

## 上海儿童医学中心揭示人类细胞中NEIL3和FA/BRCA途径在DNA链间交联损伤修复中的协同机制

2020年04月01日

作者：陶婷婷 姜蓉

3014–3028 *Nucleic Acids Research*, 2020, Vol. 48, No. 6  
doi: 10.1093/nar/gkaa038

Published online 25 January 2020

### Cooperation of the NEIL3 and Fanconi anemia/BRCA pathways in interstrand crosslink repair

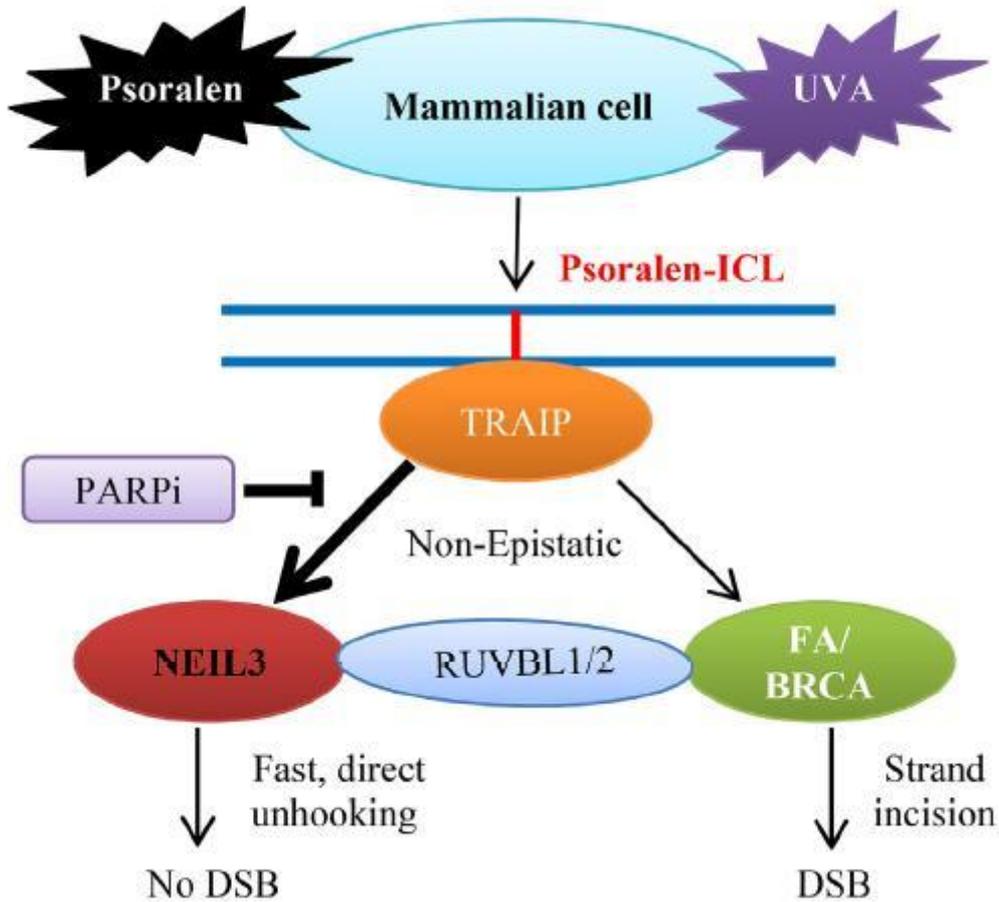
Niu Li<sup>1,2,3</sup>, Jian Wang<sup>1</sup>, Susan S. Wallace<sup>4</sup>, Jing Chen<sup>2</sup>, Jia Zhou<sup>3,\*</sup> and Alan D. D'Andrea<sup>3,5,6,\*</sup>

基因组DNA存储着生物体赖以生存和繁衍的遗传信息，维护DNA分子的完整性对细胞发挥正常功能至关重要。外源环境因素（如辐射）和生物体内源因素（如代谢产物）经常会导致DNA结构发生变化，造成DNA损伤。若DNA损伤不能被及时修复，细胞将经历细胞周期停滞、衰老或程序性细胞死亡，就会对机体造成威胁，甚至会导致疾病的发生。生物体内也存在一系列DNA损伤修复机制，以应对各种类型的DNA损伤。DNA修复过程涉及很多条通路，其中DNA链间交联（interstrand crosslinks, ICLs）修复缺陷可导致血液系统罕见遗传病范可尼贫血(Fanconi anemia, FA)的发生，其临床主要表现为进行性骨髓衰竭、先天性多发畸形（如多指/趾、矮小、皮肤牛奶咖啡斑等）以及肿瘤易感等。

近期，国家儿童医学中心（上海）、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心王剑研究员、陈静教授领衔的合作团队与美国哈佛医学院附属丹娜法伯癌症研究中心联合于国际权威杂志《Nucleic Acids Research》（影响因子11.147）发表了文章，该研究首次在人类细胞中明确了NEIL3基因对DNA-ICLs损伤的重要修复作用，并进一步详尽阐述了NEIL3和FA/BRCA途径在psoralen-ICL修复中的协同作用及其分子调控机制。该研究成果将有助于指导临床范可尼贫血等血液系统遗传病的精准诊治，并为肿瘤DNA损伤修复分子靶向治疗提供新的思路。

迄今为止，已有22个基因的突变被报道可导致该类疾病的发生。既往关于DNA-ICLs修复的机制研究主要围绕FA/BRCA通路。该研究证实在psoralen-ICL的修复中，NEIL3途径占主导地位，而FA/BRCA通路扮演“备份”的角色。不同于FA/BRCA通路，NEIL3修复psoralen-ICL进程不产生DNA双链断裂；相比FA/BRCA通路成员，NEIL3可以更快的被招募到psoralen-ICL损伤位置且该过

程依赖PARP复合物。进一步的机制研究表明NEIL3对 psoralen-ICL的修复需要与RUVBL1/RUVBL2复合物的相互作用，此外，位于上游的TRAIP蛋白可同时调控NEIL3和FA/BRCA通路完成对psoralen-ICL的修复。



该论文第一作者为上海儿童医学中心遗传分子诊断科王剑研究员团队成员李牛博士，通讯作者为哈佛医学院附属丹娜法伯癌症研究中心Alan D D'Andrea教授（美国医学院院士），该研究受到国家自然科学基金等课题的资助。

李牛博士前期针对范可尼贫血患儿基因变异的功能研究成果曾于2018年10月发表于血液疾病专业杂志《Experimental Hematology》。目前，两个实验团队还在继续深入合作开展NEIL3基因在DNA-ICL修复的相关研究，并已取得一定进展。

编辑：liuchun 审核：liuchun

证件信息：沪ICP备10219502号 (<https://beian.miit.gov.cn>)

 沪公网安备 31010102006630号 (<http://www.beian.gov.cn/portal/registerSystemInfo?recordcode=31010102006630>)

中国互联网举报中心 (<https://www.12377.cn/>)

Copyright © 2009-2022

上海科技报社版权所有

上海科荧多媒体发展有限公司技术支持



(//bszs.conac.cn/sitename?method=show&id=5480BDAB3ADF3E3BE053012819ACCD59)