

卵母细胞脂肪酸及其对卵母细胞成熟和发育的影响

贾振伟* 张永春 张显华 高树新

(内蒙古民族大学动物科技学院, 黄牛遗传繁育研究所, 通辽 028043)

摘要 脂肪酸是一类具有重要生物学功能的营养物质, 它们影响机体脂类的代谢、基因表达及细胞膜功能。而且, 许多研究揭示, 日粮脂肪酸浓度、种类及比例影响动物卵母细胞的质量。目前, 利用代谢组学预测卵母细胞质量成为繁殖生物学的热点, 但主要集中在葡萄糖、氨基酸代谢研究。动物卵母细胞含有大量的内源脂肪酸, 但目前关于卵母细胞脂肪酸的代谢作用研究较少, 而且脂肪酸还作为信号分子调控基因表达, 同时也是生物膜的重要组成部分。基于此, 该文综述了卵母细胞脂肪酸主要种类及来源、脂肪酸的生理作用及对卵母细胞成熟和发育的影响, 为未来科学合理地调控卵母细胞脂肪酸组成和利用、促进卵母细胞成熟和发育, 进而提高动物繁殖能力提供理论基础。

关键词 卵母细胞; 脂肪酸; 成熟和发育

The Effects of Fatty Acids in Oocyte on Oocyte Maturation and Development

Jia Zhenwei*, Zhang Yongchun, Zhang Xianhua, Gao Shuxin

(Institute of Yellow Cattle Genetics-Breeding and Reproduction, College of Animal Science and Technology,
Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028043, China)

Abstract It is widely believed that fatty acids, as nutrient substance with important biology function, have a positive effect on lipid metabolism, gene expression and function of cell membrane in animals. Moreover, a growing body of evidences indicates that oocyte quality can be affected by fatty acids concentration, type and ratios in the diet. To predict oocyte quality using metabonomics methods has so far become a research hot spot in reproductive biology, which focuses primarily on glucose and amino acid metabolism. Animal oocytes contain large amounts of endogenous fatty acids, but little is known about its metabolism in oocytes. Furthermore, fatty acids also act as a signal molecular for the regulation of gene expression, and are a necessary component of biological membranes. Therefore, this review highlights the source and categories of fatty acids, their physiological action and effect on oocyte maturation and development, which will provide the basic for promoting oocyte maturation and development, thereby improve animal fertility by regulating the composition and application of fatty acids in the future.

Keywords oocyte; fatty acids; maturation and development

脂肪酸是动物机体具有重要生物学功能的营养物质, 它们影响脂类的代谢、基因表达及细胞膜功能。而且, 脂肪酸在调控动物繁殖性能方面发挥了重要作用, 有研究表明, 动物日粮脂肪酸的含量及

组成影响卵母细胞成熟、胚胎发育、妊娠及分娩^[1-3]。

动物卵母细胞体内生长发育期间逐渐获得发育能力, 而且, 卵母细胞发育潜能与自身及周围的颗粒细胞代谢能力密切相关^[4-5]。由于动物代谢组与机体的表型、生理状态及环境紧密相关, 能够作为代表动物生殖能力的标志, 因此, 许多研究利用代谢组学方法评价卵母细胞和胚胎质量^[6-8]。目前, 关于动物卵母细胞葡萄糖、丙酮酸等碳水化合物代谢研究较多^[9-11], 但对含量较多的内源脂肪酸在卵母细胞

收稿日期: 2014-05-01 接受日期: 2014-08-05

*通讯作者。Tel: 0475-8314845, E-mail: zhenwei1999@sina.com

Received: May 1, 2014 Accepted: August 5, 2014

*Corresponding author. Tel: +86-475-8314845, E-mail: zhenwei1999@sina.com

网络出版时间: 2014-12-25 14:35

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20141225.1435.008.html>

内代谢的研究较少。而且, 脂肪酸通过代谢为卵母细胞成熟和发育提供能量的同时, 还具有其他调控功能。因此, 本文综述了脂肪酸的生理作用及对卵母细胞成熟和发育的影响, 为科学合理地调控卵母细胞脂肪酸组成和利用、促进卵母细胞成熟和发育, 进而提高动物繁殖力提供理论基础。

1 卵母细胞脂肪酸的种类及来源

1.1 种类

一般认为, 脂肪酸根据碳氢链饱和与不饱和的不同分为三类, 即: 饱和脂肪酸, 其碳氢链上没有不饱和键; 单不饱和脂肪酸, 其碳氢链有一个不饱和键; 多不饱和脂肪酸, 其碳氢链有两个或两个以上不饱和键。目前研究表明, 动物卵母细胞及卵泡液内的脂肪酸主要为棕榈酸、硬脂酸、油酸、亚麻酸及亚油酸^[12-14]。其中, 棕榈酸(C16:0)和硬脂酸(C18:0)为饱和脂肪酸, 分别含有16和18个碳原子; 油酸(C18:1)为单不饱和脂肪酸, 含有18个碳原子, 不饱和双键位于碳链甲基端的第9个碳原子; 亚麻酸(C18:3)和亚油酸(C18:2)分别为n-3和n-6系列多不饱和脂肪酸, 亚麻酸第一个不饱和双键位于碳链甲基端的第3个碳原子, 亚油酸第一个不饱和双键位于碳链甲基端的第6个碳原子。

1.2 来源

动物卵母细胞脂肪酸主要以甘油三酯的形式储存在中性脂滴中, 另外也以磷脂、胆固醇及游离脂肪酸的形式存在。动物脂肪组织细胞分解释放或日粮提供的脂肪酸经血液循环进入卵泡液, 被颗粒细胞吸收后酯化为中性脂并转运至卵母细胞, 是卵母细胞脂滴的主要来源^[15]。值得注意的是, 有研究表明, 卵母细胞也能将外源的脂肪酸吸收酯化为脂滴的组分, 进而影响脂质贮备, 但卵母细胞能否从头合成脂肪酸尚不确定^[16]。有研究表明, 动物机体受到生理条件的影响, 导致卵母细胞脂肪酸组成和含量呈动态变化。例如, 能量负平衡的高产奶牛体内储存的脂肪分解, 释放脂肪酸进入血液和卵泡液, 进而影响卵母细胞脂肪酸的组成和含量^[17]。

2 卵母细胞脂肪酸的生理作用

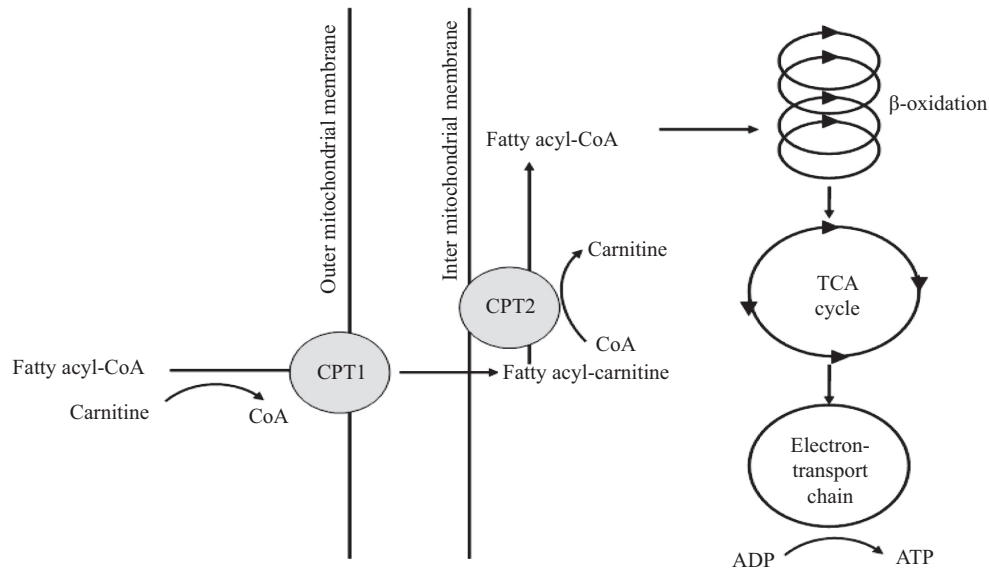
2.1 脂肪酸代谢

卵母细胞成熟期间, 脂肪酸与线粒体关系密切, 活化的脂肪酸在位于线粒体内膜上的肉毒碱棕榈酰

转移酶1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT1)的作用下与肉毒碱结合后被转运至线粒体, 然后在位于线粒体内膜上的CPT2的作用下除去肉毒碱, 脂肪酸进入线粒体基质后, 通过 β -氧化经三羧酸循环和电子传递链为卵母细胞成熟和发育提供ATP(图1)。目前, 有研究表明, 体内卵母细胞成熟期间脂肪酸 β -氧化受激素调控, 促性腺激素能够上调卵丘卵母细胞复合体(cumulus-oocyte complexes, COCs)Cpt1基因表达、增强脂肪酸 β -氧化^[18-19]。然而, 另有研究表明, 体外成熟的COCs脂肪酸 β -氧化通路相关基因相对于体内成熟的COCs表达异常, 导致脂肪酸 β -氧化能力下降^[20]。

值得注意的是, 有研究报道, 卵母细胞体外成熟期间通过添加L-肉碱增强脂肪酸 β -氧化, 提高了卵母细胞成熟受精后的发育能力^[18], 原因可能是由于脂肪酸 β -氧化后减少了脂肪滴的氧化胁迫。确实有研究表明, 猪卵母细胞体外成熟期间, 添加L-肉碱降低了细胞内的活性氧水平, 增加了还原型谷胱甘肽含量, 进而促进了卵母细胞成熟^[21]。另外, 也可能是脂肪酸 β -氧化后, 葡萄糖等物质用于产生ATP的量减少, 而用于合成核酸、透明质酸或者参与细胞内信号转导及氧化还原调控的量增多^[22]。相反, 一些研究发现, 卵母细胞体外成熟期间, 抑制脂肪酸 β -氧化阻滞了卵母细胞成熟, 进而降低了其成熟受精后的发育能力^[23-26]。以上研究揭示, 体内卵母细胞发育期间, 脂肪酸 β -氧化在促进细胞核和细胞质成熟方面发挥了关键作用, 保证卵母细胞成熟受精后具有较高的发育能力。卵母细胞体外成熟期间脂肪酸 β -氧化能力下降, 说明动物体内卵巢中的细胞因子参与了脂肪酸 β -氧化的调控。另外, 研究人员普遍认为, 肉碱是长链脂肪酸进入线粒体必需的辅助因子, 由于体内卵母细胞的肉碱可能来自卵泡液, 而体外培养液不含肉碱, 添加L-肉碱增强脂肪酸 β -氧化从而提高了卵母细胞体外发育能力, 揭示体外培养缺少肉碱也可能是卵母细胞脂肪酸 β -氧化能力下降的原因之一。

另外, 脂肪酸 β -氧化在为卵母细胞成熟和发育提供能量的同时也产生了过氧化物、羟基自由基及过氧化氢等活性氧, 生理水平的活性氧有利于卵母细胞成熟, 但大量的活性氧将可能破坏线粒体的DNA和蛋白质, 干扰线粒体功能并影响线粒体分布^[27]。而且, 卵母细胞在氧化胁迫的条件下, 将产生大量的氧自由基, 可能导致脂肪酸的过氧化反应, 产生脂过氧化



活化的脂肪酸(乙酰辅酶A脂肪酸)在位于线粒体外膜的CPT1作用下转变成乙酰肉毒碱脂肪酸进入线粒体基质,在位于线粒体内膜上的CPT2的作用下脱去肉毒碱,转变为乙酰辅酶A脂肪酸,然后进行 β -氧化经三羧酸循环和电子传递链为卵母细胞成熟发育提供ATP。

Activated fatty acids (fatty acyl-CoA) is transported into mitochondria. It is catalyzed by CPT1, which transfers carnitine for CoA, forming fatty acyl-carnitine. Once inside the mitochondrial matrix, CPT2 reforms fatty acyl-CoA, which enters the β -oxidation cycle, generating acetyl-CoA molecules from which ATP is generated through the TCA cycle and electron-transport chain.

图1 脂肪酸 β -氧化通路示意图

Fig.1 Schematic representation of fatty acid β -oxidation pathway

氢、活泼醛类等过氧化产物。有研究认为,过氧化产物能破坏细胞的生物膜和核酸^[28]。但目前氧化胁迫导致脂肪酸的过氧化对卵母细胞成熟和发育的影响研究报道较少。另外,卵母细胞氧自由基对脂质氧化的影响,物种间可能存在差异。例如,小鼠卵母细胞内脂肪酸含量较少,脂肪酸 β -氧化可能保护氧自由基诱导的脂质氧化。但牛、猪等大家畜卵母细胞内脂肪酸含量较高,脂肪酸 β -氧化仅能消耗部分脂肪酸,而剩余脂肪酸容易受到过氧化的影响。因此,氧化胁迫导致脂肪酸过氧化对卵母细胞成熟和发育的影响还有待于进一步研究。

2.2 信号转导

有研究表明,不饱和脂肪酸是合成前列腺素的前体物质,通过合成前列腺素参与细胞内信号转导。例如, Marei等^[29]研究表明,牛卵母细胞体外成熟期间,添加亚麻酸促进了COCs合成前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2), PGE_2 通过结合卵丘颗粒细胞上的G蛋白偶联的受体诱导cAMP的产生,促进颗粒细胞扩散、卵母细胞成熟。另外,脂肪酸也能与细胞核内转录因子受体结合调控基因表达、影响卵母细胞代谢。例如,研究表明,过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferator activated receptor,

PPAR)调控了细胞内脂质代谢^[30],而且不饱和脂肪酸能够激活PPAR^[31]。更重要的是,小鼠饲喂含有丰富n-3不饱和脂肪酸的鱼油上调了与脂肪酸 β -氧化相关的基因表达,但Ppar基因敲除后没有影响上述基因的表达^[32],但脂肪酸能否激活其他转录因子调控卵母细胞基因表达需要进一步调查。以上研究说明,脂肪酸通过合成 PGE_2 调控卵丘颗粒细胞的功能,间接影响卵母细胞成熟,同时也可能激活转录因子影响基因表达,调控卵母细胞成熟和发育。

2.3 其他作用

一般认为,动物卵母细胞脂肪酸主要以甘油三酯的形式存在,为卵母细胞成熟及早期胚胎发育提供能量,另外也以磷脂和胆固醇的形式存在,主要用于受精后胚胎卵裂期间细胞膜的形成,是生物膜的重要组成部分,维持细胞质膜的完整性和流动性^[13]。磷脂还具有其他功能,例如,卵母细胞受到外界刺激发生皮质反应时,能够水解膜4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(属于磷脂)产生第二信使二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)和1,4,5-三磷酸肌醇(inositol triphosphate 3, IP3), IP3与细胞质中贮存的内质网或钙小体上的IP3受体结合,导致内源性 Ca^{2+} 释放;同时, DAG激活蛋白激酶C,最终导致皮质颗粒膜与卵质膜融合,发生皮质

反应^[33]。

综上所述, 脂肪酸主要通过 β -氧化代谢途径为卵母细胞成熟和发育提供能量, 同时也作为信号分子和细胞膜组成成分调控卵母细胞成熟和发育。

3 脂肪酸对卵母细胞成熟和发育的影响

3.1 棕榈酸和硬脂酸

棕榈酸和硬脂酸是动物卵泡液和卵母细胞内主要的不饱和脂肪酸。目前, 许多研究认为, 棕榈酸和硬脂酸对卵母细胞成熟和发育不利。例如, Matoba等^[34]研究表明, 牛卵泡液内棕榈酸含量与卵母细胞发育能力呈负相关。Leroy等^[35]研究发现, 体外成熟期间, 棕榈酸和硬脂酸影响了牛卵母细胞减数分裂进程, 诱导了卵丘颗粒细胞凋亡, 降低了成熟后的受精率和囊胚率。Aardema等^[16]研究发现, 体外成熟期间, 棕榈酸和硬脂酸减少了牛卵母细胞脂滴含量, 同时降低了卵母细胞成熟后的发育能力。van Hoeck等^[36]研究证明, 体外成熟期间, 成熟培养液内高水平棕榈酸和硬脂酸不仅降低了牛卵母细胞成熟受精后的卵裂率和囊胚率, 而且影响囊胚质量, 导致囊胚细胞数下降、凋亡细胞比例增加并促进与DNA甲基化/葡萄糖转运相关的基因(*DNMT3A/SLC2A1*)表达。另外, 有研究表明, 棕榈酸和硬脂酸等饱和脂肪酸能够抑制颗粒细胞增殖、诱导凋亡^[37]。有意义的是, 在体细胞上的研究发现, 棕榈酸和硬脂酸通过诱导氧自由基产生、降低抑制凋亡基因*Bcl-2*表达及增加细胞色素C的积累等方式促进细胞凋亡^[38-39], 而且导致了线粒体和内质网功能异常^[40-41], 因此, 推测棕榈酸和硬脂酸等饱和脂肪酸可能影响颗粒细胞的功能, 降低颗粒细胞吸收这些饱和脂肪酸并酯化为中性脂滴的能力, 进而导致卵母细胞成熟和发育较差。确实有研究表明, 卵丘颗粒细胞能够吸收棕榈酸和硬脂酸等饱和脂肪酸并酯化为中性脂滴, 进而阻滞其对卵母细胞成熟和发育造成的不利影响^[14]。但目前, 动物体内卵泡液棕榈酸和硬脂酸影响卵母细胞成熟和发育的阈值浓度尚不确定, 而且卵丘颗粒细胞保护卵母细胞的同时, 能够吸收棕榈酸和硬脂酸储存为脂滴的能力亦不确定, 需要进一步调查。

3.2 油酸

目前研究认为, 油酸是动物卵泡液和卵母细胞内含量最丰富的不饱和脂肪酸^[12-13]。Kim等^[42]研究发现, 胞质质量高的牛卵母细胞内油酸含量较高, 说

明油酸含量可能影响卵母细胞成熟和发育。更重要的是, Aardema等^[14]研究发现, 卵母细胞体外成熟期间, 添加油酸能够解除棕榈酸和硬脂酸对卵母细胞成熟和发育的不利影响, 而且增加了卵母细胞内脂肪滴含量, 原因可能是棕榈酸和硬脂酸依赖油酸的转运通道被颗粒细胞吸收并整合进脂滴, 从而缓解了这些饱和脂肪酸对颗粒细胞及卵母细胞的不利影响。以上研究说明, 油酸/(棕榈酸+硬脂酸)的比例影响了卵母细胞内脂滴的储存, 保证卵母细胞成熟受精后具有较高的发育能力。

3.3 亚麻酸和亚油酸

亚麻酸和亚油酸是动物卵泡、卵母细胞内含量最为丰富的多不饱和脂肪酸。Matoba等^[34]研究表明, 牛卵泡液亚麻酸含量与卵母细胞发育能力呈正相关。Marei等^[29]研究表明, 体外成熟培养液添加适量的亚麻酸促进了牛卵母细胞核成熟, 提高了卵母细胞达到第二次减数分裂中期(metaphase II, MII)阶段的比例、受精后的发育能力及囊胚质量, 而且亚麻酸处理COCs后, 促进了PGE₂的合成, 同时增强了丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的磷酸化水平, 揭示亚麻酸可能通过影响PGE₂的合成, 进而激活MAPK信号通路促进卵母细胞成熟。相反, Marei等^[43]研究表明, 体外成熟培养液添加适量的亚油酸尽管促进了PGE₂的合成, 但降低了MAPK的磷酸化水平、卵母细胞达到MII阶段的比例及受精后的发育能力。研究表明, 脂肪酸是细胞膜的组成成分, 能够改变细胞膜的流动性^[44], 因此推测, 亚油酸可能改变了卵丘颗粒细胞膜结构, 干扰了促性腺激素的作用, 进而抑制卵母细胞成熟、降低卵母细胞发育能力。但目前亚麻酸抑制卵母细胞成熟和发育的机制尚不明确, 仍需要进一步研究。

另外, 早期研究发现, 随着卵泡生长发育, 卵泡液内亚麻酸的浓度没有显著变化, 但亚油酸的浓度逐渐下降^[45], 说明体内亚麻酸/亚油酸含量的比例可能是影响卵母细胞成熟和发育的重要因素。确实有研究表明, 奶牛饲喂高水平n-3多不饱和脂肪酸的日粮, 增加了卵泡液内n-3多不饱和脂肪酸含量, 提高了n-3/n-6多不饱和脂肪酸的比例, 进而促进了卵母细胞成熟和发育^[46]。

综上所述, 不同类型的脂肪酸对卵母细胞成熟和发育的影响存在差异, 棕榈酸、硬脂酸及亚油酸不利于卵母细胞的成熟和发育, 油酸和亚麻酸有利

表1 脂肪酸对卵母细胞成熟发育的影响

Table 1 Effects of fatty acids on oocyte maturation and development

脂肪酸类型 Types of fatty acids	功能 Functions
Palmitic acid	Inhibits oocyte meiosis maturation ^[35] ; induces apoptotic cumulus cells ^[35] ; decreases oocyte developmental potential ^[16,35-36] ; increases apoptotic cell ratio and decreases number of cells in blastocyst ^[36]
Stearic acid	Inhibits oocyte meiosis maturation ^[35] ; induces apoptotic cumulus cells ^[35] ; decreases oocyte developmental potential ^[16,35-36] ; increases apoptotic cell ratio decreases number of cells in blastocyst ^[36]
Oleic acid	Prevents detrimental effects of palmitic and stearic acid ^[14]
Linolenic acid	Promotes oocyte meiosis maturation ^[29] ; increases oocyte developmental potential ^[29] ; improves blastocyst quality ^[29]
Linoleic acid	Inhibits oocyte meiosis maturation ^[43] ; decreases oocyte developmental potential ^[43]

Palmitic acid: 棕榈酸; Stearic acid: 硬脂酸; Oleic acid: 油酸; Linolenic acid: 亚麻酸; Linoleic acid: 亚油酸。

于卵母细胞的成熟和发育(表1)。动物体内卵泡液脂肪酸的含量受日粮来源和机体生理状态的影响呈动态变化, 不饱和脂肪酸/饱和脂肪酸浓度的比例及n-3/n-6多不饱和脂肪酸的比例似乎是影响卵母细胞成熟和发育的关键因素。

4 结语

卵母细胞内源脂肪酸在调控其成熟和发育方面发挥了重要作用, 不仅作为能量底物支持卵母细胞成熟和发育, 也可能作为信号分子调控基因表达或者成为细胞膜的重要成分。另外, 脂肪酸在氧化胁迫条件下也可能发生过氧化反应, 不利于卵母细胞成熟和发育, 但脂肪酸被过氧化的程度尚不确定, 有待进一步研究。

目前, 卵母细胞体外成熟培养液一般含有葡萄糖、丙酮酸及谷氨酰胺等能源物质。由于卵母细胞含有丰富的脂滴, 脂肪酸 β -氧化为其提供了大量的能量, 而且体外成熟期间添加L-肉碱增强了脂肪酸 β -氧化, 促进了卵母细胞成熟和发育, 因此未来可以将脂肪酸作为能源物质加入卵母细胞体外成熟培养液, 同时补充L-肉碱, 但脂肪酸和L-肉碱作为营养成分能否优化卵母细胞体外成熟体系需要进一步研究。

此外, 研究认为, 卵母细胞脂肪酸对其成熟和发育的影响存在差异, n-3/n-6系列多不饱和脂肪酸浓度的比例、饱和脂肪酸/不饱和脂肪酸浓度的比例对提高卵母细胞发育能力至关重要, 但上述脂肪酸促进卵母细胞成熟和发育的适宜浓度及比例尚不确定, 需要进一步研究。另外, 不同脂肪酸影响卵母细胞成熟和发育的分子机制亦不明确, 仍需要进一步研究, 在了解其作用机制的基础上, 调控各种脂肪酸的浓度比例, 进而促进卵母细胞成熟, 提高家畜的繁殖性能。

参考文献 (References)

- 1 Bilby TR, Sozzi A, Lopez MM, Silvestre FT, Ealy AD, Staples CR, *et al.* Pregnancy, bovine somatotropin, and dietary n-3 fatty acids in lactating dairy cows: I. ovarian, conceptus, and growth hormone-insulin-like growth factor system responses. *J Dairy Sci* 2006; 89(9): 3360-74.
- 2 Fouladi-Nashta AA, Gutierrez CG, Gong JG, Garnsworthy PC, Webb R. Impact of dietary fatty acids on oocyte quality and development in lactating dairy cows. *Biol Reprod* 2007; 77(1): 9-17.
- 3 Lopes CN, Scarpa AB, Cappellozza BI, Cooke RF, Vasconcelos JL. Effects of rumen-protected polyunsaturated fatty acid supplementation on reproductive performance of Bos indicus beef cows. *J Anim Sci* 2009; 87(12): 3935-43.
- 4 Preis KA, Seidel GE Jr, Gardner DK. Reduced oxygen concentration improves the developmental competence of mouse oocytes following *in vitro* maturation. *Mol Reprod Dev* 2007; 74(7): 893-903.
- 5 Thompson JG, Lane M, Gilchrist RB. Metabolism of the bovine cumulus-oocyte complex and influence on subsequent developmental competence. *Soc Reprod Fertil Suppl* 2007; 64: 179-90.
- 6 Singh R, Sinclair KD. Metabolomics: Approaches to assessing oocyte and embryo quality. *Theriogenology* 2007; 68 Suppl 1: S56-62.
- 7 Sinclair KD, Lunn LA, Kwong WY, Wonnacott K, Linforth RS, Craigon J. Amino acid and fatty acid composition of follicular fluid as predictors of *in vitro* embryo development. *Reprod Biomed Online* 2008; 16(6): 859-68.
- 8 Revelli A, Delle Piane L, Casano S, Molinari E, Massobrio M, Rinaudo P. Follicular fluid content and oocyte quality: From single biochemical markers to metabolomics. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 40.
- 9 Rieger D, Loskutoff NM. Changes in the metabolism of glucose, pyruvate, glutamine and glycine during maturation of cattle oocytes *in vitro*. *J Reprod Fertil* 1994; 100(1): 257-62.
- 10 Sutton ML, Gilchrist RB, Thompson JG. Effects of *in vivo* and *in vitro* environments on the metabolism of the cumulus-oocyte complex and its influence on oocyte developmental capacity. *Hum Reprod Update* 2003; 9(1): 35-48.
- 11 Krisher RL, Brad AM, Herrick JR, Sparman ML, Swain JE. A comparative analysis of metabolism and viability in porcine oocytes during *in vitro* maturation. *Anim Reprod Sci* 2007; 98(1/2): 72-96.
- 12 Homa ST, Racowsky C, McGaughey RW. Lipid analysis of immature pig oocytes. *J Reprod Fertil* 1986; 77(2): 425-34.
- 13 McEvoy TG, Coull GD, Broadbent PJ, Hutchinson JS, Speake BK. Fatty acid composition of lipids in immature cattle, pig and sheep

- oocytes with intact zona pellucida. *J Reprod Fertil* 2000; 118(1): 163-70.
- 14 Aardema H, Lolicato F, van de Lest CH, Brouwers JF, Vaandrager AB, van Tol HT, *et al.* Bovine cumulus cells protect maturing oocytes from increased fatty acid levels by massive intracellular lipid storage. *Biol Reprod* 2013; 88(6): 164.
- 15 Ferguson EM, Leese HJ. Triglyceride content of bovine oocytes and early embryos. *J Reprod Fertil* 1999; 116(2): 373-8.
- 16 Aardema H, Vos PL, Lolicato F, Roelen BA, Knijn HM, Vaandrager AB, *et al.* Oleic acid prevents detrimental effects of saturated fatty acids on bovine oocyte developmental competence. *Biol Reprod* 2011; 85(1): 62-9.
- 17 Leroy JL, van Soom A, Opsomer G, Goovaerts IG, Bols PE. Reduced fertility in high-yielding dairy cows: Are the oocyte and embryo in danger? Part II: Mechanisms linking nutrition and reduced oocyte and embryo quality in high-yielding dairy cows. *Reprod Domest Anim* 2008; 43(5): 623-32.
- 18 Dunning KR, Cashman K, Russell DL, Thompson JG, Norman RJ, Robker RL. β -oxidation is essential for mouse oocyte developmental competence and early embryo development. *Biol Reprod* 2010; 83(6): 909-18.
- 19 Valsangkar D, Downs SM. A requirement for fatty acid oxidation in the hormone-induced meiotic maturation. *Biol Reprod* 2013; 89(2): 43.
- 20 Dunning KR, Anastasi MR, Zhang VJ, Russell DL, Robker RL. Regulation of fatty acid oxidation in mouse cumulus-oocyte complexes during maturation and modulation by PPAR agonists. *PLoS One* 2014; 9(2): e87327.
- 21 Wu GQ, Jia BY, Li JJ, Fu XW, Zhou GB, Hou YP. L-carnitine enhances oocyte maturation and development of parthenogenetic embryos in pigs. *Theriogenology* 2011; 76(5): 785-93.
- 22 Sutton-McDowall ML, Feil D, Robker RL, Thompson JG, Dunning KR. Utilization of endogenous fatty acid stores for energy production in bovine preimplantation embryos. *Theriogenology* 2012; 77(8): 1632-41.
- 23 Downs SM, Mosey JL, Klinger J. Fatty acid oxidation and meiotic resumption in mouse oocytes. *Mol Reprod Dev* 2009; 76(9): 844-53.
- 24 Paczkowski M, Silva E, Schoolcraft WB, Krisner RL. Comparative importance of fatty acid β -oxidation to nuclear maturation, gene expression, and glucose metabolism in mouse, bovine, and porcine cumulus oocyte complexes. *Biol Reprod* 2013; 88(5): 111.
- 25 Sturmey RG, O'Toole PJ, Leese HJ. Fluorescence resonance energy transfer analysis of mitochondrial: Lipid association in the porcine oocyte. *Reproduction* 2006; 132(6): 829-37.
- 26 Ferguson EM, Leese HJ. A potential role for triglyceride as an energy source during bovine oocyte maturation and early embryo development. *Mol Reprod Dev* 2006; 73(9): 1195-201.
- 27 Duvnjak M, Lerotić I, Barsić N, Tomasić V, Virović Jukić L, Velagić V. Pathogenesis and management issues for nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(34): 4539-50.
- 28 Reis A, Rooke JA, McCallum GJ, Staines ME, Ewen M, Lomax MA. Consequences of exposure to serum, with or without vitamin E supplementation, in terms of the fatty acid content and viability of bovine blastocysts produced *in vitro*. *Reprod Fertil Dev* 2003; 15(5): 275-84.
- 29 Marei WF, Wathes DC, Fouladi-Nashta AA. The effect of linolenic acid on bovine oocyte maturation and development. *Biol Reprod* 2009; 81(6): 1064-72.
- 30 Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: Nuclear control of metabolism. *Endocr Rev* 1999; 20(5): 649-88.
- 31 Lehmann JM, Lenhard JM, Oliver BB, Ringold GM, Kliewer SA. Peroxisome proliferator-activated receptors α and γ are activated by indomethacin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bio Chem* 1997; 272(6): 3406-10.
- 32 Ren B, Thelen AP, Peters JM, Gonzalez FJ, Jump DB. Polyunsaturated fatty acid suppression of hepatic fatty acid synthase and S14 gene expression does not require peroxisome proliferator-activated receptor α . *J Biol Chem* 1997; 272(43): 26827-32.
- 33 Ducibella T, Kurasawa S, Duffy P, Kopf GS, Schultz RM. Regulation of the polyspermy block in the mouse egg: Maturation-dependent differences in cortical granule exocytosis and zona pellucida modifications induced by inositol 1,4,5-trisphosphate and an activator of protein kinase C. *Biol Reprod* 1993; 48(6): 1251-7.
- 34 Matoba S, Bender K, Fahey AG, Mamo S, Brennan L, Lonergan P, Fair T. Predictive value of bovine follicular components as markers of oocyte developmental potential. *Reprod Fertil Dev* 2014; 26(2): 337-45.
- 35 Leroy JL, Vanholder T, Mateusen B, Christophe A, Opsomer G, de Kruif A, *et al.* Non-esterified fatty acids in follicular fluid of dairy cows and their effect on developmental capacity of bovine oocytes *in vitro*. *Reproduction* 2005; 130(4): 485-95.
- 36 van Hoeck V, Sturmey RG, Bermejo-Alvarez P, Rizos D, Gutierrez-Adan A, Leese HJ, *et al.* Elevated non-esterified fatty acid concentrations during bovine oocyte maturation compromise early embryo physiology. *PLoS One* 2011; 6(8): e23183.
- 37 Mu YM, Yanase T, Nishi Y, Tanaka A, Saito M, Jin CH, *et al.* Saturated FFAs, palmitic acid and stearic acid, induce apoptosis in human granulosa cells. *Endocrinology* 2001; 142(8): 3590-7.
- 38 Listenberger LL, Han X, Lewis SE, Cases S, Farese RV Jr, Ory DS, *et al.* Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(6): 3077-82.
- 39 Mishra R, Simonson MS. Saturated free fatty acids and apoptosis in microvascular mesangial cells: Palmitate activates pro-apoptotic signaling involving caspase 9 and mitochondrial release of endonuclease G. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 2.
- 40 Borradaile NM, Han X, Harp JD, Gale SE, Ory DS, Schaffer JE. Disruption of endoplasmic reticulum structure and integrity in lipotoxic cell death. *J Lipid Res* 2006; 47(12): 2726-37.
- 41 Schrauwen P, Hesselink MK. Oxidative capacity, lipotoxicity, and mitochondrial damage in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(6): 1412-7.
- 42 Kim JY, Kinoshita M, Ohnishi M, Fukui Y. Lipid and fatty acid analysis of fresh and frozen-thawed immature and *in vitro* matured bovine oocytes. *Reproduction* 2001; 122(1): 131-8.
- 43 Marei WF, Wathes DC, Fouladi-Nashta AA. Impact of linoleic acid on bovine oocyte maturation and embryo development. *Reproduction* 2010; 139(6): 979-88.
- 44 Prades J, Funari SS, Escribá PV, Barceló F. Effects of unsaturated fatty acids and triacylglycerols on phosphatidylethanolamine membrane structure. *J Lipid Res* 2003; 44(9): 1720-7.
- 45 Homa ST, Brown CA. Changes in linoleic acid during follicular development and inhibition of spontaneous breakdown of germinal vesicles in cumulus-free bovine oocytes. *J Reprod Fertil* 1992; 94(1): 153-60.
- 46 Childs S, Hennessy AA, Sreenan JM, Wathes DC, Cheng Z, Stanton C, *et al.* Effect of level of dietary n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on systemic and tissue fatty acid concentrations and on selected reproductive variables in cattle. *Theriogenology* 2008; 70(4): 595-611.