
北京基因组所等关于DNA双链断裂修复的研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29761.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

北京基因组所等关于DNA双链断裂修复的研究获进展。

DNA双链断裂是严重的DNA损伤类型。若不能及时准确修复DNA双链断裂，细胞基因组将面临染色体片段缺失、易位等问题，甚至导致细胞死亡。细胞主要依赖非同源末端连接和同源重组途径修复DNA双链断裂。相比于高效但易出错的非同源末端连接，同源重组是更精准的修复机制。而同源重组依赖于同源染色体的正确信息来修复断裂。

VGLL3是退样化家族（Vestigial-like）中的一员。VGLL3可以通过保守的TONDU结构域与TEAD转录因子协同调控基因转录。然而，关于VGLL3在肿瘤中的功能研究较为有限。

10月10日，中国科学院北京基因组研究所（国家生物信息中心）郭彩霞研究组与动物研究所唐铁山研究组合作，在《科学进展》（Science Advances）上在线发表了题为VGLL3 modulates chemosensitivity through promoting DNA double-strand break repair

的研究论文。该研究发现了VGLL3的转录非依赖功能，揭示了VGLL3通过N端的谷氨酸富集区和C端的组氨酸富集区两个特有结构域来调控同源重组修复，进而影响肿瘤细胞对化疗药物的响应。这一成果为VGLL3的生理功能和肿瘤治疗抵抗的相关研究奠定了理论基础。

研究发现，在DNA双链断裂发生后，VGLL3能够被迅速招募至损伤部位。而VGLL3的招募依赖于多聚ADP-核糖化修饰介导的染色质重塑和VGLL3的N端谷氨酸富集区。敲低或敲除VGLL3能够抑制肿瘤细胞的同源重组，同时，敏化肿瘤细胞对多种化疗药物如依托泊苷、喜树碱和表阿霉素以及PARP抑制剂的响应。进而，研究显示，VGLL3可以通过抑制DNA双链断裂修复中两个关键蛋白CtIP和DNA损伤检测蛋白1的蛋白酶体依赖性降解，促进DNA双链断裂末端剪切和RNF8/168信号通路，协同增强DNA双链断裂修复。研究发现，缺失VGLL3的谷氨酸富集区或组氨酸富集区将抑制肿瘤细胞的同源重组、敏化肿瘤细胞对化疗药物的响应。进一步，小鼠移植瘤实验证实敲低VGLL3，抑制肿瘤生长、增强化疗敏感性；而谷氨酸富集区或组氨酸富集区缺失干扰了VGLL3的促肿瘤生长和耐药能力，表明靶向抑制VGLL3的同源重组功能可以增强肿瘤化疗效果。

该研究发现VGLL3在多种恶性肿瘤中的高表达与患者的不良预后相关，因此，VGLL3有望成为新的肿瘤治疗靶点。

研究工作得到国家自然科学基金和北京市自然科学基金的支持。

[论文链接](#)

VGLL3调控DNA损伤应答、基因组稳定性与肿瘤耐药机制

研究团队单位：北京基因组研究所

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发