

DOI: 10.13376/j.cbls/2017056

文章编号: 1004-0374(2017)05-0421-06

BTR复合物在DNA损伤修复中的研究进展

孔阳阳, 徐 畅, 刘 强*

(中国医学科学院 北京协和医学院放射医学研究所 天津市放射医学与分子核医学重点实验室, 天津 300192)

摘 要: Bloom 综合征 (Bloom syndrome, BS) 是一种染色体紊乱型遗传病, BS 患者具有基因组不稳定性、癌症易患性以及姐妹染色单体交换增多等重要特征。BS 是由人体中 *BLM* 基因突变所致, 该基因编码的 BLM 蛋白是一种 RecQ DNA 解旋酶。BLM 蛋白与 DNA 拓扑异构酶 TopoIII α 、RecQ 介导的基因组不稳定性蛋白 1 和 2 (RecQ-mediated genome instability protein, RMI1 和 RMI2) 紧密结合形成 BTR 复合物。该复合物能够抑制姐妹染色单体交换, 维持基因组稳定性, 在 DNA 复制、重组以及修复过程中发挥重要作用。现介绍 BLM 蛋白, 并在此基础上对 BTR 复合物成员之间的相互作用以及其在 DNA 损伤修复中的作用进行阐述。

关键词: BLM; BTR 复合物; Bloom 综合征; DNA 损伤修复

中图分类号: Q75 **文献标志码:** A

The BTR complex in DNA damage repair

KONG Yang-Yang, XU Chang, LIU Qiang*

(Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

Abstract: Bloom syndrome (BS) is a chromosome instability genetic disease. BS patients are characterized by genomic instability, predisposition to a wide range of cancers and elevation of sister chromatid exchanges (SCEs) frequency. BS is caused by mutations in *BLM*, which encodes one of the RecQ helicases. BLM associates with topoisomerase III α , RMI1 and RMI2 to form an evolutionarily conserved complex. This complex, which is termed BLM dissolvasome or BTR complex, plays critical roles in maintaining genomic stability, DNA replication, recombination, and repair. In this review, we discuss the interactions among members of the BTR complex and their roles in DNA damage repair.

Key words: BLM; BTR complex; Bloom syndrome; DNA damage repair

DNA 解旋酶在 DNA 复制、转录、重组和修复过程中起重要作用^[1]。RecQ 解旋酶是一种非常保守的 DNA 解旋酶, 广泛存在于病毒、原核和真核生物体内^[2]。已知人体中存在 5 种 RecQ 解旋酶: RecQ1、BLM、WRN、RecQ4 和 RecQ5。*BLM*、*WRN* 和 *RecQ4* 分别是 Bloom 综合征、Werner 综合征 (Werner syndrome, WS) 和 Rothmund-Thomson 综合征 (Rothmund-Thomson syndrome, RTS) 的致病基因^[3]。RecQ 解旋酶能通过抑制基因组不稳定性间接调控肿瘤发生, 从而起到抑制肿瘤的作用^[4]。同时, RecQ 解旋酶能与其他蛋白形成复合物, 执行

多种细胞功能^[5]。RecQ 解旋酶 BLM 与拓扑异构酶 TopoIII α (topoisomerase III α)、RMI1 (RecQ-mediated genome instability protein 1, BLAP75) 以及 RMI2 (RecQ-mediated genome instability protein 2, BLAP18) 共同

收稿日期: 2016-10-13; 修回日期: 2016-11-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(31670859); 中央级公益性科研院所基本科研业务费(2016ZX3-10068); 中国医学科学院放射医学研究所创新团队基金(1605); 教育部博士点基金(20131106120041)

*通信作者: E-mail: liuqiang@irm-cams.ac.cn; Tel: 022-85680279

组成保守的 BTR 复合物 (BTR complex 或 BLM disso-lvasome)^[6]。BTR 复合物能解离同源重组 (homologous recombination, HR) 反应中间产物, 抑制姐妹染色单体交换, 维持基因组稳定性^[7], 在 DNA 复制、重组和修复过程中发挥重要功能^[8]。

1 BLM蛋白

已知人体中 *BLM* 基因突变是 BS 综合征的遗传致病因素。BS 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 其主要的临床特征为身材矮小、免疫力低下、日光敏感性面部红斑、男性不育、女性生育力下降, 以及易患糖尿病和多种癌症, 如非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma)、白血病、乳腺癌、肠癌和皮肤癌等^[9]。癌症是 BS 患者死亡的首要原因, 患者患癌平均年龄为 24 岁, 多在 30 岁之前死亡^[10]。BS 综合征的特征性诊断指标为姐妹染色单体交换 (sister-chromatid exchanges, SCEs) 增加, BS 患者细胞中 SCEs 发生频率通常为正常人的 10 倍。BS 细胞具有染色体不稳定性, 主要表现为染色体断裂和结构重排, 包括对称性四射体 (symmetrical quadriradials)、端粒连接 (telomere associations)、后期桥 (anaphase bridges) 和滞后染色体 (lagging chromosomes) 等^[11]。

在正常生理状态下, BLM 蛋白位于细胞核内早幼粒细胞白血病小体 (promyelocytic leukemia bodies) 和端粒上, DNA 损伤后被迅速招募到 DNA 损伤位点上^[12]。BLM 蛋白具有一个核心的解旋酶结构域、一个高度保守的多功能 RecQ C 末端 (RecQ C-terminal region, RQC) 结构域和一个解旋酶 RNA 酶 DC 末端 (helicase RNase D C-terminal, HRDC) 结构域^[13]。BLM 的解旋酶结构域包含 ATP 结合盒 DEAH box 基序, 为解旋双链 DNA 提供动力。RQC 结构域由一个 Zn²⁺ 结合支架和一个 WH (winged-helix) 亚基组成, 可使 BLM 特异性结合到复制叉、霍利迪联结 (Holliday junction, HJ) 或 G- 四连体 (G-quartet DNA) 结构上^[14]。HRDC 结构域为独立的球形结构域, 可结合多种特异性底物从而促进 DNA 解旋^[15], 但并不具有催化活性^[16]。此外, BLM N 端区域包含几个短的酸性补丁 (acid patches) 以及一个链交换区^[17], 为其他蛋白提供结合位点。突变型的 BLM 缺乏 RecQ 解旋酶活性, 从而不能发挥正常功能^[18]。

BLM 蛋白水平依赖于细胞周期而改变, 在 S 和 G₂/M 期增多^[19], 在 G₁ 期减少。Wang 等^[20] 研

究表明, E3 连接酶 MIB1 和 TopBP1 竞争性调节 BLM 蛋白表达, 进而调控 SCE。在 G₁ 期, BLM 被 MIB1 泛素化从而被 26S 蛋白酶体降解, 在 S 期和 G₂ 期, TopBP1 BRCT5 结构域与 BLM N 端 Ser338 磷酸化位点结合, 从而提高 BLM 蛋白的稳定性。BLM 在 G₁ 期被降解的可能机制是: BLM 能够促进末端切除, 在 G₁ 期 BLM 被降解从而限制末端切除, 以便能通过非同源末端连接 (non-homologous end-joining, NHEJ) 途径修复 DNA 双链断裂 (DSBs)。与此结论一致的是, MIB1 缺失细胞辐射敏感性增加, 与 G₁ 期 BLM 降解受抑制有关。

BLM 可通过多种磷酸化反应调控自身表达, 在 DNA 复制检验点以及纺锤体组装检验点 (spindle assembly checkpoint, SAC) 激活中均起重要作用。Kharat 等^[21] 研究表明, 在有丝分裂期间, BLM 存在磷酸化的顺序级联反应, 进而通过泛素化途径被降解, 从而维持基因组稳定性。有丝分裂期间, 首先, Chk1/Chk2 激酶磷酸化 BLM Thr182 位点; 接着, GSK3 β 激酶磷酸化 BLM Thr171 位点, CDK2/cyclin A2 蛋白磷酸化 BLM Ser175 位点。E3 泛素连接酶 Fbw7 α 识别磷酸化的 Thr182、Thr171 和 Ser175 位点; 最后, 通过 K48 泛素化途径降解 BLM。在 G₁ 期, 多余的 BLM 通过 MIB1 途径被降解。Leng 等^[22] 研究表明, 有丝分裂期间 SAC 激活时, SAC 激酶 MPS1 磷酸化 BLM Ser144 位点, 磷酸化的 BLM 与 PLK1 激酶相互作用, PLK1 进一步磷酸化 BLM 其他位点。MPS1 磷酸化 BLM 可确保 SAC 激活时染色体正确分离, 防止提前退出有丝分裂期, 从而维持染色体数目稳定, 但此种磷酸化对 SCE 没有影响。BLM 除了在 SAC 起作用, 在 DNA 复制检验点信号中也起作用。DNA 复制检验点使细胞周期进程停止, 诱导 DNA 损伤应答基因表达^[23]。在哺乳动物中, 调控 DNA 复制检验点的两个主要激酶是共济失调及毛细血管扩张症突变蛋白 (ataxia-telangiectasia-mutated, ATM) 和 ATM 与 Rad3 相关蛋白 (ATM and Rad3-related, ATR)。ATM 和 ATR 分别是辐射后以及复制压力期间 BLM 的磷酸化激酶, BLM Thr99 和 Thr122 为激酶的磷酸化位点^[24-26]。抑制 BLM Thr99 和 Thr122 位点磷酸化不会影响 BLM 抑制 SCEs 的功能, 也不影响 BLM 定位到细胞核聚焦体 (nuclear foci) 上^[24]。BLM 也可被检验点激酶 Chk1 和 Chk2 磷酸化, 在复制检验点下游信号中起作用。Chk1 和 Chk2 激酶磷酸化 BLM Ser646 位点, 帮助 BLM 重新定位到 DNA 损伤位点上^[27-29]。

2 BLM-TopoIII α -RMI1-RMI2相互作用

BLM可与多种蛋白相互作用,在DNA复制、重组和修复中发挥重要功能。并且,BLM在受损的复制叉修复、有丝分裂染色体分离以及端粒维持中也发挥重要作用^[30]。TopoIII α 、RMI1和RMI2为3种恒定的BLM结合蛋白,共同构成BTR复合物。在BTR复合物中,RMI1直接与TopoIII α 结合,RMI2直接与BLM结合^[31]。本实验室之前的研究表明,RMI1与TopoIII α 之间的结合不依赖于DNA^[32]。RMI1与BLM之间的结合不需要其他蛋白质介导,但部分依赖于DNA的介导。

TopoIII α 为I型拓扑异构酶,BLM N端区域与TopoIII α 结合,两者位于PML核体(PML nuclear body)上^[33]。BLM-TopoIII α 的相互作用是保守的,BLM能招募TopoIII α 到DNA上,促进TopoIII α 的拓扑异构酶活性^[34],同时,两者的结合在抑制SCEs方面也起重要作用^[33]。在HR修复早期的长末端切除过程中,TopoIII α 与RMI1/RMI2形成TR(TopoIII α -RMI1-RMI2)复合物,TR复合物能与DNA2共同促进BLM活性,从而促进BLM解旋双链DNA^[35]。在HR修复后期,BLM和TopoIII α 共同作用于双霍利迪联结(double Holliday junction, dHJ)结构^[36],产生非交换型产物^[37],维持基因组稳定性。RMI1的N端和C端均具有寡核苷酸/寡糖结合(oligonucleotide/oligosaccharide binding, OB)结构域,可结合到DNA并通过募集效应促进TopoIII α 的活性^[38]。RMI1缺失会显著增加SCE水平,并影响TopoIII α 蛋白和BLM蛋白表达水平,表明RMI1对于BLM/TopoIII α /RMI1的稳定性是重要的^[39]。RMI2是在RMI1之后发现的一种蛋白,包含一个完整的OB折叠结构域,与RMI1结合形成RMI亚复合物。RMI亚复合物维持BTR复合物的稳定性。在BTR复合物中,RMI1、RMI2和TopoIII α 在体内形成稳定的复合物,但是BLM却是可以分离的组分。当存在DNA损伤剂或复制抑制剂时,RMI1和RMI2会与BLM定位到细胞核聚焦点上。当RMI1或RMI2缺失时,BLM在细胞核聚焦点上严重减少^[40]。

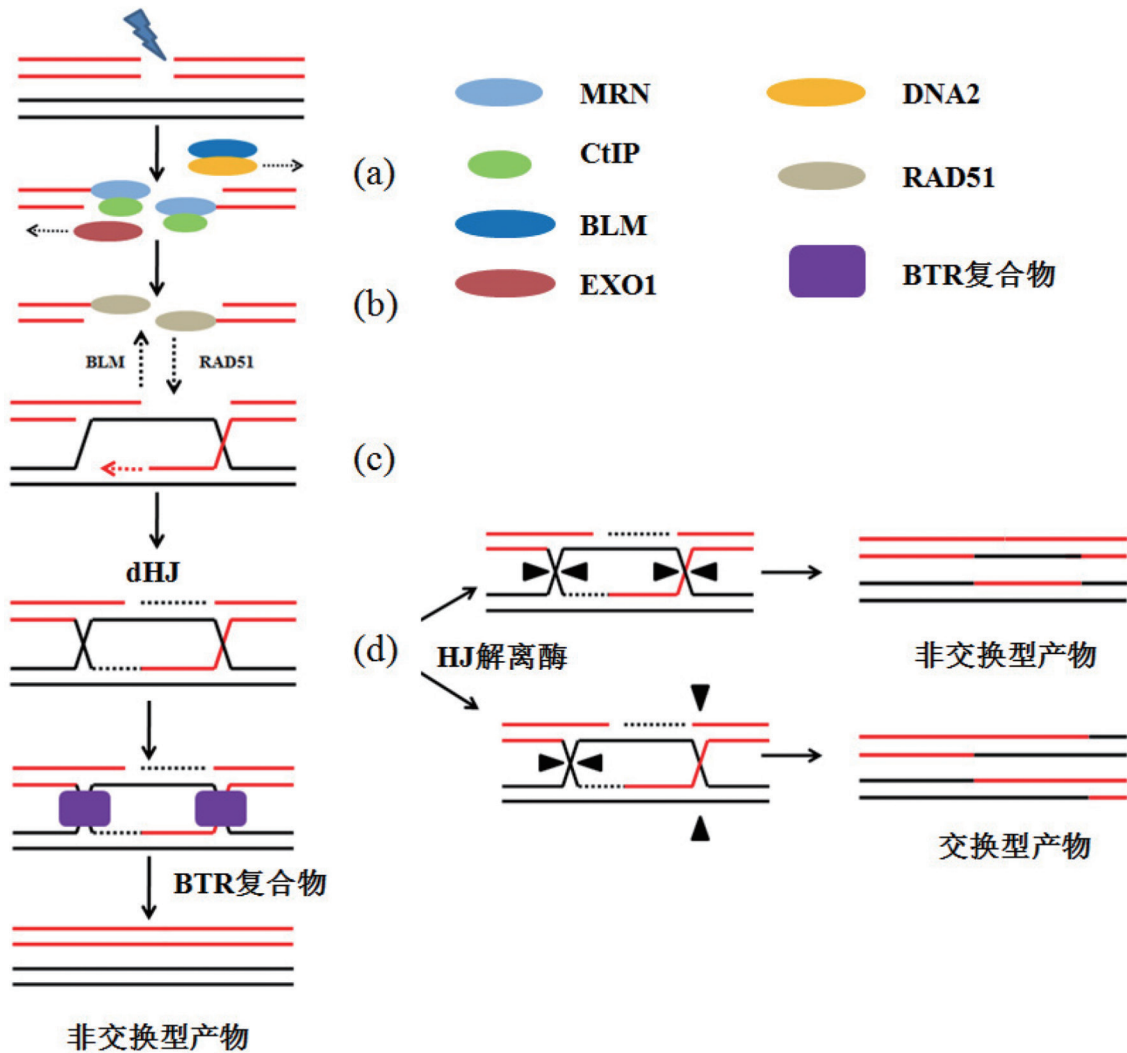
3 BTR复合物在DNA损伤修复中的作用(图1)

在真核细胞中,有多种形式的DNA损伤,其中DNA双链断裂(double strand break, DSB)是最严重的DNA损伤。电离辐射和化疗药物等多种因素

均能诱发DSB,导致细胞周期阻滞、细胞凋亡以及DNA损伤修复等多种DNA损伤应答^[41]。在哺乳动物细胞中,DSB损伤修复有同源重组(HR)和非同源末端连接(NHEJ)两种主要修复形式。DSB的有效修复能够维持基因组的稳定性,在细胞存活和肿瘤抑制等方面起重要作用^[42]。

对电离辐射所导致的DSB损伤,HR和NHEJ修复具有互补作用。HR修复以一个姐妹染色单体为模板,进行无错误的精确修复,仅发生在S期和G₂期,是保护基因组完整性的主要机制^[43]。NHEJ普遍存在于细菌和哺乳动物细胞中,是一种进化保守的修复机制。NHEJ修复通路不受同源序列的限制,利用蛋白质间的相互作用,直接将受损末端连接,几乎可以连接任何类型的DSB末端,因此,在修复过程中易出现错误^[44]。NHEJ修复通路在整个细胞周期中均是活跃的,但在S和G₂期,仍是以无错误的HR修复为主,与DNA末端切除状态有关^[45]。

HR修复途径包括5'末端切除、RAD51核蛋白纤维形成、D-loop形成以及dHJ解离等修复过程。BLM及BTR复合物主要参与5'末端切除和dHJ解离^[46],并在其中起重要作用。在HR修复途径中,MRN(MRE11-RAD50-NBS1)复合物首先识别并结合DSB断端启动HR修复,CtIP(CtBP-interacting protein)与MRE11启动5'-3'末端切除,产生3'端突出的单链DNA。DNA2和核酸外切酶EXO1为5'末端切除途径中的两种核酸酶,BLM能增强EXO1对末端的结合能力^[47],同时,BLM与DNA2结合并促进其活性。在长距离末端切除(long-range resection)过程中,BLM-DNA2和EXO1共同调控5'-3'末端切除,持续产生ssDNA^[47-50]。Pinto等^[51]研究表明,DNA2和BLM结合也能促进DNA2的解旋酶活性,从而在末端切除中起作用。因NHEJ修复更易出错,且在BS细胞中具有更高水平^[52],BLM的这种亲重组作用可避免以NHEJ途径修复DSB,同时,也有可能是决定DSB修复途径的因素之一^[53]。接着,RPA(replication protein A)迅速覆盖ssDNA断端,在BRCA2(breast cancer type 2 susceptibility protein)和RAD52的介导下,RAD51重组酶取代RPA形成RAD51-ssDNA核蛋白纤维^[54]。随后,靶DNA与RAD51核蛋白纤维之间的DNA链配对形成D-loop^[55]。BLM与RAD51相互作用,并迁移和解旋D-loop,从而确保D-loop适用于HR



(a) DNA DSB末端切除, BLM促进EXO1结合末端, 并且结合DNA2, 持续产生ssDNA; (b) RAD51覆盖ssDNA末端形成核蛋白纤维, 介导同源链侵入; (c) RAD51介导D-loop形成, BLM迁移并解旋D-loop以确保适用于HR修复; (d) dHJ解离有两条途径: HJ解离酶随机切割产生交换型和非交换型产物; BTR复合物催化分解产生非交换型产物。

图1 BTR复合物参与HR修复模式图

修复^[56]。HR修复后期形成dHJ, BTR复合物可作用于dHJ产生非交换型产物, 从而避免杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH), LOH与BS患者的癌症易患性相关^[57]。此外, dHJ也可在解离酶的作用下切割形成交换型或非交换型产物^[58]。RMI1蛋白在HR修复受损的DNA过程中, 具有提高BLM和TopoIII α 酶活性的重要作用^[59]。本实验室之前的研究表明, 紫外线辐射和电离辐射均能诱导RMI1蛋白磷酸化, ATM或ATR负责磷酸化部分RMI1蛋白, 且在 γ 射线照射过的细胞中, RMI1在细胞核中的定位发生改变, 被招募到DNA损伤部位形成细胞核聚焦体, 推测RMI1很可能在细胞核聚焦体处参与DNA损伤修复^[60]。

4 结语

本文主要围绕BLM以及BLM、TopoIII α 、RMI1和RMI2构成的BTR复合物, 阐述BTR复合物成员之间的相互作用以及其在DNA损伤修复中的作用。在BTR复合物中, 这4种蛋白质不仅在物理层面直接或间接结合形成稳定的复合物, 而且在功能上也相互作用, 并且这种相互作用在从酵母到人类的真核生物中都很保守^[61-63]。目前, 在DNA损伤修复中研究最为清楚的是BTR复合物在HR修复DSB途径中分解dHJ时的机制。BTR复合物各个成员之间的翻译后修饰在多种细胞过程中起作用。同时, 其自身的蛋白水平与细胞周期也具有相

关性。关于 BTR 复合物各个成员之间更多的作用机制以及其在细胞中的其他生物学功能还有待进一步深入研究。无论是遗传因素还是环境因素, 归根结底遗传物质 DNA 的改变最终诱发癌症生成, 基因组不稳定性参与了大多数恶性肿瘤的发生和发展。目前研究发现, BTR 复合物在维持基因组稳定性方面发挥重要作用。因而, BTR 复合物可作为潜在的放化疗靶点, 为癌症治疗提供新的治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] Soultanas P, Wigley DB. Unwinding the 'Gordian knot' of helicase action. *Trends Biochem Sci*, 2001, 26: 47-54
- [2] Zhang AH, Xi X. Molecular cloning of a splicing variant of human RECQL helicase. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298: 789-92
- [3] Sharma S, Doherty KM, Brosh RM Jr. Mechanisms of RecQ helicases in pathways of DNA metabolism and maintenance of genomic stability. *Biochem J*, 2006, 398: 319-37
- [4] Levitt NC, Hickson ID. Caretaker tumour suppressor genes that defend genome integrity. *Trends Mol Med*, 2002, 8: 179-86
- [5] Manthei KA, Keck JL. The BLM dissolvasome in DNA replication and repair. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70: 4067-84
- [6] Chang X, Yan W, Lu W, et al. Accumulation and phosphorylation of RecQ-mediated genome instability protein 1 (RMI1) at serine 284 and serine 292 during mitosis. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 26395-405
- [7] Szekely AM, Bleichert F, Nümann A, et al. Werner protein protects nonproliferating cells from oxidative DNA damage. *Mol Cell Biol*, 2006, 25: 10492-506
- [8] Bizard AH, Hickson ID. The dissolution of double Holliday junctions. *CSH Perspect Biol*, 2014, 6: a016477
- [9] Hickson ID. RecQ helicases: caretakers of the genome. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3: 169-78
- [10] James J, Sanz MM, Ciocci S, et al. Syndrome-causing mutations of the BLM gene in persons in the Bloom's syndrome registry. *Hum Mutat*, 2007, 28: 743-53
- [11] German J, Archibald R, Bloom D. Chromosomal breakage in a rare and probably genetically determined syndrome of man. *Science*, 1965, 148: 506-7
- [12] Barefield C, Karlseder J. The BLM helicase contributes to telomere maintenance through processing of late-replicating intermediate structures. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 7358-67
- [13] Morozov V, Mushegian AR, Koonin EV, et al. A putative nucleic acid-binding domain in Bloom's and Werner's syndrome helicases. *Trends Biochem Sci*, 1997, 22: 417-8
- [14] Bernstein DA, Zittel MC, Keck JL. High-resolution structure of the *E. coli* RecQ helicase catalytic core. *EMBO J*, 2003, 22: 4910-21
- [15] Bernstein DA, Keck JL. Conferring substrate specificity to DNA helicases: role of the RecQ HRDC domain. *Structure*, 2005, 13:1173-82
- [16] Sato A, Mishima M, Nagai A, et al. Solution structure of the HRDC domain of human Bloom syndrome protein BLM. *J Biochem*, 2010, 148: 517-25
- [17] Chen CF, Brill SJ. An essential DNA strand-exchange activity is conserved in the divergent N-termini of BLM orthologs. *EMBO J*, 2010, 29: 1713-25
- [18] Ellis NA, Groden J, Ye TZ, et al. The Bloom's syndrome gene product is homologous to RecQ helicases. *Cell*, 1995, 83: 655-66
- [19] Kitao S, Ohsugi I, Ichikawa K, et al. Cloning of two new human helicase genes of the RecQ family: biological significance of multiple species in higher eukaryotes. *Genomics*, 1998, 54: 443-52
- [20] Wang J, Chen J, Gong Z. TopBP1 controls BLM protein level to maintain genome stability. *Mol Cell*, 2013, 52: 667-78
- [21] Kharat SS, Tripathi V, Damodaran AP, et al. Mitotic phosphorylation of Bloom helicase at Thr182 is required for its proteasomal degradation and maintenance of chromosomal stability. *Oncogene*, 2016, 35: 1025-38
- [22] Leng M, Chan DW, Luo H, et al. MPS1-dependent mitotic BLM phosphorylation is important for chromosome stability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:11485-90
- [23] Branzei D, Foiani M. Maintaining genome stability at the replication fork. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11: 208-19
- [24] Davies SL, North PS, Dart A, et al. Phosphorylation of the Bloom's syndrome helicase and its role in recovery from S-phase arrest. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 1279-91
- [25] Beamish H, Kedar P, Kaneko H, et al. Functional link between BLM defective in Bloom's syndrome and the ataxia-telangiectasia-mutated protein, ATM. *J Biol Chem*, 2002, 277: 30515-23
- [26] Ababou M, Dutertre S, Lecluse Y, et al. ATM-dependent phosphorylation and accumulation of endogenous BLM protein in response to ionizing radiation. *Oncogene*, 2000, 19: 5955-63
- [27] Sengupta S, Robles AI, Linke SP, et al. Functional interaction between BLM helicase and 53BP1 in a Chk1-mediated pathway during S-phase arrest. *J Cell Biol*, 2004, 166: 801-13
- [28] Kaur S, Modi P, Srivastava V, et al. Chk1 dependent constitutive phosphorylation of BLM helicase at serine 646 decreases after DNA damage. *Mol Cancer Res*, 2010, 8: 1234-47
- [29] Stracker TH, Usui T, Petrini JH. Taking the time to make important decisions: the checkpoint effector kinases Chk1 and Chk2 and the DNA damage response. *DNA Repair*, 2009, 8: 1047-54
- [30] de Renty C, Ellis NA. Bloom's syndrome: why not premature aging? A comparison of the BLM and WRN helicases. *Ageing Res Rev*, 2017, 33: 36-51
- [31] Wang F, Yang Y, Singh TR, et al. Crystal structures of RMI1 and RMI2, two OB-fold regulatory subunits of the BLM complex. *Structure*, 2010, 18: 1159-70
- [32] 徐畅, 陈凤华, 杜利清, 等. BLAP75蛋白与DNA螺旋酶

- BLM以及拓扑异构酶TopoIII α 的相互作用. 军事医学, 2013, 37: 359-62
- [33] Hu P, Beresten SF, van Brabant AJ, et al. Evidence for BLM and TopoisomeraseIII α interaction in genomic stability. *Hum Mol Genet*, 2001, 10: 1287-98
- [34] Yang J, Bachrati CZ, Ou J, et al. Human TopoisomeraseIII α is a single-stranded DNA decatenase that is stimulated by BLM and RMI1. *J Biol Chem*, 2010, 285: 21426-36
- [35] Daley JM, Chiba T, Xue X, et al. Multifaceted role of the TopoIII α -RMI1-RMI2 complex and DNA2 in the BLM-dependent pathway of DNA break end resection. *Nucleic Acids Res*, 2011, 42: 11083-91
- [36] Szostak JW, Orr-Weaver TL, Rothstein RJ, et al. The double-strand-break repair model for recombination. *Cell*, 1983, 33: 25-35
- [37] Wechsler T, Newman S, West SC. Aberrant chromosome morphology in human cells defective for Holliday junction resolution. *Nature*, 2011, 471: 642-6
- [38] Murzin AG. OB(oligonucleotide/oligosaccharide binding)-fold: common structural and functional solution for non-homologous sequences. *EMBO J*, 1993, 12: 861-7
- [39] Yin J, Sobeck A, Xu C, et al. BLAP75, an essential component of Bloom's syndrome protein complexes that maintain genome integrity. *EMBO J*, 2005, 24: 1465-76
- [40] Xu D, Guo R, Sobeck A, et al. RMI, a new OB-fold complex essential for Bloom syndrome protein to maintain genome stability. *Genes Dev*, 2008, 22: 2843-55
- [41] Moynahan ME, Jasin M. Mitotic homologous recombination maintains genomic stability and suppresses tumorigenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11: 196-207
- [42] Davis AJ, Chi L, So S, et al. BRCA1 modulates the autophosphorylation status of DNA-PKCs in S phase of the cell cycle. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: 11487-501
- [43] Krejci L, Altmannova V, Spirek M, et al. Homologous recombination and its regulation. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40: 5795-818
- [44] Davis AJ, Chen DJ. DNA double strand break repair via non-homologous end-joining. *Transl Cancer Res*, 2013, 2: 130-43
- [45] Bergs JW, Krawczyk PM, Borovski T, et al. Inhibition of homologous recombination by hyperthermia shunts early double strand break repair to non-homologous end-joining. *DNA Repair*, 2013, 12: 38-45
- [46] Daley JM, Chiba T, Xue X, et al. Multifaceted role of the TopoIII α -RMI1-RMI2 complex and DNA2 in the BLM-dependent pathway of DNA break end resection. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42: 11083-91
- [47] Nimonkar AV, Genschel J, Kinoshita E, et al. BLM-DNA2-RPA-MRN and EXO1-BLM-RPA-MRN constitute two DNA end resection machineries for human DNA break repair. *Gene Dev*, 2011, 25: 350-62
- [48] Nimonkar AV, Ozsoy AZ, Genschel J, et al. Human exonuclease1 and BLM helicase interact to resect DNA and initiate DNA repair. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 16906-11
- [49] Karanja K, Cox S, Campbell J. Human DNA2/BLM and EXO1 participate in parallel long-range resection pathways for repair of DSB due to replication stress. *Exp Biol Med*, 2012, 26: 1363-7
- [50] Sturzenegger A, Burdova K, Kanagaraj R, et al. DNA2 cooperates with the WRN and BLM RecQ helicases to mediate long-range DNA end resection in human cells. *J Biol Chem*, 2014, 289: 27314-26
- [51] Pinto C, Kasaciunaite K, Seidel R, et al. Human DNA2 possesses a cryptic DNA unwinding activity that functionally integrates with BLM or WRN helicases. *Elife*, 2016, 5: e18574
- [52] Gaymes TJ, North PS, Brady N, et al. Increased error-prone non homologous DNA end-joining--a proposed mechanism of chromosomal instability in Bloom's syndrome. *Oncogene*, 2002, 21: 2525-33
- [53] Symington LS, Gautier J. Double-strand break end resection and repair pathway choice. *Annu Rev Genet*, 2011, 45: 247-71
- [54] Schwertman P, Bekkerjensen S, Mailand N. Regulation of DNA double-strand break repair by ubiquitin and ubiquitin-like modifiers. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17: 379-94
- [55] San Filippo J, Sung P, Klein H. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem*, 2008, 77: 229-57
- [56] van Brabant AJ, Ye T, Sanz M, et al. Binding and melting of D-loops by the Bloom syndrome helicase. *Biochemistry*, 2000, 39: 14617-25
- [57] Larocque JR, Stark JM, Oh J, et al. Interhomolog recombination and loss of heterozygosity in wild-type and Bloom syndrome helicase (BLM)-deficient mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 11971-6
- [58] Renkawitz J, Lademann CA, Jentsch S. Mechanisms and principles of homology search during recombination. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15: 369-83
- [59] Wu L, Bachrati CZ, Ou J, et al. BLAP75/RMI1 promotes the BLM-dependent dissolution of homologous recombination intermediates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 4068-73
- [60] 徐畅, 曹嘉, 杜利清, 等. 辐射诱导的BLAP75蛋白的磷酸化和核定位的改变. *中国辐射卫生*, 2013, 22: 129-31
- [61] Chang M, Bellaoui M, Zhang C, et al. RMI1/NCE4, a suppressor of genome instability, encodes a member of the RecQ helicase/TopoIII complex. *EMBO J*, 2005, 24: 2024-33
- [62] Mullen JR, Nallaseth FS, Lan YQ, et al. Yeast Rmi1/Nce4 controls genome stability as a subunit of the Sgs1-Top3 complex. *Mol Cell Biol*, 2005, 25: 4476-87
- [63] Kim HS, Cross GA. Identification of trypanosoma brucei RMI1/BLAP75 homologue and its roles in antigenic variation. *PLoS One*, 2011, 6: e25313