DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20230201

靶向DNA损伤修复延缓衰老的研究进展

张伟娜，陈御*，毛志勇*

（同济大学生命科学与技术学院，附属第一妇婴保健院转化医学研究中心，上海 200092；
上海市母胎医学重点实验室，上海 201204）

【摘要】基因组不稳定是衰老的首要特征，而DNA损伤作为影响基因组稳定性的主要原因之一，长期被认为是诱发衰老的关键因素。本文综述了DNA损伤修复与衰老的内在关联，总结了DNA损伤诱导衰老发生的机制的最新研究进展，还探讨了靶向DNA损伤修复以延缓衰老的可能性及潜在风险。

【关键词】衰老；DNA损伤修复；蛋白稳态失衡；线粒体功能紊乱；干细胞耗竭

中图分类号：R339.3+8　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2023）02-0002-11

Research progresses in delaying aging by targeting DNA damage repair

Zhang Weina, Chen Yu*, Mao Zhiyong*

(School of Life Sciences and Technology, Clinical and Translational Research Center of Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Tongji University, Shanghai 200092, China;
Shanghai Key Laboratory of Maternal Fetal Medicine, Shanghai 201204, China)

【**Abstract**】Genomic instability is the primary hallmark of aging. Since DNA damage is one of the core aspects contributing to genomic instability, it has been long recognized as a critical cause of aging. Here, we summarized the interrelationship between DNA repair and aging, the mechanisms underlying how DNA damage contributes to aging, and discussed the possibility and potential risk of delaying aging by targeting DNA damage repair.

【**Keywords**】Aging; DNA damage repair; Loss of proteostasis; Mitochondrial dysfunction; Stem cell exhaustion

衰老是个体随时间进程而发生系统性功能退行性变化的复杂过程，伴随着对多种疾病易感性的提升。DNA是最主要的遗传物质，大量证据提示，DNA的损伤与衰老的发生密切相关，其中，衰老的DNA损伤学说[1]更将DNA损伤置于导致衰老发生的核心地位。

越来越多的证据表明：DNA损伤是诱发衰老的重要原因；而DNA修复是生物体演化出的对抗

收稿日期：2023-03-31；**修回日期**：2023-05-16

基金项目：国家重点研发计划项目（2022YFA1103703）；国家自然科学基金项目（32200603；32200595）；上海市科学技术委员会“扬帆计划”项目（22YF1434500；22YF1434300）

通信作者：毛志勇（1980-），男，江苏高邮人，教授，主要从事衰老及相关疾病与基因组稳定性调控的研究。
E-mail: zhiyong_mao@tongji.edu.cn
陈　御（1993-），男，江苏南京人，助理教授，主要从事衰老相关DNA修复调控与干预的研究。E-mail: y_chen@tongji.edu.cn

DNA损伤积累的防御性机制。DNA损伤未被及时修复或被错误修复将引发突变产生，诱导细胞衰老或凋亡，进而引起组织功能退化，最终导致机体加速衰老。

人类和动物模型的大量数据表明，DNA损伤随着年龄的增长而逐步积累[2, 3]。多种DNA修复缺陷的小鼠模型表现出早衰表征，而DNA修复缺陷亦会在人类中引发多种早衰症或神经变性、癌症和心血管疾病等衰老相关疾病[4, 5]。这些案例均展现了DNA损伤积累与衰老的密切关联。

DNA损伤是随机发生的，然而随机发生的DNA损伤如何导致衰老发生还存在诸多未知。除研究较为广泛的DNA损伤加剧基因组不稳定外，近些年的一些研究还揭示了DNA损伤可能通过影响蛋白质稳态、线粒体功能等对衰老产生深远的影响。本文将综述DNA损伤与衰老之间的复杂关联，并着重总结DNA损伤通过调控蛋白稳态、线粒体功能及诱导干细胞耗竭等影响衰老发生的新功能的研究进展，进一步支持DNA损伤积累是衰老的主要驱动力的学术观点。最后本文还将探讨靶向DNA损伤修复以延缓衰老的可行性。

1 DNA损伤与衰老之间的关系

许多证据表明[6, 7]，DNA损伤随个体年龄增长而逐渐积累，而年龄相关损伤积累的一个重要原因是DNA修复能力随着年龄的增长而显著降低。在本章节，我们将总结DNA损伤及DNA修复的类别，并深入综述DNA修复在生理性衰老及早衰综合征中的变化情况，还将探讨造成该种变化的分子原因（见图1）。

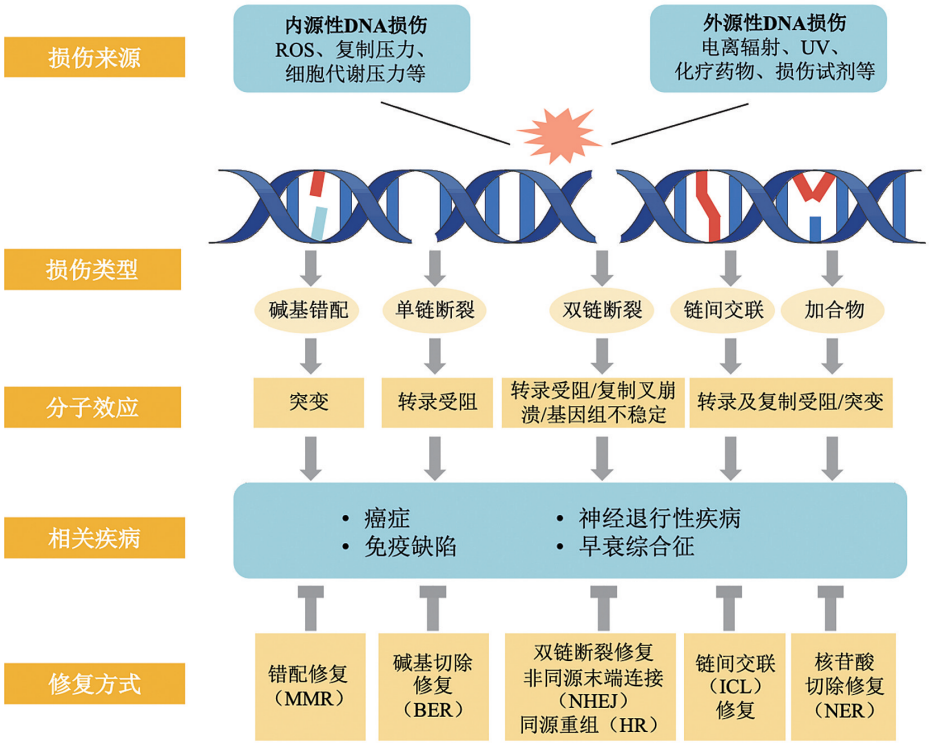


图1 DNA损伤、DNA修复与衰老相关疾病的关系

1.1 DNA损伤与修复途径

基因组的完整性和稳定性长期受到化学、物理和生物等外源因素以及DNA复制错误、染色体分离异常、氧化和自发水解反应等内源因素的威胁。这些内外源因素可能引起包括点突变、缺失、易位、端粒缩短、单双链断裂、染色体重排、核结构缺陷以及病毒或转座子的整合等DNA的结构与功能改变，最终引发生理性或病理性衰老[8]。因此，生物体已演化出一系列复杂的DNA修复机制，以应对细胞核DNA和线粒体DNA（mitochondrial DNA，mtDNA）损伤。

机体存在不同的DNA修复途径以修复各类不同损伤，如碱基切除修复（Base Excision Repair，BER）用于修复DNA碱基上的小共价附加物；核苷酸切除修复（Nucleotide Excision Repair，NER）用于修复核苷酸间的大加合物；DNA链间交联（DNA Interstrand Crosslink，DNA ICL）修复用以去除DNA两条骨架之间的共价连接；DNA双链断

裂（DNA Double-Strand Break，DSB）损伤则主要由非同源末端连接（Non-Homologous End-Joining，NHEJ）和同源重组（Homologous Recombination，HR）进行修复，其中NHEJ直接连接断裂的DSB末端，而HR通过利用未受损的姐妹染色单体为模板指导断裂末端的准确修复；错配修复（Mismatch Repair, MMR）则用以纠正碱基错配引起的损伤（见图1）。然而，一些研究指出[9]，DNA修复系统的效率随着年龄的增长而降低，这可能加剧了年龄相关基因组损伤和胞质中异常DNA的积累。

1.2 增龄相关DNA损伤积累的来源及影响

多项研究表明[10-12]，DNA损伤修复能力随增龄而下降。未修复的DNA损伤可诱导信号级联响应，导致细胞衰老或死亡[13]，或干扰干细胞功能，抑制组织自我更新能力[14]，最终促使衰老发生。Gorbunova研究团队[15]利用基于GFP的报告载体在体外首次证实了NHEJ修复效率在衰老的细胞中出现显著下调，并基于NHEJ报告小鼠模型揭示了增龄过程中不同器官的NHEJ修复效率变化[16]。此外，我们的研究表明[17]，人类眼睑成纤维细胞中XRCC4和LIG4表达的降低以及RAD51募集的受损分别导致了与年龄相关的NHEJ效率及精确性下调和HR修复受阻。另一项研究[18]还揭示了眼睑来源的脂肪干细胞BER效率随年龄增长而下调。因此，增龄相关DNA修复能力的减弱可能是DNA损伤积累的重要原因。

DNA损伤积累会对细胞命运产生巨大的影响。未修复或错误修复的DNA损伤积累可导致突变产生，最终可能引起细胞发生恶性转化[5, 19-21]。此外，严重的DNA损伤还可以阻断DNA复制和转录，触发细胞周期的停滞，最终导致细胞衰老或死亡[5]。

1.3 DNA损伤修复相关基因异常引发的早衰综合征

另一条支持DNA损伤是衰老发生的重要原因的证据是：DNA修复途径的遗传缺陷可能直接导致早衰综合征的发病[22-24]，包括沃纳综合征（Werner Syndrome, WS），罗斯蒙-汤姆森综合征（Rothmund-Thomson Syndrome，RTS）和布卢姆综合征（Bloom Syndrome，BS）以及科凯恩氏综合征（Cockayne Syndromes，CS）等。上述疾病的患者体内均存在严重的基因组不稳定表型及个体的过早衰老特征[25-27]，表明DNA损伤在人类衰老过程中发挥了重要作用。

DNA解旋酶的突变与多种人类早衰疾病相关。*WRN*、*RECQL4*和*BLM*是RECQ解旋酶家族中的三个成员，其突变均可导致早衰综合征[28]。*WRN*基因编码一种负责监视复制应激和端粒稳定性的解旋酶，其突变可导致WS[29]。WS患者呈现生长迟缓、头发过早变白、脂肪营养不良以及对多种年龄相关疾病易感性提升，包括动脉粥样硬化、癌症、2型糖尿病和骨质疏松症等[30]。RTS是由*RECQL4*基因突变引起的，该基因编码一种参与DNA复制和修复的解旋酶。RTS患者会出现少年期白内障、表皮萎缩并表现出癌症发病率提高等表型[31, 32]。BS由*BLM*突变引起，*BLM*编码参与HR修复的RecQ解旋酶[33, 34]。BS患者被报道会出现癌症、糖尿病和慢性阻塞性肺疾病等衰老相关疾病的早发[35]。

NER主要修复由紫外线、环境诱变剂和某些癌症化疗药物引起的可扭曲DNA螺旋结构的加合物损伤[36]。NER由两个子通路组成，分别是负责修复整个核基因组的全基因组NER和专注于转录基因的转录偶联NER。全基因组NER的七个调控基因*XPA~XPG*的缺陷可导致着色性干皮病（Xeroderma Pigmentosum，XP）的发病[22, 37]。XP患者呈现皮肤加速光老化的特征，并伴随周围神经病变、感觉神经功能缺损及脑萎缩等改变[38]。转录偶联NER缺陷则可导致CS或毛硫质营养不良（Trichothiodystrophy，TTD）的发病。CS患者表现出生长迟缓、白内障、骨质疏松症及与老年相似的代谢功能障碍的特征[39, 40]。TTD患者除CS样特征外，还具有头发脆弱和鱼鳞病的表型[41]。

*ATM*编码的丝氨酸/苏氨酸激酶在DNA损伤时被激活，其突变导致共济失调毛细血管扩张症（Ataxia Telangiectasia，AT）[42, 43]。AT患者在青少年时出现吞咽困难、运动控制能力丧失、糖尿病、皮肤过早衰老等表型[44]。Alpers-Huttenlocher综合征以神经退行性疾病和肝功能衰竭为特征，是由线粒体DNA聚合酶*POLG*突变引起的[45]。

如前所述，这些综合征至少在部分器官上表现出了衰老相关功能退化或衰老相关疾病的产生，提示DNA损伤修复的异常可能是导致器官衰老的重要原因。有趣的是，不同的早衰综合征在表型上又不完全相同，存在功能退化的器官在不同疾病间存在鲜明的差异，这又暗示不同组织器官依赖的DNA修复机制存在特异性。利用DNA修复的动物报告模型[16, 46-48]研究衰老过程中DNA修复的组织特异性调控及其与系统衰老的关联将具有深刻的意义。

2 DNA损伤诱发衰老的分子机制

虽然未被修复或被错误修复的DNA损伤可能通过引发突变，进而促进衰老或相关疾病的发生，但DNA损伤的产生及其修复的结果具有随机性。这一有趣的现象暗示着：DNA损伤的积累可能通过诱发突变之外的其他共有机制调控衰老及相关疾病。在本章节，我们将详细探讨DNA损伤诱发衰老的多种可能机制（见图2）。

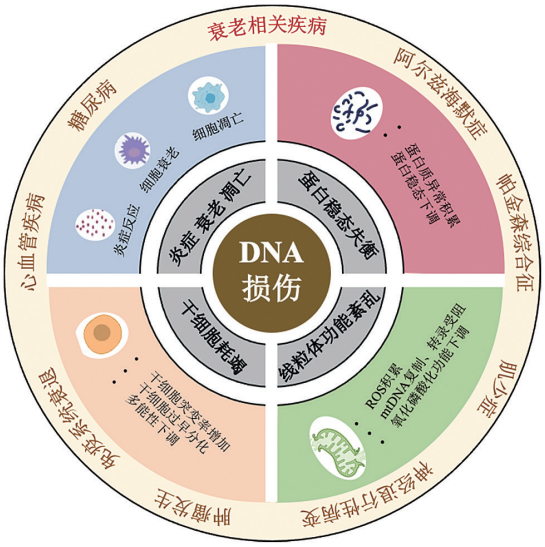


图2 DNA损伤诱发衰老的分子机制

2.1 DNA损伤通过诱发炎症反应、细胞衰老及凋亡促进衰老发生

大量研究提示[49-52]，DNA损伤可引发胞内炎症反应，进而影响自身及毗邻细胞的命运。此外，严重的DNA损伤还可通过引发细胞永久周期阻滞，即细胞衰老，或引发凋亡[53-56]。组织中衰老及凋亡细胞的增加会干扰组织再生及组织正常的生理功能，最终引发组织退行性变化与衰老。我们发表的综述[57]也曾系统总结了DNA损伤通过炎症、细胞衰老或凋亡引发组织及个体衰老的机制。

2.2 DNA损伤介导蛋白稳态失衡促进衰老发生

近年来，越来越多的学者开始关注DNA损伤修复在蛋白稳态中发挥的作用。蛋白质稳态途径控制着蛋白质的合成、折叠和降解，包括泛素-蛋白酶体系统和蛋白聚集体的形成。多项研究表明[58-60]，DNA损伤与蛋白稳定性及不溶性蛋白聚集体的形成有关，一些与年龄相关的疾病如阿尔兹海默病和帕金森病，被广泛视为由蛋白质异常积累和蛋白质稳态下降导致。

多种早衰疾病与蛋白质稳态异常存在关联。XP患者的细胞表现出较低的蛋白酶体活性以及较高水平的蛋白质聚集体[61]，这与*xpa*缺陷的秀丽隐杆线虫表现出聚泛素化蛋白质积累的现象一致[62]。另一方面，有研究发现，与野生型细胞相比，*ATM*缺陷的人细胞产生的聚集蛋白种类水平显著更高[63]，这一结果在包括分化神经元在内的多种细胞类型中得到了证实[64]。在芽殖酵母的*mec1*（人类*ATM/ATR*同源物）缺陷菌株中也观察到蛋白聚集体[65]。此外，CS患者的细胞中出现依赖活性氧的错误折叠蛋白积累[66]；而WS患者的细胞中亦有蛋白聚集体的形成[67]。

DNA损伤修复因子可能直接参与蛋白稳态调控。聚ADP核糖聚合酶（PARPs）是关键的DNA修复调控因子，而其亦被证明以多种不同的方式影响蛋白质稳态，如可通过对底物蛋白进行PAR修饰调控蛋白酶体功能等[68]。此外，PARP1和PARP2可对自身进行PAR修饰以及对DNA修复因子如KU70、DNA连接酶Ⅲ和XRCC1进行PAR修饰，促进这些因子在DNA损伤位点的泛素化和降解[69]。

综上所述，DNA损伤可能通过影响蛋白质稳态来调控衰老，然而未来还需要更多的研究来明确DNA损伤在蛋白稳态中的作用和机制，并在此基础上寻找通过靶向促进DNA损伤修复来预防蛋白稳态失衡，从而干预衰老相关疾病的新策略。

2.3 DNA损伤通过引发线粒体功能障碍促进衰老发生

线粒体是调节能量和代谢稳态的关键细胞器，也是胞内ROS的主要来源[70]。已有研究表明[71]，线

粒体功能紊乱与衰老及衰老相关疾病，如帕金森病和肌少症关系密切。mtDNA的复制、转录和翻译以及氧化磷酸化的功能对生物体的生存至关重要。然而，线粒体中因旺盛的氧化磷酸化反应而富含ROS，对mtDNA完整性造成威胁。

越来越多的研究表明[72-74]，线粒体功能随年龄增长而下降，且mtDNA缺失和氧化损伤随着年龄的增长而积累[72, 75]。XP、CS和AT患者的细胞均表现出能量稳态失衡，线粒体自噬受损，线粒体膜电位增加等表型，这意味着功能障碍性线粒体在体内的积累以及ATP和氧消耗量的增加[43, 76, 77]。此外，mtDNA修复缺陷可导致神经退行性病变及1型共济失调伴眼动失用症[78]。

上文中已经提到，PARP1的活性对DNA修复的正常运转至关重要，然而作为一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（Nicotinamide Adenine Dinucleotide，NAD^+）依赖的蛋白，其持续激活亦会耗尽细胞NAD^+的储备[79]。值得注意的是，NAD^+也是包括SIRTUINs在内的许多酶的关键辅助因子，而SIRTUINs家族成员SIRT1可通过去乙酰化PGC-1α调控线粒体生物发生[79]。在XP和CS动物模型中，由于PARP1的持续激活，SIRT1活性显著降低[77]，导致线粒体数量减少。通过抑制PARP1或补充NAD^+可以恢复线粒体功能和细胞代谢[80, 81]，进而缓解早衰表型。近期一项研究表明[82]，在果蝇中敲低PARP1可显著延长寿命，而机制研究提示PARP1的活性降低可提高线粒体生物合成和活性，增加果蝇对饥饿和氧化应激的抵抗力以及攀爬能力。

以上研究表明，DNA损伤可能诱发线粒体功能紊乱，在衰老调控中扮演了重要角色。然而有文献报道[83, 84]，单一补充抗氧化剂并不能有效延长寿命。一种可能的解释是诱发衰老的DNA损伤类型可能是多元的，缓解单一类型的损伤不足以延缓生物体衰老[84, 85]，同时靶向多种修复方式干预衰老是抗衰老的一种可能策略。此外，ROS的产生与代谢强度密切相关，因此，并非所有器官的衰老都伴随显著的氧化损伤的提升[84]。除氧化损伤外，某些器官可能更易积累其他类型损伤，因此对DNA损伤进行组织特异性的清除亦是一个有意义的研究方向。

2.4 DNA损伤诱导干细胞耗竭引起衰老发生

干细胞衰老理论认为，增龄相关干细胞的丢失是衰老的重要原因。近年来的一些研究也显示[86]，DNA损伤可能通过影响干细胞功能调控衰老发生。在衰老的人类和小鼠造血干细胞以及肌肉、肠道、间充质、神经、皮肤和生殖干细胞中均可观察到DNA损伤的积累，而干细胞的损伤积累与多种衰老相关疾病的发生存在关联。此外，DNA修复的缺陷也会导致干细胞衰竭，如在*Ercc1*突变的早衰小鼠模型中，肌肉干细胞的增殖和分化受到严重影响[87]。这些证据均提示，DNA损伤可能通过影响干细胞功能促进衰老及相关疾病发生。

干细胞是维持机体稳态的重要组成成分。在组织中，受损细胞被清除后，干细胞的自我更新与分化功能可以及时填补细胞的缺失以维系组织的正常生理活动。虽然干细胞的适当激活对维持组织稳态意义重大，但其过度激活可能导致干细胞库的耗竭。因此，增龄过程中干细胞的功能退化及耗竭被认为是衰老发生的核心原因之一。有研究表明[88]，衰老小鼠的毛囊干细胞中，DNA损伤积累诱发DNA损伤应答反应的持续激活，促进维持毛囊干细胞稳态的关键因子COL17A1的降解，最终诱导毛囊干细胞的过度分化与衰老。此外，诱导造血干细胞的持续激活会加速细胞内的DNA损伤积累，造成干细胞的过度消耗，而这一现象在DNA修复缺陷的小鼠中更为严重[89]。

DNA修复的缺陷是衰老过程中干细胞DNA损伤累积的重要原因。一些研究提示[90, 91]，NHEJ及NER的缺陷对于衰老个体中造血干细胞的功能衰退有重要作用；与此不同的是，我们的前期研究发现[92]，衰老个体的间充质干细胞中NHEJ及HR修复能力未发生明显改变，而增龄相关BER效率的下调则显著影响了间充质干细胞的体外分化能力。这些有趣的现象提示，不同类型干细胞的DNA修复通路在衰老过程中发生了细胞类型特异性的改变，揭示上述差异的内在分子原因有助于更好地理解衰老相关干细胞耗竭的成因，也有助于更精准地从DNA修复角度干预衰老过程中干细胞的功能衰退。

3 靶向DNA修复延缓衰老的研究前景

上文我们从多个角度总结了DNA修复异常及DNA损伤积累可能是衰老的重要诱因，然而直接靶向激活DNA修复能否延缓衰老、延长个体寿命仍存在许多争议。

3.1 改善DNA修复延缓衰老的“利”

支持靶向激活DNA修复可以延长寿命的一个

证据是更强的DNA修复能力往往与更长的寿命相关。与寿命较短的物种相比，寿命较长的啮齿动物和非人灵长类动物细胞的BER（而非NER）能力更强[93]。与寿命仅有3年的小鼠相比，最长寿的啮齿类动物裸鼹鼠的NER和BER效率更高[94]。而另一项研究[95]则揭示了啮齿类的最大寿命与DSB修复能力间存在显著的正相关。在人类中，与非百岁老人相比，百岁老人的细胞具有更高的DNA修复活性和抗氧化能力[96, 97]。

另一个可能的支持证据是，有效的寿命延长策略中都伴随着DNA损伤的减少或DNA修复的提升。热量限制（Caloric Restriction，CR）是延长寿命和/或健康寿命的最成功的干预措施，多项研究证实了CR在从酵母到哺乳动物（包括非人灵长类动物）中抗衰老效果的广泛有效性，有趣的是，CR已被证明可以降低DNA损伤性活性氧的丰度[98]，从而减少DNA氧化损伤[99]。也有证据表明[99]CR可能改善DNA修复，包括BER、NER和NHEJ的能力。在人类的研究中，CR[100]、膳食微量营养素[101]、长期运动和改善老年人的社会化[102]等抗衰老的干预策略均被报道可以增强基因组的稳定性。然而，我们需要更多更直接可靠的检测手段以评估上述抗衰老策略的效果是否依赖于DNA修复能力的改善。

直接过表达或激活DNA修复的调控因子能否抑制衰老、延长寿命？MTH1可防止8-oxoG的体内积累，在小鼠中过表达人源*MTH1*可防止神经变性[103]，并延长寿命[104]。在儿童早衰症小鼠模型中，增强ATM活性亦被报道可减少早老特征并使早衰小鼠延长寿命[105]。SIRTIUNs家族是最著名的长寿基因，而其家族成员SIRT1、SIRT6得到了最为广泛的研究。SIRT1、SIRT6可通过靶向不同下游因子参与调控多条DNA修复通路[106-116]。研究表明[117]，全身性的*Sirt1*过表达并不能延长寿命，但下丘脑特异性的*Sirt1*过表达可通过调控代谢水平和神经元活性延长小鼠的寿命。过表达*Sirt6*的雄性小鼠的寿命可增长12.5%[118]。然而，除DNA修复外，SIRTUINs还参与调控代谢等其他生物学过程[119]，SIRT6的延长寿命效应是否依赖于其对DNA修复的调控还需更深入的探讨。

由于缺少直接激动DNA修复的药物，利用药物提升DNA修复能力以干预个体衰老的研究还非常初步。我们的研究发现，天然小分子盐酸石蒜碱可提升细胞的双链断裂修复能力并抑制细胞衰老，然而其能否抑制个体衰老还有待进一步探索。最近一项研究通过小分子TH10785激活OGG1促进了氧化性DNA损伤的修复[120]，然而其对细胞及个体衰老的影响还未被评估。

3.2 过表达DNA修复相关因子影响衰老的“弊”

事实上，亦存在一些证据提示过表达DNA修复相关因子可能对细胞生命活动造成不利影响[121]。RAD51是HR修复通路中重要的重组酶，但是RAD51过表达可能会引起重复序列之间的自发重组，从而导致遗传信息的丢失[122]。有研究表明，过表达RAD51和RAD52均会抑制HR效率[123]，甚至在DNA损伤后瞬时过表达RAD51也会导致基因组不稳定和异常核型的产生[122, 124]。

上文曾提到，尽管PARP1在基因组稳定性维持中发挥积极作用，但PARP1的过度激活可能对细胞有害。事实上，PARP1的过度激活被报道与衰老、代谢异常及神经退行性变有关[125]。这些研究表明，直接过表达DNA修复因子以延缓衰老需要经过谨慎的评估。

4 结论与展望

有充足和多样的证据表明，DNA损伤及修复与衰老间存在紧密的联系，然而DNA损伤与衰老间是否存在因果关系仍不明确。充分理解DNA修复如何诱发衰老是回答这一问题的基础。大量研究表明，内外源性DNA损伤随时间积累，引发炎症反应，阻碍细胞功能，诱导细胞衰老及凋亡，最终引发器官退化及个体衰老。近年来的一些研究还表明线粒体的功能、蛋白稳态及干细胞耗竭亦对健康长寿至关重要，而我们对DNA损伤在上述过程中功能的认识还不够深入。

回答“DNA损伤与衰老间是否存在因果关系”这一问题的另一重要途径是揭示直接靶向DNA修复能否延缓衰老发生、延长健康寿命与寿命。虽然许多证据暗示DNA修复能力的提升及DNA损伤的减少与寿命延长有关，但如上文所述，也存在一些证据提示过表达DNA修复因子可能造成基因组不稳定及衰老相关疾病的产生。这些现象提示DNA修复是一个受到精细调控的生物学过程，其活性过低或过高都会打破细胞稳态，最终影响个体正常的生命活动。精确地理解DNA修复的时空变化及调控机制将为开发靶向DNA修复的精准干预手段提供新的机遇，而找到介导衰老相关DNA修复组织特异性变化的可成药靶点将是未来相当长一段时间内转化研究的重要方向。

参考文献

[1] GENSLER H L, BERNSTEIN H. DNA damage as the primary cause of aging[J]. Q Rev Biol, 1981, 56(3): 279-303.

[2] DOLLE M E, GIESE H, HOPKINS C L, et al. Rapid accumulation of genome rearrangements in liver but not in brain of old mice[J]. Nature Genetics, 1997, 17(4): 431-434.

[3] SEDELNIKOVA O A, HORIKAWA I, ZIMONJIC D B, et al. Senescing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unrepairable double-strand breaks[J]. Nature Cell Biology, 2004, 6(2): 168-170.

[4] KEIJZERS G, BAKULA D, SCHEIBYE-KNUDSEN M. Monogenic diseases of DNA repair[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377(19): 1868-1876.

[5] HOEIJMAKERS J H. DNA damage, aging, and cancer [J]. The New England Journal of Medicine, 2009, 361 (15): 1475-1485.

[6] MAYER P J, LANGE C S, BRADLEY M O, et al. Age-dependent decline in rejoining of X-ray-induced DNA double-strand breaks in normal human lymphocytes[J]. Mutation Research, 1989, 219(2): 95-100.

[7] IMAM S Z, KARAHALIL B, HOGUE B A, et al. Mitochondrial and nuclear DNA-repair capacity of various brain regions in mouse is altered in an age-dependent manner[J]. Neurobiology of Aging, 2006, 27 (8): 1129-1136.

[8] VIJG J, DONG X. Pathogenic mechanisms of somatic mutation and genome mosaicism in aging[J]. Cell, 2020, 182(1): 12-23.

[9] MILLER K N, VICTORELLI S G, SALMONOWICZ H, et al. Cytoplasmic DNA: sources, sensing, and role in aging and disease[J]. Cell, 2021, 184(22): 5506-5526.

[10] MORIWAKI S, RAY S, TARONE R E, et al. The effect of donor age on the processing of UV-damaged DNA by cultured human cells: reduced DNA repair capacity and increased DNA mutability[J]. Mutation Research, 1996, 364(2): 117-123.

[11] MUIRAS M L, MULLER M, SCHACHTER F, et al. Increased poly(ADP-ribose) polymerase activity in lymphoblastoid cell lines from centenarians[J]. J Mol Med (Berl), 1998, 76(5): 346-354.

[12] LI W, VIJG J. Measuring genome instability in aging-a mini-review[J]. Gerontology, 2012, 58(2): 129-138.

[13] RODIER F, COPPE J P, PATIL C K, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion[J]. Nature Cell Biology, 2009, 11(8): 973-979.

[14] ROSSI D J, BRYDER D, SEITA J, et al. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age[J]. Nature, 2007, 447(7145): 725-729.

[15] SELUANOV A, MITTELMAN D, PEREIRA-SMITH O M, et al. DNA end joining becomes less efficient and more error-prone during cellular senescence[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2004, 101(20): 7624-7629.

[16] VAIDYA A, MAO Z Y, TIAN X, et al. Knock-in reporter mice demonstrate that DNA repair by non-homologous end joining declines with age[J]. Plos Genet, 2014, 10(7): e1004511.

[17] LI Z, ZHANG W, CHEN Y, et al. Impaired DNA double-strand break repair contributes to the age-associated rise of genomic instability in humans[J]. Cell Death and Differentiation, 2016, 23(11): 1765-1777.

[18] ZHANG H, CAI B, GENG A, et al. Base excision repair but not DNA double-strand break repair is impaired in aged human adipose-derived stem cells[J]. Aging Cell, 2020, 19(2): e13062.

[19] BOHR V A. DNA damage and its processing. relation to human disease[J]. J Inherit Metab Dis, 2002, 25(3): 215-222.

[20] MAYNARD S, SCHURMAN S H, HARBOE C, et al. Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(1): 2-10.

[21] CHA H J, YIM H. The accumulation of DNA repair defects is the molecular origin of carcinogenesis[J]. Tumour Biol, 2013, 34(6): 3293-3302.

[22] CLEAVER J E. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum[J]. Nature, 1968, 218(5142): 652-656.

[23] MENCK C F, MUNFORD V. DNA repair diseases: what do they tell us about cancer and aging? [J]. Genet Mol Biol, 2014, 37(1 Suppl): 220-233.

[24] WOOD R D. Fifty years since DNA repair was linked to cancer[J]. Nature, 2018, 557(7707): 648-649.

[25] DE MAGALHAES J P. Open-minded scepticism: inferring the causal mechanisms of human ageing from genetic perturbations[J]. Ageing Research Reviews, 2005, 4(1): 1-22.

[26] MARTIN G M, OSHIMA J. Lessons from human progeroid syndromes[J]. Nature, 2000, 408(6809):

263-266.

[27] BURLA R, LA TORRE M, MERIGLIANO C, et al. Genomic instability and DNA replication defects in progeroid syndromes[J]. Nucleus, 2018, 9(1): 368-379.

[28] UCHIUMI F, SEKI M, FURUICHI Y. Helicases and human diseases[J]. Frontiers in Genetics, 2015, 6: 39.

[29] KUDLOW B A, KENNEDY B K, MONNAT R J, JR. Werner and hutchinson-gilford progeria syndromes: mechanistic basis of human progeroid diseases[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2007, 8(5): 394-404.

[30] SUGIMOTO M. A cascade leading to premature aging phenotypes including abnormal tumor profiles in Werner syndrome (review) [J]. Int J Mol Med, 2014, 33(2): 247-253.

[31] CROTEAU D L, SINGH D K, HOH FERRARELLI L, et al. RECQL4 in genomic instability and aging[J]. Trends Genet, 2012, 28(12): 624-631.

[32] GHOSH A K, ROSSI M L, SINGH D K, et al. RECQL4, the protein mutated in Rothmund-Thomson syndrome, functions in telomere maintenance[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 287(1): 196-209.

[33] NGUYEN G H, TANG W, ROBLES A I, et al. Regulation of gene expression by the BLM helicase correlates with the presence of G-quadruplex DNA motifs [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2014, 111(27): 9905-9910.

[34] HANADA K, HICKSON I D. Molecular genetics of RecQ helicase disorders[J]. Cellular and Molecular Life Sciences , 2007, 64(17): 2306-2322.

[35] DE RENTY C, ELLIS N A. Bloom's syndrome: why not premature aging? a comparison of the BLM and WRN helicases[J]. Ageing Research Reviews, 2017, 33: 36-51.

[36] SCHARER O D. Nucleotide excision repair in eukaryotes [J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2013, 5 (10): a012609.

[37] LEHMANN A R, MCGIBBON D, STEFANINI M. Xeroderma pigmentosum[J]. Orphanet J Rare Dis, 2011, 6: 70.

[38] KRAEMER K H, DIGIOVANNA J J. Forty years of research on xeroderma pigmentosum at the US National Institutes of Health[J]. Photochem Photobiol, 2015, 91 (2): 452-459.

[39] NANCE M A, BERRY S A. Cockayne syndrome: review of 140 cases[J]. Am J Med Genet, 1992, 42(1): 68-84.

[40] WILSON B T, STARK Z, SUTTON R E, et al. The cockayne syndrome natural history (CoSyNH) study: clinical findings in 102 individuals and recommendations for care[J]. Genet Med, 2016, 18(5): 483-493.

[41] FAGHRI S, TAMURA D, KRAEMER K H, et al. Trichothiodystrophy: a systematic review of 112 published cases characterises a wide spectrum of clinical manifestations[J]. Journal of Medical Genetics, 2008, 45 (10): 609-621.

[42] THOMPSON L H. Recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells: the molecular choreography [J]. Mutation Research, 2012, 751(2): 158-246.

[43] VALENTIN-VEGA Y A, MACLEAN K H, TAIT-MULDER J, et al. Mitochondrial dysfunction in ataxia-telangiectasia[J]. Blood, 2012, 119(6): 1490-1500.

[44] ROTHBLUM-OVIATT C, WRIGHT J, LEFTON-GREIF M A, et al. Ataxia telangiectasia: a review[J]. Orphanet J Rare Dis, 2016, 11(1): 159.

[45] NGUYEN K V, SHARIEF F S, CHAN S S, et al. Molecular diagnosis of alpers syndrome[J]. J Hepatol, 2006, 45(1): 108-116.

[46] KASS E M, LIM P X, HELGADOTTIR H R, et al. Robust homology-directed repair within mouse mammary tissue is not specifically affected by Brca2 mutation[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13241.

[47] WANG C, TANG H Y, GENG A K, et al. Rational combination therapy for hepatocellular carcinoma with PARP1 and DNA-PK inhibitors[J]. P Natl Acad Sci USA, 2020, 117(42): 26356-26365.

[48] CHEN Y, CUI Z, CHEN Z, et al. IDDoR: a novel reporter mouse system for simultaneous and quantitative in vivo analysis of both DNA double-strand break repair pathways[J]. Protein Cell, 2023, 14(5): 369-375.

[49] RODIER F, COPPE J P, PATIL C K, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(8): 973-979.

[50] YU Q J, KATLINSKAYA Y V, CARBONE C J, et al. DNA - damage-induced type i interferon promotes senescence and inhibits stem cell function[J]. Cell Rep, 2015, 11(5): 785-797.

[51] KIM D E, DOLLE M E T, VERMEIJ W P, et al. Deficiency in the DNA repair protein ERCC1 triggers a link between senescence and apoptosis in human fibroblasts and mouse skin[J]. Aging Cell, 2020, 19(3): e13072.

[52] HIGO T, NAITO A T, SUMIDA T, et al. DNA single-

strand break-induced DNA damage response causes heart failure[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15104.

[53] CAMPISI J. Aging, cellular senescence, and cancer[J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 685-705.

[54] NAKAMURA A J, CHIANG Y J, HATHCOCK K S, et al. Both telomeric and non-telomeric DNA damage are determinants of mammalian cellular senescence[J]. Epigenet Chromatin, 2008, 1(1): 6.

[55] NARITA M, NUNEZ S, HEARD E, et al. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence [J]. Cell, 2003, 113(6): 703-716.

[56] WHITE R R, MILHOLLAND B, DE BRUIN A, et al. Controlled induction of DNA double-strand breaks in the mouse liver induces features of tissue ageing[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6790.

[57] CHEN Y, GENG A K, ZHANG W N, et al. Fight to the bitter end: DNA repair and aging[J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101154.

[58] SHARMA P, SRIVASTAVA P, SETH A, et al. Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies[J]. Progress in Neurobiology, 2019, 174: 53-89.

[59] FAN L, MAO C, HU X, et al. New insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1312.

[60] MAITI P, MANNA J, DUNBAR G L. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: targets for potential treatments[J]. Transl Neurodegener, 2017, 6: 28.

[61] DE SOUSA LEAL A M, DE AZEVEDO MEDEIROS L B, MUNOZ-CADAVID C O, et al. XPA deficiency affects the ubiquitin-proteasome system function[J]. DNA repair, 2020, 94: 102937.

[62] KASSAHUN H, NILSEN H. Active transcriptomic and proteomic reprogramming in the C. elegans nucleotide excision repair mutant xpa-1[J]. Worm, 2013, 2(4): e27337.

[63] LEE J H, MAND M R, KAO C H, et al. ATM directs DNA damage responses and proteostasis via genetically separable pathways[J]. Science Signaling, 2018, 11(512): eaan5598.

[64] LEE J H, RYU S W, ENDER N A, et al. Poly-ADP-ribosylation drives loss of protein homeostasis in ATM and Mre11 deficiency[J]. Molecular Cell, 2021, 81(7): 1515-1533, e5.

[65] CORCOLES-SAEZ I, DONG K, JOHNSON A L, et al. Essential function of mec1, the budding yeast ATM/ATR checkpoint-response kinase, in protein homeostasis[J]. Developmental Cell, 2018, 46(4): 495-503, e2.

[66] ALUPEI M C, MAITY P, ESSER P R, et al. Loss of proteostasis is a pathomechanism in cockayne syndrome [J]. Cell Rep, 2018, 23(6): 1612-1619.

[67] TALAEI F, VAN PRAAG V M, HENNING R H. Hydrogen sulfide restores a normal morphological phenotype in Werner syndrome fibroblasts, attenuates oxidative damage and modulates mTOR pathway[J]. Pharmacol Res, 2013, 74: 34-44.

[68] PELLEGRINO S, ALTMEYER M. Interplay between Ubiquitin, SUMO, and Poly(ADP-Ribose) in the Cellular Response to Genotoxic Stress[J]. Frontiers in Genetics, 2016, 7: 63.

[69] ZHOU Z D, CHAN C H, XIAO Z C, et al. Ring finger protein 146/Iduna is a poly(ADP-ribose) polymer binding and PARsylation dependent E3 ubiquitin ligase[J]. Cell Adh Migr, 2011, 5(6): 463-471.

[70] HARMAN D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry[J]. Journal of Gerontology, 1956, 11 (3): 298-300.

[71] KAUPPILA T E S, KAUPPILA J H K, LARSSON N G. Mammalian mitochondria and aging: an update[J]. Cell Metabolism, 2017, 25(1): 57-71.

[72] CORRAL-DEBRINSKI M, HORTON T, LOTT M T, et al. Mitochondrial DNA deletions in human brain: regional variability and increase with advanced age[J]. Nature Genetics, 1992, 2(4): 324-329.

[73] VENDELBO M H, NAIR K S. Mitochondrial longevity pathways[J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2011, 1813 (4): 634-644.

[74] CHISTIAKOV D A, SOBENIN I A, REVIN V V, et al. Mitochondrial aging and age-related dysfunction of mitochondria[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 238463.

[75] HUDSON E K, HOGUE B A, SOUZA-PINTO N C, et al. Age-associated change in mitochondrial DNA damage [J]. Free Radic Res, 1998, 29(6): 573-579.

[76] SCHEIBYE-KNUDSEN M, RAMAMOORTHY M, SYKORA P, et al. Cockayne syndrome group B protein prevents the accumulation of damaged mitochondria by promoting mitochondrial autophagy[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2012, 209(4): 855-869.

[77] FANG E F, SCHEIBYE-KNUDSEN M, BRACE L E, et al. Defective mitophagy in XPA via PARP-1

hyperactivation and NAD(+)/SIRT1 reduction[J]. Cell, 2014, 157(4): 882-896.

[78] SYKORA P, CROTEAU D L, BOHR V A, et al. Aprataxin localizes to mitochondria and preserves mitochondrial function[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2011, 108(18): 7437-7442.

[79] FINKEL T, DENG C X, MOSTOSLAVSKY R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins[J]. Nature, 2009, 460(7255): 587-591.

[80] SCHEIBYE-KNUDSEN M, MITCHELL S J, FANG E F, et al. A high-fat diet and NAD(+) activate Sirt1 to rescue premature aging in cockayne syndrome[J]. Cell Metabolism, 2014, 20(5): 840-855.

[81] FANG E F, KASSAHUN H, CROTEAU D L, et al. NAD (+) replenishment improves lifespan and healthspan in ataxia telangiectasia models via mitophagy and DNA repair[J]. Cell Metabolism, 2016, 24(4): 566-581.

[82] GUO S, ZHANG S, ZHUANG Y, et al. Muscle PARP1 inhibition extends lifespan through AMPKalpha PARylation and activation in drosophila[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2023, 120(13): e2213857120.

[83] FUSCO D, COLLOCA G, LO MONACO M R, et al. Effects of antioxidant supplementation on the aging process[J]. Clin Interv Aging, 2007, 2(3): 377-387.

[84] GLADYSHEV V N. The free radical theory of aging is dead. Long live the damage theory! [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2014, 20(4): 727-731.

[85] LIOCHEV S I. Reflections on the theories of aging, of oxidative stress, and of science in general. Is it time to abandon the free radical (oxidative stress) theory of aging? [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2015, 23(3): 187-207.

[86] MCNEELY T, LEONE M, YANAI H, et al. DNA damage in aging, the stem cell perspective[J]. Human Genetics, 2020, 139(3): 309-331.

[87] ALYODAWI K, VERMEIJ W P, OMAIRI S, et al. Compression of morbidity in a progeroid mouse model through the attenuation of myostatin / activin signalling [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(3): 662-686.

[88] MATSUMURA H, MOHRI Y, BINH N T, et al. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis[J]. Science, 2016, 351(6273): aad4395.

[89] WALTER D, LIER A, GEISELHART A, et al. Exit from dormancy provokes DNA-damage-induced attrition in haematopoietic stem cells[J]. Nature, 2015, 520(7548): 549-552.

[90] ROSSI D J, BRYDER D, SEITA J, et al. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells with age[J]. Nature, 2007, 447(7145): 725-729.

[91] NIJNIK A, WOODBINE L, MARCHETTI C, et al. DNA repair is limiting for haematopoietic stem cells during ageing[J]. Nature, 2007, 447(7145): 686-690.

[92] ZHANG H, CAI B, GENG A, et al. Base excision repair but not DNA double-strand break repair is impaired in aged human adipose-derived stem cells[J]. Aging Cell, 2020, 19(2): e13062

[93] AUSTAD S N. Methusaleh's Zoo: how nature provides us with clues for extending human health span[J]. J Comp Pathol, 2010, 142 (Suppl 1): S10-S21.

[94] EVDOKIMOV A, KUTUZOV M, PETRUSEVA I, et al. Naked mole rat cells display more efficient excision repair than mouse cells[J]. Aging (Albany NY), 2018, 10 (6): 1454-1473.

[95] TIAN X, FIRSANOV D, ZHANG Z, et al. SIRT6 is responsible for more efficient DNA double-strand break repair in long-lived species[J]. Cell, 2019, 177(3): 622-638, e22.

[96] CHEVANNE M, CALDINI R, TOMBACCINI D, et al. Comparative levels of DNA breaks and sensitivity to oxidative stress in aged and senescent human fibroblasts: a distinctive pattern for centenarians[J]. Biogerontology, 2003, 4(2): 97-104.

[97] FRANZKE B, NEUBAUER O, WAGNER K H. Super DNAging-New insights into DNA integrity, genome stability and telomeres in the oldest old[J]. Mutat Res Rev Mutat Res, 2015, 766: 48-57.

[98] PAMPLONA R, BARJA G. Mitochondrial oxidative stress, aging and caloric restriction: the protein and methionine connection[J]. Biochimica Et Biophysica Acta, 2006, 1757(5-6): 496-508.

[99] HEYDARI A R, UNNIKRISHNAN A, LUCENTE L V, et al. Caloric restriction and genomic stability[J]. Nucleic Acids Research, 2007, 35(22): 7485-7496.

[100] MATT K, BURGER K, GEBHARD D, et al. Influence of calorie reduction on DNA repair capacity of human peripheral blood mononuclear cells[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2016, 154: 24-29.

[101] AMES B N. Prevention of mutation, cancer, and other age-associated diseases by optimizing micronutrient

intake[J]. J Nucleic Acids, 2010, 2010: 725071.

[102] FRANZKE B, HALPER B, HOFMANN M, et al. The effect of six months of elastic band resistance training, nutritional supplementation or cognitive training on chromosomal damage in institutionalized elderly[J]. Experimental Gerontology, 2015, 65: 16-22.

[103] DE LUCA G, RUSSO M T, DEGAN P, et al. A role for oxidized DNA precursors in Huntington's disease-like striatal neurodegeneration[J]. PLoS Genetics, 2008, 4 (11): e1000266.

[104] DE LUCA G, VENTURA I, SANGHEZ V, et al. Prolonged lifespan with enhanced exploratory behavior in mice overexpressing the oxidized nucleoside triphosphatase hMTH1[J]. Aging Cell, 2013, 12(4): 695-705.

[105] QIAN M, LIU Z, PENG L, et al. Boosting ATM activity alleviates aging and extends lifespan in a mouse model of progeria[J]. Elife, 2018, 7: 34836.

[106] FAN W, LUO J Y. SIRT1 regulates UV-induced DNA repair through deacetylating XPA[J]. Mol Cell, 2010, 39 (2): 247-258.

[107] JEONG J, JUHN K, LEE H, et al. SIRT1 promotes DNA repair activity and deacetylation of Ku70[J]. Exp Mol Med, 2007, 39(1): 8-13.

[108] LI K, CASTA A, WANG R, et al. Regulation of WRN protein cellular localization and enzymatic activities by SIRT1-mediated deacetylation[J]. J Biol Chem, 2008, 283 (12): 7590-7598.

[109] MING M, SHEA C R, GUO X M, et al. Regulation of global genome nucleotide excision repair by SIRT1 through xeroderma pigmentosum C[J]. P Natl Acad Sci USA, 2010, 107(52): 22623-22628.

[110] YUAN Z, ZHANG X, SENGUPTA N, et al. SIRT1 regulates the function of the nijmegen breakage syndrome protein[J]. Mol Cell, 2007, 27(1): 149-162.

[111] CHEN W, LIU N N, ZHANG H X, et al. Sirt6 promotes DNA end joining in iPSCs derived from old mice[J]. Cell Rep, 2017, 18(12): 2880-2892.

[112] MAO Z Y, HINE C, TIAN X, et al. SIRT6 promotes DNA repair under stress by activating PARP1[J]. Science, 2011, 332(6036): 1443-1446.

[113] TOIBER D, ERDEL F, BOUAZOUNE K, et al. SIRT6 recruits SNF2H to DNA break sites, preventing genomic instability through chromatin remodeling[J]. Mol Cell, 2013, 51(4): 454-468.

[114] XU Z, ZHANG L, ZHANG W J, et al. SIRT6 rescues the age related decline in base excision repair in a PARP1-dependent manner[J]. Cell Cycle, 2015, 14(2): 269-276.

[115] MCCORD R A, MICHISHITA E, HONG T, et al. SIRT6 stabilizes DNA-dependent protein kinase at chromatin for DNA double-strand break repair[J]. Aging-Us, 2009, 1 (1): 109-121.

[116] MENG F, QIAN M, PENG B, et al. Synergy between SIRT1 and SIRT6 helps recognize DNA breaks and potentiates the DNA damage response and repair in humans and mice[J]. Elife, 2020, 9: e55828.

[117] SATOH A, BRACE C S, RENSING N, et al. Sirt1 extends life span and delays aging in mice through the regulation of Nk2 homeobox 1 in the DMH and LH[J]. Cell Metabolism, 2013, 18(3): 416-430.

[118] KANFI Y, NAIMAN S, AMIR G, et al. The sirtuin SIRT6 regulates lifespan in male mice[J]. Nature, 2012, 483 (7388): 218-221.

[119] ROICHMAN A, ELHANATI S, AON M A, et al. Restoration of energy homeostasis by SIRT6 extends healthy lifespan[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3208.

[120] MICHEL M, BENITEZ-BUELGA C, CALVO P A, et al. Small-molecule activation of OGG1 increases oxidative DNA damage repair by gaining a new function[J]. Science, 2022, 376(6600): 1471-1476.

[121] SHAPOSHNIKOV M, PROSHKINA E, SHILOVA L, et al. Lifespan and Stress resistance in drosophila with overexpressed DNA repair genes[J]. Scientific Reports, 2015, 5: 15299.

[122] RICHARDSON C, STARK J M, OMMUNDSEN M, et al. Rad51 overexpression promotes alternative double-strand break repair pathways and genome instability[J]. Oncogene, 2004, 23(2): 546-553.

[123] KIM P M, ALLEN C, WAGENER B M, et al. Overexpression of human RAD51 and RAD52 reduces double-strand break-induced homologous recombination in mammalian cells[J]. Nucleic Acids Research, 2001, 29 (21): 4352-4360.

[124] KLEIN H L. The consequences of Rad51 overexpression for normal and tumor cells[J]. DNA Repair, 2008, 7(5): 686-693.

[125] FATOKUN A A, DAWSON V L, DAWSON T M. Parthanatos: mitochondrial-linked mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171 (8): 2000-2016.