

DOI: 10.13376/j.cblls/2019025

文章编号: 1004-0374(2019)02-0172-06

Sirtuins在卵母细胞成熟过程中的作用

刘照俊, 刘二珍, 孟孟, 沈星辉*, 雷蕾

(哈尔滨医科大学组织学与胚胎学教研室, 哈尔滨 150081)

摘要: 卵母细胞成熟包括细胞核和细胞质成熟。核成熟主要涉及染色体的分离, 细胞质成熟囊括了一系列复杂的过程。Sirtuins 是 NAD⁺ 依赖的组蛋白去乙酰酶家族, 其中, SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT6、SIRT7 均和减数分裂相关。现综述了卵母细胞成熟过程中细胞核成熟和细胞质成熟的变化及 sirtuins 在卵母细胞成熟过程中的作用, 并总结了 sirtuins 与老龄鼠卵母细胞成熟异常的关系。

关键词: sirtuins; 老年鼠; 卵母细胞成熟; 氧化应激; 组蛋白去乙酰化

中图分类号: Q492; Q55

文献标志码: A

The roles of sirtuins in oocyte maturation

LIU Zhao-Jun, LIU Er-Zhen, MENG Meng, SHEN Xing-Hui*, LEI Lei

(Department of Histology and Embryology, Harbin Medical University, Harbin150081, China)

Abstract: Oocyte maturation includes nuclear maturation and cytoplasmic maturation. Nuclear maturation mainly involves chromosome segregation, and cytoplasmic maturation encompasses a complex set of processes. Sirtuins are NAD⁺-dependent histone deacetylase families, in which SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT6 and SIRT7 are all associated with meiosis. This review summarized the changes in nuclear maturation and cytoplasmic maturation during oocyte maturation and the role of sirtuins in oocyte maturation. Finally, the defects of maturation oocytes from aged mice and the possibility of saving these problems through sirtuins were discussed.

Key words: sirtuins; aged mouse; oocyte maturation; oxidative stress; histone deacetylation

在大多数哺乳动物中, 卵巢的形成始于胎儿时期。小鼠卵巢的形成始于胚胎发育第5天(E5)并在出生后第2天(P2)结束。卵巢的发育伴随着原始生殖细胞分化成卵母细胞的过程^[1]。卵母细胞成熟的过程是在胎儿发育期间开始的, 并且在出生前的生发泡(GV)期停滞。青春期, 卵母细胞在内源激素(endogenous hormone)刺激下完成第一次减数分裂, 排出第一极体(PB1)后在第二次减数分裂(MII)中期停滞并等待受精。从GV到MII的过程被称为卵母细胞成熟^[2]。而随着年龄增加, 机体和卵巢发生老化, 卵母细胞在成熟过程中会出现质量下降的情况。这一成熟异常分为核成熟异常和细胞质成熟异常。机体衰老过程中活性氧(ROS)不断积累导致的氧化应激以及与减数分裂相关组蛋白的乙酰化状态的改变是减数分裂异常的主要原因。

Sirtuins (SIRT1~7) 是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

(NAD) 依赖的第 III 类组蛋白脱乙酰酶 (HDACs) 家族^[3]。Sirtuins 在调节代谢、细胞增殖和基因组稳定性方面扮演着不同的角色, 并与哺乳动物衰老和年龄相关疾病有关^[4]。Sirtuins 家族每个成员都具有独特的亚细胞定位、功能和底物特异性^[5]。在 SIRT1~7 中, 除 SIRT4 外都显示脱乙酰酶活性^[6]。其中 SIRT1 和 SIRT2 在细胞质中被发现, SIRT3、SIRT4、SIRT5 仅仅存在于线粒体中, 在核中有 SIRT1、SIRT2、SIRT4、SIRT6 和 SIRT7 的存在^[7]。Sirtuins 中的 SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT6、SIRT7 均已被证明和卵母细胞减数分裂相关^[8-11], 虽然 sirtuins 在卵母细胞成熟过程中的作用已经比较明了, 但其在老龄

收稿日期: 2018-09-19; 修回日期: 2018-10-23

基金项目: 黑龙江省教育厅海外学人科研资助项目(1251-H008)

*通信作者: E-mail: xhshen@ems.hrbmu.edu.cn

鼠卵母细胞成熟过程中的作用还鲜有报道。有研究报道 SIRT1、SIRT3 和 SIRT6 在老龄鼠卵巢中的表达显著降低^[12]。目前还没有直接的证据证明 sirtuins 与老龄鼠卵母细胞质量低下的关系。本文总结了卵母细胞成熟过程中,核成熟和细胞质成熟的变化以及老龄鼠卵母细胞成熟过程中的种种缺陷,并探讨了 sirtuins 家族各个成员与老龄鼠卵母细胞成熟异常的关系及其机制。

1 哺乳动物卵母细胞成熟

雌性哺乳动物的卵母细胞来自胎儿发育期间产生的原始生殖细胞,原始生殖细胞在第一次减数分裂前期停滞,这个时期的卵母细胞被称为初级卵母细胞。在原始卵泡中的初级卵母细胞的染色质处于分散状态,周围包裹着颗粒细胞^[13]。在这个阶段的卵母细胞有一个被称为生发泡(GV)的核。青春期,卵母细胞在黄体生成素(luteotropic hormone, LH)刺激下,染色质凝聚和核膜破裂的过程被称为生发泡破裂(GVBD),GVBD后卵母细胞进入第一次减数分裂中期 I (MI)^[14]。在此时期,微管聚集成双极桶状纺锤体,染色体在赤道板上排列。染色体与微管-动粒之间建立稳定的相互作用后导致染色体分离,卵母细胞不对称分裂挤出较小的第一极体(PB1),并在第一次减数分裂中期 II (MII)阶段停止并等待受精。第一次减数分裂恢复与完成的整个过程称为卵母细胞成熟^[15-17]。成熟卵母细胞的受精和早期胚胎发育能力称为卵母细胞发育能力。这种能力是卵母细胞在成熟过程中获得的,该过程包括核和细胞质的变化^[18]。哺乳动物卵母细胞减数分裂成熟过程中组蛋白的修饰也至关重要,特别是组蛋白乙酰化、甲基化和磷酸化对卵母细胞的调控^[19]。转录成熟的卵母细胞与早期胚胎一样是静止的,此期间蛋白质的合成主要通过翻译成熟前大量储存的 mRNA^[18]。在 PB1 排出的同时也需要大量肌球蛋白的聚集^[20]。

核成熟主要涉及染色体分离。细胞质成熟涉及一系列复杂事件,包括消耗能量的蛋白质合成和细胞质 RNA 的转录。线粒体的主要功能是合成 ATP。线粒体提供了成熟过程中所需的能量^[21]。在未成熟的小鼠卵母细胞中,线粒体聚集在 GV 周围。线粒体从 GVBD 处的核周均匀分散到 MII 卵母细胞中^[22]。在小鼠 GV 卵母细胞中,高尔基体以连续膜状的形式分布于整个卵质中,在 GVBD 后高尔基体发生碎裂并分散在 MI 卵母细胞中,并且在 MII 卵母细胞中维持这种分布^[23]。小鼠 GV 期卵母细胞中内质

网在整个卵质内均匀分布,随着卵母细胞的成熟,内质网定位于皮层区域,并在整个细胞质中聚集成小 1~2 μm 宽的簇^[24]。在小鼠卵母细胞的 GV 阶段,微管和微丝均匀分布在整个胞质中。GVBD 后,微管在染色体周围凝聚并开始向皮层迁移,而微丝密集堆积在卵母细胞的减数分裂纺锤体周围。在成熟的 MII 期小鼠卵母细胞中,微管和微丝主要积聚在皮层细胞质中^[25]。在 GV 期卵母细胞中,组蛋白 H4K5ac、H4K12ac、H4K16ac、H3K9ac 和 H3K14ac 的所有赖氨酸残基都高度乙酰化。然而,随着减数分裂的恢复一直维持到 MII 阶段,这些组蛋白在染色体上都呈去乙酰化的状态^[19]。

2 Sirtuins在卵母细胞成熟过程中的作用

Sirtuins 中的 SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT6、SIRT7 均已被证明和卵母细胞减数分裂相关,其中抑制 SIRT1 的活性影响了牛卵母细胞减数分裂,并伴随着 ROS 水平显著增加^[26]。同时,SIRT1 已被证明可保护小鼠卵母细胞减数分裂过程免受氧化应激^[27]。这些结果都表明,减数分裂过程中 SIRT1 的抗氧化应激能力是必要的。研究证实,SIRT2 通过调节组蛋白 H4K16 的乙酰化状态参与老龄鼠卵母细胞减数分裂^[28]。在小鼠卵母细胞中,SIRT3 可以通过调节转录因子 Foxo3a 和超氧化物歧化酶 2 (SOD2) 的乙酰化状态抗氧化应激^[29]。在老龄鼠卵母细胞中,敲低 SIRT4 可以改善卵母细胞的代谢和减数分裂缺陷。SIRT5 在小鼠卵母细胞中的作用目前还未见报道,但是 SIRT5 的抗氧化应激能力已经得到证实^[30]。在小鼠卵母细胞中分别敲低 SIRT6 和 SIRT7 后均出现了减数分裂异常^[10-11]。Sirtuins 家族各成员在卵母细胞成熟过程中的作用总结见表 1。

2.1 SIRT1与卵母细胞成熟

SIRT1 与染色质构型、氧化应激反应、生殖老化和排卵后老化有关。SIRT1 已被证明是抑制氧化应激,延长寿命的关键分子^[31]。SIRT1 通过对转录因子 Foxo3a 的去乙酰化,提高过氧化氢酶和锰超氧化物歧化酶(MnSOD)的活性,从而抑制氧化应激^[32]。SIRT1 通过改变 PGC-1 α 的乙酰化状态来调节氧化应激相关基因的表达,包括谷胱甘肽过氧化物酶(GPx1)、CAT 和 MnSOD^[33]。高脂肪饮食小鼠模型(HFD)中 SIRT1 表达下降,从而促进 PGC-1 α 的超乙酰化和失活,继而导致参与线粒体生物合成的 PGC-1 α 靶向基因的表达下降^[27]。抑制 SIRT1 可

表1 Sirtuins家族在卵母细胞中的作用

Sirtuins	细胞内定位	靶点	功能
SIRT1	细胞质、核	Foxo3a、PGC-1 α 、FOXO2	去乙酰化、抗氧化应激
SIRT2	细胞质、核	H4K16	去乙酰化、维持动粒-微管的稳定性
SIRT3	线粒体	Foxo3a、SOD2	去乙酰化、抗氧化应激
SIRT4	线粒体、核	SOD2	调节ROS产生
SIRT5	线粒体	未证实	未证实
SIRT6	细胞核	H4K16	去乙酰化、维持动粒-微管的稳定性
SIRT7	细胞核	GABP β 1	调节线粒体稳态、维持纺锤体染色体排列

促进 FOXO2 的乙酰化, FOXO2 是一个属于 Forkhead box 超家族的转录因子, 调节许多生物过程, 如发育、分化和增殖, 并且是 GCs 正常发育所必需^[34]。SIRT1 还可通过促进细胞周期蛋白 B1 和 Cdc2/p34 的增多来刺激细胞增殖^[35]。卵母细胞中蛋白质的乙酰化状态与卵母细胞老化相关, SIRT1 已被证明可保护小鼠卵母细胞在减数分裂过程免受氧化应激, 同时 GV 阶段停滞的卵母细胞在体外暴露于 H₂O₂ 时可诱导 SIRT1 的表达, 但这一现象还不能被解释^[27]。

2.2 SIRT2与卵母细胞成熟

研究表明 SIRT2 参与调控有丝分裂进程、氧化应激反应、微管动力学、染色质浓缩和细胞迁移。SIRT2 在有丝分裂中调节细胞周期中相关蛋白的乙酰化水平^[36]。在小鼠卵母细胞减数分裂时, SIRT2 在纺锤体周围富集, 特异性敲低 SIRT2 可导致 MII 纺锤体缺陷和染色体未对齐的频率增加以及微管-动粒间的相互作用不足, 同时 H4K16/ α -微管蛋白高度乙酰化。H4K16 的低乙酰化维持着动粒的稳定性^[37], 但是 SIRT2 敲低的卵母细胞中动粒的拉力不足, 并且动粒-微管的稳定性降低^[28]。

2.3 SIRT3与卵母细胞成熟

SIRT3 是线粒体蛋白乙酰化的调节剂, 能够影响能量的产生并调节 ROS, SIRT3 通过调节产生 ROS 的电子传递链 (ETC) 以抗氧化应激^[38]。此外, SIRT3 还可以调节脂肪酸氧化、酮化, 氨基酸分解代谢和三羧酸循环等代谢途径的多个位点的蛋白质乙酰化状态^[39]。在限制能量的情况下, SIRT3 可直接脱乙酰化并激活线粒体异柠檬酸脱氢酶 2 (Idh2), 使 NADPH 水平增加以防止氧化应激诱导的细胞死亡^[40]。SIRT3 通过去乙酰化 Foxo3a 以保护线粒体免受氧化应激损伤。SOD2 是 SIRT3 的直接底物, 并且 SIRT3 可直接通过去乙酰化 SOD2 抗氧化应激^[41]。在高脂肪饮食小鼠模型 (HFD) 中, SIRT3 通过去乙酰化 SOD2K68R 减少 ROS 生成, 并改善了 HFD 卵母细胞中的减数分裂缺陷^[9]。在小鼠卵母细胞

IVM 过程中, 通过敲低或过表达 SIRT3 证明 SIRT3 可通过线粒体降低 ROS 活性来抗氧化应激^[42]。有研究报道, SIRT3 可保护体外受精小鼠植入前胚胎抵抗氧化应激诱导的 p53 介导的发育停滞^[43]。

2.4 SIRT4与卵母细胞成熟

SIRT4 主要位于线粒体基质中, 已经发现它在心脏、肾脏、肝脏和大脑中高度表达^[44]。与其他 sirtuins 不同, SIRT4 最初被认为不具有 NAD⁺ 依赖性脱乙酰酶活性。然而, 最近发现 SIRT4 能够使赖氨酸去乙酰化, 在该研究中, SIRT4 敲除小鼠亮氨酸代谢失调从而导致胰岛素分泌增加^[45]。研究表明, 除了 SIRT4 之外的所有 sirtuins 在线粒体抗氧化应激过程中起着关键作用^[46]。相反, SIRT4 被证明参与调节 ROS 的产生, 在血管紧张素 II (Ang II) 诱导小鼠心脏肥大的研究中发现, 过表达和敲除 SIRT4 使线粒体中的 ROS 分别增加和减少^[47]。研究还发现 SIRT4 抑制 SOD2 与 SIRT3 的结合, 导致乙酰化增加, 从而降低了 SOD2 的活性^[47]。然而, SIRT4 在卵母细胞中的作用 2018 年才有报道^[7]: 在小鼠卵母细胞减数分裂过程中 SIRT4 在染色体和纺锤体周围定位, 过表达 SIRT4 的小鼠卵母细胞减数分裂异常, 导致线粒体活化程度不足, ATP 含量降低, ROS 水平升高, 染色体结构严重受损。

2.5 SIRT6与卵母细胞成熟

有结果表明 SIRT6 是一个染色质相关的蛋白质, 是细胞用于基因组完整性维持的碱基切除修复所必需的。小鼠敲除 SIRT6 后前 4 周正常生长, 而在 4 周之后出现衰老样表型^[48]。从生物化学的角度来看, SIRT6 已被证明可特异性地将组蛋白 H3K 上的 9Ac 和 56Ac 去乙酰化。此外, SIRT6 已被证明与 DNA 双链断裂修复因子 DNA-PK (DNA-依赖性蛋白激酶) 形成大分子复合物, 以促进 DNA 双链断裂修复。它在聚赖氨酸残基 521 上与聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (PARP1) 和单 ADP-核糖基化 PARP1 相互作用, 从而刺激 PARP1 聚 ADP-核糖基化酶活

性, 并增强氧化应激下的双链断裂修复^[49]。也有研究表明, 在卵母细胞减数分裂期间敲低 SIRT6 会导致严重的动粒-微管相互作用受损、纺锤体缺陷、染色体错位及 H4K16 的高乙酰化^[11], 但 H4K16 的低乙酰化在卵母细胞减数分裂中是不可避免的^[37]。

2.6 SIRT7与卵母细胞成熟

哺乳动物 sirtuins 家族的最后一个成员 SIRT7 主要定位于细胞核, 它在核仁中与组蛋白结合以正向调节核糖体 DNA (rDNA) 转录^[44]。相对 sirtuins 家族其他成员, SIRT7 是比较新的研究方向, 因此对 SIRT7 作用的底物缺乏了解, 也缺乏对其在细胞中发挥各种作用机制的理解。但是已经发现 SIRT7 mRNA 在组织中差异表达, 在具有较高代谢活性的组织中表达更多, 并且随着年龄的升高而降低^[50]。SIRT7 通过 GABP β 1 的去乙酰化调节线粒体稳态, GABP β 1 是参与调节几种关键线粒体基因的复合物的亚基之一^[51]。然而, SIRT7 对细胞能量水平的调节是否与 NAD⁺ 相关还有待证明。H₂O₂ 处理大鼠胚胎心肌 H9c2 细胞后, 可诱导 SIRT7 略微下调^[52]。用 SIRTs 活化剂白藜芦醇处理可以减轻这种下调, 表明 SIRT7 和其他 SIRTs 一样有一定的抗氧化能力。SIRT7 基因敲除小鼠表现出过早的生理衰老^[53]。最近的研究显示, 在正常小鼠卵母细胞成熟过程中特异性敲低 SIRT7 后, 减数分裂异常^[10]。在 SIRT7 敲低的卵母细胞中可观察到紊乱的纺锤体染色体排列和皮质肌动蛋白帽的丧失, 从而产生非整倍体卵。同时, SIRT7 敲低显著提高了卵母细胞中的 ROS 水平。在肥胖小鼠的卵母细胞中 SIRT7 的蛋白质水平显著降低, 过表达 SIRT7 改善了母体肥胖相关的减数分裂缺陷和卵母细胞中的氧化应激^[10]。

3 Sirtuins在老龄鼠卵母细胞成熟过程中的作用

随着年龄增加, 染色体异常、纺锤体缺陷、线粒体功能障碍以及促成熟因子 (MPF) 和促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 水平的降低直接导致生育力和胚胎发育能力的减弱^[54]。MEK/MAPK 通路调节微管和中心体的组装, 在中心体和微管组装稳定性较差的情况下, 卵母细胞不能受精, 或者受精的卵母细胞显示出非整倍性和发育异常^[55]。在机体衰老的过程中, 作为线粒体呼吸作用的副产物 ROS 累积增加, ROS 引起的损伤导致卵母细胞发育能力下降^[56]。在减数分裂 S 期之后, 哺乳动物卵母细胞的染色体经历 2 次减数分裂, 产生一个单倍体配子^[57]。非整倍体是减数分裂时染色体异常分离导致的, 老

龄鼠妊娠能力降低的主要原因是非整倍体卵的增加^[58]。同时, 机体衰老过程中卵母细胞出现高频率的 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化异常。研究表明在小鼠衰老过程中, DNA 甲基化相关蛋白 Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b 和 Dnmt3L 的表达下降^[59], 组蛋白 H4K12 的乙酰化显著增加^[60]。卵母细胞中与细胞周期调控、细胞骨架结构、代谢途径、转录调控和应激反应相关的基因的表达随着机体年龄的增加也会发生改变^[61]。

Sirtuins 家族在老龄鼠卵母细胞成熟过程中的作用报道较少, 其中, SIRT1 活性的抑制影响了体外成熟的牛卵母细胞减数分裂进程, 并且伴随着纺锤体和染色体组织异常和 ROS 水平显著增加。这表明 SIRT1 保护卵母细胞免受与体外培养有关的压力引起的氧化损伤^[26]。老龄鼠卵母细胞由于年龄相关的因素也会引起 ROS 的积累, 但却不能促发机体的抗氧化应激。因此, 老龄鼠卵母细胞在成熟过程中不能抗氧化应激的原因很可能是因为 SIRT1 的缺失。老龄鼠减数分裂时, 卵母细胞中检测到较低的 SIRT2 蛋白水平和 H4K16 的高乙酰化, 过表达 SIRT2 降低了 H4K16 的乙酰化水平和改善了减数分裂异常^[28]。Liu 等^[62]指出, 在老龄鼠卵母细胞中 SIRT2 调控乙酰化的另一位点是 BubR1, 它是纺锤体组装检查点复合体的组成部分; 同时, SIRT2 的激活剂白藜芦醇也被证明可以保护小鼠免受年龄相关的不育。因此, SIRT2 在小鼠卵母细胞成熟过程中是通过介导组蛋白的乙酰化水平来维持纺锤体染色体结合的稳定性, 从而影响了卵母细胞成熟过程中的核成熟。在卵母细胞成熟过程中, 过表达 SIRT4 增强了丙酮酸脱氢酶 (PDH) 亚基 pSer232-PDHE1 α 的磷酸化水平, 在老龄鼠卵母细胞中敲低 SIRT4 或过表达 Ser293-PDHE1 α 的低乙酰化突变体 Ser293A-PDHE1 α 可以改善老龄鼠卵母细胞的代谢和减数分裂缺陷。所以, SIRT4 可能通过影响 Ser293-PDHE1 α 的磷酸化来调控卵母细胞的代谢和减数分裂^[7]。

4 总结与展望

SIRT2 和 SIRT6 都已经被证明通过调节减数分裂过程中相关组蛋白的乙酰化状态参与了卵母细胞的核成熟。已知在老龄鼠卵母细胞中过表达 SIRT2 可以降低 H4K16 的乙酰化水平, 从而改善了减数分裂异常。而 SIRT6 在卵母细胞中也可以调节 H4K16 的乙酰化状态, 所以, SIRT6 在老龄鼠卵母

细胞核成熟的过程中也是至关重要的,在老龄鼠卵母细胞成熟过程中过表达 SIRT6 进行补救是十分必要的。

Sirtuins 家族中的 SIRT1、SIRT3、SIRT7 在减数分裂过程中的作用主要是抗氧化应激。其中, SIRT1 通过去乙酰化 Foxo3a、PGC-1 α 和 FOXL2, 从而抑制氧化应激。SIRT3 通过去乙酰化 SOD2K68R 和 Foxo3a 抗氧化应激。SIRT5 在卵母细胞中的作用还未见报道,但是已经有研究证明 SIRT5 在心肌细胞中也有抗氧化应激的能力。老龄鼠卵母细胞中 ROS 严重积累,导致了减数分裂异常。所以在老龄鼠卵母细胞中,ROS 的积累这一结果至少部分可能是由于 SIRT1、SIRT3、SIRT7 的表达减少导致的,它们的表达减少可能很大程度或者部分影响了卵母细胞抗氧化应激的能力,从而导致了 ROS 的积累。老化机体卵母细胞 sirtuins 家族成员的表达降低与减数分裂异常之间关系密切。

[参 考 文 献]

- [1] Wang JJ, Ge W, Liu JC, et al. Complete *in vitro* oogenesis: Retrospects and prospects. *Cell Death Differ*, 2017, 24: 1845-52
- [2] Liang CG, Su YQ, Fan HY, et al. Mechanisms regulating oocyte meiotic resumption: roles of mitogen-activated protein kinase. *Mol Endocrinol*, 2007, 21: 2037-55
- [3] Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 225-38
- [4] Tatone C, Di Emidio G, Vitti M, et al. Sirtuin functions in female fertility: possible role in oxidative stress and aging. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 659687
- [5] Pucci B, Villanova L, Sansone L, et al. Sirtuins: the molecular basis of beneficial effects of physical activity. *Intern Emerg Med*, 2013, 8: S23-5
- [6] Imai S, Guarente L. Ten years of nad-dependent sir2 family deacetylases: implications for metabolic diseases. *Trends Pharmacol Sci*, 2010, 31: 212-20
- [7] Zeng J, Jiang M, Wu X, et al. Sirt4 is essential for metabolic control and meiotic structure during mouse oocyte maturation. *Aging Cell*, 2018, 17: e12789
- [8] Benkhalifa M, Ferreira YJ, Chahine H, et al. Mitochondria: participation to infertility as source of energy and cause of senescence. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 55: 60-4
- [9] Zhang L, Han L, Ma R, et al. Sirt3 prevents maternal obesity-associated oxidative stress and meiotic defects in mouse oocytes. *Cell Cycle*, 2015, 14: 2959-68
- [10] Gao M, Li X, He Y, et al. Sirt7 functions in redox homeostasis and cytoskeletal organization during oocyte maturation. *FASEB J*, 2018, [Epub ahead of print]
- [11] Han L, Ge J, Zhang L, et al. Sirt6 depletion causes spindle defects and chromosome misalignment during meiosis of mouse oocyte. *Sci Rep*, 2015, 5: 15366
- [12] Zhang J, Fang L, Lu Z, et al. Are sirtuins markers of ovarian aging? *Gene*, 2016, 575: 680-6
- [13] Rodrigues P, Limback D, McGinnis LK, et al. Oogenesis: prospects and challenges for the future. *J Cell Physiol*, 2008, 216: 355-65
- [14] Moor RM, Dai Y, Lee C, et al. Oocyte maturation and embryonic failure. *Hum Reprod Update*, 1998, 4: 223-36
- [15] Kupker W, Diedrich K, Edwards RG. Principles of mammalian fertilization. *Hum Reprod*, 1998, 13: 20-32
- [16] Li R, Albertini DF. The road to maturation: somatic cell interaction and self-organization of the mammalian oocyte. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14: 141-52
- [17] Sun QY, Miao YL, Schatten H. Towards a new understanding on the regulation of mammalian oocyte meiosis resumption. *Cell Cycle*, 2009, 8: 2741-7
- [18] Reyes JM, Ross PJ. Cytoplasmic polyadenylation in mammalian oocyte maturation. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2016, 7: 71-89
- [19] Gu L, Wang Q, Sun QY. Histone modifications during mammalian oocyte maturation: dynamics, regulation and functions. *Cell Cycle*, 2010, 9: 1942-50
- [20] Dehapiot B, Carriere V, Carroll J, et al. Polarized Cdc42 activation promotes polar body protrusion and asymmetric division in mouse oocytes. *Dev Biol*, 2013, 377: 202-12
- [21] Stojkovic M, Machado SA, Stojkovic P, et al. Mitochondrial distribution and adenosine triphosphate content of bovine oocytes before and after *in vitro* maturation: correlation with morphological criteria and developmental capacity after *in vitro* fertilization and culture. *Biol Reprod*, 2001, 64: 904-9
- [22] Dumollard R, Duchen M, Sardet C. Calcium signals and mitochondria at fertilisation. *Semin Cell Dev Biol*, 2006, 17: 314-23
- [23] Moreno RD, Schatten G, Ramalho-Santos J. Golgi apparatus dynamics during mouse oocyte *in vitro* maturation: effect of the membrane trafficking inhibitor brefeldin A. *Biol Reprod*, 2002, 66: 1259-66
- [24] 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: 133-44
- [25] Gumus E, Bulut HE, Kaloglu C. Cytoskeletal changes in oocytes and early embryos during *in vitro* fertilization process in mice. *Anat Histol Embryol*, 2010, 39: 51-8
- [26] Takeo S, Sato D, Kimura K, et al. Resveratrol improves the mitochondrial function and fertilization outcome of bovine oocytes. *J Reprod Dev*, 2014, 60: 92-9
- [27] Di Emidio G, Falone S, Vitti M, et al. Sirt1 signalling protects mouse oocytes against oxidative stress and is deregulated during aging. *Hum Reprod*, 2014, 29: 2006-17
- [28] Zhang L, Hou X, Ma R, et al. Sirt2 functions in spindle organization and chromosome alignment in mouse oocyte meiosis. *FASEB J*, 2014, 28: 1435-45
- [29] Tseng AH, Shieh SS, Wang DL. SIRT3 deacetylates FOXO3 to protect mitochondria against oxidative damage.

- Free Radic Biol Med, 2013, 63: 222-34
- [30] Liu B, Che W, Zheng C, et al. Sirt5: a safeguard against oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32: 1050-9
- [31] Rogina B, Helfand SL. Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to calorie restriction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 15998-6003
- [32] Caito S, Rajendrasozhan S, Cook S, et al. Sirt1 is a redox-sensitive deacetylase that is post-translationally modified by oxidants and carbonyl stress. *FASEB J*, 2010, 24: 3145-59
- [33] Zhong L, Mostoslavsky R. Fine tuning our cellular factories: sirtuins in mitochondrial biology. *Cell Metab*, 2011, 13: 621-6
- [34] Kottarathil VD, Antony MA, Nair IR, et al. Recent advances in granulosa cell tumor ovary: a review. *Indian J Surg Oncol*, 2013, 4: 37-47
- [35] Pavlova S, Klucska K, Vasicek D, et al. The involvement of sirt1 and transcription factor NF- κ B (p50/p65) in regulation of porcine ovarian cell function. *Anim Reprod Sci*, 2013, 140: 180-8
- [36] North BJ, Verdin E. Interphase nucleo-cytoplasmic shuttling and localization of sirt2 during mitosis. *PLoS One*, 2007, 2: e784
- [37] Ma P, Schultz RM. Histone deacetylase 2 (hdac2) regulates chromosome segregation and kinetochore function via H4K16 deacetylation during oocyte maturation in mouse. *PLoS Genet*, 2013, 9: e1003377
- [38] Bause AS, Haigis MC. Sirt3 regulation of mitochondrial oxidative stress. *Exp Gerontol*, 2013 48: 634-9
- [39] Rardin MJ, Newman JC, Held JM, et al. Label-free quantitative proteomics of the lysine acetylome in mitochondria identifies substrates of sirt3 in metabolic pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 6601-6.
- [40] Someya S, Yu W, Hallows WC, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell*, 2010, 143: 802-12
- [41] Chen Y, Zhang J, Lin Y, et al. Tumour suppressor SIRT3 deacetylates and activates manganese superoxide dismutase to scavenge ROS. *EMBO Rep*, 2011, 12: 534-41
- [42] Zhao HC, Ding T, Ren Y, et al. Role of Sirt3 in mitochondrial biogenesis and developmental competence of human *in vitro* matured oocytes. *Hum Reprod*, 2016, 31: 607-22
- [43] Kawamura Y, Uchijima Y, Horike N, et al. Sirt3 protects *in vitro*-fertilized mouse preimplantation embryos against oxidative stress-induced p53-mediated developmental arrest. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2817-28
- [44] Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology*, 2017, 18: 447-76
- [45] Anderson KA, Huynh FK, Fisher-Wellman K, et al. Sirt4 is a lysine deacylase that controls leucine metabolism and insulin secretion. *Cell Metab*, 2017, 25: 838-55
- [46] Watroba M, Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases. *Adv Med Sci*, 2016, 61: 52-62
- [47] Luo YX, Tang X, An XZ, et al. Sirt4 accelerates ang ii-induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting manganese superoxide dismutase activity. *Eur Heart J*, 2017, 38: 1389-98
- [48] Mostoslavsky R, Chua KF, Lombard DB, et al. Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian sirt6. *Cell*, 2006, 124: 315-29
- [49] Michishita E, McCord RA, Boxer LD, et al. Cell cycle-dependent deacetylation of telomeric histone H3 lysine K56 by human SIRT6. *Cell Cycle*, 2009, 8: 2664-6
- [50] Ford E, Voit R, Liszt G, et al. Mammalian Sir2 homolog SIRT7 is an activator of RNA polymerase I transcription. *Genes Dev*, 2006, 20: 1075-80
- [51] Ryu D, Jo YS, Lo Sasso G, et al. A SIRT7-dependent acetylation switch of GABP β 1 controls mitochondrial function. *Cell Metab*, 2014, 20: 856-69
- [52] Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, et al. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28: 643-61
- [53] Vakhrusheva O, Smolka C, Gajawada P, et al. Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice. *Circ Res*, 2008, 102: 703-10
- [54] Pellestor F, Andreo B, Arnal F, et al. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from *in vitro* unfertilized human oocytes. *Hum Genet*, 2003, 112: 195-203
- [55] Lee SE, Kim JH, Kim NH. Inactivation of mapk affects centrosome assembly, but not actin filament assembly, in mouse oocytes maturing *in vitro*. *Mol Reprod Dev*, 2007, 74: 904-11
- [56] Kansaku K, Takeo S, Itami N, et al. Maternal aging affects oocyte resilience to carbonyl cyanide-m-chlorophenylhydrazone -induced mitochondrial dysfunction in cows. *PLoS One*, 2017, 12: e0188099
- [57] Jones KT, Lane SI. Molecular causes of aneuploidy in mammalian eggs. *Development*, 2013, 140: 3719-30
- [58] MacLennan M, Crichton JH, Playfoot CJ, et al. Oocyte development, meiosis and aneuploidy. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 45: 68-76
- [59] Yue MX, Fu XW, Zhou GB, et al. Abnormal DNA methylation in oocytes could be associated with a decrease in reproductive potential in old mice. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29: 643-50
- [60] Suo L, Meng QG, Pei Y, et al. Changes in acetylation on lysine 12 of histone h4 (acH4K12) of murine oocytes during maternal aging may affect fertilization and subsequent embryo development. *Fertil Steril*, 2010, 93: 945-51
- [61] Steuerwald NM, Bermudez MG, Wells D, et al. Maternal age-related differential global expression profiles observed in human oocytes. *Reprod Biomed Online*, 2007, 14: 700-8
- [62] Liu M, Yin Y, Ye X, et al. Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. *Hum Reprod*, 2013, 28: 707-17