色质的动态的修饰状态, 同时, 还要考虑染色质抑制标记的亚细胞核定位。综上所述, *Msx*在体内获得靶基因特异性机制可概括为: *Msx*首先选择性地识别靶基因, 然后选择性地调控靶基因, 最终实现其在胚胎发育中不同时间和空间上对靶基因的差异调控。

3 缺失*Msx*基因表型的研究

*Msx*通过其同源结构域介导与其他同源异型框蛋白以及组蛋白修饰酶发生关键的相互作用^[9-11,14]。在各种生命过程中, *Msx*作为转录调控因子调控细胞分化^[7,9-11,15]。在发育过程中, *Msx*介导上皮细胞与间质细胞之间的信号转导, 其异常表达会导致发育缺陷, 并且可能与癌症有着密切的关系^[5-6,9-11,16-18]。*Msx*作为转录抑制因子, 负向调控细胞分化^[6,16]。在小鼠胚胎发育过程中, *Msx1*和*Msx2*在许多组织中共同表达, 但是只在未分化的前体细胞(progenitor cells)中表达, 包括四肢、神经管、颅面的衍生物和

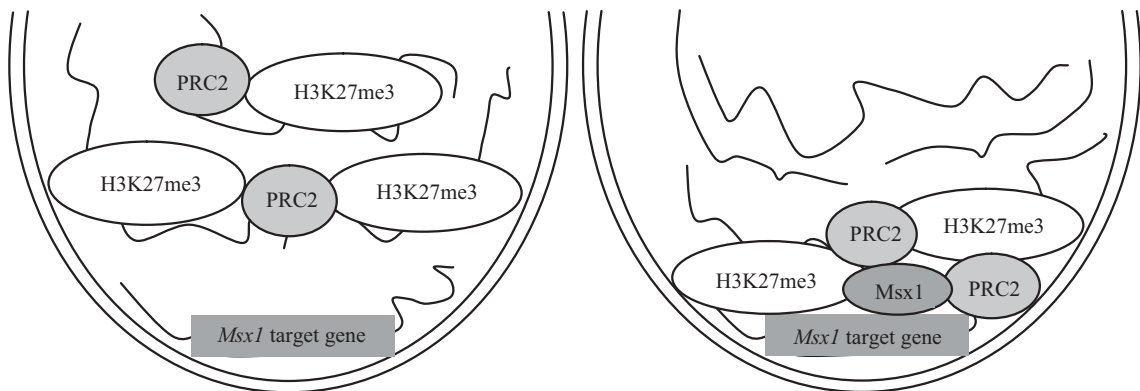


图1 *Msx1*招募PRC2到细胞核核周(根据参考文献[9]修改)

Fig.1 The *Msx1* homeoprotein recruits PRC2 to the nuclear periphery (modified from reference [9])

乳腺^[6,19-20]。*Msx1*基因敲除后,小鼠表现出颅面缺陷,包括腭裂和牙齿畸形^[21]以及间脑缺陷^[22]。*Msx1*基因的过量表达导致细胞分化缺陷,*Msx1*转基因小鼠出现乳腺增生^[23]。*Msx2*基因敲除后导致小鼠颅骨骨缝异常,并且造成牙齿、毛囊和乳腺的发育缺陷^[24],而过表达*Msx2*的转基因小鼠产生颅面畸形^[25]。

4 *Msx*基因在着床过程中特异性表达

着床是胎生哺乳动物的早期胚胎和母体子宫壁结合,从而建立母子间结构上的联系以实现物质交换的过程。啮齿类动物模型是研究着床过程内在机制的有效工具。在小鼠中,根据观察假孕小鼠母体子宫对于植入胚胎的结合程度将子宫定义为预接受态、接受态、不接受态三种状态^[34-35]。在着床过程中,类固醇激素如雌激素和孕酮是重要的调控因素,其中在许多动物(如猪、兔子、豚鼠、仓鼠等)中,孕酮是正常着床过程不可或缺的调控因素^[33]。着床前母体子宫内膜细胞发生广泛的增殖分化而处于接受态,以使胚胎能够正常着床,这种开放状态能持续14~24 h,称为“接受窗口”^[26]。假孕或受孕小鼠子宫在1~3 d内,是处于预接受态(发现阴道栓呈阳性被定义为第1 d),在第4 d是处于接受态。当小鼠的胚胎发育至囊胚阶段,一旦子宫中分泌雌激素和孕酮,并且孕酮占主导作用,囊胚将获得黏附子宫腔上皮细胞的能力,随即开始着床。着床的过程分为3个阶段:附加生长、黏附、侵入^[36-37]。囊胚滋养层细胞与子宫腔上皮细胞在着床位点发生紧密的附加生长,此后囊胚滋养层细胞与子宫腔上皮细胞进行“交叉对话”,最终引起黏附反应的发生。因为黏附反应与着床位点子宫内血管渗透率增加同时发生,所以沿着子宫角静脉注射大分子的蓝色染料,可以观察到可视化的蓝色条带^[35]。在小鼠中,黏附反应的发生开始于受孕小鼠第3 d下午,并在受孕小鼠的第4 d完成^[38-39]。在人类中,黏附反应发生于受孕的第8 d。在猕猴中,黏附反应发生于受孕的第9 d。在狨猴中,黏附反应发生于受孕的第11 d^[40-41]。最后,囊胚滋养层细胞通过侵入反应穿过子宫腔上皮细胞进入基质床。腔上皮细胞分化为特定的蜕膜化细胞,而早期形成的蜕膜化细胞又按照同样的方向不断退化和死亡,并被邻近的滋养层细胞吞噬。蜕膜化细胞的增殖与退化同时并存,二者在动态平衡中协调蜕膜化细胞的数量和滋养层细胞的侵入^[33]。着床及着床前

的准备阶段是一个高度复杂的生物过程,涉及多个基因、生物分子、细胞因子以及多个信号转导通路参与调控。目前,肝素结合EGF样生长因子(heparin binding EGF-like growth factor, HB-EGF)被认为是建立胚胎与子宫接受态联系的首要分子开关。HB-EGF专一表达在子宫腔上皮细胞中,与*Msx1*的表达量下调同时发生。其余已知的在着床过程中起重要作用的因子包括:转录因子(如*Msx*)、生长因子、形态发生素、细胞因子和信号蛋白。这些因子在子宫中均具有时空表达特性,并且在胚胎发育过程中表现出重叠表达模式来发挥功能^[27](表1)。

5 *Msx*基因在着床中的作用

早期胚胎发育过程中,起重要调节作用的基因在胚胎发育的不同阶段起作用,显示出重叠表达模式,这使得理解某基因在某个阶段的作用显得十分困难。在小鼠受孕第4 d,此时其子宫处于接受态,*Msx1*特异表达在子宫腔上皮细胞和腺上皮细胞中,但在随后胚胎发育的其他阶段里,子宫中检测不到*Msx1*的表达。*Msx1*的特异性表达提示其与子宫的接受态存在着必要的联系。在*Msx1*基因敲除小鼠中,其子宫接受窗口时期被推迟,表现出延迟着床现象,影响胚胎发育过程。同时敲除*Msx1*和*Msx2*的小鼠表现出着床的失败,这说明*Msx2*对于*Msx1*功能的缺陷有一定的补偿作用^[28]。正常情况下,*Msx*基因表达将抑制*Wnt5a*的表达,从而抑制E-钙黏蛋白(E-cadherin)和β-联蛋白(β-catenin)复合物的形成,使子宫腔上皮细胞从其高极性状态转变为低极性状态,子宫腔上皮细胞丢失极性变为立方上皮,这有利于囊胚黏附。在*Msx*基因缺失条件下,*Wnt5a*表达将提高E-钙黏蛋白和β-联蛋白复合物的形成,从而维持子宫腔上皮细胞的极性,维持极性的子宫腔上皮细胞,将创建一种屏障,这种屏障将阻碍囊胚滋养层细胞黏附和侵入(图2)^[29]。

6 *Msx*基因在胚胎滞育中的作用

哺乳动物胚胎滞育是胚胎的生长和代谢活力短暂受到抑制而处于静止状态的一种现象。这种现象是当外界环境和母体的生理状况不适宜胚胎发育时,短暂延迟分娩的一种繁殖策略^[27]。胚胎滞育被定义为兼性滞育和专性滞育。兼性滞育主要存在于啮齿目动物和有袋目动物。专性滞育主要发现在貂、

表1 围着床期子宫基因表达情况(根据参考文献[27]修改)

Table 1 Perimplantation gene expression in the uterus (modified from reference [27])

小鼠受孕天数 Day of pregnancy	子宫腔上皮细胞 Luminal epithelium	子宫腺上皮细胞 Glandular epithelium	子宫内皮基质细胞 Stroma	子宫腔上皮和腺上皮细胞 Luminal and glandular epithelium	子宫腔上皮和内膜基质细胞 Luminal epithelium and stroma	子宫腺上皮细胞和内膜基质细胞 Glandular epithelium and stroma
1	<i>HB-EGF</i> , <i>IL-1β</i> <i>Cox2</i> , <i>Klf5</i>		<i>Wnt5a</i>			<i>FKBP52</i>
2						<i>FKBP52</i>
3			<i>Hand2</i>	<i>Msx</i> , <i>SGK1</i>	<i>Wnt5a</i>	<i>FKBP52</i>
4 (08:00-09:00)	<i>Gp130</i> / <i>stat3</i> , <i>LPA3</i> , <i>AR</i>	<i>Lif</i>	<i>Hoxa10/11</i> , <i>Coup-TFII</i> , <i>Hand2</i>	<i>Msx</i> , <i>Cox1</i> , <i>cPLA2a</i> , <i>LPA3</i> , <i>Ihh</i> , <i>SGK1</i>	<i>Wnt5a</i>	<i>FKBP52</i>
4 (16:00-18:00)	<i>HB-EGF</i> , <i>LPA3</i> , <i>AR</i>		<i>Klf5</i> , <i>Wnt5a</i> , <i>Hoxa10/11</i> , <i>Coup-TFII</i> , <i>Hand2</i>	<i>cPLA2a</i>		<i>FKBP52</i>
4 (23:00-24:00)	<i>HB-EGF</i> , <i>LPA3</i> , <i>AR</i>		<i>Lif</i> <i>IL-1β</i> , <i>cPLA2a</i> , <i>PPARδ</i> - <i>RXR</i> , <i>Klf5</i> , <i>Bmp2</i> , <i>Wnt5a</i> , <i>Wnt4</i> , <i>Hoxa10/11</i> , <i>Coup-TFII</i> , <i>Hand2</i>	<i>cPLA2a</i>	<i>Cox2</i>	<i>FKBP52</i>
5			<i>Lif</i> , <i>cPLA2a</i> , <i>PPARδ/RXR</i> , <i>Klf5</i> , <i>Bmp2</i> , <i>Wnt5a</i> , <i>Wnt4</i> , <i>Hoxa10/11</i> , <i>Hand2</i>		<i>Cox2</i>	<i>FKBP52</i>
6			<i>HB-EGF</i> , <i>Lif</i> , <i>cPLA2a</i> , <i>PPARδ</i> - <i>RXR</i> <i>Klf5</i> , <i>Bmp2</i> , <i>Wnt5a</i> , <i>Wnt4</i> , <i>Hoxa10/11</i> , <i>Hand2</i>		<i>Cox2</i>	<i>FKBP52</i>
7			<i>cPLA2a</i> , <i>PPARδ/RXR</i> , <i>Klf5</i> , <i>Bmp2</i> , <i>Wnt5a</i> , <i>Wnt4</i> , <i>Hoxa10/11</i> , <i>Hand2</i>		<i>Cox2</i>	<i>FKBP52</i>
8			<i>cPLA2a</i> , <i>PPARδ-RXR</i> , <i>Klf5</i> , <i>Bmp2</i> , <i>Wnt4</i> , <i>Hoxa10/11</i> , <i>Hand2</i>		<i>Cox2</i>	<i>FKBP52</i>

Bmp2: 骨形态发生蛋白2; *cPLA2a*: 胞质型磷脂酶A2 α ; *Coup-TFII*: 鸡卵清蛋白上游启动子转录因子-2; *Cox1*: 环氧化酶1; *Cox2*: 环氧化酶2; *gp130*: 糖蛋白130; *stat3*: 信号转导与转录活化因子3; *Hand2*: 心脏神经嵴衍生物蛋白2; *HB-EGF*: 肝素结合表皮生长因子; *Hoxa10/11*: 同源异型框蛋白A10/11; *Ihh*: 印度豪猪蛋白; *Klf5*: Kruppel样因子5; *Lif*: 白血病抑制因子; *LPA3*: 溶血磷脂酸受体3; *Msx1*: 肌节同源异型框蛋白1; *PPAR δ* : 过氧化物酶体增殖激活受体 δ ; *RXR*: 维甲酸X受体; *SGK1*: 血清和糖皮质激素诱导激酶1; *Wnt4/5a*: 无翼型MMTV整合位点家族蛋白4/5a。

Bmp2: bone morphogenetic protein 2; *cPLA2a*: cytosolic phospholipase A2 α ; *Coup-TFII*: chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor-2; *Cox1*: cyclooxygenase 1; *Cox2*: cyclooxygenase 2; *gp130*: glycoprotein 130; *stat3*: signal transducer and activator of transcription 3; *Hand2*: heart and neural crest derivatives-expressed protein 2; *HB-EGF*: heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor; *Hoxa10/11*: homeobox A10/11; *Ihh*: Indian hedgehog; *Klf5*: Kruppel-like factor 5; *Lif*: leukemia inhibitory factor; *LPA3*: lysophosphatidic acid receptor 3; *Msx1*: muscle segment homeobox 1; *PPAR δ* : peroxisome proliferators-activating receptor δ ; *RXR*: retinoid X receptor; *SGK1*: serum and glucocorticoid-inducible kinase 1; *Wnt4/5a*: Wingless-Type MMTV integration site family members 4/5a.

熊、海豹和小袋鼠中^[30]。研究人员选取3种采取不同繁殖策略的哺乳动物[小鼠(*Eutheria*、*Rodentia*)、水貂(*Eutheria*、*Carnivora*)、小袋鼠(*Marsupialia*、*Diprotodontia*)], 发现在子宫腔上皮细胞和腺上皮细胞中的*Msx1*和*Msx2*有类似的高表达模式。但随着胚胎的活化和着床, *Msx1*和*Msx2*的表达量开始快速下调。*Msx1*和*Msx2*的条件性敲除小鼠未能获得滞育和再次活化^[31]。前文已经提到*Msx*通过调节

*Wnt5a*的表达来调节胚胎发育^[29]。这些发现说明, 在胚胎滞育过程, *Msx*在控制胚胎滞育和再次激活胚胎着床过程中起到一个保守的分子开关作用, 其目的是提高雌性动物的繁殖适应性(图3)^[31]。鉴于*Msx*和*Wnt*在发育中的作用, 有关研究聚焦在其和胚胎着床及子宫上皮细胞蜕膜化关键因子*Lif*(leukemia inhibitory factor, 一种IL-6家族细胞因子)和*Hoxa-10*(homeobox A-10)之间的协同作用。研究发现,

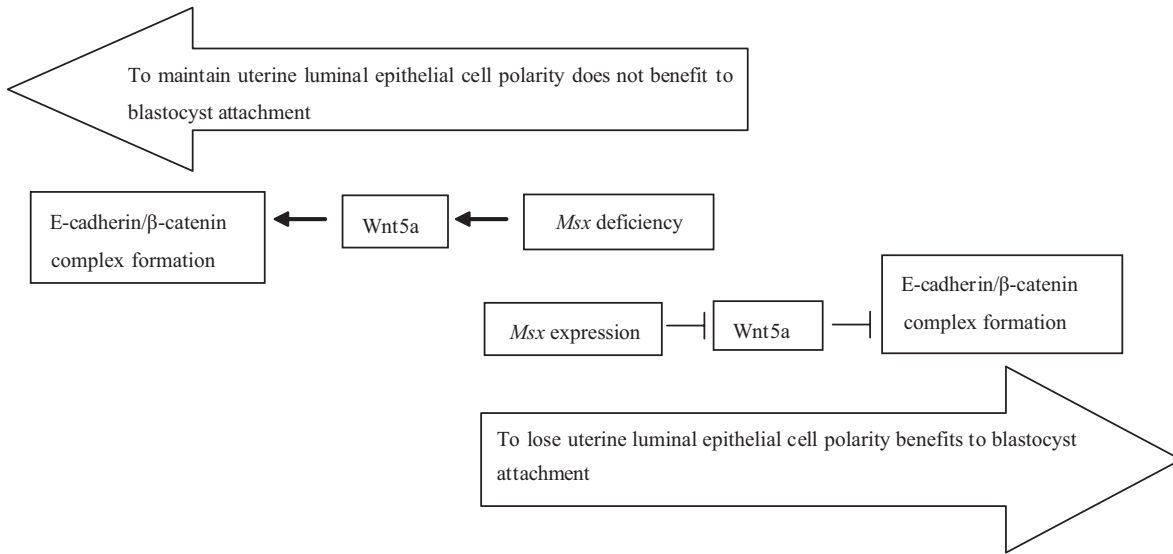
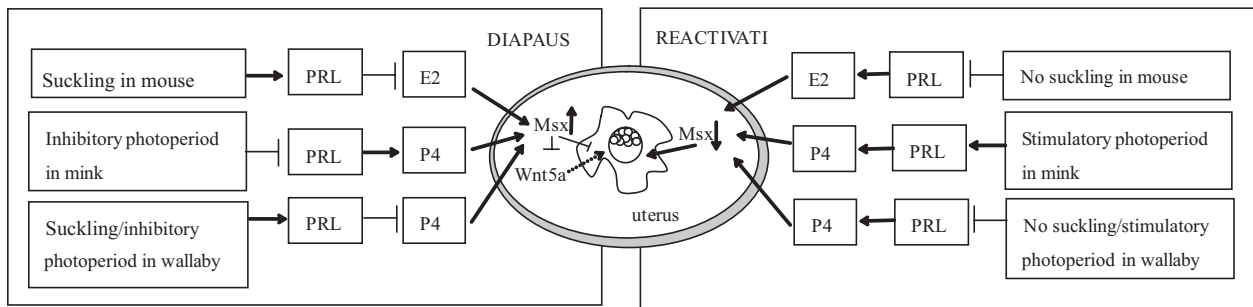


图2 Msx基因调控着床模式图

Fig.2 Proposed model of regulation of implantation by Msx genes



PRL: 催乳素; P4: 孕酮; E2: β-雌二醇。

PRL: prolactin; P4: progesterone; E2: estradiol-17β.

图3 Msx在小鼠、水貂和小袋鼠中调节胚胎滞育的模式图(根据参考文献[31]修改)

Fig.3 Potential schematic of the regulation of diapause in mouse, mink and wallaby (modified from reference [31])

在*Lif*敲除小鼠和*Hoxa-10*敲除小鼠中, 围着床期时 *Msx1*、*Wnt4*以及Wnt拮抗物*sFRP4*在子宫中差异表达, 这表明它们在着床中起关键作用。此外, 在*Lif*敲除小鼠中, *Msx1*和*sFRP4*异常表达; 在*Hoxa-10*敲除小鼠中, *Wnt4*和*sFRP4*异常表达。尽管具体的分子机制目前仍不明确, 但这些发现提示, 可能存在一个新的信号通路即cytokin-homeotic-Wnt, 在胚胎发育过程中起关键作用^[32]。

7 结语与展望

在生命过程中, *Msx*作为转录因子调控细胞分化, 对于其在体内特异性地调控靶基因的机制已有充分了解。在胚胎着床过程中, *Msx*在复杂的调控网络中起到一个关键的分子开关作用, 其不仅在正常着床过程中起调节作用, 也在胚胎滞育中起关键作用。着床过程紊乱或失败是女性不孕的重要病因。

探讨*Msx*基因在胚胎着床中的作用将为体外受精临床研究提供一种新的策略, 在胚胎植入前短暂地提高子宫中*Msx*的表达量, 将会延长子宫的接受态。同时, 市售的避孕药多为性激素类避孕药, 对人体有一定的副作用, 进一步揭示*Msx*的作用可能有助于开发非激素类避孕药。*Msx*在胚胎发育中已知的相关分子机制还未研究透彻, 除本文列举出的一些, 也许还有更多复杂机制存在。未来的研究应针对继续鉴定*Msx*靶基因和与*Msx*相互作用的蛋白质为线索, 充分了解其潜在分子机制。关于*Msx*功能的研究充满未知但值得探讨, 对*Msx*基因的研究可能为研究同源盒基因在不同生命过程中的精确分子作用提供理论基础。

参考文献 (References)

1 Holland PWH, Takahashi T. The evolution of homeobox ge-

- nes: Implications for the study of brain development. *Brain Res Bull* 2005; 66(4/5/6): 484-90.
- 2 Banerjee-Basu S, Baxevas AD. Molecular evolution of the homeodomain family of transcription factors. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(15): 3258-69.
- 3 Müller M, Affolter M, Leupin W, Otting G, Wüthrich K, Gehring W. Isolation and sequence-specific DNA binding of the Antennapedia homeodomain. *EMBO J* 1988; 7(13): 4299.
- 4 Scott MP, Tamkun JW, Hartzell GW. The structure and function of the homeodomain. *Biochim Biophys Acta* 1989; 989(1): 25-48.
- 5 Sun J, Ting M C, Ishii M, Maxson R. *Msx1* and *Msx2* function together in the regulation of primordial germ cell migration in the mouse. *Dev Biol* 2016; 417(1): 11-24.
- 6 Bendall AJ, Abate-Shen C. Roles for *Msx* and *Dlx* homeoproteins in vertebrate development. *Gene* 2000; 247(1/2): 17-31.
- 7 Duval N, Daubas P, de Carbon CB, St Clément C, Tinevez JY, Lopes M, *et al.* *Msx1* and *Msx2* act as essential activators of *Atoh1* expression in the murine spinal cord. *Development* 2014; 141(8): 1726-36.
- 8 Wang W, Chen X, Xu H, Lufkin T. *Msx3*: A novel murine homologue of the *Drosophila* *msh* homeobox gene restricted to the dorsal embryonic central nervous system. *Mech Develop* 1996; 58(1/2): 203-15.
- 9 Wang J, Kumar RM, Biggs VJ, Lee H, Chen Y, Kagey MH, *et al.* The *Msx1* homeoprotein recruits polycomb to the nuclear periphery during development. *Dev Cell* 2011; 21(3): 575-88.
- 10 Wang JQ, Abate-Shen C. Transcriptional repression by the *Msx1* homeoprotein is associated with global redistribution of the H3K27me3 repressive mark to the nuclear periphery. *Nucleus-Austin* 2012; 3(2): 155-61.
- 11 Wang JQ, Abate-Shen C. The *MSX1* homeoprotein recruits G9a methyltransferase to repressed target genes in myoblast cells. *PLoS One* 2012; 7(5): e37647.
- 12 Kachhap S, Singh B. Role of DNA conformation & energetic insights in *Msx-1*-DNA recognition as revealed by molecular dynamics studies on specific and nonspecific complexes. *J Biomol Struct Dyn* 2015; 33(10): 2069-82.
- 13 Houzelstein D, Auda-Boucher G, Chéraud Y, Rouaud T, Blanc I, Tajbakhsh S, *et al.* The homeobox gene *Msx1* is expressed in a subset of somites, and in muscle progenitor cells migrating into the forelimb. *Development* 1999; 126(12): 2689-701.
- 14 Singh N, Gupta M, Trivedi CM, Singh MK, Li L, Epstein JA. Murine craniofacial development requires Hdac3-mediated repression of *Msx* gene expression. *Dev Biol* 2013; 377(2): 333-44.
- 15 Yilmaz A, Engeler R, Constantinescu S, Kokkaliaris KD, Dimitrakopoulos C, Schroeder T, *et al.* Ectopic expression of *Msx2* in mammalian myotubes recapitulates aspects of amphibian muscle dedifferentiation. *Stem Cell Res* 2015; 15(3): 542-53.
- 16 Davidson D. The function and evolution of *Msx* genes pointers and paradoxes. *Trends Genet* 1995; 11(10): 405-11.
- 17 Han M, Yang X, Taylor G, Burdsal CA, Anderson RA, Muneoka K. Limb regeneration in higher vertebrates: Developing a roadmap. *Anat Rec B New Anat* 2005; 287(1): 14-24.
- 18 Wang J, Kobayashi T, Floch N, Kinkade CW, Aytes A, Dankort D, *et al.* B-Raf activation cooperates with PTEN loss to drive c-Myc expression in advanced prostate cancer. *Cancer Res* 2012; 72(18): 4765-76.
- 19 Lallemand Y, Nicola MA, Ramos C, Bach A, Saint Clément C, Robert B. Analysis of *Msx1*; *Msx2* double mutants reveals multiple roles for *Msx* genes in limb development. *Development* 2005; 132(13): 3003-14.
- 20 Catron KM, Wang H, Hu G, Shen MM, Abate-Shen C. Comparison of *MSX-1* and *MSX-2* suggests a molecular basis for functional redundancy. *Mech Dev* 1996; 55(2): 185-99.
- 21 Satokata I, Maas R. *Msx1* deficient mice exhibit cleft-palate and abnormalities of craniofacial and tooth development. *Nat Genet* 1994; 6(4): 348-56.
- 22 Bach A, Lallemand Y, Nicola MA, Ramos C, Mathis L, Maufras M, *et al.* *Msx1* is required for dorsal diencephalon patterning. *Development* 2003; 130(17): 4025-36.
- 23 Hu G, Lee H, Price SM, Shen MM, Abate-Shen C. *Msx* homeobox genes inhibit differentiation through upregulation of cyclin D1. *Development* 2001; 128(12): 2373-84.
- 24 Satokata I, Ma L, Ohshima H, Bei M, Woo I, Nishizawa K, *et al.* *Msx2* deficiency in mice causes pleiotropic defects in bone growth and ectodermal organ formation. *Nat Genet* 2000; 24(4): 391-5.
- 25 Winograd J, Reilly MP, Roe R, Lutz J, Laughner E, Xu X, *et al.* Perinatal lethality and multiple craniofacial malformations in *MSX2* transgenic mice. *Hum Mol Genet* 1997; 6(3): 369-79.
- 26 Carson DD, Bagchi I, Dey SK, Enders AC, Fazleabas AT, Lessey BA, *et al.* Embryo implantation. *Dev Biol* 2000; 223(2): 217-37.
- 27 Cha JY, Sun XF, Dey SK. Mechanisms of implantation: Strategies for successful pregnancy. *Nat Med* 2012; 18(12): 1754-67.
- 28 Sun X, Park CB, Deng W, Potter SS, Dey SK. Uterine inactivation of muscle segment homeobox (*Msx*) genes alters epithelial cell junction proteins during embryo implantation. *FASEB J* 2015; 30(4): 1425-35.
- 29 Daikoku T, Cha J, Sun X, Tranguch S, Xie H, Fujita T, *et al.* Conditional deletion of *Msx* homeobox genes in the uterus inhibits blastocyst implantation by altering uterine receptivity. *Dev Cell* 2011; 21(6): 1014-25.
- 30 Lopes FL, Desmarais JA, Murphy BD. Embryonic diapause and its regulation. *Reproduction* 2004; 128(6): 669-78.
- 31 Cha J, Sun X, Bartos A, Fenelon J, Lefèvre P, Daikoku T, *et al.* A new role for muscle segment homeobox genes in mammalian embryonic diapause. *Open Biol* 2013; 3(4): 130035.
- 32 Daikoku T, Song H, Guo Y, Riesewijk A, Mosselman S, Das SK, *et al.* Uterine *Msx-1* and *Wnt4* signaling becomes aberrant in mice with the loss of leukemia inhibitory factor or *Hoxa-10*: Evidence for a novel cytokine-homeobox-Wnt signaling in implantation. *Mol Endocrinol* 2004; 18(5): 1238-50.
- 33 Cha J, Dey SK. Cadence of procreation: Orchestrating embryo-uterine interactions. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 34: 56-64.

- 34 Thompson IE. Reproductive endocrinology, surgery and technology. *JAMA* 1997; 277(16): 1328-9.
- 35 Psychoyos A. Hormonal control of ovoimplantation. *Vitam Horm* 1974; 31: 201-56.
- 36 Aplin JD. Adhesion molecules in implantation. *Rev Reprod* 1997; 2(2): 84-93.
- 37 Enders AC, Schlafke S. A morphological analysis of the early implantation stages in the rat. *Am J Anat* 1967; 120(2): 185-225.
- 38 Kirby DRS. Blastocyst-uterine relationship before and during Implantation. Chicago, IL: The University of Chicago Press 1971, 393-412.
- 39 Finn CA, Porter DG. Implantation of ova. In: Porter DG, Finn CA, editors. *The uterus, reproductive biology handbooks*. London, UK: Scientific Books Ltd. 1975, 57-73.
- 40 Enders AC, Schlafke S. Implantation in nonhuman primates and in the human. *Comp Prim Biol* 1986, 3: 291-310.
- 41 Enders AC, Lopata A. Implantation in the marmoset monkey: Expansion of the early implantation site. *Anat Rec* 1999; 256(3): 279-99.