

· 综述 ·

GIN51 基因在恶性肿瘤中的研究进展

刘振华¹, 李月宏², 蔡艳³, 陈敏², 方兴保², 刘培万²

(1. 大理大学临床医学院, 云南大理 671013; 2. 曲靖市第一人民医院肝胆胰外科, 云南曲靖 655000;
3. 曲靖医学高等专科学校病理教研室, 云南曲靖 655000)

【摘要】GIN51 基因是 GIN5 复合体的一个重要成员, 发挥着许多重要的生物学功能, 包括调控多功能蛋白、生长因子信号、受体分子等, 参与 DNA 复制和细胞周期进展的启动。GIN51 基因在大多数人体肿瘤中呈现异常表达, 通过不同的分子机制及信号转导通路影响肿瘤进展和预后。近年来, GIN51 基因作为恶性肿瘤潜在的治疗和预后生物标志物被广泛研究。本文就 GIN51 基因在恶性肿瘤中的研究进展进行综述, 旨在为 GIN51 基因在恶性肿瘤靶向治疗中的应用提供理论依据。

【关键词】GIN51 基因; 恶性肿瘤; 靶向治疗

【中图分类号】R730.23 **【文献标识码】**A **DOI:**10.11851/j.issn.1673-1557.2024.03.019

GIN51 基因是 GIN5 (Go-Ichi-Ni-San) 复合体家族的重要成员之一, 位于人染色体 20p11.21 上^[1]。GIN51 基因在多种肿瘤中高表达, 并与肿瘤细胞的 DNA 复制、DNA 损伤、细胞周期、增殖及凋亡等密切相关。GIN51 基因在大多数人体肿瘤中呈现异常表达, 通过不同的分子机制及信号转导通路影响肿瘤进展和预后。近年来, GIN51 基因作为恶性肿瘤潜在的治疗和预后生物标志物被广泛研究。本文就 GIN51 基因在恶性肿瘤中的研究进展进行综述, 旨在为 GIN51 基因在恶性肿瘤靶向治疗中的应用提供理论依据。

1 GIN51 基因结构及其功能特点

1.1 GIN51 基因及 GIN5 复合体 GIN51 基因又称 PSF1, 是一个由 196 个氨基酸组成的蛋白, 其编码基因位于染色体 20p11.21 上, 是 GIN5 复合体中的一个成员。GIN51 基因主要结构域由 α -螺旋组成, 而其所有 C 端都是无序的。GIN51 基因在 N 端具有 A 结构域, 在 C 端具有 B 结构域, B 结构域对蛋白水解酶敏感, 表明它可以通过灵活的接头连接到复合物的核心^[1]。GIN5 复合体是一种环状核酸复制因子, 最早在酵母菌中发现, 是一种由 GIN51、GIN52、GIN53 和 GIN54 组成的四聚体蛋白复合体^[2-3]。真核生物解旋酶由 Mcm2-7 马达环、DNA、Cdc45 和 GIN5 四聚体组成, 简称 CMG (Cdc45-MCM-GIN5) 复合体, 最早在果蝇中发现, 后被证实人类 DNA 复制中也有解旋酶的活性^[4,5]。GIN5 亚基是维持 MCM-Cdc45 相互作用的稳定性所必需的结构, 起一种“桥梁”作用, 通过维持复制叉的稳定性和介导许多复制因子的相互作用, 从而启动和维

持真核染色体复制^[6]。GIN5 包含 3 种相同的晶体结构, 其 4 个亚基通过疏水相互作用紧密连接, 这些亚基共享相同的折叠, 由两个结构域组成: 富含 α -螺旋的 A 结构域和富含小 β 的 B 结构域。在真核生物中, 这 4 个亚基高度保守^[7]。

1.2 GIN51 基因的功能特点 Ueno 等^[8]研究发现, GIN51 蛋白表达水平和 GIN51 启动子活性与干细胞或祖细胞中的细胞生长相关, 未增殖的细胞几乎不表达 GIN51 蛋白, 并且 GIN51 启动子活性在 G₀/G₁ 期沉默, 证实 GIN51 基因参与细胞的增殖。Nagahama 等^[9]通过体外细胞培养沉默 GIN51 基因, 发现在没有 GIN51 基因的情况下, 纺锤体检查点信号被激活, 有丝分裂停止被沉淀, GIN51 基因的缺失导致 G₁、S 和 G₂-M 期细胞比例增加, 表明该分子不仅对 S 期重要, 而且对 G₂-M 期的进展也很重要; 同时还发现内源性 GIN51 基因表达增强绿色荧光蛋白 (enhanced green fluorescent protein, EGFP), 含有较多 EGFP 的细胞比不含有或含有少量 EGFP 的细胞迁移性更强, 表明 GIN51 基因与肿瘤的转移有关^[10]。

2 GIN51 基因与肿瘤之间的关系

2.1 GIN51 基因与乳腺癌 当前乳腺癌已成为全世界发病率最高的恶性肿瘤, 成为全球第一大癌症, 严重威胁女性健康^[11]。Fu 等^[12]通过对生物信息学数据的挖掘, 发现包括 GIN51 基因在内的 19 个基因在乳腺癌中高表达。Toda 等^[13]通过收集乳腺癌标本及正常乳腺上皮标本进行免疫染色, 发现在乳腺癌细胞中

基金项目: 云南省科技厅重点项目 (202301AY070001-019); 曲靖市第一人民医院院级课题 (2021YJKTY14)

通信作者: 刘培万, liupeiw@kmmu.edu.cn; 方兴保, fangxingbao@kmmu.edu.cn

Gins1 基因受 miR-101-5p 直接调控,且 miR-101-5p 的表达与 Gins1 基因呈负相关。该研究通过 Western blot 和实时荧光定量 PCR 法 (real-time quantitative PCR, qRT-PCR) 分析还发现,乳腺癌细胞中 Gins1 mRNA 和 Gins1 蛋白的表达均增高,沉默 Gins1 基因能使细胞复制在 G₀/G₁ 期停留,阻断乳腺癌细胞的恶性表型,如细胞增殖、迁移和侵袭能力。肿瘤微环境是指肿瘤细胞的周围微环境,包括肿瘤周围的基质细胞、免疫细胞、各种信号分子^[14]。有研究发现,免疫细胞浸润是肿瘤微环境的重要组成部分之一,在恶性肿瘤发生发展中扮演重要角色,并影响恶性肿瘤患者的临床预后^[15-16]。Li 等^[17]通过 TIMER 数据库进行免疫浸润分析发现,乳腺癌中 Gins1 基因的表达水平与肿瘤纯度、B 细胞、CD8⁺ T 细胞、树突状细胞水平呈正相关。还有研究发现,敲除 Gins1 基因的表达,可以通过延缓 DNA 复制来降低乳腺癌细胞系的生长速度,但不影响正常人类乳腺上皮细胞的增殖,认为 Gins1 基因的下调抑制了乳腺癌细胞的非锚定依赖性生长^[18]。

2.2 Gins1 基因与胰腺癌 Bu 等^[19]使用 STRING 数据库对基因进行功能富集分析发现,胰腺癌组织中 Gins1 mRNA 的转录和相应 Gins1 蛋白的表达上调,敲低 Gins1 基因能抑制胰腺癌细胞的增殖,说明其与胰腺癌细胞的增殖密不可分。该研究还发现 Gins1 基因的表达与胰腺癌分级呈正相关,表达越高提示分级越高。Gins1 基因的过表达还与胰腺癌患者的总生存期和无复发生存期较差相关,说明 Gins1 基因与胰腺癌的预后密切相关。

2.3 Gins1 基因与结直肠癌 Bu 等^[20]通过基因表达综合数据库进行分析发现,Gins1 基因在结直肠癌细胞中呈高表达,研究人员将 76 例结直肠癌手术标本进行免疫组化、qRT-PCR 和 Western blot 检测,发现 Gins1 基因在结直肠癌中的表达高于配对的正常组织,敲除 Gins1 基因可减少细胞的增殖,表明 Gins1 基因能够促进结直肠癌细胞的侵袭和迁移,从而促进结直肠癌的进展。有研究通过体内试验发现,Gins1 基因上调促进了结直肠癌细胞的肝脏转移,提示 Gins1 基因在结直肠癌发病机制中的作用可能与 CMG 复合体的成员有关^[20]。

2.4 Gins1 基因与胶质瘤 Yang 等^[21]通过 TCGA 数据库发现 Gins1 基因在胶质瘤中的表达增加,通过对收集的 80 例人类胶质瘤组织和邻近的非癌组织进行检测,发现 Gins1 基因在胶质瘤中呈高表达,且与肿瘤临床分期呈正相关。研究者利用组织微阵列和免疫组化技术分析胶质瘤组织与正常脑组织样本间的 Gins1 蛋白水平,发现 Gins1 蛋白的免疫组化检查染色强度与肿瘤临床分期呈正相关;同时沉默 Gins1 基因胶质瘤细胞株,发现可以抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,促使胶质瘤细胞凋亡,其中侵袭相关机制可

能与沉默胶质瘤细胞中 Gins1 基因引起基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 下降有关。随后通过检测细胞 Bax、Bcl-1、Bcl-2 的表达量,发现其凋亡机制可能与上调 Bax 表达及下调 Bcl-2 表达相关。研究人员发现 Gins1 基因沉默对正常胶质细胞的增殖、迁移、侵袭和凋亡没有影响,认为 Gins1 基因通过泛素特异性蛋白酶 15 介导的 TOP2A 去泛素化促进胶质瘤细胞增殖和迁移。Ki-67 是一种细胞核蛋白,在细胞有丝分裂周期中均表达,而在 G₀ 期不表达,主要用于评估肿瘤增殖能力,是极为重要的预测指标^[22],目前被广泛应用于各种恶性肿瘤生物学行为的研究中。Kimura 等^[23]通过体外研究发现,Gins1 基因与 HIF-1 α 和 NANOG 的核积累呈负相关,沉默 Gins1 基因使细胞中 Ki67 表达下调,认为 Gins1 基因表达是诱导肿瘤细胞表型从静止向增殖转变的关键。

2.5 Gins1 基因与肝细胞肝癌 周国俊等^[24]在基因表达综合数据库中筛选并下载肝癌组织及癌旁组织基因芯片,发现 9 个包括 Gins1 基因在内的基因在肝癌组织中呈高表达。这些高表达基因参与细胞核分裂、细胞周期中的有丝分裂、纺锤体组装、DNA 构象改变。Lian 等^[25]通过分析多个数据库发现,与正常肝组织相比,肝细胞癌中所有 Gins 亚基的 mRNA 表达均显著上调,单个 Gins 亚单位的表达增高预示着较差的总生存期,而且男性患者 Gins 亚基表达水平与其预后相关性比女性更加显著。此外,所有 Gins 亚基的共同过表达与较高的风险比显著相关,表明 Gins 复合物中的各亚基可能共同促进肝细胞癌进展。Gins 亚基在肝细胞癌中可能受到相同转录因子的密切调控,如 C/EBP α 、Oct-1、Sp1 和 USF,但具体机制仍需进一步研究。Li 等^[26]发现 Gins1 基因能促进肝细胞癌细胞的干细胞活性,沉默 Gins1 基因可诱导 G₁/S 细胞周期阻滞,抑制细胞在体外和体内的增殖;此外,肝细胞癌细胞对索拉菲尼的耐药性至少部分是由 Gins1 基因诱导的癌症干细胞介导。

2.6 Gins1 基因与其他恶性肿瘤 有研究在小细胞肺癌中发现 MALAT1-FOXP3-Gins1 的一个新的调控轴,并证明 MALAT1 可影响 Gins1 基因的转录并驱动非小细胞肺癌的增殖^[27]。Gins1 基因在肺癌中过表达,沉默 Gins1 基因将影响肺癌细胞的增殖和细胞周期停滞^[28]。Tahara 等^[29]通过免疫组化检测 120 例前列腺癌针样活检样本中 Gins1 基因的表达,探讨其与临床病理特征及预后之间的关系,发现 Gins1 基因的表达水平越高,则前列腺癌患者的肿瘤分级就越高,临床分期就越晚;同时,Gins1 基因的表达水平与前列腺癌患者总生存期和无进展生存期呈显著负相关。

3 小结与展望

恶性肿瘤作为一种复杂的疾病,与多因素、多基

因、多环节的调控异常有着紧密的关系,细胞周期调控异常是肿瘤恶性增殖的关键环节。DNA复制过程涉及许多蛋白质,需要以协调的方式将这些蛋白质加载到染色质上或从染色质上取下来,以确保其正常功能,并最终保持基因组的高保真性和结构完整性。因此,DNA的异常复制会影响细胞周期和细胞增殖,导致癌症或其他促进癌症发生的疾病^[30-31]。

GIN51基因是GIN5家族的成员之一,在建立DNA复制叉和染色体复制中起着重要作用,参与DNA复制的起始和延伸两个步骤,与细胞周期、增殖和分化有着密不可分的关系。GIN51基因不仅帮助DNA复制,而且有助于细胞分裂从中期到后期的转变以及染色体分离。GIN51基因作为进化高度保守的DNA复制因子,与多种肿瘤的发生发展、化疗耐药及不良预后密切相关,但其作用机制尚不明确,且缺乏大量临床数据支持,能否应用于临床肿瘤治疗尚不可知。随着对GIN51基因在肿瘤中的作用机制进行深入研究,开发GIN51基因的生物标志物以及靶向药物,有望为恶性肿瘤早期诊断、早期治疗以及预后评估等提供可靠的依据。

参考文献:

- [1] CHOI J M, LIM H S, KIM J J, et al. Crystal structure of the human GINS complex [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(11): 1316-1321.
- [2] HU C P, DAI Y, ZHOU H Y, et al. Identification of GINS1 as a therapeutic target in the cancer patients infected with COVID-19: a bioinformatics and system biology approach [J]. *Hereditas*, 2022, 159(1): 45.
- [3] LABIB K, GAMBUS A. A key role for the GINS complex at DNA replication forks [J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(6): 271-278.
- [4] MOYER S E, LEWIS P W, BOTCHAN M R. Isolation of the Cdc45/Mcm2-7/GINS (CMG) complex, a candidate for the eukaryotic DNA replication fork helicase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(27): 10236-10241.
- [5] ILVES I, PETOJEVIC T, PESAVENTO J J, et al. Activation of the MCM2-7 helicase by association with Cdc45 and GINS proteins [J]. *Mol Cell*, 2010, 37(2): 247-258.
- [6] GAMBUS A, JONES R C, SANCHEZ-DIAZ A, et al. GINS maintains association of Cdc45 with MCM in replisome progression complexes at eukaryotic DNA replication forks [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(4): 358-366.
- [7] CARRONI M, DE MARCH M, MEDAGLI B, et al. New insights into the GINS complex explain the controversy between existing structural models [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 40188.
- [8] UENO M, ITOH M, KONG L Y, et al. PSF1 is essential for early embryogenesis in mice [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(23): 10528-10532.
- [9] NAGAHAMA Y M, UENO M, MIYAMOTO S, et al. PSF1, a DNA replication factor expressed widely in stem and progenitor cells, drives tumorigenic and metastatic properties [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(3): 1215-1224.
- [10] SEO Y S, KANG Y H. The human replicative helicase, the CMG complex, as a target for anti-cancer therapy [J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2018(5): 26.
- [11] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [12] FU Y, ZHOU Q Z, ZHANG X L, et al. Identification of hub genes using co-expression network analysis in breast cancer as a tool to predict different stages [J]. *Med Sci Monit*, 2019(25): 8873-8890.
- [13] TODA H, SEKI N, KUROZUMI S, et al. RNA-sequence-based microRNA expression signature in breast cancer: tumor-suppressive miR-101-5p regulates molecular pathogenesis [J]. *Mol Oncol*, 2020, 14(2): 426-446.
- [14] LEI X, LEI Y, LI J K, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: Biological functions and roles in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Lett*, 2020(470): 126-133.
- [15] 林家俞, 秦洁洁, 蒋玲曦. 肿瘤微环境中免疫细胞的代谢研究进展 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2022, 42(8): 1122-1130.
- [16] 鲁杨, 赵天铭, 池哲勛, 等. 肿瘤微环境中的免疫细胞代谢调控 [J]. *药学进展*, 2022, 46(8): 577-587.
- [17] LI H T, CAO Y Z, MA J, et al. Expression and prognosis analysis of GINS subunits in human breast cancer [J]. *Medicine*, 2021, 100(11): e24827.
- [18] NAKAHARA I, MIYAMOTO M, SHIBATA T, et al. Up-regulation of PSF1 promotes the growth of breast cancer cells [J]. *Genes Cells*, 2010, 15(10): 1015-1024.
- [19] BU F Q, ZHU X J, YI X, et al. Expression profile of GINS complex predicts the prognosis of pancreatic cancer patients [J]. *Onco Targets Ther*, 2020(13): 11433-11444.
- [20] BU F Q, ZHU X J, ZHU J F, et al. Bioinformatics analysis identifies a novel role of GINS1 gene in colorectal cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2020(12): 11677-11687.
- [21] YANG H, LIU X C, ZHU X L, et al. GINS1 promotes the proliferation and migration of glioma cells through USP15-mediated deubiquitination of TOP2A [J]. *iScience*, 2022, 25(9): 104952.
- [22] YANG C, ZHANG J, DING M, et al. Ki67 targeted strategies for cancer therapy [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(5): 570-575.
- [23] KIMURA T, CUI D, KAWANO H, et al. Induced expression of GINS complex is an essential step for reactivation of quiescent stem-like tumor cells within the peri-necrotic niche in human glioblastoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(2): 363-371.
- [24] 周国俊, 应伟, 李文波, 等. 基于生物信息学研究肝癌发生相关基因及其功能 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2020, 9(5): 488-492.
- [25] LIAN Y F, LI S S, HUANG Y L, et al. Up-regulated and interrelated expressions of GINS subunits predict poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20181178.

(下转第237页)

- [J]. *J Burn Care Res*, 2023, 44(1):16-21.
- [12] WONG W Y, BJØRN S, STRID J M, et al. Defining the location of the adductor canal using ultrasound [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2017, 42(2):241-245.
- [13] ANDERSEN H L, ZARIC D. Adductor canal block or midhigh saphenous nerve block: same same but different name! [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2014, 39(3):256-257.
- [14] JOHNSTON D F, BLACK N D, COWDEN R, et al. Spread of dye injectate in the distal femoral triangle versus the distal adductor canal: a cadaveric study [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2019, 44(1):39-45.
- [15] KENDIR S, TORUN B İ, AKKAYA T, et al. Re-defining the anatomical structures for blocking the nerves in adductor canal and sciatic nerve through the same injection site: an anatomical study [J]. *Surg Radiol Anat*, 2018, 40(11):1267-1274.
- [16] CHUAN A, LANSDOWN A, BRICK K L, et al. Adductor canal versus femoral triangle anatomical locations for continuous catheter analgesia after total knee arthroplasty: a multicentre randomised controlled study [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(3):360-367.
- [17] QIN L, YOU D, ZHAO G Q, et al. A comparison of analgesic techniques for total knee arthroplasty: A network meta-analysis [J]. *J Clin Anesth*, 2021(71):110257.
- [18] DONG P L, TANG X B, CHENG R R, et al. Comparison of the efficacy of different analgesia treatments for total knee arthroplasty: a network meta-analysis [J]. *Clin J Pain*, 2018, 34(11):1047-1060.
- [19] GADSDEN J C, SATA S, BULLOCK W M, et al. The relative analgesic value of a femoral nerve block versus adductor canal block following total knee arthroplasty: a randomized, controlled, double-blinded study [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2020, 73(5):417-424.
- [20] TUBBS R S, LOUKAS M, SHOJA M M, et al. Anatomy and potential clinical significance of the vastoadductor membrane [J]. *Surg Radiol Anat*, 2007, 29(7):569-573.
- [21] GREVSTAD U, JÆGER P, SØRENSEN J K, et al. The effect of local anesthetic volume within the adductor canal on quadriceps femoris function evaluated by electromyography: a randomized, observer- and subject-blinded, placebo-controlled study in volunteers [J]. *Anesth Analg*, 2016, 123(2):493-500.
- [22] DOOLEY J, BULLOCK W M, KUMAR A H, et al. Systematic sonographic and evoked motor identification of the nerve to vastus medialis during adductor canal block [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2020, 45(11):937-938.
- [23] ANDERSEN H L, ANDERSEN S L, TRANUM-JENSEN J. The spread of injectate during saphenous nerve block at the adductor canal: a cadaver study [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2015, 59(2):238-245.
- [24] SZTAIN J F, KHATIBI B, MONAHAN A M, et al. Proximal versus distal continuous adductor canal blocks: does varying perineural catheter location influence analgesia? A randomized, subject-masked, controlled clinical trial [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127(1):240-246.
- [25] LEE B, PARK S J, PARK K K, et al. Optimal location for continuous catheter analgesia among the femoral triangle, proximal, or distal adductor canal after total knee arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2022, 47(6):353-358.
- [26] GUILLEY J, BESANÇON I, HIVERT A, et al. Femoral nerve inguinal approach versus proximal femoral triangle approach for continuous regional analgesia in active rehabilitation after total knee arthroplasty: A prospective, randomised study [J]. *Anaesthesia Critical Care Pain Medicine*, 2022, 41(2):101043.
- [27] DE ARZUAGA C I S, MIGUEL M, BIARNÉS A, et al. Single-injection nerve blocks for total knee arthroplasty: femoral nerve block versus femoral triangle block versus adductor canal block – a randomized controlled double-blinded trial [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2023, 143(11):6763-6771.
- [28] MARHOFER P, HARROP-GRIFFITHS W, WILLSCHKE H, et al. Fifteen years of ultrasound guidance in regional anaesthesia: Part 2-recent developments in block techniques [J]. *Br J Anaesth*, 2010, 104(6):673-683.
- [29] RE M, BLANCO J, GÓMEZ DE SEGURA I A. Ultrasound-guided nerve block anesthesia [J]. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2016, 32(1):133-147.
- [30] KOPP S L, BØRGLUM J, BUVANENDRAN A, et al. Anesthesia and analgesia practice pathway options for total knee arthroplasty: an evidence-based review by the American and European Societies of Regional Anesthesia and Pain Medicine [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2017, 42(6):683-697.
- [31] CHOI Y S, KIM T W, CHANG M J, et al. Enhanced recovery after surgery for major orthopedic surgery: a narrative review [J]. *Knee Surg Relat Res*, 2022, 34(1):8.
- (收稿日期:2023-10-18)

(上接第229页)

- [26] LI S, WU L N, ZHANG H, et al. GINS1 induced sorafenib resistance by promoting cancer stem properties in human hepatocellular cancer cells [J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2021(9):711894.
- [27] LI M, SHI M K, HU C Y, et al. MALAT1 modulated FOXP3 ubiquitination then affected GINS1 transcription and driven NSCLC proliferation [J]. *Oncogene*, 2021, 40(22):3870-3884.
- [28] ZHANG J Y, WU Q F, WANG Z, et al. Knockdown of PSF1 expression inhibits cell proliferation in lung cancer cells in vitro [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3):2163-2168.
- [29] TAHARA H, NAITO H, KISE K, et al. Evaluation of PSF1 as a prognostic biomarker for prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2015, 18(1):56-62.
- [30] MACNEILL S A. Structure and function of the GINS complex, a key component of the eukaryotic replisome [J]. *Biochem J*, 2010, 425(3):489-500.
- [31] KUBOTA Y, TAKASE Y, KOMORI Y, et al. A novel ring-like complex of *Xenopus* proteins essential for the initiation of DNA replication [J]. *Genes Dev*, 2003, 17(9):1141-1152.
- (收稿日期:2023-09-19)