

徐源,杨永生,张天,等. *Ercc1* 基因缺陷模型在衰老相关疾病中的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(5): 730-738.

XU Y, YANG Y S, ZHANG T, et al. Research advances on *Ercc1*-deficient models in aging-related diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(5): 730-738.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.05.011

## *Ercc1* 基因缺陷模型在衰老相关疾病中的研究进展

徐源<sup>1,2</sup>, 杨永生<sup>3\*</sup>, 张天<sup>4</sup>, 张岩<sup>1,2\*</sup>

- (1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032; 2. 筋骨理论与治法教育部重点实验室, 上海 200032; 3. 呼和浩特市中医蒙医医院, 呼和浩特 010010;  
4. 内蒙古医科大学, 呼和浩特 010107)

**【摘要】** DNA 修复对于遗传物质的成功复制和转录的保真性至关重要。切除修复交叉互补组 1 (*Ercc1*) 是一种结构特异性核酸内切酶, 参与核苷酸切除修复和 DNA 双链断裂修复途径而修复 DNA 损伤。衰老是 DNA 损伤和细胞损伤随着时间的推移而积累的结果。*Ercc1* 的缺陷会导致 DNA 损伤修复功能失常, 使细胞损伤不断累积, 最终诱导衰老发生。本综述总结了 *Ercc1* 在 DNA 损伤过程中的生物学功能和 *Ercc1* 缺陷小鼠模型的表型, 并讨论了 *Ercc1* 在衰老和衰老相关退行性疾病的不同组织所产生的生物学影响, 为开发针对衰老相关疾病的创新疗法、动物模型、药物研制提供了潜在的干预靶点和理论依据。

**【关键词】** 切除修复交叉互补组 1; DNA 损伤; DNA 修复; *Ercc1* 缺陷小鼠模型; 衰老相关疾病

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 05-0730-09

### Research advances on *Ercc1*-deficient models in aging-related diseases

XU Yuan<sup>1,2</sup>, YANG Yongsheng<sup>3\*</sup>, ZHANG Tian<sup>4</sup>, ZHANG Yan<sup>1,2\*</sup>

- (1. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;  
2. Key Laboratory of Theory and Therapy of Muscles and Bones, Ministry of Education, Shanghai 200032, China; 3. Hohhot Traditional Chinese Medicine of Mongolian Hospital, Hohhot 010010, China; 4. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010107, China)

Corresponding author: YANG Yongsheng. E-mail: 1255068013@qq.com;

ZHANG Yan. E-mail: medicinayan@aliyun.com

**【Abstract】** DNA repair is essential for the successful replication of genetic material and for transcriptional fidelity. Excision repair cross-complementation group 1 (*Ercc1*) is a structure-specific nucleic acid endonuclease that repairs DNA damage by participating in the nucleotide excision repair and DNA double-strand break repair pathways. The accumulation of various types of molecular and cellular damage over time lead to aging. Defects in *Ercc1* are associated with malfunctions in DNA damage repair, resulting in the accumulation of cellular damage and ultimately inducing aging. This paper summarizes the biological functions of *Ercc1* during DNA damage and the phenotypes of

**【基金项目】** 科技部重点研发计划中医药现代化重点专项(2023YFC3504305)。

Funded by Key Special Project for Modernization of Traditional Chinese Medicine of the Ministry of Science and Technology (2023YFC3504305).

**【作者简介】** 徐源, 男, 在读博士研究生, 研究方向: 中药药理学。Email: xuyuan18235993788@163.com

**【通信作者】** 杨永生, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 肌骨代谢性疾病。Email: 1255068013@qq.com;

张岩, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 药理学。Email: medicinayan@aliyun.com。

\* 共同通信作者

*Ercc1*-deficient mouse models, and discusses the biological effects of *Ercc1* in different tissues associated with senescence and age-related degenerative diseases. This review highlights potential intervention targets and provides a theoretical basis for the development of innovative therapeutics, animal models, and drug discovery for senescence-associated diseases.

**【Keywords】** excision repair cross-complementation group 1; DNA damage; DNA repair; *Ercc1*-deficient mouse model; aging-related diseases

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

人类基因组经常遇到各种外源性和内源性刺激,这会导致各种类型的 DNA 损伤,从而威胁基因组稳定性<sup>[1]</sup>。为了保护基因组完整性并防止损伤传递给细胞后代,因此细胞配备了 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)的敏感信号级联反应。DDR 是感知信号和修复遗传损伤以及在 DNA 损伤无法修复时诱导细胞凋亡或细胞衰老的途径<sup>[2]</sup>。DDR 缺陷会导致基因突变的积累,从而诱导与年龄相关的早衰表型<sup>[3-4]</sup>。切除修复交叉互补组 1 (excision repair cross-complementation group 1, *Ercc1*) 是一种结构特异性核酸内切酶,其独特的催化裂解性,对于参与修复受损的 DNA 从而维持基因组稳定性非常重要<sup>[5]</sup>。*Ercc1* 在核苷酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER) 途径中执行关键的切口步骤,还参与双链断裂修复 (double-strand break repair, DSB) 途径<sup>[6-8]</sup>。*Ercc1* 的主要作用形式 *Ercc1*-XPF 与端粒序列的重组和染色体末端端粒突出端的丢失有关<sup>[9]</sup>。*Ercc1* 缺陷小鼠表现出 DNA 损伤修复受损,随着 DNA 损伤积累,进一步表现出与自然小鼠衰老和人类衰老相似的衰老表型<sup>[10]</sup>。

在本文中,综述了 *Ercc1* 在 DDR 过程中的生物学功能,并介绍了与 *Ercc1* 相关的 3 种小鼠模型,并讨论了在衰老和衰老相关疾病的背景下 *Ercc1* 对不同组织系统产生的具体影响。系统分析了 *Ercc1* 的生物功能与 *Ercc1* 缺陷小鼠的应用对于理解衰老的分子机制和开发新的与年龄相关疾病干预措施的重要意义。

## 1 *Ercc1* 的基本生物学特性

### 1.1 *Ercc1* 的结构

*Ercc1* 基因位于人染色体 19q13.2-q13.3, 包含 10 个外显子,通过替代剪接编码至少 4 种不同

的异构体。*Ercc1* 由一个中心结构域和一个螺旋-发夹-螺旋结构域组成,前者可与蛋白质和 DNA 相互作用,后者可确保与 XPF 亚基(包含核酸酶催化区的亚基)和双链 DNA 片段相互作用。*Ercc1*/F 组着色性干皮病偶联因子(xeroderma pigmentosum, complementation group F, XPF)异源二聚体是 XPF/MUS81 基因家族的成员,*Ercc1*/XPF 异源二聚体是 *Ercc1* 参与 DNA 修复的主要形式。它的主要功能是识别并切割病变 5' 侧极性明显的 DNA 支链结构,从而切割受损链。

### 1.2 *Ercc1* 的生物学功能

#### 1.2.1 NER

在 NER 过程中,完整的核苷酸通过多蛋白修复过程从受损基因组中去除。这些 NER 蛋白以单链寡核苷酸的形式对损伤进行高度协调的切除,并以非损伤链为模板恢复原始 DNA 序列<sup>[11]</sup>。NER 处理的最常见病变包括由紫外光诱导的病变(如环丁烷嘧啶二聚体和 6-4 光产物)和由亲电化合物(如芳胺致癌物、芳香烃和顺铂)形成的 DNA 加合物。30 多种蛋白质参与了复杂的核还原网络,并合作完成 4 个基本步骤:(1) 损伤识别;(2) 验证损伤;(3) 切除损伤 DNA 片段;(4) DNA 合成和连接,以恢复和弥合缺口<sup>[12]</sup>。DNA 损伤通过两种 NER 途径识别:当病变时触发识别全局基因组 NER(global genome-NER, GG-NER),当转录停滞时触发转录偶联 NER(transcriptionally coupled-NER, TC-NER)。在 GG-NER 中,由损伤感应的 DNA 损伤结合蛋白(DNA damage binding protein, DDB)和 XPC-Rad23B 复合物识别损伤。在 TC-NER 中,由 RNA 聚合酶 II(RNA polymerase II, RNA Pol II)识别,并通过 Cockayne 综合征蛋白 CSB 和 CSA 转位 RNA Pol II。损伤识别后,两个途径经历相同的关键事件:形成切口前复合物,然后通过转录因子 II H

(transcription factor II H, TFIIH) 和 XPG 解开病变附近的 DNA, 在病变周围形成一个开放的 DNA 结构, 通常由 25 ~ 30 个包含病变的不对 DNA 碱基组成。这种结构由 DNA 结合蛋白复制蛋白 A (replication protein A, RPA) 和 XPA 稳定。RPA 被认为可以结合未受损的 DNA 链, 并有助于定位两种核酸内切 *Ercc1*-XPF 和 XPG, 并在修复合成

过程中保护间隙。*Ercc1*-XPF 是一种重要的结构特异性核酸酶, 用于修复复制和非复制细胞中的此类损伤 DNA。*Ercc1*-XPF 在 NER 过程中形成的开放中间体的 5' 侧切开受损的 DNA 链<sup>[13]</sup>。在这里, *Ercc1*-XPF 与 NER 切口过程所需的其他蛋白因子 (即 XPC-RAD23B、XPA、RPA、TFIIH 和 XPG) 协同作用<sup>[14]</sup>, 具体作用模式如图 1。

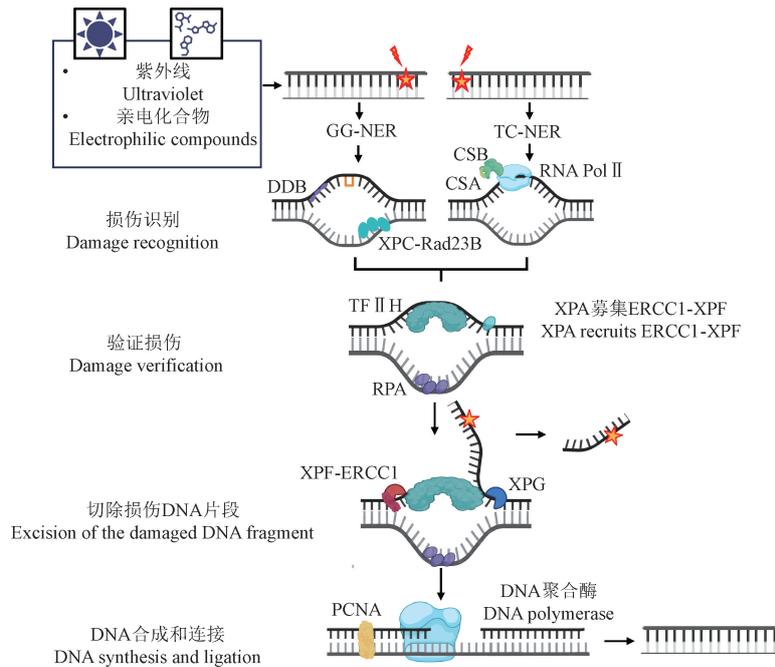


图 1 *Ercc1* 在 NER 中的作用概述

Figure 1 Overview of the role of *Ercc1* in the NER

### 1.2.2 DSB

由电离辐射、自由基和化疗药物 (如顺铂、丝裂霉素-C 和拓扑异构酶抑制剂依托泊苷) 诱导的双链 DNA 断裂可通过同源重组 (homologous recombination, HR) 或非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ) 进行修复。虽然同源重组的主要途径是无错误的, 但 NHEJ 涉及在一个依赖于 Ku70/Ku80 的过程中自由 DNA 末端的连接, 从而导致容易出错的修复, 原因是碱基的添加或丢失, 或连接了错误的末端。在 NHEJ 中, *Ercc1*-XPF 参与修剪 3' 突出端<sup>[15]</sup>。在 HR 单链退火过程中, *Ercc1*-XPF 参与负责 DNA 切口。此外, XPF 可以 DNA 非依赖性方式与 Rad52 的 N 端 DNA 结合区相互作用。这种相互作用可以促进 *Ercc1*-XPF 对 3'-突出端的切割, 以及 DSB 修复过程中出现的复合中间体的加工<sup>[16]</sup>。具体作

用模式如图 2。总之, *Ercc1*-XPF 在这两种类型的 DSB 中的关键活性是它能够在断裂的 3' 突出处对受损或多余末端进行切除<sup>[17]</sup>。*Ercc1*-XPF 在 DSB 中的重要性最初是在芽殖酵母中显示出来的, *Ercc1* 和 XPF 的酵母直向同源物 RAD10 或 RAD1 的突变抑制了 HR<sup>[18]</sup>。*Ercc1*-XPF 突变的哺乳动物细胞对 DSB 很敏感<sup>[17]</sup>, DSB 的 HR 和 NHEJ 途径都会减弱<sup>[19]</sup>。

## 2 *Ercc1* 缺陷小鼠模型

### 2.1 *Ercc1* 敲除小鼠模型

通过 *Ercc1* 基因敲除小鼠模型对于了解 *Ercc1* 的体内生物学意义至关重要。目前有两种 *Ercc1* 基因敲除等位基因模型被广泛认可, 这两种基因敲除等位基因是通过中断不同的外显子而产生的<sup>[20]</sup>。第 1 种基因敲除小鼠模型是通过中

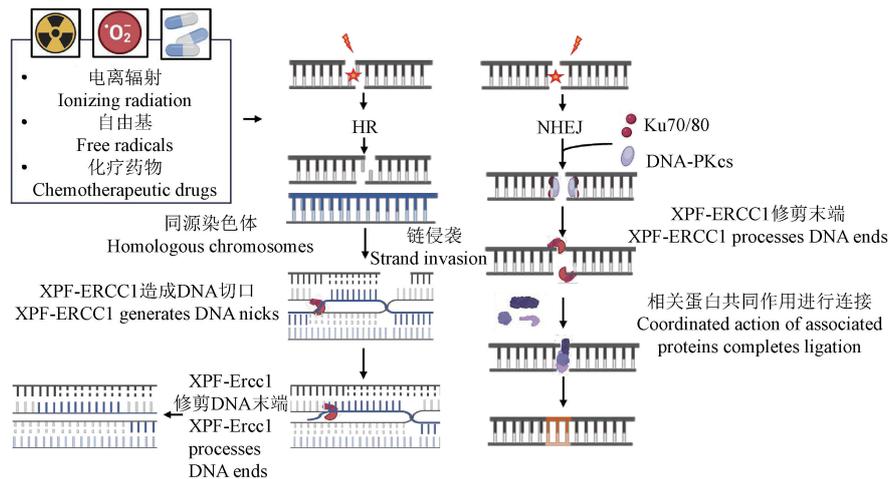


图 2 Ercc1 在 DSB 中的作用概述

Figure 2 Graphical overview of the role of Ercc1 in DSB

断 *Ercc1* 的第 5 号外显子实现的,该模型导致截短的转录本缺失最后 4 个外显子,而这 4 个外显子包含 XPF 相互作用结构域<sup>[20]</sup>。第 2 种基因敲除模型是通过在 *Ercc1* 第 7 号外显子中插入新霉素抗性盒产生的<sup>[21]</sup>,其结果是截断了与 XPF 相互作用所需的螺旋-发夹-螺旋结构<sup>[22]</sup>。

在完全近交的遗传背景中,*Ercc1* 的缺失是致死的<sup>[23]</sup>。在以 C57BL/6 : FVB/n (50 : 50) 遗传背景的这两种基因敲除品系中,小鼠出生后生长严重迟缓,大约在 3 周龄时死亡,此时小鼠体质量仅为同窝野生鼠的 20%<sup>[20-21]</sup>。两种 *Ercc1* 敲除小鼠全身性均会出现不同程度的病理状态。在神经系统中,*Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠出现进行性神经变性的特征性症状,包括肌张力障碍、颤抖和共济失调<sup>[23]</sup>。在造血系统中,早期的 *Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠发育正常,然而随着时间推移,*Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠出现白细胞减少和血小板减少,骨髓出现广泛的脂肪变性,骨髓造血干细胞储备过早耗竭<sup>[24]</sup>。*Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠的肝出现肝细胞多倍体、非整倍体和 G2 期停滞<sup>[20,25]</sup>。*Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠的体细胞、泌乳素和甲状腺激素轴受到抑制,这也是其生长迟缓和体型矮小的原因<sup>[23]</sup>。*Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠的机体退化和内分泌异常的病理状态与衰老小鼠相似<sup>[26]</sup>。然而,由于 *Ercc1* 敲除小鼠短暂的生命,使用 *Ercc1* 敲除小鼠作为衰老模型的应用较不广泛。

## 2.2 *Ercc1* 突变小鼠模型

为了进一步探究 *Ercc1* 在体内的 DNA 修复功能,在编码 *Ercc1* 蛋白 mRNA 的 292 位点设计

了一个过早终止密码子<sup>[21]</sup>。这导致小鼠蛋白质的 C 端缺失 7 个氨基酸,包括 293 位的苯丙氨酸,而苯丙氨酸被认为是 *Ercc1* 与 XPF 结合所必需的氨基酸<sup>[22]</sup>。因此,这种突变会在不影响蛋白质稳定性的情况下削弱 DNA 修复功能<sup>[27]</sup>。与任何一种无效等位基因不同,在突变小鼠的组织中可以检测到正常水平的突变 *Ercc1* 转录本<sup>[21]</sup>。同基因 *Ercc1*<sup>\*292</sup> (也称为 *Ercc1*<sup>ΔΔ</sup>) 小鼠的寿命长达 6 个月,与 *Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠类似,*Ercc1*<sup>ΔΔ</sup> 小鼠不能生育,皮肤萎缩且缺乏皮下脂肪<sup>[21]</sup>。*Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠的几乎所有表型都能在这种寿命较长的突变株中重现。*Ercc1*<sup>ΔΔ</sup>小鼠的脾中铁蛋白和血色素沉积增加,表明红细胞周转率高。肾表现为肾小管扩张并伴有透明铸模。肝和肾常见核多倍体。来自 *Ercc1*<sup>ΔΔ</sup>小鼠的原代小鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblasts, MEFs) 对交联剂丝裂霉素 C 的敏感性略低于来自 *Ercc1*<sup>-/-</sup>小鼠的 MEFs,这表明它们寿命的延长是由于 DNA 修复能力的提高<sup>[21]</sup>。尽管如此,对 *Ercc1*<sup>ΔΔ</sup>小鼠局部施用肿瘤诱导剂 DMBA 会导致急性中毒,而不是致癌,这说明 *Ercc1*<sup>ΔΔ</sup>小鼠的 DNA 修复机制仍存在较大缺陷<sup>[21]</sup>。

## 2.3 *Ercc1* 亚型小鼠模型

结合一个空位和一个 292 位点突变的 *Ercc1* 等位基因产生的小鼠 (*Ercc1*<sup>-/\*292</sup>; *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 或 *Ercc1*<sup>d/-</sup>, 以下皆称为 *Ercc1*<sup>-Δ</sup>) 符合孟德尔遗传规律,最大寿命为 7 个月<sup>[28]</sup>,在实验模型中应用最为广泛。与野生型小鼠相比,*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠体型

矮小<sup>[29]</sup>。与 *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠类似,都具有肌张力障碍、震颤、脊柱后凸和共济失调表型<sup>[29]</sup>。虽然与 *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠具有相似表型,*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠则进一步证明了其表型的不同不是由于发育异常导致的,因为 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠在性成熟前发育正常,性发育成熟后,开始表现出快速衰老的迹象,而这一现象与自然衰老小鼠模型相似<sup>[30]</sup>。*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠与转基因 lacZ 报告品系杂交,测量体内突变频率<sup>[28]</sup>。与正常同窝小鼠相比,5 ~ 6 个月大的 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠肝中的突变频率略有升高。这些突变主要是老龄野生型小鼠特有的染色体重排,而不是 NER 缺陷小鼠特有的点突变<sup>[28]</sup>。这表明 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠具有与自然衰老小鼠染色体重排相似的特点,可以更准确模拟老年小鼠的生理状态。

*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠相对于野生型同窝小鼠的全基因组表达变化与自然衰老发生的变化出现明显的重叠,这为 DNA 损伤可能导致衰老的观点提供了一些支持。此外,*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠的全基因组表达谱分析显示,*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠与许多长寿模型的转录组高度相关,包括 Ames 和 Snell 侏儒模型小鼠和热量受限模型小鼠<sup>[26]</sup>。因此尽管 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠在表型上出现种种衰老迹象,但是基因水平上,由于对 DNA 修复的失败,激活体内应激反应作为代偿机制从而促进长寿基因表达<sup>[31]</sup>。虽然这可能是有益的,但从长远来看,面对持续的 DNA 损伤,这不足以维持机体的生存<sup>[23]</sup>。研究表明,这种应激反应也是由营养匮乏引发的,并且是通过抑制 GH-IGF1 信号传导的,这一点可以从与 Ames 和 Snell 侏儒模型小鼠的显著相关性中得到证明<sup>[26]</sup>。对 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠血清和尿液中代谢物的分析进一步证实了这一点<sup>[30]</sup>。其中一些代谢变化与热量限制引起的变化相似,包括高密度脂蛋白增加、低密度脂蛋白和超低密度脂蛋白减少。然而,*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠的一些代谢变化也与退化相一致,如尿液中葡萄糖、柠檬酸盐和琥珀酸盐增加,表明肾功能失调,代谢性碱中毒表明肝功能失调<sup>[30]</sup>。

总之,这些数据支持以下结论:*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠正常发育至性成熟,随后出现染色体重排和代谢差异等退行性变化,这都表明 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠与自然衰老小鼠之间的相似性。然而值得注意的是,与自然衰老小鼠不同,*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠由于 DNA 损

伤引发的应激反应,表现出与长寿模型相似的转录组<sup>[26]</sup>,这或许在实验中表现出与自然衰老模型小鼠不同的实验结果。

### 3 *Ercc1* 在衰老相关疾病中的作用

#### 3.1 心血管系统疾病

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD),如心力衰竭、动脉粥样硬化和心肌梗塞,通常被认为是与衰老相关的病理状况<sup>[32]</sup>。随着年龄的增长,心血管系统逐渐经历一系列功能、结构和细胞变化,这些变化导致 CVD 的发生,包括左心室收缩和舒张功能的改变、鼻窦功能障碍、心肌肥大、动脉僵硬和纤维化的发生率增加<sup>[33-34]</sup>。

*Ercc1* 表达的降低与稳定型心绞痛和心肌梗死有关<sup>[35]</sup>。*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠表现出与人类血管衰老的典型特征,即血管硬度、收缩压和脉压增加,反应性充血减少<sup>[36]</sup>。*Ercc1* 在去除心脏中内源性 DNA 损伤至关重要<sup>[37]</sup>。特异性敲除心肌细胞中的 *Ercc1* 会导致小鼠在 6 月龄中出现扩张型心肌病和猝死,并且与任何外源性基因毒素无关<sup>[38]</sup>。4 周龄 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠心脏功能正常,随着时间推移,*Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠表现为年龄依赖性的左心室壁变薄和心室扩张,并伴有心肌细胞横截面积的显著增加<sup>[39]</sup>。研究认为 *Ercc1* 缺陷小鼠中自发的氧化 DNA 加合物水平降低,内源性 DNA 损伤不断累积,驱动体内细胞凋亡,这是导致心室壁变薄主要机制之一<sup>[38]</sup>。综上所述 *Ercc1* 的缺陷不会影响发育进程,而通过累积 DNA 损伤导致小鼠心脏功能的逐渐恶化并最终猝死。

#### 3.2 肌肉骨骼系统疾病

在 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠身上观察到的突出肌肉骨骼变化之一是骨密度下降和骨结构变化,表现出与年龄相关的骨质疏松症特征<sup>[40]</sup>。对 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠进行的 Micro-CT 分析表明,骨的微观结构发生了与年龄相关的变化,包括腰椎骨小梁厚度和数量减少,椎体孔隙率增加<sup>[40]</sup>。特别是这些小鼠会出现与年龄相关的椎间盘退化,并伴有骨质疏松的骨表型,其特征是椎间盘高度损失和椎间盘内的退行性变化<sup>[41]</sup>。在 20 周大的 *Ercc1*<sup>-Δ</sup> 小鼠中,观察到腰椎间盘高度显著降低。这种降低相当于在自然年龄为 2 岁的小鼠中观察到的椎体高度降低<sup>[41]</sup>。此外,肿瘤坏死因子(tumour necrosis

factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 受体激活剂的表达升高表明, *Ercc1* 缺陷小鼠的骨质疏松症发病较早<sup>[42-43]</sup>。这归因于骨髓干细胞的衰老增加, 导致这些小鼠的成骨细胞功能降低, 破骨细胞生成增加。

在肌肉相关表型方面, *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠表现出握力减弱、步态障碍、脊柱侧弯和震颤, 表明肌肉功能障碍和萎缩<sup>[29,44]</sup>。通过握力、转棒和旷场测试评估的运动活动下降也证明了 *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠肌肉力量和功能的降低<sup>[29]</sup>。此外, 在 16 周时, *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠表现出肌少症表型, 其特征是肌肉尺寸变小, 趾长伸肌和比目鱼肌等肌肉的质量下降<sup>[44]</sup>。这种肌肉损失归因于与年龄相关的肌肉质量下降。此外, 与老年野生型小鼠相比, *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠因凋亡和坏死而表现出更高比例的肌纤维死亡<sup>[45]</sup>。此外, 因参与调节肌肉肥大而闻名的 Akt 通路在突变 *Ercc1* 小鼠中上调<sup>[40]</sup>。这一发现表明, 蛋白质合成途径的激活抵消了在这些小鼠中观察到的萎缩性肌肉表型。因此, 刺激蛋白质合成途径有可能成为一种补偿机制, 以弥补在 *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠模型中观察到的严重肌肉萎缩。

### 3.3 神经系统疾病

DNA 损伤的积累是与年龄相关的神经退行性疾病的标志, 例如阿尔茨海默综合征、帕金森病、亨廷顿病和肌萎缩侧索硬化症<sup>[46]</sup>。先天性 DNA 修复缺陷通常与人类和相应动物模型中的神经系统症状有关<sup>[47]</sup>。无法修复的 DNA 损伤会干扰有丝分裂后神经元的持续转录, 或阻碍分裂神经胶质细胞中 mRNA 合成和 DNA 复制的过程, 从而导致细胞功能障碍、细胞衰老或细胞死亡<sup>[48-49]</sup>。为了抵消 DNA 损伤, 哺乳动物细胞依靠部分重叠的基因组维持通路来修复 DNA 损伤并保持基因组完整性<sup>[50]</sup>。

*Ercc1* 缺陷小鼠模型的大脑在早期出现神经退行性改变, 例如运动异常和认知能力下降、大脑中广泛的星形胶质细胞增生、小胶质细胞增生和神经元变性, 以及脊髓中的进行性运动神经元丢失<sup>[29,51-52]</sup>。*Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠中的小胶质细胞表现出肥大形态和胞体大小增加<sup>[53]</sup>, 小胶质细胞的这种形变可能是为了覆盖和监视大脑中更大的区域, 从而增强对 DNA 损伤的响应。在功能上, *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠中的小胶质细胞表现出吞噬作用、

增殖和 ROS 产生增加。值得注意的是, *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠中的小胶质细胞被启动, 表明对全身外周炎症的促炎反应增强<sup>[54]</sup>。前脑神经元中 *Ercc1* 的特异性缺失表明神经元遗传毒性应激足以诱导小胶质细胞启动<sup>[53]</sup>。此外, 研究认为 *Ercc1* 是小胶质细胞的必需蛋白, 其缺失会导致细胞死亡<sup>[53]</sup>。

在 *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠的脊髓中也发现了神经退行性病变, 这些 *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠还表现为年龄依赖性的运动神经元丧失, 远端运动轴突的神经丝积累和骨骼肌的去神经支配萎缩 *Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠的坐骨神经也出现周围神经退行性病变<sup>[55]</sup>。*Ercc1*<sup>-/-</sup> 小鼠 8 周龄时, 神经束比对照组小 20%, 但组织正常发生了神经退行性表型的快速进展。在 20 周龄时, 神经束不仅变小, 而且组织紊乱, 大神经纤维丢失, 小神经纤维比例增加, 髓磷脂丢失, 神经内膜结缔组织增多, 该表型的超微结构特征表明轴突萎缩伴继发性髓鞘变性<sup>[55]</sup>。

## 4 结论和未来展望

老龄化和与年龄相关的疾病对全球老龄化人口构成了重大挑战。伦理和实验限制决定了需要严重依赖动物模型来研究人类衰老, 在这种情况下, 小鼠仍然是最合适的动物。DNA 修复损伤的 *Ercc1* 缺陷小鼠表现出过早衰老和早衰病变, 这证明 DNA 损伤诱导的衰老参与了衰老过程<sup>[56]</sup>。对 *Ercc1* 缺陷小鼠的研究可以提供有关衰老的基本机制以及促进长寿的自然防御系统的宝贵信息, 并且还可作为临床前研究的快速模型, 用于解决衰老的某些方面问题<sup>[57]</sup>。

*Ercc1* 基因在人和小鼠之间具有高度保守性, 核心功能域(如与 XPF 形成异源二聚体的结构域)高度相似<sup>[58]</sup>。然而, *Ercc1* 缺陷小鼠诱发的加速衰老模型与人类 *Ercc1* 缺陷仍有物种差异。由于 *Ercc1* 部分功能是依赖于端粒实现的, 然而人类端粒较短, *Ercc1* 缺陷可能加速端粒功能异常, 而小鼠端粒较长, 其表型可能被部分掩盖, 需结合端粒酶敲除模型进一步验证。未来研究应当进一步关注 *Ercc1* 端粒依赖性方面的研究, 以提高对人类衰老疾病的模拟精度。

*Ercc1* 缺陷小鼠诱发的加速衰老模型并不能替代小鼠自然衰老模型<sup>[59]</sup>。具体表现在 *Ercc1* 缺陷小鼠组织病理学病变与自然衰老小鼠的组织

病理学病变往往不完全重合,例如,*Ercc1* 缺陷小鼠相较于自然衰老小鼠的肝显著衰老,表现为细胞凋亡、多倍体化和增殖显著增加<sup>[60]</sup>。*Ercc1* 缺陷小鼠的表型集中于成年期快速衰老,难以模拟自然衰老中多阶段、渐进性的器官衰退。此外,*Ercc1* 缺陷小鼠核心机制为 DNA 修复缺陷,导致基因组不稳定性增加,进而驱动细胞衰老和炎症因子释放,而自然衰老小鼠机制复杂,涉及端粒缩短、线粒体功能障碍、代谢失调及慢性炎症等多机制共同作用,因此未来在模拟自然衰老模型中应当从多模型联合分析,并且对 *Ercc1* 模型小鼠的遗传图谱进行更详细的探索,有望揭示更多与衰老相关的途径和基因,并将构成 *Ercc1* 缺陷衰老小鼠模型的基础。

衰老是生物体遗传学与特定环境压力之间复杂相互作用的结果<sup>[61]</sup>。环境因素(包括饲养条件、传染源和饮食)可能对小鼠模型衰老表型的表达有影响,或许对人类也有影响<sup>[62]</sup>。另一个重要的考虑因素是动物的性别。除了与生殖相关的病变外,小鼠模型和临床前研究中的衰老表型描述通常不会报告动物的性别,衰老研究中使用的小鼠模型所检测的许多特征都受到与性别相关的生物因素的影响,如骨密度和神经变性<sup>[63]</sup>。*Ercc1* 缺陷雄性小鼠相较于缺陷雌性小鼠的生存期显著减少<sup>[38]</sup>,缺陷雄性小鼠相对于缺陷雌性小鼠表现出心力衰竭加速,部分原因可能归因于雌激素的保护作用<sup>[64]</sup>。事实上,已发现的几种能影响野生型小鼠寿命的疗法只对雄性小鼠有效<sup>[65]</sup>,或对雌性小鼠有较大程度的疗效<sup>[66]</sup>。未来关于 *Ercc1* 模型小鼠中雌雄差异仍需进一步探索。

在寿命研究中,最脆弱的器官或身体系统会首先衰竭导致动物死亡,从而无法获得关于对其他可能更相关的器官系统的长期影响的信息。*Ercc1* 组织特异性基因缺陷模型导致 DNA 损伤积累或 mtDNA 突变,仅仅影响该组织病变(细胞自主衰老机制),或是也可以影响其他组织病变(非细胞自主衰老机制)仍需要进一步研究<sup>[67]</sup>。未来结合 *Ercc1* 缺陷动物模型进行的研究无疑将促进基因或药物治疗干预措施的快速发展和完善,这些干预措施可减少 DNA 损伤、促进 DNA 修复或优化细胞对 DNA 损伤的反应,从而延长健康寿命和延缓衰老。

## 参 考 文 献(References)

- [ 1 ] DE SILVA N S, SIEWIERA J, ALKHOURY C, et al. Nuclear envelope disruption triggers hallmarks of aging in lung alveolar macrophages [J]. *Nat Aging*, 2023, 3(10): 1251–1268.
- [ 2 ] LI M, SHAO G. Senataxin attenuates DNA damage response activation and suppresses senescence [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(11): 1337.
- [ 3 ] CHENG B, PAN W, XING Y, et al. Recent advances in DDR (DNA damage response) inhibitors for cancer therapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 230: 114109.
- [ 4 ] ZHANG X, ZHAO Q, WANG T, et al. DNA damage response, a double-edged sword for vascular aging [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 92: 102137.
- [ 5 ] POMMIER Y, SUN Y, HUANG S N, et al. Roles of eukaryotic topoisomerases in transcription, replication and genomic stability [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(11): 703–721.
- [ 6 ] YU J, YAN C, PAUL T, et al. Molecular architecture and functional dynamics of the pre-incision complex in nucleotide excision repair [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8511.
- [ 7 ] MUNIESA-VARGAS A, THEIL A F, RIBEIRO-SILVA C, et al. XPG: a multitasking genome caretaker [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(3): 166.
- [ 8 ] GOHIL D, SARKER A H, ROY R. Base excision repair: mechanisms and impact in biology, disease, and medicine [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 14186.
- [ 9 ] ZHU X D, NIEDERNHOFER L, KUSTER B, et al. ERCC1/XPF removes the 3' overhang from uncapped telomeres and represses formation of telomeric DNA-containing double minute chromosomes [J]. *Mol Cell*, 2003, 12(6): 1489–1498.
- [ 10 ] PAINE P T, RECHSTEINER C, MORANDINI F, et al. Initiation phase cellular reprogramming ameliorates DNA damage in the ERCC1 mouse model of premature aging [J]. *Front Aging*, 2024, 4: 1323194.
- [ 11 ] SANTIAGO F E, ADIGE T, MAHMUD S, et al. miR-96-5p expression is sufficient to induce and maintain the senescent cell fate in the absence of stress [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(40): e2321182121.
- [ 12 ] MARTEIJN J A, LANS H, VERMEULEN W, et al. Understanding nucleotide excision repair and its roles in cancer and ageing [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(7): 465–481.
- [ 13 ] SIJBERS A M, DE LAAT W L, ARIZA R R, et al. Xeroderma pigmentosum group F caused by a defect in a structure-specific DNA repair endonuclease [J]. *Cell*, 1996, 86(5): 811–822.
- [ 14 ] ABOUSSEKHRA A, BIGGERSTAFF M, SHIVJI M K, et

- al. Mammalian DNA nucleotide excision repair reconstituted with purified protein components [J]. *Cell*, 1995, 80(6): 859–868.
- [15] FARIDOUNNIA M, FOLKERS G E, BOELENS R. Function and interactions of ERCC1-XPF in DNA damage response [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3205.
- [16] 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.
- [17] AHMAD A, ROBINSON A R, DUENSING A, et al. ERCC1-XPF endonuclease facilitates DNA double-strand break repair [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(16): 5082–5092.
- [18] SCHIESTL R H, PRAKASH S. *RAD10* an excision repair gene of *Saccharomyces cerevisiae*, is involved in the RAD1 pathway of mitotic recombination [J]. *Mol Cell Biol*, 1990, 10(6): 2485–2491.
- [19] AL-MINAWI A Z, SALEH-GOHARI N, HELLEDAY T. The *ERCC1/XPF* endonuclease is required for efficient single-strand annealing and gene conversion in mammalian cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(1): 1–9.
- [20] MCWHIR J, SELFRIDGE J, HARRISON D J, et al. Mice with DNA repair gene (*ERCC-1*) deficiency have elevated levels of p53, liver nuclear abnormalities and die before weaning [J]. *Nat Genet*, 1993, 5(3): 217–224.
- [21] WEEDA G, DONKER I, DE WIT J, et al. Disruption of mouse ERCC1 results in a novel repair syndrome with growth failure, nuclear abnormalities and senescence [J]. *Curr Biol*, 1997, 7(6): 427–439.
- [22] DE LAAT W L, SIJBERS A M, ODIJK H, et al. Mapping of interaction domains between human repair proteins ERCC1 and XPF [J]. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(18): 4146–4152.
- [23] NIEDERNHOFER L J, GARINIS G A, RAAMS A, et al. A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1038–1043.
- [24] PRASHER J M, LALAI A S, HEIJMANS-ANTONISSEN C, et al. Reduced hematopoietic reserves in DNA interstrand crosslink repair-deficient *Ercc1*<sup>-/-</sup> mice [J]. *EMBO J*, 2005, 24(4): 861–871.
- [25] CHIPCHASE M D, O' NEILL M, MELTON D W. Characterization of premature liver polyploidy in DNA repair (*Ercc1*)-deficient mice [J]. *Hepatology*, 2003, 38(4): 958–966.
- [26] SCHUMACHER B, VAN DER PLUIJM I, MOORHOUSE M J, et al. Delayed and accelerated aging share common longevity assurance mechanisms [J]. *PLoS Genet*, 2008, 4(8): e1000161.
- [27] SIJBERS A M, VAN DER SPEK P J, ODIJK H, et al. Mutational analysis of the human nucleotide excision repair gene *ERCC1* [J]. *Nucleic Acids Res*, 1996, 24(17): 3370–3380.
- [28] DOLLÉ M E T, BUSUTTIL R A, GARCIA A M, et al. Increased genomic instability is not a prerequisite for shortened lifespan in DNA repair deficient mice [J]. *Mutat Res*, 2006, 596(1/2): 22–35.
- [29] DE WAARD M C, VAN DER PLUIJM I, ZUIDERVEEN BORGESIU S N, et al. Age-related motor neuron degeneration in DNA repair-deficient *Ercc1* mice [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(4): 461–475.
- [30] NEVEDOMSKAYA E, MEISSNER A, GORALER S, et al. Metabolic profiling of accelerated aging *ERCC1*<sup>Δ/-</sup> mice [J]. *J Proteome Res*, 2010, 9(7): 3680–3687.
- [31] GREGG S Q, ROBINSON A R, NIEDERNHOFER L J. Physiological consequences of defects in ERCC1-XPF DNA repair endonuclease [J]. *DNA Repair (Amst)*, 2011, 10(7): 781–791.
- [32] RODGERS J L, JONES J, BOLLEDDU S I, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2019, 6(2): 19.
- [33] SANTOS F, CORREIA M, DIAS R, et al. Age-associated metabolic and epigenetic barriers during direct reprogramming of mouse fibroblasts into induced cardiomyocytes [J]. *Aging Cell*, 2025, 24(2): e14371.
- [34] ALRADWAN I, AL FAYEZ N, ALOMARY M N, et al. Emerging trends and innovations in the treatment and diagnosis of atherosclerosis and cardiovascular disease: a comprehensive review towards healthier aging [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(8): 1037.
- [35] ZHAO L, ZHANG B. Doxorubicin induces cardiotoxicity through upregulation of death receptors mediated apoptosis in cardiomyocytes [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44735.
- [36] DURIK M, KAVOUSI M, VAN DER PLUIJM I, et al. Nucleotide excision DNA repair is associated with age-related vascular dysfunction [J]. *Circulation*, 2012, 126(4): 468–478.
- [37] DE MAJO F, MARTENS L, HEGENBARTH J C, et al. Genomic instability in the naturally and prematurely aged myocardium [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(36): e2022974118.
- [38] HENPITA C, VYAS R, HEALY C L, et al. Loss of DNA repair mechanisms in cardiac myocytes induce dilated cardiomyopathy [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(4): e13782.
- [39] DE BOER M, TE LINTEL HEKKERT M, CHANG J, et al. DNA repair in cardiomyocytes is critical for maintaining cardiac function in mice [J]. *Aging Cell*, 2023, 22

- (3): e13768.
- [40] CHEN Q, LIU K, ROBINSON A R, et al. DNA damage drives accelerated bone aging via an NF- $\kappa$ B-dependent mechanism [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(5): 1214–1228.
- [41] VO N, SEO H Y, ROBINSON A, et al. Accelerated aging of intervertebral discs in a mouse model of progeria [J]. *J Orthop Res*, 2010, 28(12): 1600–1607.
- [42] FLORES R R, CLAUSON C L, CHO J, et al. Expansion of myeloid-derived suppressor cells with aging in the bone marrow of mice through a NF- $\kappa$ B-dependent mechanism [J]. *Aging Cell*, 2017, 16(3): 480–487.
- [43] KIM D E, DOLLÉ 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.
- [44] 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.
- [45] VAN DEN HEUVEL D, KIM M, WONDERGEM A P, et al. A disease-associated XPA allele interferes with TFIIH binding and primarily affects transcription-coupled nucleotide excision repair [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(11): e2208860120.
- [46] ARVANITAKI E S, GOULIELMAKI E, GKIRTZIMANAKI K, et al. Microglia-derived extracellular vesicles trigger age-related neurodegeneration upon DNA damage [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(17): e2317402121.
- [47] RIECKHER M, GARINIS G A, SCHUMACHER B. Molecular pathology of rare progeroid diseases [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(9): 907–922.
- [48] DELINT-RAMIREZ I, MADABHUSHI R. DNA damage and its links to neuronal aging and degeneration [J]. *Neuron*, 2025, 113(1): 7–28.
- [49] KHODYREVA S N, DYRKHEEVA N S, LAVRIK O I. Proteins associated with neurodegenerative diseases: link to DNA repair [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(12): 2808.
- [50] HOEIJMAKERS J H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer [J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 366–374.
- [51] BORGESIU N Z, DE WAARD M C, VAN DER PLUIJM I, et al. Accelerated age-related cognitive decline and neurodegeneration, caused by deficient DNA repair [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(35): 12543–12553.
- [52] VÉGH M J, DE WAARD M C, VAN DER PLUIJM I, et al. Synaptic proteome changes in a DNA repair deficient *ercc1* mouse model of accelerated aging [J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(3): 1855–1867.
- [53] RAJ D D A, JAARSMA D, HOLTMAN I R, et al. Priming of microglia in a DNA-repair deficient model of accelerated aging [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(9): 2147–2160.
- [54] CUNNINGHAM C. Microglia and neurodegeneration: the role of systemic inflammation [J]. *Glia*, 2013, 61(1): 71–90.
- [55] GOSS J R, STOLZ D B, ROBINSON A R, et al. Premature aging-related peripheral neuropathy in a mouse model of progeria [J]. *Mech Ageing Dev*, 2011, 132(8/9): 437–442.
- [56] CAI N, WU Y, HUANG Y. Induction of accelerated aging in a mouse model [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1418.
- [57] YOUSEFZADEH M J, FLORES R R, ZHU Y, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs [J]. *Nature*, 2021, 594(7861): 100–105.
- [58] WILSON M D, RUTTAN C C, KOOP B F, et al. ERCC1: a comparative genomic perspective [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2001, 38(2/3): 209–215.
- [59] PEREZ K, PARRAS A, PICÓ S, et al. DNA repair-deficient premature aging models display accelerated epigenetic age [J]. *Aging Cell*, 2024, 23(2): e14058.
- [60] VOUGIOUKALAKI M, DEMMERS J, VERMEIJ W P, et al. Different responses to DNA damage determine ageing differences between organs [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(4): e13562.
- [61] WU H, WANG Y, ZHANG H, et al. An investigation into the health status of the elderly population in China and the obstacles to achieving healthy aging [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 31123.
- [62] BORREGO-RUIZ A, BORREGO J J. Epigenetic mechanisms in aging: extrinsic factors and gut microbiome [J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(12): 1599.
- [63] GUAN Q, ZHANG Y, WANG Z K, et al. Skeletal phenotypes and molecular mechanisms in aging mice [J]. *Zool Res*, 2024, 45(4): 724–746.
- [64] DU X J. Gender modulates cardiac phenotype development in genetically modified mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 63(3): 510–519.
- [65] HARRISON D E, STRONG R, ALLISON D B, et al. Acarbose, 17- $\alpha$ -estradiol, and nordihydroguaiaretic acid extend mouse lifespan preferentially in males [J]. *Aging Cell*, 2014, 13(2): 273–282.
- [66] MILLER R A, HARRISON D E, ASTLE C M, et al. Rapamycin-mediated lifespan increase in mice is dose and sex dependent and metabolically distinct from dietary restriction [J]. *Aging Cell*, 2014, 13(3): 468–477.
- [67] YOUSEFZADEH M J, ZHAO J, BUKATA C, et al. Tissue specificity of senescent cell accumulation during physiologic and accelerated aging of mice [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(3): e13094.