

Sirtuins与自噬在卵母细胞老化中的作用

刘二珍 刘照俊 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 长时间未受精的卵母细胞不可避免地发生细胞核与细胞质的老化, 并伴有受精率的降低、胚胎发育缺陷等问题。Sirtuins是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)依赖蛋白去乙酰酶, 通过调控代谢对细胞的老化有延缓和抑制的作用。该文综述了老化的卵母细胞中细胞核、细胞质、细胞器和乙酰化的改变。阐述了sirtuins的功能、sirtuins与卵母细胞老化之间的关系及与自噬之间的关系。讨论了通过调控sirtuins延缓和改善卵母细胞老化的可行性。

关键词 卵母细胞老化; sirtuins; 自噬; 去乙酰酶

The Roles of Sirtuins and Autophagy in Oocyte Aging

Liu Erzhen, Liu Zhaojun, Meng Meng, Shen Xinghui, Lei Lei

(Department of Histology and Embryology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract Long-term unfertilized oocytes inevitably undergo nuclear and cytoplasmic aging, which will lead to fertilization and development defects. Sirtuins is a NAD⁺-dependent histone deacetylase, through regulating the metabolism of cells aging delaying and inhibiting effects. In this review, we summarized the changes of aging oocytes in nucleus and cytoplasm. In addition, the functions of sirtuins, the relationship between sirtuins and post-ovulatory aging, and relationship between sirtuins and autophagy. It is also discussed that the regulation of sirtuins may delay and improve the aging of oocytes.

Keywords oocyte aging; sirtuins; autophagy; deacetylase

大多数哺乳动物的卵母细胞在排卵前完成第一次减数分裂, 并在第二次减数分裂中期(MII)停止。在黄体生成素(luteotropic hormone, LH)的刺激下进行排卵, 直到受精以后, 才可以继续完成第二次减数分裂^[1]。而无论在体内还是体外的卵母细胞若长时间没有受精, 都会呈现出时间依赖性的质量下降并发生老化^[2]。大量研究揭示了老化的卵母细胞具有很多缺陷, 例如透明带变硬、皮质颗粒部分迁移到胞膜外、线粒体基质膨胀^[3]、减数分裂中的纺锤体变细长或小和染色体呈现出未成熟分离等组织的异常^[3-4]。除此之外, 老化的卵母细胞产生各种分

子、细胞和生物化学方面的改变。如线粒体的紊乱、氧化应激反应的增加、促成熟因子(maturation promoting factor, MPF)活化的减少、抗凋亡因子BCL-2(anti-apoptotic factor BCL-2)表达的下降等^[5-6]。而这些缺陷影响着卵母细胞受精和胚胎进一步发育的能力。因此, 揭开卵母细胞老化的机制, 从而防止或延迟卵母细胞老化具有非常重要的意义。

在卵母细胞老化过程中细胞内氧化性损伤是增加的, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)也随着时间的推移而增加。活性氧的增加会减少细胞内三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的浓度、增

收稿日期: 2018-11-03 接受日期: 2018-11-27

黑龙江省教育厅海外学人科研资助项目(批准号: 1251H008)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0451-86674518, E-mail: xhshen@ems.hrbmu.edu.cn

Received: November 3, 2018

Accepted: November 27, 2018

This work was supported by Heilongjiang Provincial Department of Education Overseas Scholars Research Funding Project (Grant No.1251H008)

*Corresponding author. Tel: +86-451-86674518, E-mail: xhshen@ems.hrbmu.edu.cn

网络出版时间: 2019-05-10 14:03:56

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190510.1119.018.html>

加细胞内 Ca^{2+} 的浓度, 这些改变对卵母细胞的质量和胚胎的发育都是有害的。在老化过程中线粒体缺陷起着基础性作用, 而ROS是线粒体呼吸的主要副产物^[1], 因此, 卵母细胞老化与ROS存在一定的关系。另外, 在卵母细胞老化期间, 组蛋白的乙酰化水平也发生了一定的改变, 比如在老化的卵母细胞组H3K14和组蛋白H4K8/K12的乙酰化水平逐渐增强等^[7]。这些改变都显示了卵母细胞的老化及其质量的降低。

Sirtuins是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 NAD^+ 依赖组蛋白去乙酰酶(histone deacetylase, HDAC), 与蛋白质的乙酰化、新陈代谢有关^[8]。最近, 有文献证实了sirtuins与自噬之间存在相互调控的关系^[9-10]。也有报道老化的过程是通过ROS和sirtuins之间不断地相互影响而被控制的^[11]。而ROS水平的轻微上升激活了细胞的“存活”机制, 例如自噬^[12]。因此, 本文中我们探讨了通过调控sirtuins和自噬进而延缓和改善卵母细胞老化的可能性。

1 卵母细胞老化

人卵母细胞可以在排卵后约24小时之内受精, 而小鼠只有15小时。若未受精, 卵母细胞将会发生老化, 最终凋亡或被机体吸收^[13]。排卵后卵母细胞的受精能力和发育能力随着时间依赖性减弱。

1.1 老化卵母细胞核的变化

早期的研究表明, 在老化的卵母细胞中染色体排列异常和纺锤体组织异常是普遍存在的^[14-15]。纺锤体是由高度动态性的微管组成, 而这些微管的动态特性对染色体定位和隔离起重要的作用, 所以纺锤体的任何缺陷都会导致染色体分离后的错误组装。此外, 一些纺锤体相关基因, 如*Numa1*、*Ran*、*Tpx2*在老化的卵母细胞中表现出了错误的表达, 这暗示在卵母细胞的老化过程中, 纺锤体的微管动力学发生了改变。老化卵母细胞减数分裂过程中, 一对同源染色体可能会提前分离, 这与形成非整倍体有关, 而这些改变损害了卵母细胞的质量, 使得受精率降低, 不能受精或者受精后呈现非整倍体和发育异常。

肌动蛋白丝是细胞骨架的重要部分之一, 在减数分裂中它对于细胞内转运、纺锤丝定位和减数分裂是非常重要的。在对老化的卵母细胞肌动蛋白组装的探究中, 发现了肌动蛋白的聚集可能也是老化

的卵母细胞质量下降的一个重要机制^[5]。

老化的卵母细胞中核心组蛋白的乙酰化会出现异常。在卵母细胞老化期间组蛋白H3K14和组蛋白H4K8/K12的乙酰化水平逐渐增强^[4]。用一种去乙酰酶的抑制剂曲古抑菌素A处理新鲜的卵母细胞5小时从而提高组蛋白的乙酰化, 进而加速卵母细胞老化的进程, 这表明组蛋白H3K14和H4K8/K12乙酰化的改变可以影响卵母细胞老化的进程^[7]。而通过降低这些组蛋白的乙酰化, 可能会延缓卵母细胞的老化进程。组蛋白的乙酰化受HDAC的调控, HDAC分为五类, 在老化的卵母细胞中I/II类和III类HDAC具有重要的作用, 而III类HDAC中包含有sirtuins家族^[16]。

1.2 老化卵母细胞质的变化

老化的卵母细胞质膜的微绒毛扩张, 并且进入卵周隙中。透明带呈现“鹅卵石”状, 并且变硬, 影响细胞的物质交换^[4]。MPF可以诱导真核细胞的减数分裂, 包括卵母细胞。胞质内的MPF活性的降低也是卵母细胞老化的原因之一。MPF活性取决于CDC2激酶催化亚基和细胞周期蛋白B调节亚基。老化的卵母细胞中细胞周期蛋白B的蛋白水解和CDC2激酶的磷酸化增多, 从而使得MPF的失活^[17]。

卵母细胞老化可能会导致氧化应激增加, 使得细胞质中 Ca^{2+} 平衡受损和异常线粒体的增加, 而这些改变将影响卵母细胞的发育潜能^[1,14,18]。线粒体是卵母细胞和早期胚胎中ATP的主要来源。线粒体依赖 Ca^{2+} 信号来实现自身的功能, 特别是它们产生ATP的功能。 Ca^{2+} 被发现是控制ATP产生速率的重要组成部分, 它可以诱导线粒体通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT)的改变^[19]。ROS水平升高引起氧化应激增强, 导致来自内质网的 Ca^{2+} 通过局部通道进入细胞质中, 同时也促进 Ca^{2+} 进入线粒体, 诱导MPT的提前出现。因此, 减少了线粒体膜电位, 线粒体基质会发生肿胀, 甚至线粒体膜会肿胀破裂, 导致线粒体功能被破坏。而线粒体膜的破裂, 可能会导致线粒体膜中的蛋白质释放到细胞质中, 包括细胞色素C。而释放进入细胞质的蛋白质会激活caspase的级联反应, 执行凋亡程序。然而, Ca^{2+} 的增加可以刺激线粒体的新陈代谢, 从而进一步促进ROS的生成, 引发一系列氧化应激的事件^[19], 使得 Ca^{2+} 浓度平衡受损, Ca^{2+} 振荡的特征发生改变, 如振荡幅度和振荡频率, 影响早期胚胎的植入和植入后

胚胎的发展。

2 Sirtuins

在哺乳动物中, sirtuins(SIRT1-7)在细胞代谢途径中起调控作用。它们都具有高度保守的NAD⁺结合域和催化功能域, 不同的N-端和C-端可以使它们能够结合不同的底物。Sirtuins还可以调节多种蛋白的乙酰化修饰和ADP核糖基修饰。Sirtuins具有不同的亚细胞定位, SIRT1、SIRT6和SIRT7主要位于细胞核内, SIRT3、SIRT4和SIRT5定位在线粒体中, 而SIRT2主要分布在细胞质中^[20]。这些蛋白的亚细胞定位还取决于细胞类型、状态和分子间相互作用等, 如SIRT1和SIRT2可在细胞核和细胞质之间穿梭, 并且与细胞核和细胞质中的蛋白相互作用。SIRT1、SIRT3和SIRT5保护细胞免受ROS的损伤。而SIRT2、SIRT6和SIRT7则是通过调节氧化应激而抑制ROS。有趣的是, SIRT4已被证明诱导ROS产生, 但也具有抗氧化的作用^[21]。

2.1 Sirtuins成员概述

SIRT1是第一个被发现的sirtuins, 并且仍然是研究最多的一个。已有研究证明, SIRT1在细胞发育、细胞老化和细胞死亡中发挥着重要的作用, 它也参与许多神经元发育的过程^[22]。SIRT1通过不同的基因修复途径控制着基因组的稳定性, 特别是通过促进WRN和Ku70的去乙酰化^[23]。另有报道指出, SIRT1-FOXO-自噬通路通过调节氧化应激和炎症反应, 参与对老化的调节^[24]。

SIRT2是sirtuins的第二个成员。从有丝分裂开始时SIRT2就存在于前期的中心体、中期的纺锤体和胞质分裂过程中, 这可能是为了确保细胞正常的有丝分裂^[25]。因此, 它可以调节细胞周期、神经退化和肿瘤的发生。并且在急性髓系白血病的细胞中表达增加。在神经退行性疾病中, SIRT2通过阻断 α Syn介导的毒素从而发挥作用的。SIRT2也通过调节p53过程从而参与对凋亡的调控。最近的研究表明, 在肿瘤发生过程中SIRT2还可以作为一种的肿瘤启动因子或肿瘤抑制因子, 从而表现出免疫监视的职能^[26]。

SIRT3可以抵抗氧化应激, 从而保护耳蜗神经元, 使其免受氧化性损伤^[27]。在小胶质细胞中, SIRT3可以通过调节线粒体中的抗氧化剂, 锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, MnSOD)

来应对氧的压力的作用^[28]。SIRT3主要抑制线粒体中ROS的产生, 但是也对许多线粒体蛋白质进行去乙酰作用从而使其激活, 进而调节细胞的增殖、分化和生存^[29]。线粒体中SIRT3作为主要的去乙酰酶, 在控制ROS生产的过程中起着重要的作用。线粒体中MnSOD是一种重要的抗氧化酶。而MnSOD在Lys68中是乙酰化的, 但是这种乙酰化是降低它的活性的, 所以对它的调控主要是通过去乙酰化而激活。也就是说在线粒体中通过SIRT3结合在MnSOD上, 使得MnSOD去乙酰化而被激活。ROS水平增加促进了SIRT3的转录翻译, 导致MnSOD去乙酰化而被激活。MnSOD和SIRT3协同增加使得ROS的减少, 但是这种作用随着SIRT3的消耗而消失^[30]。

与sirtuins中的其他成员不同, SIRT4缺乏NAD⁺依赖去乙酰酶活性, 它是ADP-核糖谷氨酸脱氢酶。它在线粒体中可以将谷氨酸转化成 α -酮戊二酸。SIRT4是由DNA损伤而诱导的, 包括化疗和 γ -照射, 并且能够通过抑制线粒体谷氨酰胺代谢从而抑制细胞周期^[31]。

SIRT5定位于线粒体中, 并与羧甲酰磷酸合成酶1(carbamoyl phosphate synthetase 1, CPS1)相互作用, 从而使其被SIRT5去乙酰化^[31]。CPS1参与生物体内嘧啶核苷酸的合成, 它是催化谷氨酰胺、ATP的酶。SIRT5在细胞代谢、解毒、氧化应激、能量产生和凋亡途径中扮演重要的角色^[32]。

SIRT6调节细胞内稳态、DNA的修复、端粒的维持和代谢, 从而扮演细胞分化的过程中的保护者的角色^[33]。SIRT6又是脂质代谢的关键调节因子, SIRT6通过自噬依赖性途径减少泡沫细胞形成, 在防止动脉粥样硬化中发挥重要作用^[34]。

SIRT7是sirtuins成员的最后—员, 主要定位于细胞核中, 它在核仁中表达, 并且在这里与组蛋白结合, 从而正向调控核糖体DNA的转录^[23]。

2.2 Sirtuins与卵母细胞老化

最近, 有证据证实了老化过程其实是通过ROS和sirtuins不断地相互影响从而被控制的^[11]。氧化应激是导致老化的重要因素, 卵母细胞的老化会导致线粒体功能损坏, 线粒体膜电位下降, 线粒体基质发生肿胀。线粒体不仅是氧化磷酸化和能量产生的场所, 而且也是ROS的主要来源。由于线粒体功能障碍会引起过量ROS的产生, 引起氧化应激。SIRT3被视为一种可以通过调节线粒体而参与能量代谢的去

表1 Sirtuins的功能
Table 1 Functions of Sirtuins

种类 Types	细胞内定位 Localization in cell	一般功能 General Function	在卵母细胞中的功能 Function in oocytes		
		功能 Function	参考文献 References	功能 Function	参考文献 References
SIRT1	Cytoplasm and nucleus	Cell development, aging and death	[22]	Redox state	[36]
SIRT2	Cytoplasm and nucleus	Cell cycle and tumor occurrence	[26]	Intermediate II spindle assembly and chromosome arrangement	[39]
SIRT3	Mitochondria	Cell proliferation, differentiation and survival	[29]	Maintain mitochondrial function	[35]
SIRT4	Mitochondria	Inhibition of cell cycle	[31]	Function not studied	-
SIRT5	Mitochondria	Cell metabolism, oxidative stress	[32]	Function not studied	-
SIRT6	Nucleus	Maintain genomic stability and telomere integrity	[33]	Function not studied	-
SIRT7	Nucleus	Ribosomal DNA transcription	[23]	Function not studied	-

乙酰化酶。SIRT3缺乏导致线粒体中ROS产生增加和胚胎植入前胚胎中的p53活化, 从而引起随后的发育停滞^[35]。在细胞中, SIRT1和SIRT2都已被证明是通过去乙酰化激活FOXO3a, 而FOXO3a则通过激活MnSOD和过氧化氢酶来调节氧化应答基因从而抵抗ROS的压力^[11]。SIRT1也已被证明了可以延缓猪卵母细胞老化的进程^[36], 在鼠卵母细胞中SIRT1也有相同的功能^[37]。

老化卵母细胞的细胞核中存在纺锤丝组装和染色体分布的异常。与有丝分裂相似, 在卵母细胞成熟过程中, SIRT2的变化也显示在了减数分裂细胞器上。SIRT2蛋白富集在纺锤体和中间体上^[38]。SIRT2对维持纺锤体形态和动力功能至关重要。在小鼠卵母细胞中SIRT2控制H4K16和 α -微管蛋白乙酰化水平。而H4K16的乙酰化是抑制染色质的折叠^[39]。因此, SIRT2的去乙酰化活性增高可以促进高阶染色质的形成。所以SIRT2对维持卵母细胞纺锤体形态和动力功能至关重要。与之相一致的是, 已有报道证明了小鼠卵母细胞中SIRT2的特异性消耗会导致纺锤体缺陷和染色体组织的解体^[25]。这些都说明了sirtuins与卵母细胞老化可能存在一定的关系, 表1则详细介绍了sirtuins的种类、细胞内定位、一般功能和在卵母细胞中的功能。

3 自噬

自噬是通过识别、隔离、将胞质中的物质运向溶酶体中, 以便降解的过程。损伤的细胞器和大分子物质被自噬体吞没, 然后和溶酶体融合形成自噬溶酶体。细胞器和大分子物质被自噬溶酶体中各种各样的溶酶体酶降解, 而大分子结合块和代谢产物被回收利用^[40]。在哺乳动物中, 已经发现了三种自噬体, 分别是大自噬体、微自噬体和分子伴侣自噬体。一般所说的自噬指的是大自噬。

3.1 自噬与老化

在哺乳动物的繁殖和发育过程中, 自噬涉及到维持原始卵泡、胚泡空化和胎儿出生时的存活^[41]。在植入前的胚胎发育期间, 自噬的激活可以将母源蛋白质转录翻译为新合成的胚胎蛋白, 这对于胚胎的发育是非常重要。此外, 在延迟植入期间激活自噬可以延长休眠囊胚的存活期^[42]。中心体和微管的不稳定性会加速卵母细胞老化, 因为这些超微结构负责减数分裂过程中染色体正常分离到卵母细胞的两极。而最近有研究已经确定了自噬体在基因组维护中的作用, 发现由于自噬体的缺失导致细胞周期持续性延迟, 而这种延迟与细胞生长不足和核分裂缺陷有关^[43]。这表明, 自噬可能对调节卵母细胞老化至关重要。

当ROS产生超过细胞中的解毒和抗氧化机制时,氧化应激在病理生理条件和老化下发生,并且是威胁细胞存活的常见因素^[44]。ROS水平的轻微增加激活细胞的“存活”机制,例如自噬。ROS可通过激活MCOLN1-溶酶体Ca²⁺-TFEB途径诱导自噬,促进受损线粒体和过量ROS的去除。与饥饿诱导的适应性反应一样,可以合理地预期ROS诱导的自噬也需要溶酶体在信号转导和溶酶体降解中的双重作用^[45]。有实验室研究了小鼠从受精到囊胚发育期间的自噬水平,发现受精过程可激活自噬活动,也就是说,哺乳动物发育中最早的自噬事件发生在受精卵中,自噬在未受精的卵母细胞中低水平表达,但在受精后4小时内大量产生^[12]。同时也有报道说自噬在调节卵母细胞老化过程中起重要作用。在老化卵母细胞的早期阶段,自噬作为一种适应性反应增加以防止进一步的细胞凋亡。但是在其晚期阶段,会有更多的caspases的激活,从而阻断了自噬过程,导致更严重的细胞凋亡^[46]。

3.2 Sirtuins与自噬

SIRT1在调节自噬中发挥作用。在人类肺表层上皮细胞A549中发现了SIRT1-AMPK-自噬通路^[9],说明SIRT1激活通路在控制自噬和AMPK中扮演重要的角色。有研究表明,SIRT1的激活可以缓解小鼠的代谢性疾病。并且SIRT1在老化、新陈代谢、和年龄相关的疾病中都起到一定的作用^[8]。而在细胞老化过程中,随着时间的延长,AMPK信号也逐渐减弱,降低了细胞应激的敏感性,增加了氧化应激,减少了自噬的清除作用。这些与年龄相关的变化激活了先天性免疫,引发轻度炎症和代谢紊乱^[47]。

热量限制对自噬体的诱导作用被认为是由两种能量传感器:AMPK和sirtuin 1激活^[48],或者抑制胰岛素/胰岛素样生长因子信号传导通路,最终导致mTOR信号的抑制,从而增加了自噬^[49]。SIRT1调节自噬溶酶体途径中自噬相关基因*Atg5*、*Atg7*、*Atg8*和*FOXO1*的去乙酰化^[50]。SIRT1激活剂白藜芦醇也被证明在慢性粒细胞白血病中通过JNK介导的p62表达和AMPK激活从而诱导自噬性细胞死亡,使髓细胞性白血病细胞发生凋亡^[51]。

在氧化的低密度脂蛋白条件下,单核巨噬细胞中过表达SIRT6,使得自噬通量增强,并且泡沫细胞形成减轻。这种作用可能是由于miR-33的抑制和ABCA1与ABCG1的上调而产生的。ABCA1和

ABCG1属于胆固醇反向转运体家族,是编码两种跨膜蛋白的基因。所以说SIRT6过表达和miR-33抑制依赖于自噬诱导的脂质过氧化和胆固醇外流,从而可以作为减轻动脉粥样硬化的新工具^[34]。

香烟烟雾诱导的细胞老化与慢性阻塞性肺病的发病有关,并且SIRT6可能通过减弱IGF-Akt-mTOR的信号传导来拮抗这种细胞老化,并且SIRT6的HDAC活性对于IGF信号传导的调节是必不可少的。因此,通过对SIRT6调节,诱导自噬的最佳水平可能成为预防细胞老化的重要工具^[52]。

4 结语和展望

综上所述,老化的卵母细胞中ROS增加,并诱导氧化应激。Sirtuins对ROS有重要的调节作用。因此,卵母细胞的老化可以通过sirtuins的调节进行补救。在老化卵母细胞的胞质中SIRT1和SIRT2都已被证明是通过去乙酰化和激活FOXO3a从而抵抗ROS的压力。在老化卵母细胞的胞核中SIRT2控制小鼠卵母细胞中H4K16和 α -微管蛋白乙酰化水平,这对维持纺锤体形态和动粒功能至关重要。在老化卵母细胞的线粒体上,SIRT1去乙酰化DNA修复因子Ku70,导致Bax凋亡因子从线粒体中分离出来,从而抑制了线粒体的损伤。也有报道说自噬在调节卵母细胞老化过程中起着重要的作用。同时还有研究通过控制小鼠体细胞中SIRT1的表达和AMPK的激活,从而通过启动自噬延迟体细胞老化的过程。并且SIRT1也被证明了可以延迟猪卵母细胞和小鼠卵母细胞在体外的老化过程。但是并没有探讨卵母细胞中sirtuins是否通过调节自噬的途径从而延缓卵母细胞的老化,如果在激活sirtuins的同时抑制自噬的过程是否还会起到延缓卵母细胞老化的作用。在这些问题的探讨中,对延缓和改善老化卵母细胞质量方面提供了新的思路,并且对未来胚胎发育的研究具有重要意义。

参考文献 (References)

- 1 Lee SE, Kim EY, Choi HY, Moon JJ, Park MJ, Lee JB, *et al.* Rapamycin rescues the poor developmental capacity of aged porcine oocytes. *Asian-Australas J Anim Sci* 2014; 27(5): 635-47.
- 2 Wang H, Jo YJ, Oh JS, Kim NH. Quercetin delays postovulatory aging of mouse oocytes by regulating SIRT expression and MPF activity. *Oncotarget* 2017; 8(24): 38631-41.
- 3 Boya P, Reggiori F, Codogno P. Emerging regulation and func-

- tions of autophagy. *Nat Cell Biol* 2013; 15(7): 713-20.
- 4 Miao YL, Kikuchi K, Sun QY, Schatten H. Oocyte aging: cellular and molecular changes, developmental potential and reversal possibility. *Hum Reprod Update* 2009; 15(5): 573-85.
- 5 Miao Y, Zhou C, Cui Z, Zhang M, ShiYang X, Lu Y, *et al.* Post-ovulatory aging causes the deterioration of porcine oocytes via induction of oxidative stress. *FASEB J* 2018; 32(3): 1328-37
- 6 Prasad S, Koch B, Chaube SK. RO-3306 prevents postovulatory aging-mediated spontaneous exit from M-II arrest in rat eggs cultured *in vitro*. *Biomed Pharmacother* 2016; 78: 216-25.
- 7 Huang JC, Yan LY, Lei ZL, Miao YL, Shi LH, Yang JW, *et al.* Changes in histone acetylation during postovulatory aging of mouse oocyte. *Biol Reprod* 2007; 77(4): 666-70.
- 8 Guarente L. Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 76: 81-90.
- 9 Park SK, Seong RK, Kim JA, Son SJ, Kim Y, Yokozawa T, *et al.* Oligonol promotes anti-aging pathways via modulation of SIRT1-AMPK-Autophagy Pathway. *Nutr Res Pract* 2016; 10(1): 3-10.
- 10 Ou X, Lee MR, Huang X, Messina-Graham S, Broxmeyer HE. SIRT1 positively regulates autophagy and mitochondria function in embryonic stem cells under oxidative stress. *Stem cells* 2014; 32(5): 1183-94.
- 11 Zhang T, Zhou Y, Li L, Wang HH, Ma XS, Qian WP, *et al.* SIRT1, 2, 3 protect mouse oocytes from postovulatory aging. *Aging(Albany NY)* 2016; 8(4): 685-96.
- 12 Tsukamoto S, Kuma A, Murakami M, Kishi C, Yamamoto A, Mizushima N. Autophagy is essential for preimplantation development of mouse embryos. *Science* 2008; 321(5885): 117-20.
- 13 Tarin JJ, Perez-Albala S, Perez-Hoyos S, Cano A. Postovulatory aging of oocytes decreases reproductive fitness and longevity of offspring. *Biol Reprod* 2002; 66(2): 495-9.
- 14 Lord T, Aitken RJ. Oxidative stress and ageing of the post-ovulatory oocyte. *Reproduction* 2013; 146(6): R217-27.
- 15 Eichenlaub-Ritter U. Oocyte ageing and its cellular basis. *Int J Dev Biol* 2012; 56(10-12): 841-52.
- 16 Riepsamen A, Wu L, Lau L, Listijono D, Ledger W, Sinclair D, *et al.* Nicotinamide impairs entry into and exit from meiosis I in mouse oocytes. *PLoS one* 2015; 10(5): e0126194.
- 17 Kikuchi K, Naito K, Noguchi J, Shimada A, Kaneko H, Yamashita M, *et al.* Maturation/M-phase promoting factor: a regulator of aging in porcine oocytes. *Biol Reprod* 2000; 63(3): 715-22.
- 18 Zhang CX, Cui W, Zhang M, Zhang J, Wang TY, Zhu J, *et al.* Role of Na⁺/Ca²⁺ exchanger (NCX) in modulating postovulatory aging of mouse and rat oocytes. *PLoS one* 2014; 9(4): e93446.
- 19 Zhao XM, Hao HS, Du WH, Zhao SJ, Wang HY, Wang N, *et al.* Melatonin inhibits apoptosis and improves the developmental potential of vitrified bovine oocytes. *J Pineal Res* 2016; 60(2): 132-41.
- 20 Morris BJ. Seven sirtuins for seven deadly diseases of aging. *Free Radic Biol Med* 2013; 56: 133-71.
- 21 Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, Garcia-Peterson LM, Mack NJ, Ahmad N. The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. *Antioxid Redox Signal* 2018; 28(8): 643-61.
- 22 Bosch-Presegue L, Vaquero A. The dual role of sirtuins in cancer. *Genes Cancer* 2011; 2(6): 648-62.
- 23 Grabowska W, Sikora E, Bielak-Zmijewska A. Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process. *Biogerontology* 2017; 18(4): 447-76.
- 24 Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Crosstalk between oxidative stress and SIRT1: Impact on the aging process. *Int J Mol Sci* 2013; 14(2): 3834-59.
- 25 Zhang L, Hou X, Ma R, Moley K, Schedl T, Wang Q. Sirt2 functions in spindle organization and chromosome alignment in mouse oocyte meiosis. *FASEB J* 2014; 28(3): 1435-45.
- 26 McGlynn LM, Zino S, MacDonald AI, Curle J, Reilly JE, Mohammed ZM, *et al.* SIRT2: tumour suppressor or tumour promoter in operable breast cancer? *Eur J Cancer* 2014; 50(2): 290-301.
- 27 Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, *et al.* Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell* 2010; 143(5): 802-12.
- 28 Rangarajan P, Karthikeyan A, Lu J, Ling EA, Dheen ST. Sirtuin 3 regulates Foxo3a-mediated antioxidant pathway in microglia. *Neuroscience* 2015; 311: 398-414.
- 29 Finley LW, Haas W, Desquiret-Dumas V, Wallace DC, Procaccio V, Gygi SP, *et al.* Succinate dehydrogenase is a direct target of sirtuin 3 deacetylase activity. *PLoS one* 2011; 6(8): e23295.
- 30 Chen Y, Zhang J, Lin Y, Lei Q, Guan KL, Zhao S, *et al.* Tumour suppressor SIRT3 deacetylates and activates manganese superoxide dismutase to scavenge ROS. *EMBO Rep* 2011; 12(6): 534-41.
- 31 Carafa V, Rotili D, Forgione M, Cuomo F, Serrettiello E, Hailu GS, *et al.* Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clin Epigenetics* 2016; 8: 61.
- 32 Liu B, Che W, Zheng C, Liu W, Wen J, Fu H, *et al.* SIRT5: a safeguard against oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32(4): 1050-9.
- 33 Etchegaray JP, Chavez L, Huang Y, Ross KN, Choi J, Martinez-Pastor B, *et al.* The histone deacetylase SIRT6 controls embryonic stem cell fate via TET-mediated production of 5-hydroxymethylcytosine. *Nat Cell Biol* 2015; 17(5): 545-57.
- 34 He J, Zhang G, Pang Q, Yu C, Xiong J, Zhu J, *et al.* SIRT6 reduces macrophage foam cell formation by inducing autophagy and cholesterol efflux under ox-LDL condition. *FEBS J* 2017; 284(9): 1324-37.
- 35 Kawamura Y, Uchijima Y, Horike N, Tonami K, Nishiyama K, Amano T, *et al.* Sirt3 protects *in vitro*-fertilized mouse preimplantation embryos against oxidative stress-induced p53-mediated developmental arrest. *J Clin Invest* 2010; 120(8): 2817-28.
- 36 Ma R, Zhang Y, Zhang L, Han J, Rui R. Sirt1 protects pig oocyte against *in vitro* aging. *Anim Sci J* 2015; 86(9): 826-32.
- 37 Di Emidio G, Falone S, Vitti M, D'Alessandro AM, Vento M, Di Pietro C, *et al.* SIRT1 signalling protects mouse oocytes against oxidative stress and is deregulated during aging. *Hum Reprod* 2014; 29(9): 2006-17.
- 38 Qiu D, Hou X, Han L, Li X, Ge J, Wang Q. Sirt2-BubR1 acetylation pathway mediates the effects of advanced maternal age on oocyte quality. *Aging cell* 2018; doi: 10.1111/ace.12698.
- 39 Robinson PJ, An W, Routh A, Martino F, Chapman L, Roeder RG, *et al.* 30 nm chromatin fibre decompaction requires both H4-K16 acetylation and linker histone eviction. *J Mol Biol* 2008; 381(4): 816-25.
- 40 Liu M, Yin Y, Ye X, Zeng M, Zhao Q, Keefe DL, *et al.* Resve-

- ratrol protects against age-associated infertility in mice. *Hum Reprod* 2013; 28(3): 707-17.
- 41 Lim HJ, Song H. Evolving tales of autophagy in early reproductive events. *Int J Dev Biol* 2014; 58(2-4): 183-7.
- 42 Lee GK, Shin H, Lim HJ. Rapamycin influences the efficiency of *in vitro* fertilization and development in the mouse: A role for autophagic activation. *Asian-Australas J Anim Sci* 2016; 29(8): 1102-10.
- 43 Matsui A, Kamada Y, Matsuura A. The role of autophagy in genome stability through suppression of abnormal mitosis under starvation. *PLoS Genet* 2013; 9(1): e1003245.
- 44 Mihalas BP, Redgrove KA, McLaughlin EA, Nixon B. Molecular mechanisms responsible for increased vulnerability of the ageing oocyte to oxidative damage. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 2017: 4015874.
- 45 Zhang X, Yu L, Xu H. Lysosome calcium in ROS regulation of autophagy. *Autophagy* 2016; 12(10): 1954-5.
- 46 Lin FH, Zhang WL, Li H, Tian XD, Zhang J, Li X, *et al.* Role of autophagy in modulating post-maturation aging of mouse oocytes. *Cell Death Dis* 2018; 9(3): 308.
- 47 Rubinstein DC, Marino G, Kroemer G. Autophagy and aging. *Cell* 2011; 146(5): 682-95.
- 48 Cohen HY, Miller C, Bitterman KJ, Wall NR, Hekking B, Kessler B, *et al.* Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science* 2004; 305(5682): 390-2.
- 49 Martinez-Lopez N, Athonvarangkul D, Singh R. Autophagy and aging. *Adv Exp Med Biol* 2015; 847: 73-87.
- 50 Hariharan N, Maejima Y, Nakae J, Paik J, Depinho RA, Sadoshima J. Deacetylation of FoxO by Sirt1 plays an essential role in mediating starvation-induced autophagy in cardiac myocytes. *Circ Res* 2010; 107(12): 1470-82.
- 51 Puissant A, Robert G, Fenouille N, Luciano F, Cassuto JP, Raynaud S, *et al.* Resveratrol promotes autophagic cell death in chronic myelogenous leukemia cells via JNK-mediated p62/SQSTM1 expression and AMPK activation. *Cancer Res* 2010; 70(3): 1042-52.
- 52 Takasaka N, Araya J, Hara H, Ito S, Kobayashi K, Kurita Y, *et al.* Autophagy induction by SIRT6 through attenuation of insulin-like growth factor signaling is involved in the regulation of human bronchial epithelial cell senescence. *J Immunol* 2014; 192(3): 958-68.