

范可尼贫血基因在卵泡发育中的调节作用

贺燕, 谢梦女, 余立, 任真, 朱芳, 符淳

中南大学湘雅二医院, 长沙 410011

摘要: 范可尼贫血(Fanconi anemia, FA)是一种罕见的常染色体或 X 染色体连锁的隐性遗传病,其发生源于范可尼贫血基因(FA 基因)突变。FA 基因是一组在 DNA 交联损伤中起同源重组修复作用的基因。FA 女性患者常见早发性卵巢功能衰退(premature ovarian insufficient, POI)的特征,而 FA 小鼠也表现出生殖细胞严重缺乏,这些结果提示 FA 基因在哺乳动物卵泡发育中起重要作用。研究显示 FA 基因在促进原始生殖细胞增生,维持正常卵母细胞减数分裂,参与卵泡发育的促性腺激素调节以及卵母细胞与颗粒细胞生长过程中的相互调节等方面调节卵泡发育。本文综述了 FA 基因在卵泡发育中的作用和分子机制方面的研究进展,为 POI 的病因学解析提供遗传基础。

关键词: 范可尼贫血基因; 卵泡发育; 同源重组修复; 细胞分裂

The roles of Fanconi anemia genes in the regulation of follicle development

Yan He, Mengnv Xie, Li Yu, Zhen Ren, Fang Zhu, Chun Fu

The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

Abstract: Fanconi anemia (FA) is a rare recessive autosomal or X-linked genetic disease caused by the mutations of the FA genes. The FA genes are involved in the homologous recombination repair processes of damaged inter-strand crosslinks in DNA. Premature ovarian insufficiency (POI) is commonly observed in female FA patients and in mice of experimental FA models with serious deficiency of germ cells, suggesting that FA genes could play an important role(s) in follicle development in mammals. Studies have showed that FA genes play significant functions in promoting the proliferation of primordial germ cell, maintaining normal meiosis of the oocytes, participating in the gonadotropin regulation of oocytes and granular cell growth, and other aspects of regulation of follicular development. In this review, we summarize the roles and molecular mechanisms of FA genes in the development of mammalian follicle, which may provide some insights on the genetic basis for the etiology of POI.

Keywords: Fanconi anemia genes; follicle development; homologous recombination; cell division

收稿日期: 2016-12-09; 修回日期: 2017-01-05

基金项目: 湖南省科技计划项目(编号: 2015SK20212)资助[Supported by Hunan Science and Technology Department Project(No. 2015SK20212)]

作者简介: 贺燕, 硕士研究生, 专业方向: 妇产科学。E-mail: swallowheyan88@foxmail.com

通讯作者: 符淳, 博士, 副教授, 研究方向: 女性生殖发育和妇科肿瘤。E-mail: csxyfc@sina.com

DOI: 10.16288/j.ycz.16-414

网络出版时间: 2017/4/13 10:03:30

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20170413.1003.002.html>

范可尼贫血(Fanconi anemia, FA)是一种罕见的常染色体或 X 染色体连锁的隐性遗传病,其发生于 FA 基因突变。FA 基因是一组在 DNA 交联损伤中起同源重组修复(homologous recombination repair, HRR)作用的基因^[1]。目前,人们较多关注 FA 患者的先天性发育异常、骨髓衰竭、高度癌症易感性等特征。但是,女性 FA 患者还常见早发性卵巢功能衰退(premature ovarian insufficiency, POI)的特征,表现为 40 岁之前出现闭经伴有高促性腺激素和低雌激素,大约 50%呈原发不孕^[2,3]。在多个 FA 小鼠(*Mus musculus*)模型中的研究发现,尽管纯合子突变小鼠先天发育畸形、血液系统异常和肿瘤易感等并不明显,但均表现出性腺发育不良、生殖细胞严重缺乏和生育能力受损,上述表型在雌性小鼠中尤其明显^[4,5]。这些结果提示 FA 基因在哺乳动物卵泡发育中起重要作用。本文将综述 FA 基因在卵泡发育中的作用和

分子机制方面的研究进展,为 POI 的病因学解析提供遗传基础。

1 FA 致病基因

FA 患者临床表现的多样性和复杂性使得其详细病机尚不十分清楚。近年研究显示 FA 基因编码蛋白在同一条细胞内信号通路即 FA 途径发挥作用,通过识别 DNA 交联(Interstrand crosslinks, ICLs)损伤启动同源重组修复,对于维持基因组和染色体稳定性至关重要,这是 FA 基因的普遍作用途径^[6,7]。目前已经克隆出参与该途径的 20 个 FA 基因,分别位于不同的染色体上(表 1)^[8~38]。

当 DNA 复制错误或暴露于电离辐射、DNA 链间交联剂导致 ICLs 时,范可尼贫血 M(Fanconi anemia group M, FANCM)蛋白识别并结合到 DNA 损伤位点,招募并参与形成 FA 核心复合体到停滞的 DNA

表 1 人类 FA 基因及功能

Table 1 Human FA genes and the functions

基因	染色体位置	别名	编码蛋白作用	参考文献
<i>Fanca</i>	16q24.3		FA 核心复合体组成	[8]
<i>Fancb</i>	Xp22.31	<i>Faap90</i> 和 <i>Faap95</i>	FA 核心复合体组成	[9]
<i>Fancc</i>	9q22.3		FA 核心复合体组成	[10]
<i>Fance</i>	6p21.22		FA 核心复合体组成	[11]
<i>Fancf</i>	11p15		FA 核心复合体组成	[11]
<i>Fancg</i>	9p13	<i>Xrcc9</i>	FA 核心复合体组成	[11]
<i>Fancl</i>	2p16.1	<i>Faap43</i> , <i>Phf9</i> 和 <i>Pog</i>	FA 核心复合体组成	[12]
<i>Fancm</i>	14q21.3	<i>Faap250</i>	FA 核心复合体组成, DNA 解旋酶/转位酶, 检查点激活	[12]
<i>Fancd2</i>	3p25.3		ID 复合物成员, 被泛素化后活化促进交联损伤修复完成	[13]
<i>Fanci</i>	15q26.1		ID 复合物成员, 被泛素化后活化促进交联损伤修复完成	[14~16]
<i>Fancd1</i>	13q12.13	<i>Brca2</i> , <i>Pnca2</i> 和 <i>Xrcc11</i>	参与 HRR, 帮助 RAD51-SSDNA 链形成, 保护复制叉	[17,18]
<i>Fancj</i>	17q23.2	<i>Brip1</i> 和 <i>Bach1</i>	参与 HRR, 3'→5'解旋酶, 检查点激活	[19~22]
<i>Fancn</i>	16p12	<i>Palb2</i> 和 <i>Pnca3</i>	参与 HRR, 与 BRCA1 及 BRCA2 作用, 促进 BRCA2 功能	[23,24]
<i>Fanco</i>	17q23	<i>Rad51c</i>	参与 HRR, 促进 RAD51 核蛋白丝的稳定性	[25,26]
<i>Fancp</i>	16p13.3	<i>Slx4</i> , <i>Btbd12</i> 和 <i>Mus312</i>	XPF-ERCC1 等多个核酸内切酶之间的支架蛋白, 解开霍利迪交叉	[27~29]
<i>Fancq</i>	16p13.12	<i>Ercc4</i> , <i>Xpf</i> , <i>Rad1</i> 和 <i>Ercc11</i>	核酸内切酶, 与 ERCC1 结合, 交联脱钩	[30,31]
<i>Fancr</i>	15q15.1	<i>Rad51</i>	参与 HRR 的关键蛋白, 保护复制叉, 保护新生 DNA 免受 DNA2 和 WRN 介导的切除	[32,33]
<i>Fancs</i>	17q21.31	<i>Brca1</i>	参与 HRR, 促进 RAD51-SSDNA 链形成, 启动 BRCA2-RAD51 的募集, 保护复制叉	[34,35]
<i>Fanct</i>	1q32.1	<i>Ube2t</i>	参与 HRR, ID 复合物的 E2 泛素结合酶	[36,37]
<i>Fancu</i>	7q36.1	<i>Xrcc2</i>	参与 HRR, RAD51 相关蛋白家族成员	[38]

复制叉。FA 核心复合体是由 8 个 FA 蛋白(FANCA、-B、-C、-E、-F、-G、-L 和 -M)及 FA 相关蛋白(Fanconi anemia-associated proteins, FAAPs)组装而成, 具有 E3 泛素连接酶活性, 促使 FANCD2 和 FANCI 组成的异源二聚体 FANCD2-FANCI(ID)复合物单泛素化。在此过程中起协同作用的泛素结合酶 E2 T(Ubiquitin conjugating enzyme E2 T, UBE2T)是 FA 蛋白 FANCT^[39]。另外 9 种 FA 蛋白为 ID 复合物的下游因子, 执行 HRR 功能。单泛素化的 ID 复合物能募集 FANCP(SLX4), FANCD1 (BRCA2)和 FANCS(BRCA1)。FANCP 作为多种核酸内切酶与染色质的支架蛋白, 其招募核酸内切酶 FANQ(ERCC4)。FANCD1 伴随 HRR 的核心蛋白 FANCR(RAD51)形成核蛋白丝, FANCS/FANCD1/FANCR/FANCD2 组成四聚体, FANCI 通过与 FANCS 中 BRCT 域相结合从而定位于 DNA 损伤位点, FANCN 是 FANCD1 的协同蛋白, 帮助 FANCD1 在染色质上定位, FANCO(RAD51C)和 FANCU(XRCC2)是 RAD51 同系物, 参与稳定 RAD51 核蛋白丝, 促进其同源重组活性(图 1)。

2 FA 基因与卵泡发育

卵泡发育包括卵巢周期前卵泡形成与发育和卵

巢周期中卵泡发育与成熟两个阶段。前者是指原始生殖细胞(primordial germ cells, PGCs)在尿囊基发育, 随后向性腺迁移同时进行快速有丝分裂, 接着卵原细胞进入第一次减数分裂前期, 达到双线期后停滞, 最后与前颗粒细胞组装形成始基卵泡这一过程^[40]。这一阶段特点是卵泡自主发育, 不断闭锁退化。第二阶段是指卵泡发育至成熟的过程, 其特点是依赖于促性腺激素的调节^[41]。小鼠是人类基因功能最重要的模型生物, 但其卵泡发育时间明显缩短。人和小鼠的卵泡发育过程 and 对应时间点见图 2。

卵泡发育过程受多个基因的调控, 如细胞分裂、细胞代谢、细胞凋亡、线粒体功能、类固醇和激素信号传导等相关基因的异常均可导致卵泡发育异常^[42]。在卵泡发育成熟这一相对长时间的过程中, 不仅会遇到来自组织内细胞自身产生的 DNA 损伤, 也将面对外界和环境因素造成的 DNA 损伤, 因此具有修复作用的 FA 蛋白在这一过程中发挥重要作用。研究已显示 FA 基因在卵泡发育的两个阶段均发挥作用(图 3)。成年哺乳动物的卵巢因为缺乏生殖干细胞, 其不同于成年哺乳动物睾丸内的精原干细胞能支持精子的长期发生, 因而胚胎期发育形成的一个有限的卵巢卵泡池与雌性动物的生殖能力密切相关。

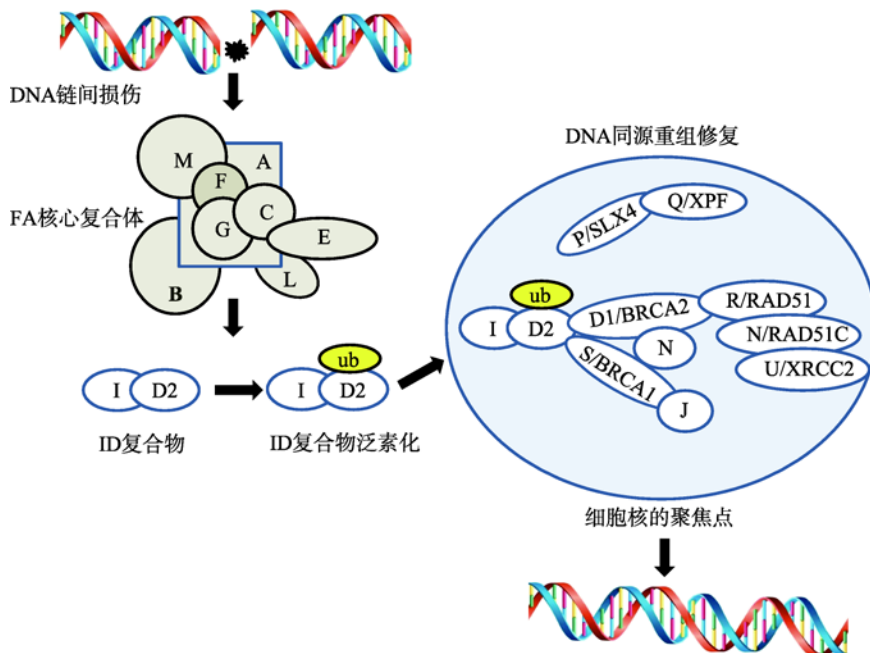


图 1 FA 基因编码蛋白的普遍作用途径

Fig. 1 The common pathway of FA gene encoding proteins

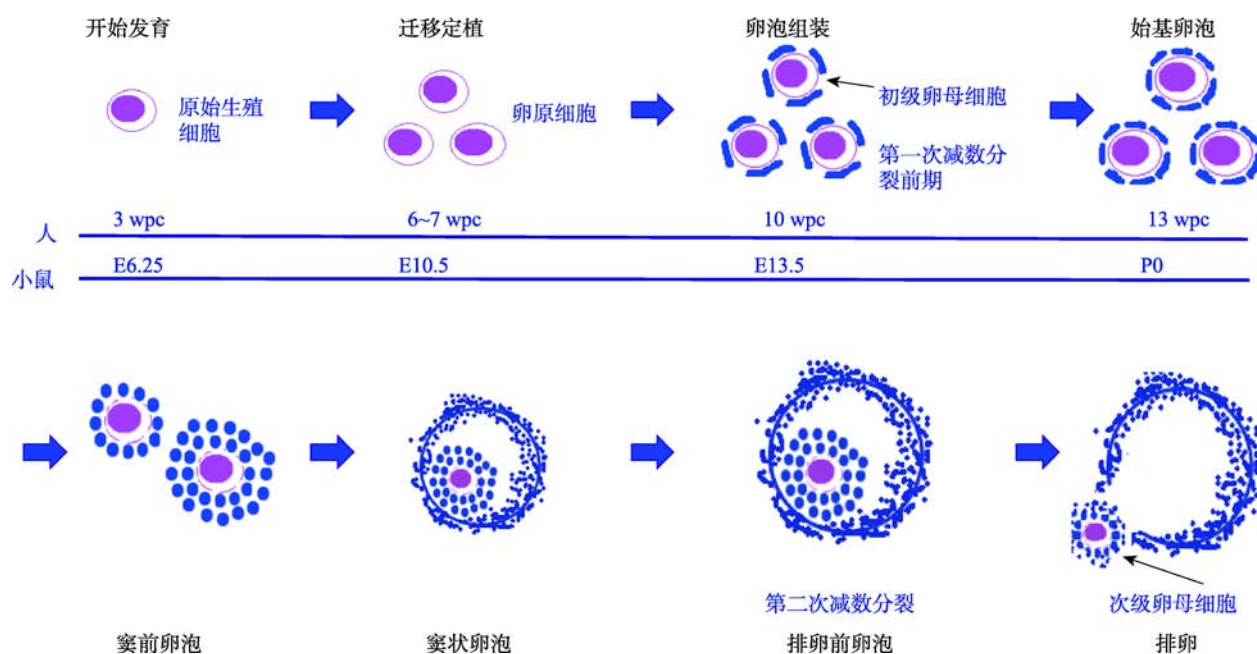


图 2 卵泡发育过程

Fig. 2 The development of follicles

wpc 代表 week post coitum, 指受精后周数; E 代表 embryonic day, 指胚胎天数; P0 代表 0 day postnatal, 指出生后当天。

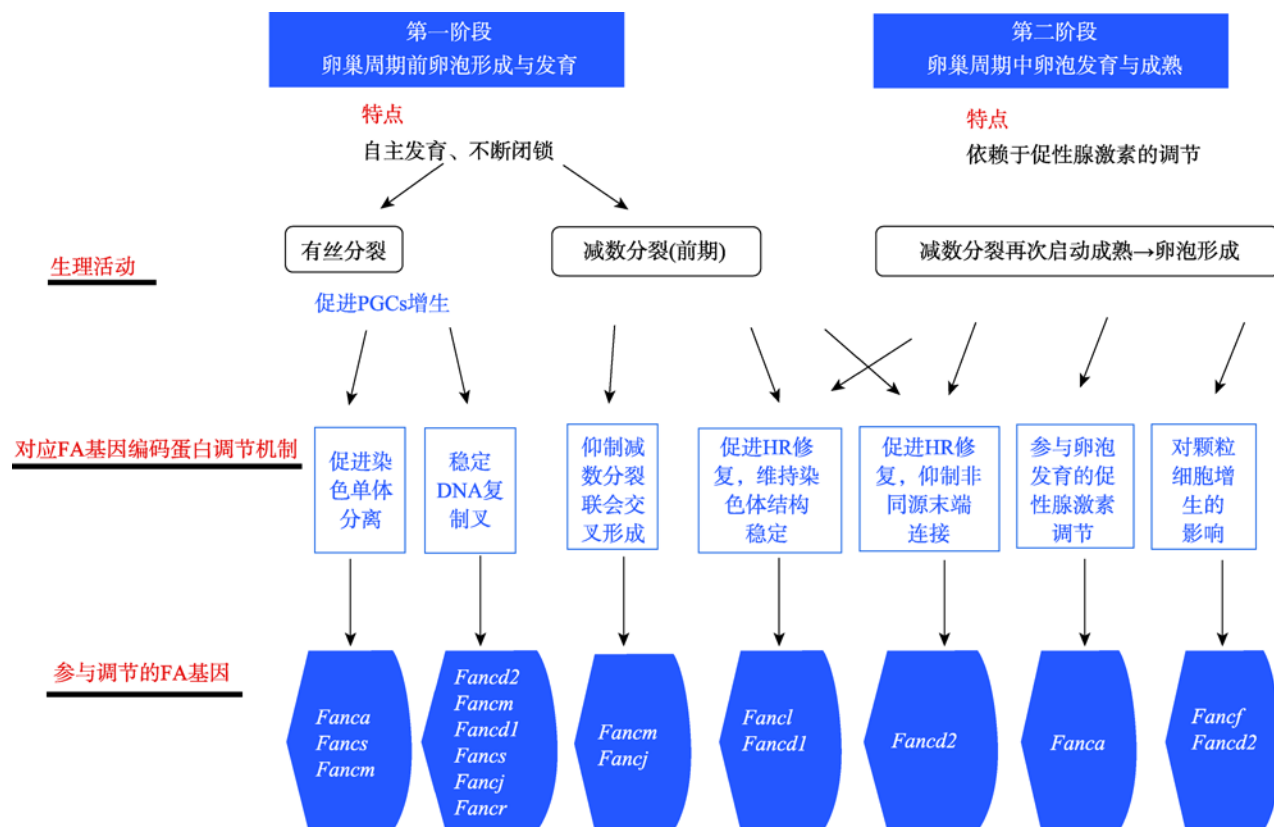


图 3 卵泡发育不同阶段的 FA 基因调节

Fig. 3 Regulation of FA gene in different stages of follicular development

表 2 FA 小鼠模型表型及原始生殖细胞变化
Table 2 The phenotype and PGCs in FA mouse models

基因	模型制作 方法	破坏靶基 因位点	基因背景 (系)	表型			PGCs 减少情况			参考文献
				观察到生殖细 胞减少的时间	性腺发育， 生育能力	其他	迁移前	迁移后	异位 迁移	
<i>Fanca</i>	β-半乳糖苷酶基 因靶向替换	外显子 1~6	C57BL/6	E11.5	性腺发育不良， 雌性生育能力明 显下降	生长发育迟缓， 小眼球及颅面畸 形，肿瘤倾向	无减少	E11.5 减少 50%	无	[43]
<i>Fancb</i>	锌指核酸酶技术	外显子 2	C57BL/6J	E9.5	性腺发育不良， 不育	未描述		E9.5 减少 E11.5 和 E13.5 明显减少	无	[44]
<i>Fance</i>	未描述	未描述	129 及 C57BL/6	E12.5	雌性不育，雌性 生育能力下降	无		E12.5 减少 80%， E14.5 减少 85%， E16.5 减少 89%	无	[45]
<i>Fancf</i>	山羊 β-珠蛋白插 入替代靶基因	外显子 4~14	C57BL/6 及 FVB	E7.5	雌性小鼠不育， 雌性小鼠生育能 力下降		8.5 dpc* 和 9.5 dpc 无减少	10.25 dpc 和 10.5 dpc 减少 2/3	无	[46]
<i>Fancm</i>	乙基亚硝基腺诱 导突变筛选	Chaos4	C57BL/6J	E11.5	性腺机能减退， 生育能力下降	肿瘤易感，寿命减 少，无表观异常		E11.5 无明显减少 E12.5 和 E13.5 显著减少	无	[4]
<i>Fance</i>	慢病毒非特异性 转染	内含子 8	FVB	出生后 1 周	性腺发育不良， 生育能力下降					[47]
<i>Fancf</i>	靶向破坏 Fancf 基因	启动 子区	FVB 及 129Ola	7 周	性腺发育不良， 不孕	无生长发育迟缓 或表观异常，肿 瘤易感				[48]
<i>Fancg</i>	用 PGK 潮霉素盒 替代	外显子 1~4	FVB、129Ola 和 C57BL/6J	10~12 周	性腺发育异常， 生育能力下降， 雌性明显	血细胞减少				[49]

注：* dpc 代表 day post coitum，指受精后天数。

FA 患者和小鼠模型的表型也印证了此点,即尽管男性患者或雄性小鼠生殖细胞数目也明显下降,但女性患者或雌性小鼠表现更明显。

2.1 FA 基因促进 PGCs 增生

多项研究显示 FA 基因参与调节胚胎期 PGCs 生长。如表 2 所示^[43~49], 8 个 FA 小鼠模型中有 5 个出现 PGCs 减少, 表现为突变型与野生型小鼠胚胎的 PGCs 数目在迁移前无明显差异, 在迁移开始后突变型 PGCs 显著减少, 且未观察到性腺以外部位的 PGCs。由于这一阶段的 PGCs 在进行快速的有丝分裂, 这提示 FA 基因突变导致的 PGCs 减少可能是影响了 PGCs 增生。通过溴脱氧尿苷掺入法和原位末端标记法分析进一步研究 PGCs 增生与凋亡情况, 发现 FA 小鼠 PGCs 的增生被抑制, 而细胞凋亡无明显差异^[4,45]。结果提示 FA 基因可促进 PGCs 细胞增生。FA 基因在此阶段的作用可能与其普遍作用途径无关, 可能原因是 FA 基因促进细胞有丝分裂染色单体分离和稳定 DNA 复制叉。

2.1.1 促进细胞有丝分裂的染色单体分离

细胞有丝分裂的特点是分裂中期中心体产生纺锤丝形成纺锤体, 牵引染色体排列在赤道板, 在后期将染色体拉向两极, 子染色体被平均分配到子细胞。研究发现敲除 *Fancc* 基因的 U2OS 骨肉瘤细胞表现中心体数目明显增多和染色体排列异常, 出现多极有丝分裂, 并证实 FANCA 定位于中心体, 是稳定中心体的蛋白^[50]。另有研究发现 FANCS 也定位在中心体^[51]。进一步研究提示在 HeLa 细胞中, 分别敲除 *Fancs*、*Fancm* 和 *Faap24* 基因均可导致中心体过度复制, 造成染色体不稳定性^[51~53]。上述结果表明多个 FA 基因参与维持着中心体完整性, 促使细胞有丝分裂染色单体正确分离。

2.1.2 稳定 DNA 复制叉

DNA 复制叉是 DNA 复制的基本结构, 易受到多种因素影响而导致复制叉停滞。停滞的复制叉需要多个分子来稳定其结构, 避免复制叉垮塌。研究发现处于低复制压力时, FANCD2 与复制叉处微小染色体维持蛋白 2-7 复合物形成的新生 DNA 链结合, 从而限制 DNA 合成, 保护停滞的复制叉, 这种作用

不依赖于 ID 复合物的泛素化^[54]; 而处于高复制压力时, FANCD2 对停滞复制叉的保护作用依赖于 ID 复合物的泛素化^[54,55]。另外研究发现多个 FA 蛋白, 如 FANCM, FANCD1, FANCS, FANCI, FANCR 均参与稳定停滞的复制叉, 当缺乏这些 FA 蛋白, 停滞的复制叉容易发生双链 DNA 断裂(double strand DNA breaks, DSBs)^[56~60]。

2.2 维持卵母细胞正常的减数分裂

卵母细胞在第一次减数分裂前期发生同源染色体两两配对(即联会), 联会染色体之间形成交叉, 促使同源重组。最新研究显示单倍体卵母细胞中平均每条染色体重组 1.87 次^[61]。在同源重组(homologous recombination, HR)染色体遗传物质交换的过程中将产生 DSBs, 引发 DNA 修复系统。FA 蛋白可启动其介导的 HR 修复途径在此过程中起作用, 维持染色体的稳定性。如表 2 显示的 *Fancc* 突变小鼠^[45], 处于第一次减数分裂前期(E14.5、E16.5)的卵母细胞数目较减数分裂启动前 PGCs(E12.5)进一步明显减少, 这一现象提示 *Fancc* 基因缺失抑制了小鼠卵母细胞减数分裂。目前研究显示 FA 基因对维持减数分裂作用体现在以下几个方面:

2.2.1 抑制减数分裂联会交叉形成

减数分裂中同源染色体的联会和交叉对于维持生物体遗传多样性至关重要, 但过多交叉形成又会造造成染色体的不稳定性。因此机体需要一套能够限制染色体交叉的机制。研究发现尽管在减数分裂过程中产生了大量 DSB 前体, 但形成的染色体交叉非常少, 这也证实了细胞内存在限制交叉形成的机制。带有 *Fancm* 突变的植物拟南芥(*Arabidopsis thaliana*) 在减数分裂过程中产生交叉的频率较突变前增加 3 倍^[62], 协同 FANCM 的辅助因子 MHF1 和 MHF2 可抑制拟南芥减数分裂交叉形成^[63]。在对果蝇(*Drosophila melanogaster*) 及裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*) 的研究中也证实了 *Fancm* 具有抑制交叉形成的作用^[64,65]。进一步研究发现 FANCM 通过拮抗结构特异性核酸内切酶 MUS81 介导的交叉形成使交叉数目减少^[65]。此外, *Fancj* 缺陷的小鼠生殖细胞减数分裂前期交叉形成增加^[66]。这些结果表明 FA 基因抑制减数分裂联会交叉形成。

2.2.2 促进 HR 修复, 维持染色体结构稳定

斑马鱼(*Brachydanio rerio*)具有人类所有 FA 基因的单个同源基因,是最常用于研究人类 FA 基因的动物模型之一。斑马鱼卵母细胞通过传递减数分裂信号,维持着能将雄激素转为雌激素的芳香化酶表达,从而使性腺表现女性;但当卵母细胞数目减少,表达的芳香化酶降低不能维持一定的阈值,将出现性别反转。研究发现 *Fancl* 突变的卵母细胞不能完成减数分裂,细胞凋亡显著增加,数目减少,芳香化酶表达减少从而使性腺男性化,出现性别反转^[67]。而 *Fancl* 与 *TP53* 双突变的斑马鱼可以通过降低卵母细胞凋亡挽救性别逆转表型。斑马鱼中 *Fancl* 插入突变也将导致 *Fancl* 突变同样的表型^[67]。

进一步研究发现 *Fancl* 与 *TP53* 双突变的斑马鱼虽然因为加入 *TP53* 突变性别没有逆转,卵巢中有卵母细胞,但卵母细胞核结构异常,双突变的斑马鱼表现不育和具有恶性卵巢肿瘤倾向。与野生型及 *TP53* 单突变的斑马鱼卵母细胞具有正常形态细胞核相比,无论是 *Fancl* 单突变体还是 *Fancl* 与 *TP53* 双突变体,突变斑马鱼都能观察到卵母细胞的胞核、核仁和染色体分布异常,双突变体卵母细胞染色体形态明显改变^[68]。染色体的这种改变与丝裂霉素 C 诱导 FA 突变细胞发生的染色体变化类似。这一现象证明 *Fancl* 基因的 HR 修复功能,对维持斑马鱼卵母细胞的正常细胞核结构和染色体稳定是至关重要的。

2.2.3 促进 HR 修复,抑制非同源末端连接(nonhomologous end-joining, NHEJ)修复减数分裂 DSB

对缺乏 *Fancl2*(*Fcd-2*)的线虫研究发现,表现染色体联会失败或交叉形成缺陷的线虫中减数分裂 DSB 出现错误修复,通过敲除 NHEJ 修复途径的重要组分 DNA 连接酶 4 可以纠正这一表型,也可以挽救 *Fancl2* 突变后 ICL 诱导的缺陷^[69]。另有多项研究已证实抑制或敲除 NHEJ 的其他重要组分[如 *Ku70*、DNA 依赖的蛋白激酶催化亚单位(DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, *DNA-PKcs*)等],在 FA 缺失细胞中可以抑制 ICL 的敏感性,挽救 FA 表型^[70];在复制压力下,细胞缺乏 *FANCD2* 将导致 DNA-PKCS 的招募^[71]。这些现象表明,减数

分裂过程中 FA 基因促进 HR 修复,从而抑制 NHEJ 修复。

2.3 参与卵泡发育的促性腺激素调节

青春期后卵泡发育受到垂体前叶分泌的促性腺激素卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteotropic hormone, LH)的调节。FSH 和 LH 具有相同的糖蛋白激素 α 亚基(glycoprotein hormone α -subunit, α -GSU)和不同的 β 亚基,其生物合成和释放受到促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)与 GnRH 受体结合所驱动。Larder 等^[72]在促性腺激素细胞系 L β T2 的研究中发现:绿色荧光蛋白标记的 FANCA 在 GnRH 处理 5 min 后首先出现在细胞核内,10 min 后也在细胞质内观察到,15 min 后进一步在细胞质内累积,当加用细胞核输出抑制剂干扰后,胞质内 FANCA 水平明显降低。这表明 GnRH 诱导了 FANCA 蛋白快速核质穿梭。进一步研究发现,与野生型 L β T2 细胞相比, *Fancl* 突变的 L β T2 细胞中 GnRH 受体启动子活性完全抑制,导致 α -GSU 转录下调 50%,对 LH β 亚基转录无明显影响^[73]。这一研究结果提示 FANCA 是 GnRH 的信号转导分子,参与调节 GnRH 受体和 α -GSU 的表达。这可以部分解释 *Fancl* 基因突变小鼠模型对促性腺激素刺激无反应,表现为不育。在一项对人类 *Fancl* 基因单核苷酸多态性的研究中发现, *Fancl* 基因的遗传变异可能增加卵巢早衰的风险^[74]。这些结果说明了 FANCA 参与了卵泡发育的促性腺激素调节。

2.4 FA 基因对颗粒细胞增生的影响

在卵泡的发育过程,从始基卵泡开始,卵泡就由卵母细胞和颗粒细胞共同参与组成。研究证实卵母细胞与颗粒细胞之间的交流在卵泡的发育和成熟过程中起着至关重要的作用:卵母细胞分泌的因子如骨形态蛋白 15、生长分化因子 9 等维持颗粒细胞的增殖、分化和代谢成熟能力;同样颗粒细胞分泌的抗穆勒氏管激素、激活素、抑制素和 C 型钠尿肽前体等参与和调节卵母细胞的减数分裂和生长^[75]。那么同样带有 FA 基因突变的颗粒细胞是否具有类似于卵母细胞数目明显减少的表型,多个学者对此问题进行了探讨。Bakker 等^[48]观察了 7 例 *Fancl* 突

变小鼠在 2 年内生长情况,发现有 4 例发生了卵巢颗粒细胞瘤。Pitman 等^[76]观察了不同年龄的 *Fancd2* 基因敲除小鼠的卵巢病理结构,发现 3 月龄突变小鼠即出现卵巢内卵泡闭锁耗竭并被致密的颗粒细胞取代,可见卵巢小管与性索形成;5 月龄小鼠卵巢内大量性索形成伴随卵巢肿瘤发生率增加;9 月龄时卵巢发生了颗粒细胞瘤、囊腺瘤、黄体瘤等多种类型肿瘤。上述结果显示 FA 基因缺陷的颗粒细胞并没有表现颗粒细胞增生的抑制,可能原因是由于缺乏卵母细胞与颗粒细胞正常的调节作用从而导致颗粒细胞不受控制的生长。

3 与 FA 基因起协同作用的其他因子

研究发现非 FA 基因突变也呈现 FA 相似表型,说明存在与 FA 基因起协同作用的因子,其中研究最多是 3'→5'解旋酶超家族 2 的 *Helq* 基因和人 RecQ DNA 解螺旋酶基因家族的 *Blm* 基因。*Helq* 基因编码蛋白 HEL308,是 DNA 依赖的 ATP 酶和 DNA 解螺旋酶,其与 HR 修复核心蛋白 FANCR 同系物在细胞内共定位。*Helq* 突变小鼠表现出性腺功能减退、不孕、DNA 交联剂敏感和肿瘤易感性等 FA 样表型^[77-79]。*Helq* 突变具有较高的 POI 风险,是卵巢早衰的候选基因之一^[80]。研究还发现 *Helq* 突变的小鼠生殖细胞 HR 频率尽管减少 2~3 倍,但其有完整的 FANCD2 单泛素化复合物形成,且 FANCR(RAD51)在复制叉 DSB 修复位点持续不卸载等现象^[77,78],这提示 *Helq* 与 *Fancr* 相互作用促进 HR 修复。

Blm 基因编码了 BLM 解螺旋酶,在 DNA 复制、重组、损伤修复及维护基因组的稳定性中发挥重要作用,其突变引起 Bloom 综合征,也是 POI 候选基因之一。多项研究发现 *Blm* 基因突变导致染色体不稳定性、癌症易感性及性腺功能异常,它与 *Fancm* 和 *Fancd2* 基因均有协同作用。*Blm* 基因与 *Fancm* 基因共同参与限制减数分裂交叉形成^[64];与 *Fancd2* 共同参与维持停滞复制叉的稳定性^[59],且 FANCD2 可以促进 BLM 在后期解开复制压力诱导的染色体结及 ICLs 脆弱位点处 DNA 缠绕^[81]。

4 结语与展望

POI 的发病率大约为 1%,受人群种族影响,中

国女性的发病率约为 2.8%,近年还有增高趋势^[82]。尽管导致 POI 的因素很广泛,但所有的因素都汇集在一个轴上,即卵巢卵泡池的动态变化,其中卵细胞的减少是最常见变化^[83]。FA 基因是一组在哺乳动物卵泡发育中起重要作用的分子,研究其作用机制对更好地了解 POI 发病机制,改善疾病治疗,具有重要意义。

目前 FA 基因调节卵泡发育的作用主要体现在:促进 PGCs 增生,通过抑制减数分裂联会交叉形成、促进 HR 修复、抑制 NHEJ 和维持染色体结构的稳定等方面调节卵母细胞减数分裂;参与卵泡发育的促性腺激素调节以及卵母细胞与颗粒细胞生长过程中的相互调节。现阶段 FA 基因对卵泡发育调节的机制探讨主要局限在 FA 基因的普遍作用途径上,即 FA 基因是一组识别 DNA 链间损伤,执行 HR 修复功能的分子。但由于卵泡发育是一个相对时间较长受体内多种因素影响的复杂过程,FA 具体作用机制仍不清楚。今后有望在下述两方面进一步研究。一方面重点探讨 FA 基因促进 PGCs 增生的机制。FA 基因缺失对增殖活跃的细胞 PGCs 和造血干细胞生长抑制最为显著。在细胞有丝分裂前必须进行 DNA 复制,它是生物体生存和繁殖的基础。复制叉是 DNA 复制的基本结构,它容易遭受多种内源或外源的 DNA 复制压力影响而停滞,导致基因组不稳定。在体细胞中的研究显示 FA 基因有稳定复制叉的作用,但没有直接观察过 FA 基因对卵细胞 DNA 复制叉稳定的作用。因此我们可以通过研究 FA 对 DNA 复制叉作用,进而探讨与细胞增生和染色体稳定的关系。另一方面可采用小鼠多能干细胞体外重构小鼠卵细胞整个发育过程的技术体外培养卵细胞,可观察不同发育阶段 FA 缺失卵泡的发育,进而探讨其相关机制^[84]。

参考文献(References):

- [1] Michl J, Zimmer J, Tarsounas M. Interplay between Fanconi anemia and homologous recombination pathways in genome integrity. *EMBO J*, 2016, 35(9): 909-923. [DOI]
- [2] Auerbach AD. Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res/Fund Mol Mechan Mutag*, 2009, 668(1-2): 4-10. [DOI]
- [3] Sklavos MM, Giri N, Stratton P, Alter BP, Pinto LA. An-

- ti-Müllerian hormone deficiency in females with Fanconi anemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(5): 1608–1614. [DOI]
- [4] Luo YH, Hartford SA, Zeng RZ, Southard TL, Shima N, Schimenti JC. Hypersensitivity of primordial germ cells to compromised replication-associated DNA repair involves ATM-p53-p21 signaling. *PLoS Genet*, 2014, 10(7): e1004471. [DOI]
- [5] Bakker ST, de Winter JP, Te Riele H. Learning from a paradox: recent insights into Fanconi anaemia through studying mouse models. *Dis Model Mech*, 2013, 6(1): 40–47. [DOI]
- [6] Wang LC, Gautier J. The Fanconi anemia pathway and ICL repair: implications for cancer therapy. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2010, 45(5): 424–439. [DOI]
- [7] Ruan CY, Han JH, Liu T, Huang J. Fanconi anemia and DNA interstrand cross-link repair. *Scientia Sinica Vitae*, 2014, 44(4): 387–396.
阮春燕, 韩金花, 刘婷, 黄俊. 范可尼贫血症与 DNA 交联损伤修复. 中国科学: 生命科学, 2014, 44(4): 387–396. [DOI]
- [8] Apostolou S, Whitmore SA, Crawford J, Lennon G, Sutherland GR, Callen DF, Ianzano L, Savino M, D'Apolito M, Notarangelo A, Memeo E, Piemontese MR, Zelante L, Savoia A, Gibson RA, Tipping AJ, Morgan NV, Hassock S, Jansen S, de Ravel TJ, Van Berkel C, Pronk JC, Easton DF, Mathew CG, Levran O, Verlander PC, Batish SD, Erlich T, Auerbach AD, Cleton-Jansen AM, Moerland EW, Cornelisse CJ, Doggett NA, Deaven LL, Moyzis RK. Positional cloning of the Fanconi anaemia group A gene. *Nat Genet*, 1996, 14(3): 324–328. [DOI]
- [9] Meetei AR, Levitus M, Xue YT, Medhurst AL, Zwaan M, Ling C, Rooimans MA, Bier P, Hoatlin M, Pals G, de Winter JP, Wang WD, Joenje H. X-linked inheritance of Fanconi anemia complementation group B. *Nat Genet*, 2004, 36(11): 1219–1224. [DOI]
- [10] Strathdee CA, Gavish H, Shannon WR, Buchwald M. Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature*, 1992, 356(6372): 763–767. [DOI]
- [11] de Winter JP, Rooimans MA, van Der Weel L, van Berkel CG, Alon N, Bosnoyan-Collins L, de Groot J, Zhi Y, Waisfisz Q, Pronk JC, Arwert F, Mathew CG, Scheper RJ, Hoatlin ME, Buchwald M, Joenje H. The Fanconi anaemia gene FANCF encodes a novel protein with homology to ROM. *Nat Genet*, 2000, 24(1): 15–16. [DOI]
- [12] Meetei AR, Medhurst AL, Ling C, Xue YT, Singh TR, Bier P, Steltenpool J, Stone S, Dokal I, Mathew CG, Hoatlin M, Joenje H, de Winter JP, Wang WD. A human ortholog of archaeal DNA repair protein Hef is defective in Fanconi anemia complementation group M. *Nat Genet*, 2005, 37(9): 958–963. [DOI]
- [13] Timmers C, Taniguchi T, Hejna J, Reifsteck C, Lucas L, Bruun D, Thayer M, Cox B, Olson S, D'Andrea AD, Moses R, Grompe M. Positional cloning of a novel Fanconi anemia gene, *FANCD2*. *Mol Cell*, 2001, 7(2): 241–248. [DOI]
- [14] Dorsman JC, Levitus M, Rockx D, Rooimans MA, Oostra AB, Haitjema A, Bakker ST, Steltenpool J, Schuler D, Mohan S, Schindler D, Arwert F, Pals G, Mathew CG, Waisfisz Q, de Winter JP, Joenje H. Identification of the Fanconi anemia complementation group I gene, *FANCI*. *Cell Oncol*, 2007, 29(3): 211–218. [DOI]
- [15] Sims AE, Spiteri E, Sims III RJ, Arita AG, Lach FP, Landers T, Wurm M, Freund M, Neveling K, Hanenberg H, Auerbach AD, Huang TT. FANCI is a second monoubiquitinated member of the Fanconi anemia pathway. *Nat Struct Mol Biol*, 2007, 14(6): 564–567. [DOI]
- [16] Smogorzewska A, Matsuoka S, Vinciguerra P, McDonald III ER, Hurov KE, Luo J, Ballif BA, Gygi SP, Hofmann K, D'Andrea AD, Elledge SJ. Identification of the FANCI protein, a monoubiquitinated FANCD2 paralog required for DNA repair. *Cell*, 2007, 129(2): 289–301. [DOI]
- [17] Wagner JE, Tolar J, Levran O, Scholl T, Deffenbaugh A, Satagopan J, Ben-Porat L, Mah K, Batish SD, Kutler DI, MacMillan ML, Hanenberg H, Auerbach AD. Germline mutations in BRCA2: shared genetic susceptibility to breast cancer, early onset leukemia, and Fanconi anemia. *Blood*, 2004, 103(8): 3226–3229. [DOI]
- [18] Alter BP. The association between FANCD1/BRCA2 mutations and leukaemia. *Br J Haematol*, 2006, 133(4): 446–448. [DOI]
- [19] Levitus M, Waisfisz Q, Godthelp BC, de Vries Y, Hussain S, Wiegant WW, Elghalbzouri-Maghrani E, Steltenpool J, Rooimans MA, Pals G, Arwert F, Mathew CG, Zdzienicka MZ, Hiom K, De Winter JP, Joenje H. The DNA helicase BRIP1 is defective in Fanconi anemia complementation group J. *Nat Genet*, 2005, 37(9): 934–935. [DOI]
- [20] Levran O, Attwooll C, Henry RT, Milton KL, Neveling K, Rio P, Batish SD, Kalb R, Velleuer E, Barral S, Ott J, Petrini J, Schindler D, Hanenberg H, Auerbach AD. The BRCA1-interacting helicase BRIP1 is deficient in Fanconi anemia. *Nat Genet*, 2005, 37(9): 931–933. [DOI]
- [21] Litman R, Peng M, Jin Z, Zhang F, Zhang JR, Powell S,

- Andreassen PR, Cantor SB. BACH1 is critical for homologous recombination and appears to be the Fanconi anemia gene product FANCF. *Cancer Cell*, 2005, 8(3): 255–265. [DOI]
- [22] Jike WH, Wu ZF, Fan SH, Xi XG. Structure and evolution of the eukaryotic FANCF-like proteins. *Hereditas (Beijing)*, 2015, 37(2): 204–213.
吉克伍合, 武泽峰, 范三红, 奚绪光. 真核生物 FANCF-like 蛋白的结构与进化. *遗传*, 2015, 37(2): 204–213. [DOI]
- [23] Reid S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, Neveling K, Kelly P, Seal S, Freund M, Wurm M, Batish SD, Lach FP, Yetgin S, Neitzel H, Ariffin H, Tischkowitz M, Mathew CG, Auerbach AD, Rahman N. Biallelic mutations in *PALB2* cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*, 2006, 39(2): 162–164. [DOI]
- [24] Xia B, Dorsman JC, Ameiziane N, de Vries Y, Rooimans MA, Sheng Q, Pals G, Errami A, Gluckman E, Llera J, Wang WD, Livingston DM, Joenje H, de Winter JP. Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet*, 2006, 39(2): 159–161. [DOI]
- [25] Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, Freund M, Lichtner P, Hartmann L, Schaal H, Ramser J, Honisch E, Kubisch C, Wichmann HE, Kast K, Deißler H, Engel C, Müller-Myhsok B, Neveling K, Kiechle M, Mathew CG, Schindler D, Schmutzler RK, Hanenberg H. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish *RAD51C* as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet*, 2010, 42(5): 410–414. [DOI]
- [26] Vaz F, Hanenberg H, Schuster B, Barker K, Wiek C, Erven V, Neveling K, Endt D, Kesterton I, Autore F, Fraternali F, Freund M, Hartmann L, Grimwade D, Roberts RG, Schaal H, Mohammed S, Rahman N, Schindler D, Mathew CG. Mutation of the *RAD51C* gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet*, 2010, 42(5): 406–409. [DOI]
- [27] Kim Y, Lach FP, Desetty R, Hanenberg H, Auerbach AD, Smogorzewska A. Mutations of the *SLX4* gene in Fanconi anemia. *Nat Genet*, 2011, 43(2): 142–146. [DOI]
- [28] Schuster B, Knies K, Stoepker C, Velleuer E, Friedl R, Gottwald-Mühlhauser B, de Winter JP, Schindler D. Whole exome sequencing reveals uncommon mutations in the recently identified Fanconi anemia gene *SLX4/FANCP*. *Hum Mutat*, 2013, 34(1): 93–96. [DOI]
- [29] Stoepker C, Hain K, Schuster B, Hilhorst-Hofstee Y, Rooimans MA, Steltenpool J, Oostra AB, Eirich K, Korthof ET, Nieuwint AWM, Jaspers NGJ, Bettecken T, Joenje H, Schindler D, Rouse J, de Winter JP. *SLX4*, a coordinator of structure-specific endonucleases, is mutated in a new Fanconi anemia subtype. *Nat Genet*, 2011, 43(2): 138–141. [DOI]
- [30] Bogliolo M, Schuster B, Stoepker C, Derkunt B, Su Y, Raams A, Trujillo JP, Minguillón J, Ramírez MJ, Pujol R, Casado JA, Baños R, Rio P, Knies K, Zúñiga S, Benítez J, Bueren JA, Jaspers NGJ, Schärer OD, de Winter JP, Schindler D, Surrallés J. Mutations in *ERCC4*, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(5): 800–806. [DOI]
- [31] Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz DT, Guo CW, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing JF, Lewin SO, Carr L, Li TS, Yoshiura KI, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassihi H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, Ogi T. Malfunction of nuclease *ERCC1-XPF* results in diverse clinical manifestations and causes Cockayne syndrome, xeroderma pigmentosum, and Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2013, 92(5): 807–819. [DOI]
- [32] Ameiziane N, May P, Haitjema A, van de Vrugt HJ, van Rossum-Fikkert SE, Ristic D, Williams GJ, Balk J, Rockx D, Li H, Rooimans MA, Oostra AB, Velleuer E, Dietrich R, Bleijerveld OB, Maarten Altelaar AF, Meijers-Heijboer H, Joenje H, Glusman G, Roach J, Hood L, Galas D, Wyman C, Balling R, den Dunnen J, de Winter JP, Kanaar R, Gellinas R, Dorsman JC. A novel Fanconi anaemia subtype associated with a dominant-negative mutation in *RAD51*. *Nat Commun*, 2015, 6: 8829. [DOI]
- [33] Wang AT, Kim T, Wagner JE, Conti BA, Lach FP, Huang AL, Molina H, Sanborn EM, Zierhut H, Cornes BK, Abhyankar A, Sougnez C, Gabriel SB, Auerbach AD, Kowalczykowski SC, Smogorzewska A. A dominant mutation in human *RAD51* reveals its function in DNA inter-strand crosslink repair independent of homologous recombination. *Mol Cell*, 2015, 59(3): 478–490. [DOI]
- [34] Sawyer SL, Tian L, Kähkönen M, Schwartzentruber J, Kircher M, University of Washington Centre for Mendelian Genomics, FORGE Canada Consortium, Majewski J, Dymont DA, Innes AM, Boycott KM, Moreau LA, Moilanen JS, Greenberg RA. Biallelic mutations in *BRCA1* cause a new Fanconi anemia subtype. *Cancer Discov*, 2015, 5(2): 135–142. [DOI]
- [35] Bunting SF, Callén E, Kozak ML, Kim JM, Wong N, López-Contreras AJ, Ludwig T, Baer R, Faryabi RB, Malhowski A, Chen HT, Fernandez-Capetillo O, D'Andrea

- A, Nussenzweig A. BRCA1 functions independently of homologous recombination in DNA interstrand crosslink repair. *Mol Cell*, 2012, 46(2): 125–135. [DOI]
- [36] Hira A, Yoshida K, Sato K, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shimamoto A, Tahara H, Ito E, Kojima S, Kurumizaka H, Ogawa S, Takata M, Yabe H, Yabe M. Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(6): 1001–1007. [DOI]
- [37] Rickman KA, Lach FP, Abhyankar A, Donovan FX, Sanborn EM, Kennedy JA, Sougnez C, Gabriel SB, Elemento O, Chandrasekharappa SC, Schindler D, Auerbach AD, Smogorzewska A. Deficiency of UBE2T, the E2 ubiquitin ligase necessary for FANCD2 and FANCI ubiquitination, causes FA-T subtype of Fanconi Anemia. *Cell Rep*, 2015, 12(1): 35–41. [DOI]
- [38] Park JY, Virts EL, Jankowska A, Wiek C, Othman M, Chakraborty SC, Vance GH, Alkuraya FS, Hanenberg H, Andreassen PR. Complementation of hypersensitivity to DNA interstrand crosslinking agents demonstrates that *XRCC2* is a Fanconi anaemia gene. *J Med Genet*, 2016, 53(10): 672–680. [DOI]
- [39] Dong HB, Nebert DW, Bruford EA, Thompson DC, Joenje H, Vasiliou V. Update of the human and mouse Fanconi anemia genes. *Hum Genomics*, 2015, 9(1): 32. [DOI]
- [40] Pelosi E, Forabosco A, Schlessinger D. Genetics of the ovarian reserve. *Front Genet*, 2015, 6: 308. [DOI]
- [41] Zhang DD, Zhang XQ, Zeng M, Yuan JH, Liu MY, Yin Y, Wu XQ, Keefe DL, Liu L. Increased DNA damage and repair deficiency in granulosa cells are associated with ovarian aging in rhesus monkey. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(7): 1069–1078. [DOI]
- [42] Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocr Rev*, 2016, 37(6): 609–635. [DOI]
- [43] Wong JCY, Alon N, Mckerlie C, Huang JR, Meyn MS, Buchwald M. Targeted disruption of exons 1 to 6 of the Fanconi Anemia group A gene leads to growth retardation, strain-specific microphthalmia, meiotic defects and primordial germ cell hypoplasia. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(16): 2063–2076. [DOI]
- [44] Kato Y, Alavattam KG, Sin HS, Meetei AR, Pang QS, Andreassen PR, Namekawa SH. FANCB is essential in the male germline and regulates H3K9 methylation on the sex chromosomes during meiosis. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(18): 5234–5249. [DOI]
- [45] Nadler JJ, Braun RE. *Fanconi anemia complementation group C* is required for proliferation of murine primordial germ cells. *Genesis*, 2000, 27(3): 117–123. [DOI]
- [46] AgoulNIK AI, Lu BS, Zhu QC, Truong C, Ty MT, Arango N, Chada KK, Bishop CE. A novel gene, *Pog*, is necessary for primordial germ cell proliferation in the mouse and underlies the germ cell deficient mutation, *gcd*. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(24): 3047–3053. [DOI]
- [47] Fu C, Begum K, Jordan PW, He Y, Overbeek PA. Dearth and delayed maturation of testicular germ cells in *Fanconi Anemia E* mutant male mice. *PLoS One*, 2016, 11(8): e0159800. [DOI]
- [48] Bakker ST, van de Vrugt HJ, Visser JA, Delzenne-Goette E, van der Wal A, Berns MAD, van de Ven M, Oostra AB, de Vries S, Kramer P, Arwert F, van der Valk M, de Winter JP, te Riele H. *Fancf*-deficient mice are prone to develop ovarian tumours. *J Pathol*, 2012, 226(1): 28–39. [DOI]
- [49] Koomen M, Cheng NC, van de Vrugt HJ, Godthelp BC, van der Valk MA, Oostra AB, Zdzienicka MZ, Joenje H, Arwert F. Reduced fertility and hypersensitivity to mitomycin C characterize *Fancg/Xrcc9* null mice. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(3): 273–281. [DOI]
- [50] Kim S, Hwang SK, Lee M, Kwak H, Son K, Yang J, Kim SH, Lee CH. Fanconi anemia complementation group A (FANCA) localizes to centrosomes and functions in the maintenance of centrosome integrity. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(9): 1953–1961. [DOI]
- [51] Nakanishi A, Han XZ, Saito H, Taguchi K, Ohta Y, Imajoh-Ohmi S, Miki Y. Interference with BRCA2, which localizes to the centrosome during S and early M phase, leads to abnormal nuclear division. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 355(1): 34–40. [DOI]
- [52] Collis SJ, Ciccio A, Deans AJ, Hořejší Z, Martin JS, Maslen SL, Skehel JM, Elledge SJ, West SC, Boulton SJ. FANCM and FAAP24 function in ATR-mediated checkpoint signaling independently of the Fanconi anemia core complex. *Mol Cell*, 2008, 32(3): 313–324. [DOI]
- [53] Valeri A, Alonso-Ferrero ME, Rio P, Pujol MR, Casado JA, Pérez L, Jacome A, Agirre X, Calasanz MJ, Hanenberg H, Surrallés J, Prosper F, Albella B, Bueren JA. Bcr/Abl interferes with the Fanconi anemia/BRCA pathway: implications in the chromosomal instability of chronic myeloid leukemia cells. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15525. [DOI]
- [54] Lossaint G, Larroque M, Ribeyre C, Bec N, Larroque C, Décaillot C, Gari K, Constantinou A. FANCD2 binds MCM proteins and controls replisome function upon activation of S phase checkpoint signaling. *Mol Cell*,

- 2013, 51(5): 678–690. [DOI]
- [55] Chen YH, Jones MJK, Yin YD, Crist SB, Colnaghi L, Sims III RR, Rothenberg E, Jallepalli PV, Huang TT. ATR-mediated phosphorylation of FANCI regulates dormant origin firing in response to replication stress. *Mol Cell*, 2015, 58(2): 323–338. [DOI]
- [56] Schlacher K, Wu H, Jasin M. A distinct replication fork protection pathway connects Fanconi anemia tumor suppressors to RAD51-BRCA1/2. *Cancer Cell*, 2012, 22(1): 106–116. [DOI]
- [57] Schlacher K, Christ N, Siaud N, Egashira A, Wu H, Jasin M. Double-strand break repair-independent role for BRCA2 in blocking stalled replication fork degradation by MRE11. *Cell*, 2011, 145(4): 529–542. [DOI]
- [58] Blackford AN, Schwab RA, Nieminuszczy J, Deans AJ, West SC, Niedzwiedz W. The DNA translocase activity of FANCM protects stalled replication forks. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(9): 2005–2016. [DOI]
- [59] Raghunandan M, Chaudhury I, Kelich SL, Hanenberg H, Soback A. FANCD2, FANCI and BRCA2 cooperate to promote replication fork recovery independently of the Fanconi Anemia core complex. *Cell Cycle*, 2015, 14(3): 342–353. [DOI]
- [60] Hashimoto Y, Puddu F, Costanzo V. RAD51- and MRE11-dependent reassembly of uncoupled CMG helicase complex at collapsed replication forks. *Nat Struct Mol Biol*, 2011, 19(1): 17–24. [DOI]
- [61] Hou Y, Fan W, Yan LY, Li R, Lian Y, Huang J, Li JS, Xu LY, Tang FC, Xie XS, Qiao J. Genome analyses of single human oocytes. *Cell*, 2013, 155(7): 1492–1506. [DOI]
- [62] Knoll A, Higgins JD, Seeliger K, Reha SJ, Dangel NJ, Bauknecht M, Schröpfer S, Franklin FCH, Puchta H. The Fanconi anemia ortholog FANCM ensures ordered homologous recombination in both somatic and meiotic cells in *Arabidopsis*. *Plant Cell*, 2012, 24(4): 1448–1464. [DOI]
- [63] Girard C, Crismani W, Froger N, Mazel J, Lemhemdi A, Horlow C, Mercier R. FANCM-associated proteins MHF1 and MHF2, but not the other Fanconi anemia factors, limit meiotic crossovers. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(14): 9087–9095. [DOI]
- [64] Séguéla-Arnaud M, Crismani W, Larchevêque C, Mazel J, Froger N, Choinard S, Lemhemdi A, Macaisne N, Van Leene J, Gevaert K, De Jaeger G, Chelysheva L, Mercier R. Multiple mechanisms limit meiotic crossovers: TOP3α and two BLM homologs antagonize crossovers in parallel to FANCM. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(15): 4713–4718. [DOI]
- [65] Kuo HK, McMahan S, Rota CM, Kohl KP, Sekelsky J. *Drosophila* FANCM helicase prevents spontaneous mitotic crossovers generated by the MUS81 and SLX1 nucleases. *Genetics*, 2014, 198(3): 935–945. [DOI]
- [66] Sun XF, Briño-Enríquez MA, Cornelius A, Modzelewski AJ, Maley TT, Campbell-Peterson KM, Holloway JK, Cohen PE. *FancJ (Brip1)* loss-of-function allele results in spermatogonial cell depletion during embryogenesis and altered processing of crossover sites during meiotic prophase I in mice. *Chromosoma*, 2016, 125(2): 237–252. [DOI]
- [67] Rodríguez-Marí A, Wilson C, Titus TA, Cañestro C, Bre-Miller RA, Yan YL, Nanda I, Johnston A, Kanki JP, Gray EM, He XJ, Spitsbergen J, Schindler D, Postlethwait JH. Roles of *brca2 (fancd1)* in oocyte nuclear architecture, gametogenesis, gonad tumors, and genome stability in zebrafish. *PLoS Genet*, 2011, 7(3): e1001357. [DOI]
- [68] Rodríguez-Marí A, Postlethwait JH. The role of Fanconi anemia/BRCA genes in zebrafish sex determination. *Methods Cell Biol*, 2011, 105: 461–490. [DOI]
- [69] Adamo A, Collis SJ, Adelman CA, Silva N, Horejsi Z, Ward JD, Martinez-Perez E, Boulton SJ, La Volpe A. Preventing nonhomologous end joining suppresses DNA repair defects of Fanconi anemia. *Mol Cell*, 2010, 39(1): 25–35. [DOI]
- [70] Pace P, Mosedale G, Hodskinson MR, Rosado IV, Sivasubramanian M, Patel KJ. Ku70 corrupts DNA repair in the absence of the Fanconi anemia pathway. *Science*, 2010, 329(5988): 219–223. [DOI]
- [71] Bunting SF, Nussenzweig A. Dangerous liaisons: Fanconi anemia and toxic nonhomologous end joining in DNA crosslink repair. *Mol Cell*, 2010, 39(2): 164–166. [DOI]
- [72] Larder R, Karali D, Nelson N, Brown P. Fanconi anemia A is a nucleocytoplasmic shuttling molecule required for gonadotropin-releasing hormone (GnRH) transduction of the GnRH receptor. *Endocrinology*, 2006, 147(12): 5676–5689. [DOI]
- [73] Larder R, Chang L, Clinton M, Brown P. Gonadotropin-releasing hormone regulates expression of the DNA damage repair gene, *Fanconi anemia A*, in pituitary gonadotroph cells. *Biol Reprod*, 2004, 71(3): 828–836. [DOI]
- [74] Pyun JA, Kim S, Cha DH, Kwack K. Polymorphisms within the FANCA gene associate with premature ovarian failure in Korean women. *Menopause*, 2014, 21(5): 530–533. [DOI]
- [75] Monniaux D. Driving folliculogenesis by the oocyte-somatic cell dialog: Lessons from genetic models. *Therio-*

- genology, 2016, 86(1): 41–53. [DOI]
- [76] Pitman JL, McNeilly AS, McNeilly JR, Hays LE, Bagby GC Jr, Sawyer HR, McNatty KP. The fate of granulosa cells following premature oocyte loss and the development of ovarian cancers. *Int J Dev Biol*, 2012, 56(10–12): 949–958. [DOI]
- [77] Adelman CA, Lolo RL, Birkbak NJ, Murina O, Matsuzaki K, Horejsi Z, Parmar K, Borel V, Skehel JM, Stamp G, D'Andrea A, Sartori AA, Swanton C, Boulton SJ. HELQ promotes RAD51 paralogue-dependent repair to avert germ cell loss and tumorigenesis. *Nature*, 2013, 502(7471): 381–384. [DOI]
- [78] Luebben SW, Kawabata T, Akre MK, Lee WL, Johnson CS, O'Sullivan MG, Shima N. *Helq* acts in parallel to *Fanc* to suppress replication-associated genome instability. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(22): 10283–10297. [DOI]
- [79] Takata KI, Reh S, Tomida J, Person MD, Wood RD. Human DNA helicase HELQ participates in DNA inter-strand crosslink tolerance with ATR and RAD51 paralogs. *Nat Commun*, 2013, 4: 2338. [DOI]
- [80] Stolk L, Perry JRB, Chasman DI, He CY, Mangino M, Sulem P, Barbalic M, Broer L, Byrne EM, Ernst F, Esko T, Franceschini N, Gudbjartsson DF, Hottenga JJ, Kraft P, McArdle PF, Porcu E, Shin SY, Smith AV, van Wingerden S, Zhai GJ, Zhuang WV, Albrecht E, Alizadeh BZ, Aspelund T, Bandinelli S, Lauc LB, Beckmann JS, Boban M, Boerwinkle E, Broekmans FJ, Burri A, Campbell H, Chagnock SJ, Chen C, Cornelis MC, Corre T, Coviello AD, d'Adamo P, Davies G, de Faire U, de Geus EJC, Deary IJ, Dedoussis GVZ, Deloukas P, Ebrahim S, Eiriksdottir G, Emilsson V, Eriksson JG, Fauser BCJM, Ferrelli L, Ferrucci L, Fischer K, Folsom AR, Garcia ME, Gasparini P, Gieger C, Glazer N, Grobbee DE, Hall P, Haller T, Hankinson SE, Hass M, Hayward C, Heath AC, Hofman A, Ingelsson E, Janssens ACJW, Johnson AD, Karasik D, Kardia SLR, Keyzer J, Kiel DP, Kolcic I, Kutalik Z, Lahti J, Lai S, Laik T, Laven JSE, Lawlor DA, Liu JJ, Lopez LM, Louwers YV, Magnusson PKE, Marongiu M, Martin NG, Klaric IM, Masciullo C, McKnight B, Medland SE, Melzer D, Mooser V, Navarro P, Newman AB, Nyholt DR, Onland-Moret NC, Palotie A, Paré G, Parker AN, Pedersen NL, Peeters PHM, Pistis G, Plump AS, Polasek O, Pop VJM, Psaty BM, Rääkkönen K, Rehnberg E, Rotter JJ, Rudan I, Sala C, Salumets A, Scuteri A, Singleton A, Smith JA, Snieder H, Soranzo N, Stacey SN, Starr JM, Stathopoulou MG, Stirrups K, Stolk RP, Stykarsdottir U, Sun YV, Tenesa A, Thorand B, Toniolo D, Tryggvadottir L, Tsui K, Ulivi S, van Dam RM, van der Schouw YT, van Gils CH, van Nierop P, Vink JM, Visscher PM, Voorhuis M, Waeber G, Wallaschofski H, Wichmann HE, Widen E, Wijnands-van Gent CJM, Willemsen G, Wilson JF, Wolfenbuttel BHR, Wright AF, Yerges-Armstrong LM, Zemonnik T, Zgaga L, Zillikens MC, Zygmont M, The LifeLines Cohort Study, Arnold AM, Boomsma DI, Buring JE, Crisponi L, Demerath EW, Gudnason V, Harris TB, Hu FB, Hunter DJ, Launer LJ, Metspalu A, Montgomery GW, Oostra BA, Ridker PM, Sanna S, Schlessinger D, Spector TD, Stefansson K, Streeten EA, Thorsteinsdottir U, Uda M, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Völzke H, Murray A, Murabito JM, Visser JA, Lunetta KL. Meta-analyses identify 13 loci associated with age at menopause and high-light DNA repair and immune pathways. *Nat Genet*, 2012, 44(3): 260–268. [DOI]
- [81] Naim V, Rosselli F. The FANC pathway and mitosis: a replication legacy. *Cell Cycle*, 2009, 8(18): 2907–2911. [DOI]
- [82] Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 1986, 67(4): 604–606. [DOI]
- [83] American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Ovarian reserve testing. *Am Coll Obstet Gynecol*, 2015, 125(618): 268–273. [DOI]
- [84] Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, Obata Y, Hirao Y, Hamada N, Shimamoto S, Imamura T, Nakashima K, Saitou M, Hayashi K. Reconstitution *in vitro* of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature*, 2016, 539(7628): 299–303. [DOI]

(责任编辑: 苗龙)