

内质网与卵母细胞发育

贾振伟* 杨鑫宇

(内蒙古民族大学动物科技学院, 通辽 028043)

摘要 内质网是哺乳动物细胞内重要的细胞器, 具有调节钙离子的动态平衡、蛋白质折叠及参与信号转导等生理功能。许多研究表明, 卵母细胞成熟期间内质网分布和结构上的变化、储存和释放Ca²⁺能力以及环境胁迫诱导的内质网应激对卵母细胞发育成熟有着重要的影响。因此, 该文综述了卵母细胞成熟期间内质网的分布和结构变化、内质网与卵母细胞钙振荡的关系及其内质网应激对卵母细胞发育的影响, 为深入了解内质网调控卵母细胞成熟、发育方面的作用, 进而为生殖生物学研究提供理论基础。

关键词 内质网; 卵母细胞; 钙振荡; 未折叠蛋白反应

Endoplasmic Reticulum and Oocyte Development

Jia Zhenwei*, Yang Xinyu

(College of Animal Science and Technology, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao 028043, China)

Abstract The endoplasmic reticulum (ER), an important organelle of mammalian cells, is a key modulator that regulates calcium homeostasis, protein folding and signal transduction. Some studies have shown that the variation of ER distribution and structure during oocyte maturation, the ability of ER to store and release Ca²⁺ as well as environmental stress-induced ER stress play an important role in oocyte maturation and development competence. Therefore, in this review, we summarize current knowledge on the variation of ER distribution and structure during oocyte maturation, the relationship between ER and calcium oscillation in oocytes as well as the effects of ER stress on oocyte developmental competence, which may provide reference for further understanding the role of ER in regulating oocyte maturation and developmental competence, thereby helping researches in reproductive biology.

Keywords endoplasmic reticulum; oocyte; calcium oscillation; unfolded protein response

内质网是哺乳动物细胞内重要的细胞器, 具有调节钙离子的动态平衡、蛋白质折叠及参与细胞信号转导等生理功能。研究表明, 卵母细胞成熟期间, 内质网经历了分布和结构上的动态变化, 并增强其对受精期间钙离子释放调控功能, 是卵母细胞胞质成熟的一个重要标志, 与卵母细胞发育能力密切相关^[1-2]。然而, 胁迫条件下, 内质网内蛋白质合成运输

障碍或Ca²⁺的摄取释放紊乱时, 其腔内堆积大量未折叠或错误折叠蛋白将引起内质网应激, 并诱导未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR), 将导致卵母细胞老化、凋亡, 降低动物繁殖力^[3]。因此, 研究卵母细胞成熟期间内质网的分布和结构变化、内质网与卵母细胞钙振荡的关系及其内质网应激, 有利于科学合理地调控内质网的生物功能、促进卵

收稿日期: 2018-10-20 接受日期: 2019-02-21

国家自然科学基金地区基金(批准号: 31760670)资助的课题

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

Received: October 20, 2018 Accepted: February 21, 2019

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31760670)

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

网络出版时间: 2019-08-12 14:11:51

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190812.1411.002.html>

母细胞成熟和发育, 进而提高动物的繁殖力。

1 内质网种类及形态结构

内质网是真核细胞内的一个精细的膜性细胞器, 一般分为粗面内质网和滑面内质网两种, 遍布于除哺乳动物成熟红细胞外的各种真核细胞的胞质中, 它是连接细胞核膜和细胞膜的主要成分, 在调控细胞蛋白质合成和修饰、脂质合成以及 Ca^{2+} 动态平衡等方面发挥了重要作用^[4]。普遍认为, 粗面内质网和滑面内质网的结构不同, 导致其具有不同的功能。粗面内质网为扁平的片状结构, 通过具有螺旋边的扭曲膜的区域连接形成堆叠构象, 面向细胞质的外表面分布有大量的核糖体, 主要功能是合成、折叠和翻译后修饰大分子功能蛋白质, 并将这些蛋白质输送出去或转运到细胞内的其他位置。滑面内质网为高度卷曲、光滑的管状结构, 呈动态变化、不断重新排列和形成, 并且主要以三向连接的方式相互连接, 形成松散的多边形阵列而散布在整个细胞质中, 膜表面很少含有核糖体, 主要功能是储存和调节细胞内 Ca^{2+} 的浓度、合成脂质, 并与其他细胞器间进行信号传导。另外, 研究发现, 不同类型的细胞粗面内质网和滑面内质网比例存在差异。例如, 蛋白质合成、分泌丰富的细胞主要含有呈片状结构的粗面内质网; 相反, 参与脂质合成、 Ca^{2+} 信号传导以及与其他细胞器建立广泛联系位点的细胞, 主要含有呈管状网络结构的滑面内质网^[5]。但目前关于不同类型细胞是如何建立不同比例的粗面内质网和滑面内质网, 而且何种信号通路参与这些细胞形成以粗面内质网或滑面内质网为主要类型的内质网尚不确定, 仍需深入研究。

内质网的网状结构能够使其达到细胞的不同位置, 并为周围的其他细胞器与其结合提供空间。目前研究证明, 哺乳动物细胞内质网与线粒体、高尔基体、溶酶体和过氧化物酶体等细胞器紧密相连, 允许转移脂质和细胞内的信号传导^[6]。同时, 内质网与细胞骨架相互作用在调控其动态变化和分布方面发挥了重要作用^[7]。

2 卵母细胞成熟期间内质网分布及结构上的变化

内质网作为卵母细胞内的重要细胞器, 在卵母细胞成熟过程中经历的重新分布和结构上的变化,

是细胞质成熟的一个重要标志, 与卵母细胞发育能力的获得密切相关。研究发现, 小鼠生发泡(germinal vesicle, GV)期卵母细胞的内质网均匀分布在细胞质内, 没有出现明显的聚集极化现象^[8]。卵母细胞成熟至第二次减数分裂中期(metaphase II, MII), 内质网以网络状的形式延伸至整个细胞, 但大部分积累在皮质区域, 但内质网如此分布主要集中于成熟卵的植物极, 而在围绕减数分裂器的动物极区域较少分布^[9]。小鼠卵母细胞减数分裂启动后监测内质网结构的研究发现, MII期的卵母细胞内质网呈簇状分布的形式消失^[9]。小鼠卵母细胞GV和MII时期内质网分布的差异可能与信号分子刺激后的 Ca^{2+} 释放反应能力的变化有关。确实, 相同条件下, 精子穿透和三磷酸肌醇(inositol triphosphate 3, IP3)处理后的MII期卵母细胞相对于GV期卵母细胞瞬时性 Ca^{2+} 的浓度增高的幅度更大、更频繁^[10]。因此, 内质网从非极化结构组织过渡至非对称集群分布于皮层的网络形态, 可能是对精子刺激所引发的一种增强性反应。

然而, 其他物种卵母细胞成熟期间内质网的动态变化可能与小鼠不同, 例如: 研究发现, 牛GV期的卵母细胞内质网定位在皮质区域, MII期的卵母细胞其内质网聚集呈小簇, 而均匀地分布于细胞质内^[11]。人的GV期卵母细胞的内质网分布与小鼠相似, 而MII期卵母细胞与小鼠不同, 呈小簇的内质网分布于皮质区域和整个细胞质内, 没有出现极化分布的现象^[12]。这些物种MII期卵母细胞呈簇状分布的内质网可能参与了受精后的第二次 Ca^{2+} 振荡波的传播。综上所述, 卵母细胞成熟期间内质网呈形态结构和分布的动态变化, 这可能为增强其受精期间传递 Ca^{2+} 信号能力提供了保障。

3 内质网与卵母细胞钙振荡

3.1 卵母细胞钙振荡

目前普遍认为, 哺乳动物成熟的卵母细胞为了完成受精和随后的正常胚胎发育, 其受精期间必须经历一个适当的 Ca^{2+} 反应过程。内质网是细胞内的钙库, 通过储存和释放 Ca^{2+} 在细胞内信号传导方面发挥了及其重要的作用。由于不同物种的卵母细胞受精时, 其减数分裂阻滞在细胞周期的不同阶段, 因此受精诱导的 Ca^{2+} 信号以单个或多重瞬变形式出现。例如, 在水母、海胆和非洲爪蟾的卵母细胞受精时出现单个 Ca^{2+} 波^[13]。相反, 环节动物、海鞘类

和哺乳动物卵母细胞受精时出现多个 Ca^{2+} 波^[13]。一般认为,内质网内 Ca^{2+} 释放或细胞外环境的 Ca^{2+} 内流导致卵母细胞 Ca^{2+} 的信号出现。

3.2 内质网调控卵母细胞钙振荡的作用机制

3.2.1 内质网膜的受体门控离子通道介导的钙振荡
内质网中 Ca^{2+} 的释放主要由定位于内质网膜上的IP3受体或兰尼碱受体门控离子通道介导。普遍认为,哺乳动物卵母细胞受精期间 Ca^{2+} 通过IP3及其受体信号系统释放是激活卵母细胞必须的过程。研究发现,小鼠卵母细胞成熟期间,通过增强IP3受体的磷酸化而提高其活性,促进了 Ca^{2+} 释放至细胞质内,IP3受体参与了卵母细胞受精期间 Ca^{2+} 振荡的启动和维持^[14]。蛋白质免疫印迹分析发现,卵母细胞由GV成熟至MII期,其IP3受体含量增加1倍;免疫荧光分析发现,IP3受体增加的同时,其在卵母细胞的分布也发生变化,GV期广泛非极化地分布于皮质区域,成熟至MII期除了分布于纺锤体附近外,亦聚集呈簇状分布于皮质区域^[15]。而且,卵母细胞成熟过程中IP3受体对IP3作用的敏感性似乎在增加^[15]。以上研究结果说明,卵母细胞成熟期间,通过内质网的重新分配到皮质区以及增加IP3受体的数量和反应能力而增强其对钙离子释放的敏感性。

3.2.2 内质网腔内钙离子敏感器介导的钙振荡
然而,哺乳动物卵母细胞 Ca^{2+} 振荡的维持也需要 Ca^{2+} 从细胞外微环境流入细胞质,但目前关于参与此过程的离子通道的调控研究较少。STIM1是一个简单跨膜蛋白,具有一个位于内质网腔内的 Ca^{2+} 感受器,能够感知储存在内质网腔内的 Ca^{2+} 浓度的细微变化。研究发现,细胞内质网清除后,STIM1聚集并激活细胞膜上的一系列的 Ca^{2+} 通道^[16]。值得注意的是,卵母细胞生发泡破裂(germinal vesicle break down, GVBD)后STIM1表达量增加,而且卵母细胞成熟期间表达稳定^[17],这些研究结果揭示,STIM1是卵母细胞正常受精必不可少的蛋白,其参与维持较长时期的重复钙振荡。Orai1是一个位于细胞膜上的钙离子通道蛋白,研究发现,STIM1能够激活Orai1,促进 Ca^{2+} 内流,维持卵母细胞持续的钙波动,而且卵母细胞受精期间也需要Orai1维持钙振荡而支持随后的胚胎发育^[18]。另外,研究发现,钙信号诱导的皮质颗粒融合能够长期阻止卵母细胞多精子受精^[19]。综上所述,卵母细胞成熟期间内质网主要定位在皮质区域,且呈簇状分布于细胞质内,内质网重组使钙离子

接近其靶向位置,是卵母细胞 Ca^{2+} 功能调控必须的生物过程。卵母细胞受精初期 Ca^{2+} 浓度增加激活了氯离子通道,使卵膜去极化而阻止多精子受精。

3.2.3 内质网与线粒体等细胞器互作调控钙振荡
尽管内质网的形态处于不断地变化中,但内质网与胞质中线粒体等细胞器存在密切的联系,电子显微镜观察细胞内超微结构发现,在真核细胞中,内质网与线粒体之间存在连接纽带和高度保守的连接位点,这种纽带样结构复合体在内质网和线粒体相互作用的过程中发挥了重要作用。例如,研究发现,内质网与线粒体结构偶联使得细胞器间磷脂转运具有空间上的便利,对细胞磷脂代谢具有重要作用^[20]。Rizzuto等^[21]研究发现,内质网中的 Ca^{2+} 向线粒体运输不是通过自由扩散的方式,而是通过两者之间的连接通道进行运输。而且, Ca^{2+} 向线粒体运输的过程中还要依靠线粒体外膜上的IP3样受体蛋白,当IP3样受体蛋白被抑制或表达降低时, Ca^{2+} 向线粒体运输受阻^[22]。线粒体内 Ca^{2+} 浓度发生改变,会影响线粒体膜的通透性和自我修复的能力,促进凋亡信号通路的激活^[23]。此外,运用高分辨的电子显微镜以及激光共聚焦显微镜可以清晰看到,在线粒体发生融合分裂的部位常常伴有内质网管腔的包裹环绕^[24-26]。这些证据显示,内质网的管腔与线粒体接触很可能是线粒体进行分裂的重要条件。以上研究结果说明,内质网在调控卵母细胞成熟过程中不是单独发挥作用,可能与线粒体等细胞器联合作用调控卵母细胞发育。

4 内质网应激与卵母细胞发育

4.1 内质网应激

众所周知,内质网作为细胞内外蛋白质合成、加工和转运的主要场所,其在细胞内环境稳定和蛋白合成、修饰和折叠等方面发挥重要作用,但内质网内蛋白质合成运输障碍或 Ca^{2+} 的摄取释放紊乱时,其腔内堆积大量未折叠或错误折叠蛋白,将扰乱细胞内环境,破坏内质网的稳态,继而引起内质网应激,为了降低内质网应激,细胞激活了UPR。哺乳动物UPR主要由跨膜蛋白ATF6(activating transcription factor-6)、IRE1(inositol requiring enzyme 1)和PERK(PKR-like eukaryotic initiation factor 2 α kinase)介导。内质网应激条件下,这三种跨膜蛋白与Bip/Grp78分离,其中PERK被激活后磷酸化eIF2 α 抑制蛋

白质起始翻译,从而阻止新合成的蛋白质进入内质网,ATF6被转移至高尔基体后在蛋白酶S1P(serine protease site-1 protease)和S2P(metalloprotease site-2 protease)的作用下产生具有活性的转录因子进入细胞核,诱导了Grp78和XBP1的表达,IRE1磷酸化后剪接XBP1使其成为具有活性的转录因子诱导GRP78和ERAD蛋白表达^[27-28]。但是,内质网应激过强或持续时间过久,UPR不足以恢复内质网稳态,则最终引起细胞凋亡^[29]。

4.2 内质网应激与卵母细胞发育

卵母细胞成熟期间积累大量的母源mRNA,这些母源mRNA将翻译成功能蛋白质,是卵母细胞成熟和发育期间必需的物质,而内质网在此过程中通过合成、折叠、修饰和运输蛋白质而发挥了关键作用。因此,内质网的动态平衡是卵母细胞成熟期间的一个关键生物过程。目前研究已明确,卵母细胞发育期间,诸多胁迫因子将影响其蛋白质合成、折叠、运输及翻译后的修饰,从而激活UPR,通过促进未折叠蛋白移至细胞质降解和激活自噬来消除受损的细胞成分,进而缓解胁迫信号造成的不利影响^[30]。但严重胁迫条件下,UPR内质网应激将激活JNK/JUN信号,降解抗凋亡因子,并激活C/EBP同源蛋白(C/EBP homoiousprotein, CHOP),诱导促凋亡基因表达而使细胞凋亡^[31]。这说明,尽管内质网应激诱导的UPR是保护卵母细胞生存的一种机制,但严重或长时期的内质网应激将对卵母细胞成熟及受精后的胚胎发育造成不利的影晌,而且这些不利的影晌很可能归咎于卵母细胞成熟期间关键表观遗传信息的改变。例如,研究发现,内质网应激激活XBP1后能促进组蛋白去乙酰化酶HDAC3和H3K4甲基转移酶的表达,影响组蛋白的乙酰化和甲基化和相关基因的表达^[32-33]。

另外,卵母细胞内质网应激也将影响线粒体质量和功能。例如,研究发现,高脂肪酸诱导了小鼠卵母细胞内质网应激,影响蛋白质的合成和分泌,削弱了线粒体功能,导致卵母细胞受精后胚胎发育能力较差,而使用内质网应激抑制剂逆转了脂肪酸诱导的不利影响^[34]。而且,肥胖诱导小鼠卵母细胞内质网胁迫,导致细胞内脂质水平增加、线粒体膜电位下降和自噬水平增加^[35]。重要的是,对肥胖小鼠在排卵前使用内质网应激抑制剂,提高了线粒体转录因子TFAM和线粒体分裂因子DRP1的水平,同

时增加了线粒体DNA含量,进而恢复了线粒体的功能^[35]。研究也发现,多不饱和脂肪酸诱导了牛卵母细胞内质网应激,影响了细胞代谢、线粒体功能和卵母细胞的发育能力,使用内质网应激抑制剂后恢复了线粒体功能和卵母细胞的发育能力^[36]。这些研究结果说明,内质网的稳态调控在卵母细胞成熟和发育过程中发挥了关键作用。

5 结语

内质网的功能状态在调控卵母细胞成熟和发育方面发挥了重要作用,不仅通过调节Ca²⁺振荡而影响卵母细胞受精及随后的胚胎发育能力,而且也参与了蛋白质合成、加工和转运。内质网功能紊乱时将导致内质网应激,激活UPR而对卵母细胞造成不利的影晌。目前研究认为,卵母细胞成熟期间内质网分布和结构呈现动态变化,这可能是为了增强其对卵母细胞受精期间的钙离子动态平衡的调节能力。但是,不同物种卵母细胞成熟期间内质网分布和结构的动态变化存在差异,具体原因尚不清楚,仍需深入调查。另外,内质网与细胞质中线粒体等细胞器存在密切的联系,但卵母细胞内质网如何与线粒体等细胞器互作影响其功能,从而调控卵母细胞发育的机制尚不十分明确,需要进一步研究。

内质网功能异常将影响蛋白质合成、折叠、运输及翻译后的修饰,继而引起内质网应激,并激活UPR,不利于卵母细胞发育。值得注意的是,目前发现脂肪酸诱导的卵母细胞内质网应激时,使用内质网应激抑制剂提高了卵母细胞发育能力,这说明胁迫条件诱导下,通过控制卵母细胞内质网应激可能是改善卵母细胞质量的有效途径。然而,体内或体外能够诱导细胞内质网应激的环境因子、动物营养情况及生理状态较多,因此,卵母细胞体内和体外成熟期间如何降低这些胁迫信号对卵母细胞内质网应激的影响将是未来研究的重点。

参考文献 (References)

- 1 Machaca K. Ca²⁺ signaling differentiation during oocyte maturation. *J Cell Physiol* 2007; 213(2): 331-40.
- 2 Wakai T, Zhang N, Vangheluwe P, Fissore RA. Regulation of endoplasmic reticulum Ca²⁺ oscillations in mammalian eggs. *J Cell Sci* 2013; 126(Pt 24): b5714-24.
- 3 Guzel E, Arlier S, Guzeloglu-Kayisli O, Tabak MS, Ekiz T, Semerci N, *et al.* Endoplasmic reticulum stress and homeostasis in reproductive physiology and pathology. *Int J Mol Sci* 2017; 18(4).

- pii: E792.
- 4 Chen S, Novick P, Ferro-Novick S. ER structure and function. *Curr Opin Cell Biol* 2013; 25(4): 428-33.
 - 5 Baumann O, Walz B. Endoplasmic reticulum of animal cells and its organization into structural and functional domains. *Int Rev Cyto* 2001; 205: 149-214.
 - 6 Friedman JR, Voeltz GK. The ER in 3D: a multifunctional dynamic membrane network. *Trends Cell Biol* 2011; 21(12): 709-17.
 - 7 DS Schwarz, MD Blower. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(1): 79-94.
 - 8 Kline D. Attributes and dynamics of the endoplasmic reticulum in mammalian eggs. *Curr Top Dev Biol* 2000; 50: 125-54.
 - 9 FitzHarris G, Marangos P, Carroll J. Changes in endoplasmic reticulum structure during mouse oocyte maturation are controlled by the cytoskeleton and cytoplasmic dynein. *Dev Biol* 2007; 305(1): 133-44.
 - 10 Jones KT, Carroll J, Whittingham DG. Ionomycin, thapsigargin, ryanodine, and sperm induced Ca^{2+} release increase during meiotic maturation of mouse oocytes. *J Biol Chem* 1995; 270(12): 6671-7.
 - 11 Payne C, Schatten G. Golgi dynamics during meiosis are distinct from mitosis and are coupled to endoplasmic reticulum dynamics until fertilization. *Dev Biol* 2003; 264(1): 50-63.
 - 12 Mann JS, Lowther KM, Mehlmann LM. Reorganization of the endoplasmic reticulum and development of Ca^{2+} release mechanisms during meiotic maturation of human oocytes. *Biol Reprod* 2010; 83(4): 578-83.
 - 13 Stricker, SA. Comparative biology of calcium signaling during fertilization and egg activation in animals. *Dev Biol* 1999; 211: 157-76.
 - 14 Zhang N, Fissore RA. Role of caspase-3 cleaved IP3 R1 on Ca^{2+} homeostasis and developmental competence of mouse oocytes and eggs. *J Cell Physiol* 2014; 229(11): 1842-54.
 - 15 Wakai T, Vanderheyden V, Yoon SY, Cheon B, Zhang N, Parys JB, *et al.* Regulation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function during mouse oocyte maturation. *J Cell Physiol* 2012; 227(2): 705-17.
 - 16 Zhang SL, Yu Y, Roos J, Kozak JA, Deerinck TJ, Ellisman MH, *et al.* STIM1 is a Ca^{2+} sensor that activates CRAC channels and migrates from the Ca^{2+} store to the plasma membrane. *Nature* 2005; 437(7060): 902-5.
 - 17 Lee K, Wang C, Machaty, Z. STIM1 is required for Ca^{2+} signaling during mammalian fertilization. *Dev Biol* 2012; 367(2): 154-62.
 - 18 Wang C, Lee K, Gajdócsi E, Papp AB, Machaty Z. Orai1 mediates store-operated Ca^{2+} entry during fertilization in mammalian oocytes. *Dev Biol* 2012; 365(2): 414-23.
 - 19 Wolf DP. The cortical granule reaction in living eggs of the toad, *Xenopus laevis*. *Dev Biol* 1974; 36(1): 62-71.
 - 20 Jeong H, Park J, Jun Y, Lee C. Crystal structures of Mmm1 and Mdm12-Mmm1 reveal mechanistic insight into phospholipid trafficking at ER-mitochondria contact sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(45): E9502-11.
 - 21 Rizzuto R, Pinton P, Carrington W, Fay FS, Fogarty KE, Liffshitz LM, *et al.* Close contacts with the endoplasmic reticulum as determinants of mitochondrial Ca^{2+} responses. *Science* 1998; 280(5370): 1763-6.
 - 22 Filadi R, Leal NS, Schreiner B, Rossi A, Dentoni G, Pinho CM, *et al.* TOM70 Sustains Cell Bioenergetics by Promoting IP3R3-Mediated ER to Mitochondria Ca^{2+} Transfer. *Curr Biol* 2018; 28(3): 369-82.
 - 23 Pinton P, Giorgi C, Siviero R, Zecchini E, Rizzuto R. Calcium and apoptosis: ER-mitochondria Ca^{2+} transfer in the control of apoptosis. *Oncogene* 2008; 27(50): 6407-18.
 - 24 Filadi R, Greotti E, Turacchio G, Luini A, Pozzan T, Pizzo P. Mitofusin 2 ablation increases endoplasmic reticulum-mitochondria coupling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(17): E2174-81.
 - 25 Wu Y, Whiteus C, Xu CS, Hayworth KJ, Weinberg RJ, Hess HF, *et al.* Contacts between the endoplasmic reticulum and other membranes in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(24): E4859-67.
 - 26 Simmen T, Herrera-Cruz MS. Plastic mitochondria-endoplasmic reticulum (ER) contacts use chaperones and tethers to mould their structure and signaling. *Curr Opin Cell Biol* 2018; 53: 61-9.
 - 27 Colla E. Linking the endoplasmic reticulum to parkinson's disease and alpha-synucleinopathy. *Front Neurosci* 2019; 13: 560.
 - 28 Grasso E, Gori S, Soczewski E, Fernández L, Gallino L, Vota D, *et al.* Impact of the reticular stress and unfolded protein response on the inflammatory response in endometrial stromal cells. *Sci Rep* 2018; 8(1): 12274.
 - 29 Huang N, Yu Y, Qiao J. Dual role for the unfolded protein response in the ovary: adaption and apoptosis. *Protein Cell* 2017; 8(1): 14-24.
 - 30 Latham KE. Stress signaling in mammalian oocytes and embryos: A basis for intervention and improvement of outcomes. *Cell Tissue Res* 2016; 363(1): 159-67.
 - 31 Chen L, Xu S, Liu L, Wen X, Xu Y, Chen J, *et al.* Cab45S inhibits the ER stress-induced IRE1-JNK pathway and apoptosis via GRP78/BiP. *Cell Death Dis* 2014; 5: e1219.
 - 32 Palsamy P, Bidasee KR, Shinohara T. Valproic acid suppresses Nrf2/Keap1 dependent antioxidant protection through induction of endoplasmic reticulum stress and Keap1 promoter DNA demethylation in human lens epithelial cells. *Exp Eye Res* 2014; 121: 26-34.
 - 33 Sato A, Asano T, Isono M, Asano T. Panobinostat synergizes with bortezomib to induce endoplasmic reticulum stress and ubiquitinated protein accumulation in renal cancer cells. *BMC Urol* 2014; 14: 71.
 - 34 Wu LL, Russell DL, Norman RJ, Robker RL. Endoplasmic reticulum (ER) stress in cumulus-oocyte complexes impairs pentraxin-3 secretion, mitochondrial membrane potential ($\Delta\Psi_m$), and embryo development. *Mol Endocrinol* 2012; 26(4): 562-73.
 - 35 Wu LL, Russell DL, Wong SL, Chen M, Tsai TS, St John JC, *et al.* Mitochondrial dysfunction in oocytes of obese mothers: Transmission to offspring and reversal by pharmacological endoplasmic reticulum stress inhibitors. *Development* 2015; 142: 681-91.
 - 36 Sutton-McDowall ML, Wu LL, Purdey M, Abell AD, Goldys EM, MacMillan KL, *et al.* Nonesterified fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress in cattle cumulus oocyte complexes alters cell metabolism and developmental competence. *Biol Reprod* 2016; 94(1): 23.