

DOI: 10.13376/j.cbls/2014138

文章编号: 1004-0374(2014)09-0962-05

# 碱基切除修复在阿尔茨海默病和帕金森病中的作用

贾金婧<sup>1,2</sup>, 曾宪思<sup>2</sup>, 白洁<sup>2\*</sup>

(1 昆明理工大学环境科学与工程学院, 昆明 650500; 2 昆明理工大学医学院, 昆明 650500)

**摘要:** 细胞代谢或细胞应激均可以引起 DNA 氧化损伤。DNA 氧化损伤与神经退行性疾病的发生、发展密切相关。碱基切除修复在抵抗脑细胞 DNA 氧化损伤中起着重要的作用。就碱基切除修复在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 中的作用及其机制进行综述。

**关键词:** DNA 氧化损伤; 碱基切除修复; 阿尔茨海默病; 帕金森病

**中图分类号:** Q7; R749.16 **文献标志码:** A

## The roles of base excision repair in Alzheimer's disease and Parkinson's disease

JIA Jin-Jing<sup>1,2</sup>, ZENG Xian-Si<sup>2</sup>, BAI Jie<sup>2\*</sup>

(1 Faculty of Environmental Science and Engineering, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2 Medical Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract:** Oxidative DNA damage can be induced by cellular metabolism and cellular stress. Oxidative DNA damage is implicated in neurodegenerative diseases. The base excision repair plays an important role in repairing oxidative DNA damage. This paper reviews the roles of base excision repair in Alzheimer's disease and Parkinson's disease and its mechanisms.

**Key words:** oxidative DNA damage; base excision repair; Alzheimer's disease; Parkinson's disease

DNA 损伤可以导致基因组的不稳定, 进而影响细胞功能。氧化损伤是导致 DNA 损伤的最主要原因。DNA 的氧化损伤主要由内源性代谢活性物导致, 在大脑中普遍存在。为了应对氧化应激所致的 DNA 损伤, 机体内存在各种修复机制, 其中碱基切除修复 (base excision repair, BER) 机制在脑细胞 DNA 损伤中起着重要的作用。BER 是在 DNA 糖基化酶的作用下从 DNA 中除去特定类型的损伤或者错配的碱基, 是 DNA 氧化损伤修复系统中最主要的一种修复途径, 主要修复由氧化剂和烷化剂引起的 DNA 碱基损伤<sup>[1-2]</sup>。BER 修复机制主要包括 4 个步骤: (1) 受损碱基切除。当 DNA 发生氧化损伤时, DNA 糖基化酶首先被募集到 DNA 损伤部位, 识别和催化 N-糖苷键水解来切除损伤碱基, 形成去嘌呤去嘧啶位点 (abasic sites, AP)。(2) AP 核酸内

切酶 (apurinic/apyrimidinic endonuclease, APE) 切除 DNA 小片段, 清理核酸缺口末端。(3) DNA 聚合酶在切除位点合成新的单核苷酸进行替代, 不同的 BER 过程需要不同种类的 DNA 聚合酶。(4) 切割位点断端连接是所有 DNA 修复途径的最后步骤, 在 BER 中这一功能是由 DNA 连接酶执行, 以保证 DNA 链的完整性<sup>[3-4]</sup>。BER 机制的特异性缺失则可以导致神经元的功能障碍, 在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等神经退行性疾病中起重要作用。

收稿日期: 2013-11-20; 修回日期: 2014-01-08

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81160162, U1202227); 昆明理工大学医学神经生物学重点实验室项目 (14078142) 和创新团队

\*通信作者: E-mail: jiebai662001@126.com

## 1 DNA氧化损伤与AD和PD

### 1.1 DNA氧化损伤

线粒体 DNA 存在于线粒体内膜。在真核生物中, 线粒体内膜是细胞产生活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS), 如超氧阴离子、过氧化氢和羟自由基的主要部位。ROS 可以随意攻击脂质、蛋白质和核酸等生物大分子, 导致一系列后果, 包括氧化核酸中的糖基、破坏磷酸二酯键骨架和氧化核酸中的碱基, 导致碱基突变。与核 DNA 相比, 线粒体 DNA 更易受到氧化攻击。许多研究表明, 线粒体 DNA 中氧化态碱基含量是核 DNA 中的 2~3 倍。

### 1.2 DNA氧化损伤参与AD和PD的发病过程

8- 羟鸟嘌呤 (8-hydroxy-guanine) 是第一个被鉴定的氧化态碱基, 常被当作氧化应激的标志。当 8-羟鸟嘌呤插入到双链 DNA 后, 会导致 G:C→T:A 的颠换突变。在 BER 缺陷小鼠线粒体 DNA 中, 8-羟鸟嘌呤含量是野生型小鼠的 20 倍。de Souza-Pinto 等<sup>[5]</sup>的研究表明, 在正常老龄化人群和神经退行性疾病患者的线粒体中, 这种 DNA 突变损伤是增加的。

AD 是认知功能和记忆功能不断恶化, 日常生活能力进行性减退, 并伴有各种神经精神症状和行为障碍的疾病<sup>[6]</sup>。PD 主要表现为静止震颤、运动迟缓、步态不稳、肌肉僵直, 严重时伴有认知障碍<sup>[7]</sup>。 $\beta$  淀粉样前体蛋白 (amyloid- $\beta$  precursor protein, A $\beta$ PP) 可以刺激 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDA) 受体介导的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载、谷氨酸神经传递增加和氧化应激增加<sup>[8]</sup>, 最终导致线粒体功能紊乱和神经元死亡<sup>[9]</sup>。在 AD 患者脑中, 核 DNA 和线粒体 DNA 的碱基氧化损伤水平都是增加的<sup>[10]</sup>, 线粒体 DNA 氧化损伤水平大约是核 DNA 的 10 倍<sup>[11]</sup>。Weissman 等<sup>[12]</sup>发现, 在散发性 AD 患者脑组织中, BER 功能缺陷。此外, BER 受损不局限于神经病理脑区, 在没有发生神经元死亡的小脑中, BER 功能也有缺陷, 表明 BER 缺陷可能是 AD 患者脑的一般特征。BER 缺陷可能在 AD 早期就已经存在。轻度认知障碍患者的新皮层中 8- 羟基鸟嘌呤 DNA 糖基化酶 (8-oxoguanine DNA glycosylase, OGG1) 活性显著降低<sup>[13]</sup>。AD 患者的线粒体 DNA 损伤使 ROS 产生增加, 导致了更严重的 DNA 损伤。在 PD 中, 黑质区  $\alpha$ - 突触核蛋白聚集引起多巴胺的自氧化和导致氧化应激增加, 最终引起线粒体功能紊乱<sup>[14]</sup>。PD 黑质神经元中发

生核 DNA 和线粒体 DNA 氧化损伤, 线粒体中 8-羟鸟嘌呤是增加的, 且黑质线粒体比其他神经元产生更多的 ROS 和 DNA 损伤。但是与 AD 不同, 在 PD 患者黑质中  $\beta$ -OGG1 表达增加<sup>[15]</sup>, 这可能是一种代偿性机制。

## 2 碱基切除修复与AD和PD

### 2.1 糖基化酶在AD和PD中的改变

DNA 糖基化酶是一类负责损伤碱基识别和碱基切除启动的酶类, 在低等的细菌到高等的哺乳动物中都广泛存在, 说明了其功能的重要性。DNA 糖基化酶包括: (1) 单一功能的糖基化酶, 如尿嘧啶 DNA 糖基化酶 (uracil DNA glycosylase, UDG) 和甲嘌呤 DNA 糖基化酶 (methylpurine-DNA glycosylase, MPG); (2) 多功能的糖基化酶, 如 OGG1、核酸酶 III 样内切酶 1 (endonuclease III-like 1, NTH1) 和核酸酶 VIII 样内切酶 1 (endonuclease VIII-like 1, NEIL1), 具有糖基化酶活性和 3'AP 裂合酶活性。NTH1 主要识别和修复嘧啶碱基突变, OGG1 主要识别嘌呤碱基突变; 而在严重氧化损伤的情况下, 多种糖基化酶可以协同发挥 DNA 修复功能<sup>[16-17]</sup>。

在衰老的神经元中, 糖基化酶的表达和功能发生了改变, 而这些改变在 AD 中更为明显<sup>[18]</sup>。在 AD 的脑组织中, UDG 表达明显下降, 它是一种可以靶向尿嘧啶病变的糖基化酶。UDG 的缺陷还可以引起大鼠海马神经元的凋亡<sup>[19]</sup>。叶酸是一种水溶性维生素, 参与了碱基切除修复过程。有趣的是, 叶酸的缺乏可以促进尿嘧啶的错误掺入和 DNA 的低甲基化, 使神经元对 A $\beta$ PP 毒性更加敏感<sup>[20]</sup>。因此, 叶酸的缺乏可以增加 AD 易感性。还有研究表明, 叶酸缺乏的老年人脑内线粒体 DNA 的突变数增加。

$\beta$ -OGG1 是 OGG1 的一种亚型, 定位于线粒体。Kronenberg 等<sup>[21]</sup>报道,  $\beta$ -OGG1 与神经原纤维缠结和营养不良性神经炎密切相关。在 PD 脑中, 黑质和相关的多巴胺能神经元中  $\beta$ -OGG1 的表达增加。这种糖基化酶的上调与增加的氧化应激导致的线粒体功能障碍密切相关<sup>[22]</sup>。Gautier 等<sup>[23]</sup>报道, OGG1 敲除小鼠的线粒体 DNA 损伤增加, OGG1 的活性随着年龄的增长而降低; 此外, OGG1 对小鼠的脑发育起重要作用。OGG1 敲除小鼠与野生型小鼠相比有明显的运动障碍。MutT 同源酶 8- 羟基鸟嘌呤核苷酸 (7,8-dihydro-8-oxoguanine triphosphatase, MTH1) 是一种碱基切除修复基因, 与神经退行性病变密切相关。在 AD 患者中, 海马内嗅皮质中 MTH1 的表

达增加；并且，在PD患者黑质多巴胺能神经元中也是显著增加的。事实上，在正常脑的多巴胺能神经元中是很难检测到线粒体中MTH1的表达，在MTH1敲除小鼠的PD模型中，多巴胺神经元损伤加重。这些研究表明，MTH1的表达增加对PD患者多巴胺能神经元的存活可能起到保护作用<sup>[16]</sup>。在AD模型中，BER缺陷小鼠神经元的功能障碍更明显<sup>[24]</sup>。NEIL1敲除小鼠在水迷宫中的记忆力降低。此外，MTH2水平降低与小鼠老年痴呆有关<sup>[25]</sup>。

## 2.2 碱基切除修复在AD和PD中的调节机制

AD和PD的发生和发展是由过度的氧化损伤的慢性积累引起的。近来的研究表明，不正常的BER蛋白功能可能与AD和PD等神经退行性疾病的发病机理有关，且BER相关蛋白的表达受多种机制的调节。

### 2.2.1 炎症因子的增加与AD和PD的发病机理有关

Dezor等<sup>[26]</sup>研究发现，OGG1能下调TNF- $\alpha$ 水平，尤其是在痴呆早期。转录因子核因子E2相关因子2 (nuclear factor erythroid-2 related factor-2, NRF-2) 可通过诱导抗氧化反应元件调控体内多种抗氧化剂、II相解毒酶和转运蛋白的表达。NRF-2下游因子参与机体氧化损伤、钙离子超载、炎症反应及细胞凋亡等反应。NRF-2也可以下调TNF- $\alpha$ 水平。人的OGG1启动子区包含NRF-2结合位点，OGG1的表达与NRF-2信号通路的活化有关<sup>[27]</sup>。在AD和PD中，NRF-2可能参与了OGG1对TNF- $\alpha$ 的调节。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的表达水平在AD和PD患者的脑中是降低的，在这些疾病的实验模型中增加BDNF的水平改善了神经元功能障碍和衰退。BDNF通过活化cAMP应答元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 诱导APE1增强了BER，保护脑皮质神经元免于DNA氧化损伤诱导的死亡<sup>[28]</sup>。

### 2.2.2 线粒体转录因子A (mitochondrial transcription factor A, TFAM)

TFAM是线粒体类核必需的组成成分，在线粒体DNA的转录与复制中发挥重要作用。随着年龄的增加，TFAM与线粒体DNA的两个复制起点的结合数量显著增加，进而增加了TFAM的含量<sup>[29]</sup>。TFAM参与了AD和PD的发病过程，且TFAM能抑制OGG1、UDG和APE1的活性，从而降低了AD和PD中的BER修复活性。Bialopiotrowicz等<sup>[30]</sup>的研究表明，肿瘤抑制因子p53在AD和PD中的表达上调。然而，p53能通过调节生长阻滞和DNA

损伤诱导蛋白45A (growth arrest and DNA damage-inducible protein 45A, GADD45A) 与BER相关蛋白，如增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 和APE1的相互作用<sup>[31]</sup>，从而促进BER；另一方面，p53能结合TFAM并抑制其DNA结合活性，减轻TFAM对BER相关蛋白的抑制作用。p53对BER的促进可能是一种代偿性反应。

### 2.2.3 金属离子平衡失调氧化DNA碱基

铁/铜离子结合NEIL1和NEIL2，从而改变它们的二级结构，抑制了它们对5-羟尿嘧啶突变的修复。二价铁还能抑制NEIL1与下游的DNA聚合酶 $\beta$ 的相互作用。因此，铁/铜超载会增加DNA氧化损伤和抑制BER修复活性<sup>[32]</sup>。胞外信号调节激酶 (extracellular regulated kinase, ERK) 和磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路缺陷与PD多巴胺能神经元减少有关<sup>[33-34]</sup>。在AD细胞模型中，ERK和AKT通路的活化均被抑制<sup>[35-36]</sup>。Piao等<sup>[37]</sup>的研究表明，银离子超载通过抑制ERK和AKT下调OGG1表达。由此可见金属离子、ERK和AKT通路都参与了对BER相关蛋白的调节。

## 3 总结与展望

DNA氧化损伤在AD和PD发生中起重要作用，BER是保护脑神经元免于内源性氧化损伤的重要途径，BER通过调节ERK和AKT通路促进神经元存活。因此，进一步明确DNA修复缺陷机制对AD和PD的治疗和预防具有重要的现实意义。此外，BER在其他神经退行性疾病，如亨廷顿氏病 (Huntington's disease, HD) 和肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 中也发挥着重要作用。APE1对维持HD模型小鼠纹状体神经元线粒体的功能是必需的，BER缺陷会导致线粒体DNA损伤的进一步发展<sup>[38]</sup>。ALS患者体内的8-羟鸟嘌呤水平增加，运动神经元BER缺陷会导致线粒体DNA损伤和线粒体功能紊乱，进而引起神经退行性改变<sup>[39]</sup>。由此可见，BER相关蛋白表达水平的变化与神经退行性疾病的发生与发展密切相关。进一步研究BER在神经退行性疾病中的作用机制，对预防和治疗神经退行性疾病有重要意义。此外，开发某些以BER相关蛋白为靶点的药物可能是神经退行性疾病治疗的一个策略。

## [参 考 文 献]

- [1] Lillenes MS, Stoen M, Gomez-Munoz M, et al. Transient

- OGG1, APE1, PARP1 and Pol $\beta$  expression in an Alzheimer's disease mouse model. *Mech Ageing Dev*, 2013, 134(10): 467-77
- [2] Dhillon VS, Fenech M. Mutations that affect mitochondrial functions and their association with neurodegenerative diseases. *Mutat Res*, 2014, 759: 1-13
- [3] Wallace SS, Murphy DL, Sweasy JB. Base excision repair and cancer. *Cancer Lett*, 2012, 327(1-2): 73-89
- [4] Dianov GL, Hubscher U. Mammalian base excision repair: the forgotten archangel. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(6): 3483-90
- [5] de Souza-Pinto NC, Wilson DM 3rd, Stevnsner TV, et al. Mitochondrial DNA, base excision repair and neurodegeneration. *DNA Repair: Amst*, 2008, 7(7): 1098-109
- [6] Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(5): 362-81
- [7] Zeng XS, Jia JJ, Kwon YO, et al. The role of thioredoxin-1 suppressing endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med*, 2014, 67: 10-8
- [8] Nizzari M, Thellung S, Corsaro A, et al. Neurodegeneration in Alzheimer disease: role of amyloid precursor protein and presenilin 1 intracellular signaling. *J Toxicol*, 2012, 2012: 187297
- [9] Ferreira E, Baldeiras I, Ferreira IL, et al. Mitochondrial and endoplasmic reticulum-associated oxidative stress in Alzheimer's disease: from pathogenesis to biomarkers. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 735206
- [10] Gredilla R, Weissman L, Yang JL, et al. Mitochondrial base excision repair in mouse synaptosomes during normal aging and in a model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 694-707
- [11] Wang J, Xiong S, Xie C, et al. Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2005, 93(4): 953-62
- [12] Weissman L, Jo DG, Sorensen MM, et al. Defective DNA base excision repair in brain from individuals with Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(16): 5545-55
- [13] Shao C, Xiong S, Li GM, et al. Altered 8-oxoguanine glycosylase in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease brain. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(6): 813-9
- [14] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909
- [15] Fukae J, Takanashi M, Kubo S, et al. Expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Acta Neuropathol*, 2005, 109(3): 256-62
- [16] Canugovi C, Misiak M, Ferrarelli LK, et al. The role of DNA repair in brain related disease pathology. *DNA Repair: Amst*, 2013, 12(8): 578-87
- [17] Prakash A, Eckenroth BE, Averill AM, et al. Structural investigation of a viral ortholog of human NEIL2/3 DNA glycosylases. *DNA Repair: Amst*, 2013, 12: 1062-71
- [18] Choi DH, Cristovao AC, Guhathakurta S, et al. NADPH oxidase 1-mediated oxidative stress leads to dopamine neuron death in Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(10): 1033-45
- [19] Jacob KD, Noren Hooten N, Tadokoro T, et al. Alzheimer's disease-associated polymorphisms in human OGG1 alter catalytic activity and sensitize cells to DNA damage. *Free Radic Biol Med*, 2013, 63: 115-25
- [20] Kruman II, Schwartz E, Kruman Y, et al. Suppression of uracil-DNA glycosylase induces neuronal apoptosis. *J Biol Chem*, 2004, 279(42): 43952-60
- [21] Kronenberg G, Gertz K, Overall RW, et al. Folate deficiency increases mtDNA and D-1 mtDNA deletion in aged brain of mice lacking uracil-DNA glycosylase. *Exp Neurol*, 2011, 228(2): 253-8
- [22] Davies KM, Bohic S, Carmona A, et al. Copper pathology in vulnerable brain regions in Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(4): 858-66
- [23] Gautier CA, Corti O, Brice A. Mitochondrial dysfunctions in Parkinson's disease. *Rev Neurol: Paris*, 2014, 170(5): 339-43
- [24] Lee HP, Pancholi N, Esposito L, et al. Early induction of oxidative stress in mouse model of Alzheimer disease with reduced mitochondrial superoxide dismutase activity. *PLoS One*, 2012, 7(1): e28033
- [25] Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of  $\alpha$ -synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(2): 131-43
- [26] Dezor M, Dorszewska J, Florczak J, et al. Expression of 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 (OGG1) and the level of p53 and TNF- $\alpha$  proteins in peripheral lymphocytes of patients with Alzheimer's disease. *Folia Neuropathol*, 2011, 49(2): 123-31
- [27] Singh B, Chatterjee A, Ronghe AM, et al. Antioxidant-mediated up-regulation of OGG1 via NRF2 induction is associated with inhibition of oxidative DNA damage in estrogen-induced breast cancer. *BMC Cancer*, 2013, 13: 253
- [28] Yang JL, Lin YT, Chuang PC, et al. BDNF and exercise enhance neuronal DNA repair by stimulating CREB-mediated production of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1. *Neuromolecular Med*, 2014, 16(1): 161-74
- [29] Lodeiro MF, Uchida A, Bestwick M, et al. Transcription from the second heavy-strand promoter of human mtDNA is repressed by transcription factor A *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(17): 6513-8
- [30] Bialopiotrowicz E, Szybinska A, Kuzniewska B, et al. Highly pathogenic Alzheimer's disease presenilin 1 P117R mutation causes a specific increase in p53 and p21 protein levels and cell cycle dysregulation in human lymphocytes. *J Alzheimers Dis*, 2012, 32(2): 397-415
- [31] Jung HJ, Kim HL, Kim YJ, et al. A novel chemopreventive mechanism of selenomethionine: enhancement of APE1 enzyme activity via a Gadd45a, PCNA and APE1 protein complex that regulates p53-mediated base excision repair. *Oncol Rep*, 2013, 30(4): 1581-6
- [32] Hegde ML, Hegde PM, Holthausen LM, et al. Specific inhibition of NEIL-initiated repair of oxidized base damage in human genome by copper and iron: potential etiological

- linkage to neurodegenerative diseases. *J Biol Chem*, 2010, 285(37): 28812-25
- [33] Choe MA, Koo BS, An GJ, et al. Effects of treadmill exercise on the recovery of dopaminergic neuron loss and muscle atrophy in the 6-OHDA lesioned Parkinson's disease rat model. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2012, 16(5): 305-12
- [34] Kim SR, Chen X, Oo TF, et al. Dopaminergic pathway reconstruction by Akt/Rheb-induced axon regeneration. *Ann Neurol*, 2011, 70(1): 110-20
- [35] Yan J, Liu Q, Dou Y, et al. Activating glucocorticoid receptor-ERK signaling pathway contributes to ginsenoside Rg1 protection against  $\beta$ -amyloid peptide-induced human endothelial cells apoptosis. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 456-66
- [36] Huang HC, Tang D, Xu K, et al. Curcumin attenuates amyloid- $\beta$ -induced tau hyperphosphorylation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells involving PTEN/Akt/GSK-3 $\beta$  signaling pathway. *J Recept Signal Transduct Res*, 2014, 34(1): 26-37
- [37] Piao MJ, Kim KC, Choi JY, et al. Silver nanoparticles down-regulate Nrf2-mediated 8-oxoguanine DNA glycosylase 1 through inactivation of extracellular regulated kinase and protein kinase B in human Chang liver cells. *Toxicol Lett*, 2011, 207(2): 143-8
- [38] Ayala-Pena S. Role of oxidative DNA damage in mitochondrial dysfunction and Huntington's disease pathogenesis. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 102-10
- [39] Jeppesen DK, Bohr VA, Stevnsner T. DNA repair deficiency in neurodegeneration. *Prog Neurobiol*, 2011, 94(2): 166-200