DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230204

DNA双链断裂修复缺陷在神经退行性疾病发生中的作用

接欣雨[1,3]，唐铁山[1,2,3]，刘红美[1,2]*

（1.中国科学院动物研究所，膜生物学国家重点实验室，北京 100101；
2.北京干细胞与再生医学研究院，北京 100101；
3.中国科学院大学，北京 100101）

【摘要】DNA双链断裂修复（DNA Double-Strand Break Repair，DSBR）在保持神经元基因组稳定性和细胞存活方面发挥着重要作用。DSBR主要通过同源重组（Homologous Recombination，HR）及非同源末端连接（Non-Homologous End Joining，NHEJ）来完成，这两种修复途径对于维持神经元的正常生理功能至关重要。另外，DSBR异常在多种神经退行性疾病中扮演重要角色，因此，深入剖析DSBR机制对于理解神经退行性疾病的病理发生及研发有效治疗手段具有重要意义。本文综述了常见的DSBR途径，并概述了DSBR异常与几种常见神经退行性疾病发病机制的最新研究进展。

【关键词】DNA双链断裂修复；同源重组；非同源末端连接；神经退行性疾病

中图分类号：Q42，R363.2+1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）02-0031-11

The role of DNA double-strand break repair defects in the pathogenesis of neurodegenerative diseases

Jie Xinyu[1,3], Tang Tieshan[1,2,3], Liu Hongmei[1,2]*

(1. State Key Laboratory of Membrane Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;
2. Beijing Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Beijing 100101, China;
3. University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

【**Abstract**】DNA double-strand break repair (DSBR) plays an important role in maintaining genome stability and cell survival. DSBR are predominately accomplished by two pathways: Homologous Recombination (HR) and Non-homologous End Joining (NHEJ), and both pathways are essential for the maintenance of physiological functions in neurons. Dysregulation of DSBR has been reported to be involved in multiple neurodegenerative diseases. Therefore, a deeper understanding of mechanisms in the DSBR will provide further insights into the pathogenesis of distinct neurodegenerative disease and help to develop effective therapeutics for these diseases. In this review, we provide a comprehensive overview of the common DSBR pathways, and summarize the latest involvement of DSBR in the pathogenic mechanisms of several common neurodegenerative diseases.

【**Keywords**】DNA double-strand break repair; Homologous recombination; Non-homologous end joining; Neurodegenerative diseases

---

收稿日期：2023-04-15；**修回日期**：2023-05-15

基金项目：国家自然科学基金项目（32070780；81921006；82030033）

通信作者：刘红美（1980-），女，河北石家庄人，副研究员，主要从事DNA损伤修复缺陷与神经发育和神经退行性疾病的内在关系，衰老与神经再生等研究。E-mail: liuhongmei@ioz.ac.cn

0 引言

DNA双链断裂（DNA Double-Strand Break，DSB）是一类严重的DNA损伤，可由病毒感染、电离辐射和化学药物等外源因素导致，也可由活性氧、拓扑异构酶以及染色体融合过程中受到的机械力等内源因素而引起。据统计，每个细胞每天会发生十次左右的DSB损伤[1]。因此，细胞需要多样且高效的DNA双链断裂修复（DNA Double-Strand Break Repair，DSBR）方式应对不同的DSB，以维持基因组的稳定性并预防疾病的发生。DSBR异常可以诱发基因组结构变异，并随细胞生长产生持续性累积效应[2-4]，最终导致细胞凋亡甚至影响机体的发育及生理功能。在神经系统中，神经元基因组发生DSB往往会导致神经元功能损伤。例如，海马神经元功能损伤会导致记忆障碍、性格改变，而运动神经元退化会造成运动障碍、肌肉萎缩等病症。随着科学界对常见神经退行性疾病如阿尔兹海默症（Alzheimer's Disease，AD)、帕金森病（Parkinson's Disease，PD）发生机制的研究，越来越多DSBR异常被发现与神经退行性疾病的发生密切相关。本文详细介绍了常见的DSBR途径，并重点介绍了DSBR缺陷与常见神经退行性疾病发生机制的关联，为未来神经退行性疾病潜在发生机制探究及临床治疗提供参考方向。

1 DSBR

DSB主要通过两种典型途径进行修复：同源重组（Homologous Recombination，HR）及非同源末端连接（Non-Homologous End Joining，NHEJ）[5]。这两种修复途径的选择主要取决于细胞所处的细胞周期节点。一般情况下，HR在S/G2期活跃[6]；NHEJ在整个细胞周期都有发生，但在G1/G2期更为活跃[5, 7]。另外，尽管微同源末端介导的连接（Microhomology-Mediated End Joining，MMEJ）是发生在细胞中的一种较少见的机制，但该通路同样在DSBR中发挥重要作用[8, 9]。MMEJ活跃于细胞周期的S期和G2期，部分在G0/G1期出现。目前，MMEJ在其他修复途径中的作用尚不完全清楚，但被认为是HR和NHEJ缺陷细胞中的一种修复备份模式。这几种DSBR途径相互竞争也相互协调，共同维持基因组稳定。

1.1 HR

HR能够最大程度保证DNA序列的遗传稳定性，也是将脑内神经元维持在正常生理状态的关键，对于学习、记忆和其他认知功能维护至关重要[6]。HR主要利用姐妹染色单体间的同源序列来实现细胞复制过程中无错误的损伤后修复[10]。DSB发生后，断裂位点的DNA经过切除加工成为适合进行DSBR的单链DNA（single-stranded DNA，ssDNA）底物，具体加工过程包括：MRE11-RAD50-NBS1（MRN）复合物识别并结合DSB，然后募集并激活共济失调毛细血管扩张突变蛋白（Ataxia Telangiectasia Mutated protein，ATM）。激活的ATM磷酸化羧末端结合蛋白反应蛋白（C-terminal-binding Protein Interacting Protein，CtIP），再与乳腺癌1型易感蛋白（Breast Cancer Type 1 Susceptibility Protein，BRCA1）相互作用，形成BRCA1/MRN/CtIP复合体，促进DNA末端切除（约100 bp）[11]，形成短的3'ssDNA。随后，Bloom综合症解旋酶（Bloom's Syndrome Helicase，BLM）、核酸外切酶1（Exonuclease 1，EXO1）及Dna2等DNA外切酶对ssDNA进行继续切割[12]并产生一个长的（约1 kb）3'ssDNA。ssDNA结合蛋白复合物RPA（Replication Protein A）迅速结合到新生的ssDNA上并保护其不被降解。DNA重组酶RAD51和/或DNA减数分裂重组酶1（DNA Meiotic Recombinase 1，DMC1）置换掉RPA，与ssDNA形成核纤维丝（蛋白-DNA复合结构）。该结构可以寻找附近的同源姐妹染色单体配对，形成ssDNA-RAD51-同源DNA复合体，并由ATP驱动促进同源链的入侵从而形成D-loop结构[13-15]。入侵的同源链可作为模板进行DNA合成，生成的新链延伸形成HR的重要修复中间产物dHJ（double Holiday Junctions）结构。最后，dHJ结构可通过细胞内的DNA解旋酶解开或通过DNA内切酶切开生成同源重组修复产物[10, 16, 17]。

二倍体生物中还存在其他依赖同源序列的DSB修复方式，如单链退火（Single-Strand Annealing，SSA）和断裂诱导复制（Break-Induced Replication，BIR）。相较于HR，这两种修复方式仅需要较短的同源序列。SSA依赖DSB末端剪切形成的ssDNA的微同源性促进重组过程与新链合成，最后末端加

工连接修复DSB。DNA解旋酶和核酸酶联合作用切除两端DSB 5'末端并生成3'ssDNA悬垂。RPA结合3'ssDNA悬垂后，RAD52/RAD59/BLM/DSS1复合物协助同源重复序列互补配对及退火。ERCC1-XPF复合物作用于3'ssDNA末端进行酶切[18]。RAD52与ssDNA结合，促进DNA聚合酶利用互补链模板合成DNA片段，最后DNA连接酶Ⅰ封闭缺口。这样的修复方式会导致DSB两侧其中一段同源序列及同源序列之间约20 kb的序列丢失，诱发基因组上出现同源重复序列间的删除重排等变异。当多个DSB发生在不同的染色体上时，SSA可能导致更大范围内序列重排甚至染色体易位。但在实际应用中，SSA可以提高CRISPR/Cas9基因组编辑的功效，并减少其脱靶效应[19-21]。

复制叉结构崩塌会形成单端DSB（One-ended DSB）。这类损伤会激活BIR途径，在D环中复制模板DNA，实现新合成DNA的稳定遗传[22]。BIR过程中，聚合酶δ以链侵袭中间体中的ssDNA为引物，启动DNA合成过程。Mph1解旋酶则解开D环。解离的新合成DNA末端或被RAD52/RAD59退火到另一个DSB末端，间隙填补结束后进行合成依赖性链退火（Synthesis-Dependent Strand Annealing，SDSA），或继续重新侵入同源模板。所以，BIR过程中前导链和滞后链的合成是不同步的，滞后链以新合成的前导链为模板进行复制，在染色体上形成一个迁移的复制泡（Migrating Bubble[23]）结构[24-27]。目前已知，BIR在复制叉重启和端粒延长替代途径（Alternative Lengthening of Telomeres）中发挥重要作用，极大可能导致基因组高度不稳定性。

1.2 NHEJ

在不分裂的单倍体或者不处于S/G2期的二倍体细胞中，染色体附近没有同源序列供体，NHEJ以更为灵活的方式发挥修复作用[1, 28]。NHEJ不需要DNA模板。DSB发生后，MRN复合物在DSB位点迅速聚集，促进ATM激酶磷酸化H2A.X以标记DSB位点。DNA损伤检查点蛋白1（Mediator of DNA Damage Checkpoint 1，MDC1）随后在DSB位点富集，招募下游信号分子，如TP53结合蛋白1（P53 Binding Protein 1，53BP1）到DSB位点。53BP1可与RAP1-相互作用因子1（RIF1）−Shieldin复合物共同作用，保护断裂位点免受酶切。这一过程也使细胞倾向于选择NHEJ途径进行修复[29]。NHEJ途径涉及多个关键因子的协同作用。Ku70/80蛋白作为NHEJ过程中的关键调节蛋白复合物能迅速结合DSB末端，防止断裂末端远离，随后DNA-PKcs和其他NHEJ修复因子被Ku70/80招募到DSB位点形成稳定的DNA-PK复合物。DNA-PKcs自磷酸化并激活Artemis，活化后的Artemis具有5'外切酶、内切酶、发夹型核酶等酶切活性，能够对DSB处双链结构灵活切割，形成双链平末端或粘性末端，促进NHEJ修复。Pol X家族聚合酶对末端进行填充，最后切口被DNA连接酶Ⅳ-XRCC4-XLF复合物封闭连接[30-35]。另外，目前还发现PAXX、MRI和TAR DNA结合蛋白43（TAR DNA-Binding Protein 43，TARDBP43）等NHEJ相关新蛋白通过其他方式促进DSBR[36-38]。由此可见，在NHEJ过程中，只有形成完全互补的ssDNA才能实现准确的修复。但是在正常细胞代谢期间产生的DSB很少存在互补末端，NHEJ通常利用短（四个或更少的核苷酸）微同源序列退火，因此它的修复产物可能发生短片段（1-4 nt）插入/删除突变，甚至是染色体易位[39]。

1.3 MMEJ

MMEJ是一种备用DSBR途径[40]，常用于快速修复DSB损伤。与经典的NHEJ不同，MMEJ依赖于同源区域修复DSB。在NHEJ途径受损时，Pol Q抑制Rad51与DSB位点结合，Ku70/80、DNA-PKcs和DNA连接酶Ⅳ-XRCC4等与NHEJ相关的蛋白也无法正常结合DSB位点。这一过程促进DSBR选择MMEJ途径进行修复。MMEJ的发生要求DSB两端具有微同源性序列区域（4~25 bp），并通过这段同源序列直接对断裂DNA末端进行退火。MRN复合物、CtIP在DSB处发挥5'-3'内切酶活性形成短片段ssDNA，再由BLM、Dna2和EXO1切割形成长片段ssDNA。新形成的ssDNA上微同源序列退火，结构特异性核酸内切酶（如XPF-ERCC1）或Flap核酸内切酶1（FEN-1）对末端未退火的ssDNA进行修剪，然后经聚合酶催化填补、由DNA连接酶Ⅲ–XRCC1复合体封闭连接完成修复。MMEJ过程中，Flap（游离的核酸末端）的去除将会导致微同源序列间序列缺失[41-44]。这也使MMEJ具有高度诱变性，从而产生染色体异常。

在DSB修复过程中，切除DSB末端后产生的

3'ssDNA突出部分是选择修复途径的重要结构。在G1期，Artemis控制DSB末端切除范围[45, 46]。在S期和G2期，MRX/MRN复合物、Sae2/CtIP、Exo1和Dna2形成适用于NHEJ途径的切除长度。短距离切除有利于MMEJ途径的选择，较长的ssDNA末端则有利于SSA和HR途径的选择。启动SSA还需要根据DSB部位和同源序列之间的距离确定切除范围[47]。

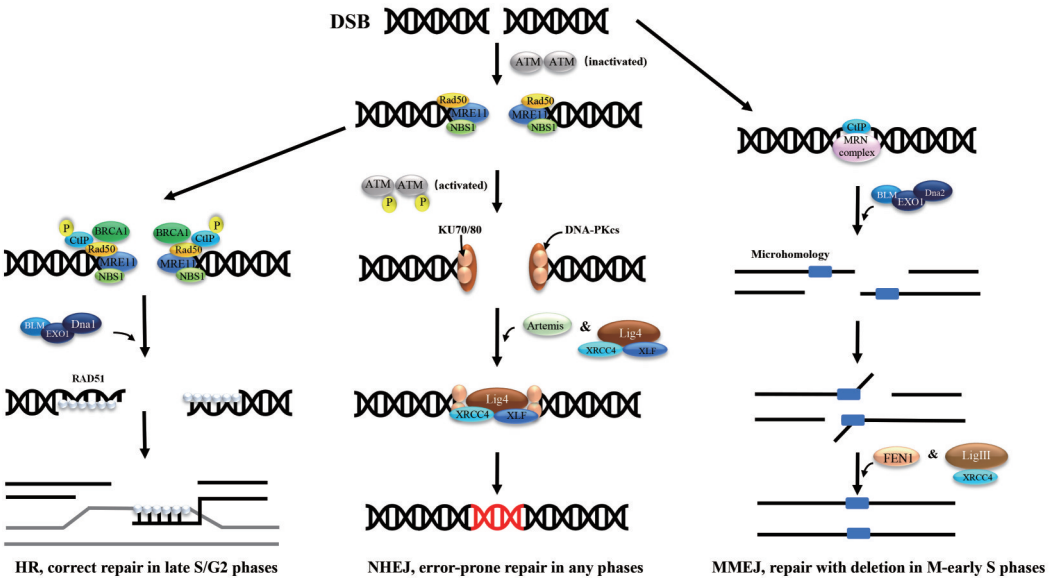


图1　HR、NHEJ和MMEJ途径示意图

2　DSB修复缺陷在神经退行性疾病发生中的作用

神经系统需要对DNA损伤进行快速修复以维持基因组稳定。在神经系统发育过程中，不同阶段需要的DSB修复途径并不相同。HR在神经细胞增殖过程中发挥主要作用，而NHEJ则在神经细胞分化过程至关重要[48]。因此，DSB修复缺陷而导致的病症普遍有明显的神经病理学特征。一个典型的例子是脊髓性肌萎缩症（Spinal Muscular Atrophy，SMA）。运动神经元存活基因1（*SMN1*）基因突变导致SMN蛋白持续性低水平表达，并使RNA/DNA解旋酶Senataxin（SETX）功能缺失，进而导致R-环（RNA-DNA杂交体）和DSB增加。研究表明，SMN水平低下还会导致DNA-PKcs缺陷，使Artemis无法被正常磷酸化，进而无法发挥其在NHEJ过程中的碱基切除功能。这将进一步导致DSB积累和脊髓运动神经元的变性与退行，进而产生肌无力、肌萎缩等症状[49-52]。研究显示，恢复SMN水平可以减轻SETX和DNA-PKcs功能缺陷以及SMA患者神经元中的DSB累积。同样，在SMA神经元中过表达SETX可减少R-环的形成和DSB数量，并逆转神经变性现象[53-55]。类似的DSB与DSBR之间的平衡在神经系统发生、发育不同阶段中均发挥关键作用，DSB的积累以及复发性DSB（在神经干细胞、成熟的非分裂神经元中反复出现的DSB簇）都被认为是大脑老化、神经元退化的一个共同的潜在机制[39, 56, 57]。以下将概述DSBR异常与神经退行性疾病发生相关的作用机制。

2.1　AD

AD是最常见的神经退行性疾病。AD患者在临床上常表现出进行性记忆丧失和认知障碍的病理特征，细胞外β-淀粉样蛋白斑块（Amyloid β-protein，Aβ）和过度磷酸化Tau蛋白聚集导致的细胞内神经原纤维缠结被认为是AD的两大病理特征[58]。研究表明，在AD早期阶段，AD患者海马区域中的DSB便开始积累，DNA修复功能逐渐降低。用依托泊苷处理原代小鼠皮质神经元诱导DSB，可导致非磷酸化Tau与微管蛋白同时在核周积累，随后上调磷酸化Tau蛋白的表达。免疫组织化学的方法显示在AD患者皮层中存在DSB和磷酸化Tau共定位现象。因此，DSB被认为是AD相关神经变性及神经退行的重要诱因，严重影响神经元的染色质稳定性及正常生理功能[59, 60]。作为微管蛋白的组成成分，Tau可维持神经元微管系统稳定，参与调节神经细胞的生长发育。正常生理条件下，DNA损伤会促进中心体复制以及细胞骨架蛋白

（如微管）延伸，加速断裂DNA末端的运动使断裂处能够相遇并结合，以调节NHEJ修复，这一过程被称为DSB诱导的微管动力学应激反应（DSB-Induced Microtubule Dynamics Stress Response，DMSR）[61]。Tau蛋白很可能通过参与微管结构的重排以协助NHEJ发生。因此，过度的DNA损伤可能导致磷酸化Tau蛋白在细胞中积累，形成神经原纤维缠结，进一步加剧染色质不稳定性并导致神经元退化[62]，这或许能够解释阿尔兹海默症患者之间发病程度以及寿命的差异性。

除了高水平的氧化应激和DNA损伤外，DNA修复功能的缺陷也可能是AD的重要病因之一[63]。BRCA1和53BP1分别在HR和NHEJ途径选择性末端切除中发挥作用[64, 65]。BRCA1和53BP1都依赖RNF168（Ring Finger Protein 168）催化产生的H2A泛素化信号被招募到DSB位点。但是除了结合该泛素化信号外，BRCA1-BRAD1复合体还可结合H4K20me0，而53BP1更倾向于结合H4K20me2[66]。这两种甲基化状态分别存在于S期和G1期。因此，BRCA1和53BP1在DSB处的结合具有时间特异性，实现HR与NHEJ在细胞周期有序发挥修复作用。在AD患者脑中，BRCA1启动子区域的低甲基化导致BRCA1的表达上调，且伴随着BRCA1错误定位到胞质。在这种情况下，BRCA1的上调使神经细胞能够承受的DDR阈值升高，但由于BRCA1功能仍然异常，并以高度不溶的形式与Tau共同聚集，使其无法参与DNA修复。Aβ的病理沉积也会抑制神经元中的BRCA1表达，导致DSB修复功能降低并引发AD相关的认知功能缺陷[67]。同样也有观点认为，BRCA1能够引起早老素1（Presenilin 1，PS1）异常泛素化和亚细胞分布改变并诱导促凋亡信号传导，从而参与AD的发生。与Tau类似的是，Aβ淀粉样前体蛋白（Amyloid Precursor Protein，APP）及其结合伴侣Fe65也直接参与DNA修复过程。Fe65或APP耗竭会导致Tip60-TRRAP复合物在DSB处的招募减少，降低H4乙酰化水平及DNA修复效率[68, 69]。在有丝分裂细胞中的研究还表明，BRCA1对维持NHEJ保真度很重要。但BRCA1如何在神经元的DSBR中发挥作用仍需要进一步研究[70]。

2.2 PD

PD是仅次于AD的第二大神经退行性疾病，其病理特征是中脑黑质致密部中的多巴胺能神经元严重丢失及退化以及路易体的形成，导致患者运动能力失调以及震颤等表征[26]。目前普遍认为活性氧导致的DNA损伤是多巴胺能神经元变性缺失的主要原因。研究发现[71]，PD模型小鼠大脑中的γ-H2AX蛋白水平显著增加。α-synuclein（α-syn）是PD和相关神经系统疾病发病机制中的一个关键因子。α-syn在进入细胞核后能够改变DNA的构象，同时改变染色质组蛋白的乙酰化和磷酸化水平并影响转录过程，其过度核易位以及Ser129磷酸化都会导致较强的细胞毒性[72]。研究发现[73, 74]，α-syn的核定位会导致ATM、γH2AX和BRCA1表达上调，即α-syn的核定位可以增加小鼠海马神经元的DNA损伤反应，并诱导神经细胞衰老基因的表达。此外，作为DSBR起始的重要调控因子，ATM缺乏也将导致细胞DSB修复功能受损。缺乏ATM的转基因小鼠，其脑中多巴胺能神经元的数量同样减少。这些研究表明，α-syn错误核定位会引发ATM依赖的DSB修复[75]，DSB积累也会引发PD相关病理特征。同样意外的是，α-syn被发现直接与双链DNA结合并促进NHEJ修复[76]。α-syn或parkin的突变也会导致DNA修复缺陷，从而增加基因组的不稳定性[77, 78]。α-syn与DSBR间的复杂机制仍然需要在PD疾病模型中进行测试和验证。

2.3 共济失调-毛细血管扩张症（Ataxia-Telangiectasia，A-T）

A-T是由ATM基因隐性突变引起的神经退行性综合征，患者普遍具有神经退行性病变、易患肿瘤和早衰等临床表现[79]。现在普遍认为，ATM缺失会造成神经元中DNA损伤的累积，并导致患者神经元电离辐射敏感性增强以及染色质的不稳定。ATM缺陷造成的修复障碍并不会直接影响中枢神经系统功能，但会导致神经元基因组不稳定，继而产生免疫缺陷、基因组突变等表征。

A-T患者典型的临床表征是进行性小脑共济失调，并逐渐发展为运动障碍。患者在患病初期往往表现为不受控制流口水及眼球震颤，并逐渐发展为肌肉萎缩甚至是呼吸肌无力[80]。浦肯野神经元是大脑中放电速率最高的神经元之一，也是小脑中唯一的传出神经元，在人体运动协调中发挥作用，而A-T患者由于小脑皮层进行性退化，会导致浦肯野神经元和颗粒神经元变性[79]。A-T患者另一个常见病症——眼皮肤毛细血管扩张，被认为是由于淋巴细胞中ATM缺失引起患者免疫功能缺陷所导致。

ATM缺陷相关的DNA损伤还会通过非经典NF-κB通路介导小胶质细胞长时间激活。小胶质细胞对死亡细胞的清除缺陷以及对神经元突触过度吞噬会导致免疫途径相关的A-T型神经变性[81]。在非分裂神经元中，ATM功能受损还会导致DSB在神经元中不断累积，诱发神经变性及神经元死亡[39, 82]。综上，ATM激酶的多重调控机制及A-T发病机理仍有待进一步研究探索。

2.4 肌萎缩侧索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis，ALS）

ALS是一种进展快速的神经退行性疾病。患者上运动神经元和/或下运动神经元退化，使神经元控制能力失调，进而导致全身各处肌肉萎缩[83-85]。*C9orf72*第一内含子内的GGGGCC六核苷酸重复扩增是ALS最常见的遗传原因[86]。目前已发现40余个基因与ALS相关。家族性和散发性ALS病例中涉及较多的基因突变，包括：TAR DNA结合蛋白（*TARDBP*）、*C72ORF1*、*C9ORF72*、*SETX*、共济失调素2（*ATXN2*）、TANK结合激酶1（*TBK1*）、*MATR3*、*SOD1*和人RNA结合蛋白*FUS*[87, 88]等。其中TARDBP和FUS蛋白在DSB修复过程中发挥作用。

FUS和TDP-43主要定位于神经元的细胞核，并可穿梭于细胞核和细胞质之间。其中，TDP-43是非同源序列DSB启动NHEJ修复的一个关键因子，它可被招募到DSB位点，并作为XRCC4-XLF-DNA连接酶Ⅳ复合物的支架发挥作用。在ALS/FTD神经细胞中，TDP-43核定位序列发生突变导致TDP-43在胞质中大量聚集，其结合蛋白也表现为胞质错误定位，形成细胞质聚集体，丧失其参与DSB修复的功能[89]。LIG4的错误胞质定位会使DSB处缺口封闭能力明显降低，导致细胞对DNA损伤性药物以及UV损伤的敏感性增加。敲低TDP-43降低NHEJ修复效率，导致基因组DSB累积明显增加[38]。在体外使用NU7441（特异性DNA-PK抑制剂）诱导NHEJ修复效率降低，也会导致TDP-43核定位能力下降[90]。另外，我们实验室的研究显示，FUS可与ALS相关的另一种RNA结合蛋白——RBM45相互作用，且DNA损伤后FUS-RBM45互作显著增强。DNA损伤后，RBM45可正向调节HR和NHEJ通路，反向调节去乙酰化蛋白HDAC1的招募，并与HDAC1竞争性地结合FUS，通过阻止HDAC1在损伤位点的过度招募促进DSB损伤后的修复。同时，我们还发现，ALS病理性突变FUS-521C增强了与RBM45的互作，导致FUS-R521C在体内与HDAC1相互作用显著减弱，造成了DNA损伤后HDAC1招募到损伤位点能力的减弱和NHEJ修复效率的降低。由于NHEJ是终末分化的神经元修复DSB的首要途径，所以HDAC1招募异常可导致ALS受累神经元DNA损伤的累积和退行性病变，提示通过解除FUS突变体与RBM45的病理性互作有望恢复DSB的修复功能[91]。研究还显示[92, 93]，FUS和TDP-43的核内缺失都会导致神经元胞内基因组稳定性降低，功能退化甚至是死亡。

转录过程中，新生mRNA与模板DNA链杂交并形成短暂的RNA-DNA三链杂交结构，即R环。R环结构中持续存在的ssDNA会启动DNA损伤修复相关程序，诱导胞嘧啶向尿嘧啶核苷的转化[94]，导致非复制细胞及转录活跃细胞的基因组不稳定性。R环还可以通过形成复制停滞和复制叉崩溃诱发DSB，并通过阻碍RBP结合到新生RNA上抑制DSBR进程[95]。最近来自遗传模型的研究显示不同ALS相关因子与R环调控密切相关[96]。由于R环主要发生在富含GC的转录位点，*C9orf72*的GGGGCC重复扩增很有可能导致这种异常DNA/RNA杂交体的积累[97]。*C9orf72*的异常表达会产生RNA重复结构以及毒性重复二肽蛋白，导致C9orf72调节突触囊泡释放和肌肉运动的功能受损，造成运动神经元功能缺陷及肌肉萎缩[86, 98]。另一个将R环形成与ALS关联起来的研究来源于酵母基因*Sen1*。*SETX*是酵母*Sen1*的人类同源物。作为多种DNA过程所需的RNA/DNA解旋酶，SETX能够有效解开在转录位点产生的R环。SETX还能够与RNA聚合酶Ⅱ相互作用，调节转录终止[99]。另一方面，R环的存在能够抑制SETX核酸酶活性。*SETX*基因过表达使R-环数量急剧降低，导致启动子甲基化和基因沉默，造成幼年型肌萎缩侧索硬化症（Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis，ALS4）[98]，而*SETX*基因表达量降低会导致共济失调伴动眼神经失用症2型（Ataxia Oculomotor Apraxia type 2，AOA2）[100, 101]。另外，SETX与其上游蛋白ZPR1（Zinc Finger Protein 1）形成的复合物被认为是调节R环形成以及维持运动神经元正常功能的一个重要靶点[102]。

综上，DSBR相关基因的突变、DSBR相关因子在胞内的错误定位及功能缺失，均可导致神经元

基因组不稳定及神经元退化。不同大脑分区神经元损伤造成患者对应分区的生理功能受损及缺失，形成临床上多种神经退行性相关生理病症。由于不同神经性退行性疾病的病因十分复杂，涉及了多种易感基因和环境因素，其中的详细机制仍有待进一步探索。

3 展望

DNA损伤修复机制在维持基因组稳定性、细胞正常生理功能以及生物体稳态等各个方面发挥着重要作用。但是在实际生理环境中，DSB修复与神经退行性疾病的发生往往不能区分出明确的因果关系。神经元中重要基因突变导致神经退行性疾病的发生，造成DSB修复功能下降甚至缺失。DSB的累积又进一步导致神经元退化，使患者出现肢体动作不便、脑功能受损等症状。越来越多DSBR相关机制的发现将有助于研发更多针对神经退行性疾病的潜在治疗策略。例如，研究表明，大脑神经元中还存在特有表达的NPAS4-NuA4复合物，通过结合基因调控元件、诱导招募额外的DSB修复机制避免年龄依赖性的体细胞突变积累[103]。AMPK能够在DSB处磷酸化53BP1，促进DDR过程中53BP1的招募，实现高效的NHEJ，以维持基因组稳定性[104]。从维持线粒体稳态到调控细胞基础代谢，AMPK几乎参与细胞内所有生理活动。因此，这一发现建立了能量代谢与DNA损伤修复之间的新关联，提示代谢途径相关激酶及关键蛋白也许是提高DSBR效率的新靶点。另外，神经退行性疾病患者常伴有睡眠障碍、体温降低、代谢速率降低等病症，而睡眠作为重要的生理活动也被认为与DSBR有关。Richardson等[105]最新提出的“氧化还原-生物能学-温度和线粒体/细胞核的差异性调控假说（Redox - Bioenergetics - Temperature and Differential Mitochondrial-Nuclear Regulatory Hypothesis）”将氧化还原、能量代谢、体温调节等关键生理过程与昼夜节律联系起来。该假说以线粒体能量代谢为核心，分析异常生理过程导致的氧化应激及DNA损伤如何导致细胞衰老、代谢异常和神经系统疾病产生。Zada等[106，107]研究发现，斑马鱼长期激活的神经元内DNA损伤增多，且需要的睡眠时间更长。在睡眠期间，神经元内Rad52和Ku80活性增加。这种增强活性能够持续到苏醒后，从而实现DSB损伤的持续性修复。深度剖析其中的机制或许能够建立昼夜节律/睡眠周期与DSBR之间的新关联，为预防神经退行性疾病提供新的思路。毋庸置疑的是，新的DSBR相关机制的发现将会不断拓宽抑制神经退行的研究方向，为预防及治疗神经退行性疾病提供新的转机。

参考文献

[1] LIEBER M R, MA Y, PANNICKE U, et al. Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(9): 712-720.

[2] FRAPPART P O, MCKINNON P J. Mouse models of DNA double-strand break repair and neurological disease [J]. DNA Repair (Amst), 2008, 7(7): 1051-1060.

[3] MCKINNON P J. Maintaining genome stability in the nervous system[J]. Nat Neurosci, 2013, 16(11): 1523-1529.

[4] LINDAHL T. Instability and decay of the primary structure of DNA[J]. Nature, 1993, 362(6422): 709-715.

[5] PROVASEK V E, MITRA J, MALOJIRAO V H, et al. DNA double-strand breaks as pathogenic lesions in neurological disorders[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4653.

[6] ORTHWEIN A, NOORDERMEER S M, WILSON M D, et al. A mechanism for the suppression of homologous recombination in G1 cells[J]. Nature, 2015, 528(7582): 422-426.

[7] SHRIVASTAV M, DE HARO L P, NICKOLOFF J A. Regulation of DNA double-strand break repair pathway choice[J]. Cell Res, 2008, 18(1): 134-147.

[8] BELAN O, SEBALD M, ADAMOWICZ M, et al. POLQ seals post-replicative ssDNA gaps to maintain genome stability in BRCA-deficient cancer cells[J]. Mol Cell, 2022, 82(24): 4664-4680, e9.

[9] AHRABI S, SARKAR S, PFISTER S X, et al. A role for human homologous recombination factors in suppressing microhomology-mediated end joining[J]. Nucleic Acids Res, 2016, 44(12): 5743-5757.

[10] LIN F L, SPERLE K, STERNBERG N. Model for homologous recombination during transfer of DNA into mouse L cells: role for DNA ends in the recombination process[J]. Mol Cell Biol, 1984, 4(6): 1020-1034.

[11] LIU S, HUA Y, WANG J, et al. RNA polymerase Ⅲ is required for the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination[J]. Cell, 2021, 184(5): 1314-

1329, e10.

[12] SONIAT M M, MYLER L R, KUO H C, et al. RPA phosphorylation inhibits DNA resection[J]. Mol Cell, 2019, 75(1): 145-153, e5.

[13] KWON Y, ROSNER H, ZHAO W, et al. DNA binding and RAD51 engagement by the BRCA2 C-terminus orchestrate DNA repair and replication fork preservation [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 432.

[14] HALDER S, SANCHEZ A, RANJHA L, et al. Double-stranded DNA binding function of RAD51 in DNA protection and its regulation by BRCA2[J]. Mol Cell, 2022, 82(19): 3553-3565, e5.

[15] ZHAO W, VAITHIYALINGAM S, SAN FILIPPO J, et al. Promotion of BRCA2-dependent homologous recombination by DSS1 via RPA targeting and DNA mimicry[J]. Mol Cell, 2015, 59(2): 176-187.

[16] KOWALCZYKOWSKI S C. An overview of the molecular mechanisms of recombinational DNA repair [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015, 7(11): a01640.

[17] LEE J H, PAULL T T. Cellular functions of the protein kinase ATM and their relevance to human disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(12): 796-814.

[18] MOTYCKA T A, BESSHO T, POST S M, et al. Physical and functional interaction between the XPF / ERCC1 endonuclease and hRad52[J]. J Biol Chem, 2004, 279 (14): 13634-13639.

[19] BLASIAK J. Single-strand annealing in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2167.

[20] VU T V, DAS S, NGUYEN C C, et al. Single-strand annealing: molecular mechanisms and potential applications in CRISPR-Cas-based precision genome editing[J]. Biotechnol J, 2022, 17(7): e2100413.

[21] BHARGAVA R, ONYANGO D O, STARK J M. Regulation of single-strand annealing and its role in genome maintenance[J]. Trends Genet, 2016, 32(9): 566-575.

[22] LYDEARD J R, JAIN S, YAMAGUCHI M, et al. Break-induced replication and telomerase-independent telomere maintenance require Pol32[J]. Nature, 2007, 448(7155): 820-823.

[23] SAINI N, RAMAKRISHNAN S, ELANGO R, et al. Migrating bubble during break-induced replication drives conservative DNA synthesis[J]. Nature, 2013, 502(7471): 389-392.

[24] LIU L, MALKOVA A. Break-induced replication: unraveling each step[J]. Trends Genet, 2022, 38(7): 752-765.

[25] WU X, MALKOVA A. Break-induced replication mechanisms in yeast and mammals[J]. Curr Opin Genet Dev, 2021, 71: 163-170.

[26] ANAND R P, LOVETT S T, HABER J E. Break-induced DNA replication[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013, 5(12): a010397.

[27] MILANESE C, CERRI S, ULUSOY A, et al. Activation of the DNA damage response in vivo in synucleinopathy models of Parkinson's disease[J]. Cell Death Dis, 2018, 9 (8): 818.

[28] AUDOYNAUD C, VAGNER S, LAMBERT S. Non-homologous end-joining at challenged replication forks: an RNA connection? [J]. Trends Genet, 2021, 37(11): 973-985.

[29] SIGISMONDO G, ARSENI L, PALACIO-ESCAT N, et al. Multi-layered chromatin proteomics identifies cell vulnerabilities in DNA repair[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(2): 687-711.

[30] HNIZDA A, BLUNDELL T L. Multicomponent assemblies in DNA-double-strand break repair by NHEJ [J]. Curr Opin Struct Biol, 2019, 55: 154-160.

[31] STINSON B M, LOPARO J J. Repair of DNA double-strand breaks by the nonhomologous end joining pathway [J]. Annu Rev Biochem, 2021, 90: 137-164.

[32] GHOSH D, RAGHAVAN S C. Nonhomologous end joining: new accessory factors fine tune the machinery[J]. Trends Genet, 2021, 37(6): 582-599.

[33] CHANG H H Y, PANNUNZIO N R, ADACHI N, et al. Non - homologous DNA end joining and alternative pathways to double-strand break repair[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18(8): 495-506.

[34] LIEBER M R, LU H, GU J, et al. Flexibility in the order of action and in the enzymology of the nuclease, polymerases, and ligase of vertebrate non-homologous DNA end joining: relevance to cancer, aging, and the immune system[J]. Cell Res, 2008, 18(1): 125-133.

[35] CHEN S, LEE L, NAILA T, et al. Structural basis of long-range to short-range synaptic transition in NHEJ[J]. Nature, 2021, 593(7858): 294-298.

[36] OCHI T, BLACKFORD A N, COATES J, et al. DNA repair. PAXX, a paralog of XRCC4 and XLF, interacts with Ku to promote DNA double-strand break repair[J]. Science, 2015, 347(6218): 185-188.

[37] ARNOULT N, CORREIA A, MA J, et al. Regulation of DNA repair pathway choice in S and G2 phases by the

NHEJ inhibitor CYREN[J]. Nature, 2017, 549(7673): 548-552.

[38] MITRA J, GUERRERO E N, HEGDE P M, et al. Motor neuron disease-associated loss of nuclear TDP-43 is linked to DNA double-strand break repair defects[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(10): 4696-4705.

[39] KIM J, HUANG A Y, JOHNSON S L, et al. Prevalence and mechanisms of somatic deletions in single human neurons during normal aging and in DNA repair disorders [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 5918.

[40] CORNEO B, WENDLAND R L, DERIANO L, et al. Rag mutations reveal robust alternative end joining[J]. Nature, 2007, 449(7161): 483-486.

[41] DECOTTIGNIES A. Microhomology-mediated end joining in fission yeast is repressed by pku70 and relies on genes involved in homologous recombination[J]. Genetics, 2007, 176(3): 1403-1415.

[42] MCVEY M, LEE S E. MMEJ repair of double-strand breaks (director's cut): deleted sequences and alternative endings[J]. Trends Genet, 2008, 24(11): 529-538.

[43] JIANG Y. Contribution of microhomology to genome instability: connection between dna repair and replication stress[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(21): 12937.

[44] SALLMYR A, TOMKINSON A E. Repair of DNA double-strand breaks by mammalian alternative end-joining pathways[J]. J Biol Chem, 2018, 293(27): 10536-10546.

[45] WEI L, NAKAJIMA S, BOHM S, et al. DNA damage during the G0 / G1 phase triggers RNA-templated, Cockayne syndrome B-dependent homologous recombination[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112 (27): E3495-E3504.

[46] FRANKENBERG-SCHWAGER M, BECKER M, GARG I, et al. The role of nonhomologous DNA end joining, conservative homologous recombination, and single-strand annealing in the cell cycle-dependent repair of DNA double-strand breaks induced by H(2)O(2) in mammalian cells[J]. Radiat Res, 2008, 170(6): 784-793.

[47] DUTTA A, ECKELMANN B, ADHIKARI S, et al. Microhomology-mediated end joining is activated in irradiated human cells due to phosphorylation-dependent formation of the XRCC1 repair complex[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(5): 2585-2599.

[48] ORII K E, LEE Y, KONDO N, et al. Selective utilization of nonhomologous end-joining and homologous recombination DNA repair pathways during nervous system development[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(26): 10017-10022.

[49] LEFEBVRE S, BURGLEN L, REBOULLET S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene[J]. Cell, 1995, 80(1): 155-165.

[50] KOLB S J, KISSEL J T. Spinal muscular atrophy[J]. Neurol Clin, 2015, 33(4): 831-846.

[51] CUARTAS J, GANGWANI L. R-loop mediated DNA damage and impaired DNA repair in spinal muscular atrophy[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 826608.

[52] JANGI M, FLEET C, CULLEN P, et al. SMN deficiency in severe models of spinal muscular atrophy causes widespread intron retention and DNA damage[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(12): E2347-E2356.

[53] KANNAN A, BHATIA K, BRANZEI D, et al. Combined deficiency of senataxin and DNA-PKcs causes DNA damage accumulation and neurodegeneration in spinal muscular atrophy[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(16): 8326-8346.

[54] KANNAN A, JIANG X, HE L, et al. ZPR1 prevents R-loop accumulation, upregulates SMN2 expression and rescues spinal muscular atrophy[J]. Brain, 2020, 143(1): 69-93.

[55] LEE Y, MCKINNON P J. Responding to DNA double strand breaks in the nervous system[J]. Neuroscience, 2007, 145(4): 1365-1374.

[56] ALT F W, SCHWER B. DNA double-strand breaks as drivers of neural genomic change, function, and disease [J]. DNA Repair (Amst), 2018, 71: 158-163.

[57] WEI P C, CHANG A N, KAO J, et al. Long neural genes harbor recurrent DNA break clusters in neural stem / progenitor cells[J]. Cell, 2016, 164(4): 644-655.

[58] MULLAART E, BOERRIGTER M E, RAVID R, et al. Increased levels of DNA breaks in cerebral cortex of Alzheimer's disease patients[J]. Neurobiol Aging, 1990, 11(3): 169-173.

[59] SHANBHAG N M, EVANS M D, MAO W, et al. Early neuronal accumulation of DNA double strand breaks in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1): 77.

[60] THADATHIL N, DELOTTERIE D F, XIAO J, et al. DNA double-strand break accumulation in Alzheimer's disease: evidence from experimental models and postmortem human brains[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58 (1): 118-131.

[61] MA S, RONG Z, LIU C, et al. DNA damage promotes

microtubule dynamics through a DNA-PK-AKT axis for enhanced repair[J]. J Cell Biol, 2021, 220(2): e201911025.

[62] ASADA-UTSUGI M, UEMURA K, AYAKI T, et al. Failure of DNA double-strand break repair by tau mediates Alzheimer's disease pathology in vitro[J]. Commun Biol, 2022, 5(1): 358.

[63] IONESCU-TUCKER A, COTMAN C W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2021, 107: 86-95.

[64] CROKE M, NEUMANN M A, GROTSKY D A, et al. Differences in 53BP1 and BRCA1 regulation between cycling and non-cycling cells[J]. Cell Cycle, 2013, 12 (23): 3629-3639.

[65] CHAPMAN J R, SOSSICK A J, BOULTON S J, et al. BRCA1-associated exclusion of 53BP1 from DNA damage sites underlies temporal control of DNA repair [J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 15): 3529-3534.

[66] BECKER J R, CLIFFORD G, BONNET C, et al. BARD1 reads H2A lysine 15 ubiquitination to direct homologous recombination[J]. Nature, 2021, 596(7872): 433-437.

[67] SUBERBIELLE E, DJUKIC B, EVANS M, et al. DNA repair factor BRCA1 depletion occurs in Alzheimer brains and impairs cognitive function in mice[J]. Nat Commun, 2015, 6: 8897.

[68] MINOPOLI G, STANTE M, NAPOLITANO F, et al. Essential roles for Fe65, Alzheimer amyloid precursor-binding protein, in the cellular response to DNA damage [J]. J Biol Chem, 2007, 282(2): 831-835.

[69] STANTE M, MINOPOLI G, PASSARO F, et al. Fe65 is required for Tip60-directed histone H4 acetylation at DNA strand breaks[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(13): 5093-5098.

[70] ZHU L S, WANG D Q, CUI K, et al. Emerging Perspectives on DNA double-strand breaks in neurodegenerative diseases[J]. Curr Neuropharmacol, 2019, 17(12): 1146-1157.

[71] ZENG F, PARKER K, ZHAN Y, et al. Upregulated DNA damage-linked biomarkers in parkinson's disease model mice[J]. ASN Neuro, 2023, 15: 17590914231152099.

[72] DAVIDI D, SCHECHTER M, ELHADI S A, et al. alpha-Synuclein translocates to the nucleus to activate retinoic-acid-dependent gene transcription[J]. iScience, 2020, 23 (3): 100910.

[73] PAN Y, ZONG Q, LI G, et al. Nuclear localization of alpha-synuclein affects the cognitive and motor behavior of mice by inducing DNA damage and abnormal cell cycle of hippocampal neurons[J]. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 1015881.

[74] CAMINS A, PIZARRO J G, ALVIRA D, et al. Activation of ataxia telangiectasia muted under experimental models and human Parkinson's disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(22): 3865-3882.

[75] QIN N, GENG A, XUE R. Activated or impaired: an overview of DNA repair in neurodegenerative diseases[J]. Aging Dis, 2022, 13(4): 987-1004.

[76] SCHASER A J, OSTERBERG V R, DENT S E, et al. Alpha-synuclein is a DNA binding protein that modulates DNA repair with implications for lewy body disorders[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 10919.

[77] YOON Y S, YOU J S, KIM T K, et al. Senescence and impaired DNA damage responses in alpha-synucleinopathy models[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(2): 115-128.

[78] KAM T I, MAO X, PARK H, et al. Poly(ADP-ribose) drives pathologic alpha-synuclein neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. Science, 2018, 362(6414): eaat8407.

[79] SHILOH Y, LEDERMAN H M. Ataxia-telangiectasia (A-T): an emerging dimension of premature ageing[J]. Ageing Res Rev, 2017, 33: 76-88.

[80] TAYLOR A M, LAM Z, LAST J I, et al. Ataxia telangiectasia: more variation at clinical and cellular levels[J]. Clin Genet, 2015, 87(3): 199-208.

[81] BOURSEGUIN J, CHENG W, TALBOT E, et al. Persistent DNA damage associated with ATM kinase deficiency promotes microglial dysfunction[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(5): 2700-2718.

[82] LEE J H, PAULL T T. Mitochondria at the crossroads of ATM-mediated stress signaling and regulation of reactive oxygen species[J]. Redox Biol, 2020, 32: 101511.

[83] YU B, PAMPHLETT R. Environmental insults: critical triggers for amyotrophic lateral sclerosis[J]. Transl Neurodegener, 2017, 6: 15.

[84] KIERNAN M C, VUCIC S, CHEAH B C, et al. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. Lancet, 2011, 377 (9769): 942-955.

[85] RAGAGNIN A M G, SHADFAR S, VIDAL M, et al. Motor neuron susceptibility in ALS / FTD[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 532.

[86] BUTTI Z, PAN Y E, GIACOMOTTO J, et al. Reduced C9orf72 function leads to defective synaptic vesicle

release and neuromuscular dysfunction in zebrafish[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 792.

[87] GUERRERO E N, WANG H, MITRA J, et al. TDP-43 / FUS in motor neuron disease: complexity and challenges [J]. Prog Neurobiol, 2016, 145-146: 78-97.

[88] PETERS O M, GHASEMI M, BROWN R H, JR. Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS[J]. J Clin Invest, 2015, 125(5): 1767-1779.

[89] WANG H, KODAVATI M, BRITZ G W, et al. DNA damage and repair deficiency in ALS / FTD-associated neurodegeneration: from molecular mechanisms to therapeutic implication[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 784361.

[90] KONOPKA A, WHELAN D R, JAMALI M S, et al. Impaired NHEJ repair in amyotrophic lateral sclerosis is associated with TDP-43 mutations[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15(1): 51.

[91] GONG J, HUANG M, WANG F, et al. RBM45 competes with HDAC1 for binding to FUS in response to DNA damage[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(22): 12862-12876.

[92] GUPTA S, YOU P, SENGUPTA T, et al. Crosstalk between different DNA repair pathways contributes to neurodegenerative diseases[J]. Biology (Basel), 2021, 10 (2): 163.

[93] DING Q, CHAPLIN J, MORRIS M J, et al. TDP-43 mutation affects stress granule dynamics in differentiated NSC - 34 motoneuron-like cells[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 611601.

[94] PEREGO M G L, TAIANA M, BRESOLIN N, et al. R-Loops in motor neuron diseases [J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(4): 2579-2589.

[95] NIEHRS C, LUKE B. Regulatory R-loops as facilitators of gene expression and genome stability[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(3): 167-178.

[96] SALVI J S, MEKHAIL K. R-loops highlight the nucleus in ALS[J]. Nucleus, 2015, 6(1): 23-29.

[97] FARG M A, KONOPKA A, SOO K Y, et al. The DNA damage response (DDR) is induced by the C9orf72 repeat expansion in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(15): 2882-2896.

[98] GRUNSEICH C, WANG I X, WATTS J A, et al. Senataxin mutation reveals how R-loops promote transcription by blocking dna methylation at gene promoters[J]. Mol Cell, 2018, 69(3): 426-437, e7.

[99] YUCE O, WEST S C. Senataxin, defective in the neurodegenerative disorder ataxia with oculomotor apraxia 2, lies at the interface of transcription and the DNA damage response[J]. Mol Cell Biol, 2013, 33(2): 406-417.

[100] RINALDI C, PIZZUL P, LONGHESE M P, et al. Sensing R-loop-associated DNA damage to safeguard genome stability[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 618157.

[101] RICHARD P, FENG S, TSAI Y L, et al. SETX (senataxin), the helicase mutated in AOA2 and ALS4, functions in autophagy regulation[J]. Autophagy, 2021, 17 (8): 1889-1906.

[102] KANNAN A, CUARTAS J, GANGWANI P, et al. Mutation in senataxin alters the mechanism of R-loop resolution in amyotrophic lateral sclerosis 4[J]. Brain, 2022, 145(9): 3072-3094.

[103] POLLINA E A, GILLIAM D T, LANDAU A T, et al. A NPAS4-NuA4 complex couples synaptic activity to DNA repair[J]. Nature, 2023, 614(7949): 732-741.

[104] JIANG Y, DONG Y, LUO Y, et al. AMPK-mediated phosphorylation on 53BP1 promotes c-NHEJ[J]. Cell Rep, 2021, 34(7): 108713.

[105] RICHARDSON R B, MAILLOUX R J. Mitochondria need their sleep: redox, bioenergetics, and temperature regulation of circadian rhythms and the role of cysteine-mediated redox signaling, uncoupling proteins, and substrate cycles[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12 (3): 674.

[106] ZADA D, SELA Y, MATOSEVICH N, et al. Parp1 promotes sleep, which enhances DNA repair in neurons [J]. Mol Cell, 2021, 81(24): 4979-4993, e7.

[107] COULSON R L, MOURRAIN P, WANG G X. Sleep deficiency as a driver of cellular stress and damage in neurological disorders[J]. Sleep Med Rev, 2022, 63: 101616.