

GINS2与肿瘤相关性研究最新进展

熊楚晖, 周 瀛*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月6日; 录用日期: 2023年3月1日; 发布日期: 2023年3月9日

摘 要

随着我国肿瘤发生率的持续增高, 我们需要一个对于肿瘤更加有效的治疗方式和更为敏感的诊断方法, 同时我们也要加深了解肿瘤的发生及发展过程, 从中发现相关规律并找到予以防治的方法。GINS2又称psf2与psf1, psf3, sld5共同组成GINS复合体的组成部分, 并在细胞复制修复及周期调控中发挥着重要作用。近来相关研究表明GINS2与多种肿瘤的预后及发展密切相关, 本文就GINS2目前相关研究进展探讨其与肿瘤之间的相关关系。

关键词

肿瘤, GINS复合体, GINS2, psf2

The Latest Progress of GINS2 Correlation with Tumor Research

Chuhui Xiong, Ying Zhou*

Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 6th, 2023; accepted: Mar. 1st, 2023; published: Mar. 9th, 2023

Abstract

With the continuous increase of the incidence of tumors in China, we need a more effective treatment and more sensitive diagnostic method for tumors. At the same time, we should also deepen the understanding of the occurrence and development process of tumors, and find out the relevant laws and find ways to prevent and cure them. GINS 2, also known as psf 2, together with psf 1, psf 3, sld 5, forms components of the GINS complex and plays an important role in cell replication repair and cycle regulation. Recently, relevant studies have shown that GINS2 is closely related to

*通讯作者。

the prognosis and development of a variety of tumors. In this paper, we explore the relationship between the correlation of GINS2 and tumors.

Keywords

Tumor, GINS Complex, GINS2, psf2

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. GINS2 蛋白及其 GINS 复合体的相关结构与功能

1.1. 结构

GINS2, 也被称为 PSF2, 是由位于人类染色体 16q24 位点的 GINS2 基因编码的[1]其由 6 个螺旋和 6 条链组成[2], 与 psf1、psf3、sld5 共同组成 GINS 复合物。GINS 复合物是一个 90 kda 的异四聚体, 其四个组成部分蛋白质序列相似可能来源于同一个起源, 并在古细菌中得到了验证[3], 电子显微镜(EM)研究显示, 爪蟾 GINS 具有环状结构, 与钳位增殖细胞核抗原(PCNA)结构相似, 可能预示着其功能具有一定相似性[4], GINS 复合体由 Sld5、psf1、psf3 和 Psf2 顺时针排列并广泛地相互作用形成一个中空的椭圆形, 中心管道可能不足以容纳单链或双链 DNA [5] [6], 中心通道的功能目前尚不清楚; Psf3n 端短肽可能在门控进入通道中的作用已被提出[7], 但什么可能被门控目前尚不清楚。Sld5 和 Psf2 的结构分别与 Psf1 和 Psf3 相似, 这种结构上的相似性导致了 GINS 复合物的整个分子结构中存在伪双重对称[5]。根据目前对 GINS 复合体结构的研究, 可以推断 GINS 复合体在复制叉上的作用和位置方面具有重要意义。

1.2. 功能

在真核生物的细胞周期中 DNA 复制需要经过一系列严密的调控, 首先是 M 期和 G1 期形成复制前复合物(pre-RC), 其次在 S 期组装其他复制蛋白以装载 DNA 聚合酶启动 DNA 合成。2003 年高山等人发现 GINS 复合体在 DNA 复制过程中发挥十分重要的作用, 并猜测 GINS 复合物可能与复制起源有关[4], 在进行复制的细胞进入 M 期后小染色体维持复合物 2-7 (Mcm2-7)和起始识别复合物(orc)及 cdc6、cdt1 在复制起始处加载共同形成复制前复合物(pre-RC) [8]。随后 MCM2-7 与 GINS、cdc45 共同结合后形成 CMG 复合体, GINS 复合物激活 mcm2-7 解旋酶活性在 DNA 复制叉移动前展开 DNA 双链[9], 同时 GINS 作为桥梁将 MCM 与 Pol α -引物酶和 DNA 聚合酶(Pol ϵ)的导体内 DNA 复制合成[10], 并提供了一种机制将前导链上的 MCM 解旋酶的进展与后随链上的启动事件结合起来[11]。同时有证据表明 GINS 可能在染色体分离也发挥作用, 并与其在 s 期中的作用不同。在裂变酵母中, psf2 基因被鉴定为 Survivin 同源物 Bir1 中温度敏感突变 bir1-46 的多拷贝抑制因子。Psf2 蛋白的过表达也挽救了额外的 bir1-46 突变表型, 包括 TBZ 敏感性(TBZ 是一种微管毒药), 这表明该蛋白可能在有丝分裂或胞质分裂中发挥作用[1]。也有相关研究表明 GINS2 与一系列受体、生长因子和一些重要蛋白一起, 参与了细胞周期和增殖。

2. GINS2 与肿瘤的相关性

2.1. 乳腺癌

2009 年张、刘等人通过 1200 个乳腺肿瘤数据, 确定了 GINS2 可能与乳腺癌转移相关[12], 并在随

后的一年里通过筛选 5760 个人类基因, 确定 GINS2 与体内的乳腺癌一个亚组侵袭性特征相关, 并表明了核 GINS2 蛋白水平可区分增值活跃的癌细胞[13], 2014 年通过研究发现 GINS2 转录水平较高的乳腺癌患者的他莫昔芬疗效较差且具有剂量依赖性, 并表明了 GINS2 转录水平可以作为 RFS 和 DMFS 细胞乳腺癌的独立预后因子, 且根据实验数据得出 GINS2 转录本的过表达与 p53 序列突变、组织学分级、肿瘤大小、他莫昔芬治疗、和获得性内分泌治疗耐药性显著相关[14]。在随后几年的研究中发现 GINS2 的表达在三阴性乳腺癌(TNBC)细胞系中富集。通过敲低 GINS2 的表达降低了 TNBC 细胞的生长、侵袭能力和干细胞样特性, 并表明了 GINS2 的沉默导致基质金属蛋白酶-9 (MMP9)的显著降低影响 TNBC 的发生发展[15]。近年来多数研究表明了 GINS2 与乳腺癌及其亚型的增值及转移、治疗、预后等密切相关, 且敲低 GINS2 的表达后这些特征有明显改善, 如此可以判断 GINS2 可以作为乳腺癌的潜在生物标志物和的治疗靶点[14] [15]。

2.2. 结直肠癌

通过使用实时荧光定量 PCR 方法检测 76 例结直肠癌标本中 GINS2 的 mRNA 表达情况, 并分析其与结直肠癌患者临床病理特征及预后的关系发现 GINS2 的表达于结直肠癌的预后显著相关[16]。并在随后对结直肠癌的 5-FU 耐药性研究中确定了 GINS2 对于其耐药性的影响, 表明 GINS2 的表达与结直肠癌的耐药性密切相关, 且 GINS2 的高表达增加了结直肠癌的耐药性[17]。

2.3. 白血病

在 GINS2siRNA 转染到 HL60 细胞后, 发现 HL60 细胞生长明显受到抑制[18]。目前已有研究表明酵母双杂交实验和免疫共沉淀, GINS2 与 PML-C (PML 的结构域)相互作用, 并发现转染 GINS2 siRNA 的细胞中凋亡相关蛋白 Bcl-2 的表达降低, 而 Bax 的表达增加, 同时在白血病相关研究中表明 GINS2 能通过 p38MAPK 信号通路在细胞生长过程中发挥作用, GINS2 的表达水平可能会影响 ATM、CHK2、bcl-2、bax 及 P53 基因等相关基因的表达, 并与白血病细胞的增值及凋亡密切相关[19]。

2.4. 肺癌

在肺癌的早期研究中, 从 90 个肺癌样本中检查出 GINS2 与其正常周围组织具有表达差异, 并通过 PCR 发现 GINS2 mRNA 在 II 期肺癌中显著高表达[20]。随后在对于非小细胞肺癌中的研究中表明在非小细胞肺癌中下调 GINS2 可通过 p53/GADD45A 通路抑制细胞增殖并促进细胞凋亡, 同时也有相关研究表明 GINS2 的表达水平可以通过 STAT 信号通路及 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 信号通路影响非小细胞肺癌的生理变化[21] [22], 促进细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间充质转变。这可能是 NSCLC 治疗的一个靶点[23]。

2.5. 甲状腺癌

通过对于 GINS2 与甲状腺肿瘤相关研究发现, 敲低或提高相关瘤细胞中的 GINS2 表达表明, GINS2 的低表达可能通过调节 CITED2 和 LOXL2 的表达来抑制 TC 细胞增殖, 促进细胞凋亡[24], 并表明沉默 GINS2 可以抑制 MAPK 通路的激活, 进而影响细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭[25]。提示 GINS2 在甲状腺癌中可能是一种潜在的诊断或预后的生物标志物和治疗的药物靶点。

2.6. 其他肿瘤

在黑色素瘤中已有相关研究表明 GINS2 受 lncRNA XIST/miR 23a 3p 调控, 介导 A375 细胞的增殖和凋亡[26], 并在随后的生信研究中发现 GINS2 的表达与黑色素瘤的预后及进展密切相关[27]。并表明可能

GIN52 可能成为治疗黑色素瘤的潜在新靶点及新的标志物。在膀胱癌研究中发现 LncRNA SNHG3 通过 miR-515-5p/GIN52 轴影响膀胱癌的增值和转移[28], TRPM2-AS 通过与 miR-22-3p 结合, 增加 GIN52 的表达并导致膀胱癌细胞增殖、迁移、侵袭和 EMT。也标示着膀胱与 GIN52 密切相关[29]。并通过胃腺癌标本组织与异体种植实验表明了 GIN52 的高表达对于胃腺癌促进增值的作用[30]。同时随着近年来的研究, 发现 GIN52 在卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、肝内胆管癌等相关癌症组织中高表达于其周围正常组织, 均预示着 GIN52 可能于这些肿瘤的发生发展相关[31] [32] [33] [34]。

3. 讨论

随着近年来对于肿瘤相关的研究更倾向于机制研究, 越来越多的研究开始寻找各个肿瘤与其增值、转移、间充质转变的相关基因及其相关通路, 试图从肿瘤发生的根源去寻找肿瘤发生的原因及其诊断、治疗的方法, 越来越多的研究发现 GIN52 与多数肿瘤的发生发展、增值、转移、预后、分期等密切相关, 其在大多数肿瘤组织中高表达于周围正常组织, 并在多数细胞及异体种植实验中发现 GIN52 的高表达促进肿瘤细胞的增值、转移和瘤体体积增大, 相反 GIN52 的低表达能很好的控制肿瘤细胞的增值, 停滞周期促进凋亡。GIN52 作为 GIN 复合体中的一部分, 在细胞周期中的作用主要随 GIN 复合体表现, 但其单独的功能并不完全明确, 例如目前在黑色素瘤及膀胱癌中可以作为下游因子受上游调控因子调控细胞周期及增值、转移, 同时在白血病、肺癌、甲状腺癌中又可以作为上游调控因子调控下游因子对肿瘤进展进行调控[19] [23] [25]。随着将来对于 GIN52 更深入的研究, 相信终将明白 GIN52 在肿瘤中完整的作用, 并可能作为一个新的肿瘤标志物及治疗靶点。

参考文献

- [1] Huang, H.K., Bailis, J.M., Levenson, J.D., *et al.* (2005) Suppressors of Bir1p (Survivin) Identify Roles for the Chromosomal Passenger Protein Pic1p (INCENP) and the Replication Initiation Factor Psf2p in Chromosome Segregation. *Molecular and Cellular Biology*, **25**, 9000-9015. <https://doi.org/10.1128/MCB.25.20.9000-9015.2005>
- [2] Choi, J.M., Lim, H., Kim, J.J., *et al.* (2007) Crystal Structure of the Human GIN Complex. *Genes & Development*, **21**, 1316-1321. <https://doi.org/10.1101/gad.1548107>
- [3] Makarova, K.S., Wolf, Y.I., Mekhedov, S.L., *et al.* (2005) Ancestral Paralogs and Pseudoparalogs and Their Role in the Emergence of the Eukaryotic Cell. *Nucleic Acids Research*, **33**, 4626-4638. <https://doi.org/10.1093/nar/gki775>
- [4] Takayama, Y., Kamimura, Y., Okawa, M., *et al.* (2003) GIN, a Novel Multiprotein Complex Required for Chromosomal DNA Replication in Budding Yeast. *Genes & Development*, **17**, 1153-1165. <https://doi.org/10.1101/gad.1065903>
- [5] Kubota, Y., Takase, Y., Komori, Y., *et al.* (2003) A Novel Ring-Like Complex of Xenopus Proteins Essential for the Initiation of DNA Replication. *Genes & Development*, **17**, 1141-1152. <https://doi.org/10.1101/gad.1070003>
- [6] Boskovic, J., Coloma, J., Aparicio, T., *et al.* (2007) Molecular Architecture of the Human GIN Complex. *EMBO Reports*, **8**, 678-684. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7401002>
- [7] Chang, Y.P., Wang, G., Bermudez, V., *et al.* (2007) Crystal Structure of the GIN Complex and Functional Insights into Its Role in DNA Replication. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 12685-12690. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705558104>
- [8] Hyrien, O. (2016) How MCM Loading and Spreading Specify Eukaryotic DNA Replication Initiation Sites. *F1000Research*, **5**. <https://doi.org/10.12688/f1000research.9008.1>
- [9] MacNeill, S.A. (2010) Structure and Function of the GIN Complex, a Key Component of the Eukaryotic Replisome. *Biochemical Journal*, **425**, 489-500. <https://doi.org/10.1042/BJ20091531>
- [10] De Falco, M., Ferrari, E., De Felice, M., *et al.* (2007) The Human GIN Complex Binds to and Specifically Stimulates Human DNA Polymerase Alpha-Primase. *EMBO Reports*, **8**, 99-103. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400870>
- [11] Marinsek, N., Barry, E.R., Makarova, K.S., *et al.* (2006) GIN, a Central Nexus in the Archaeal DNA Replication Fork. *EMBO Reports*, **7**, 539-545. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400649>
- [12] Thomassen, M., Tan, Q. and Kruse, T.A. (2009) Gene Expression Meta-Analysis Identifies Chromosomal Regions and Candidate Genes Involved in Breast Cancer Metastasis. *Breast Cancer Research and Treatment*, **113**, 239-249.

- <https://doi.org/10.1007/s10549-008-9927-2>
- [13] Rantala, J.K., Edgren, H., Lehtinen, L., *et al.* (2010) Integrative Functional Genomics Analysis of Sustained Polyploidy Phenotypes in Breast Cancer Cells Identifies an Oncogenic Profile for GINS2. *Neoplasia*, **12**, 877-888. <https://doi.org/10.1593/neo.10548>
- [14] Zheng, M., Zhou, Y., Yang, X., *et al.* (2014) High GINS2 Transcript Level Predicts Poor Prognosis and Correlates with High Histological Grade and Endocrine Therapy Resistance through Mammary Cancer Stem Cells in Breast Cancer Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, **148**, 423-436. <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3172-7>
- [15] Peng, L., Song, Z., Chen, D., *et al.* (2016) GINS2 Regulates Matrix Metalloproteinase 9 Expression and Cancer Stem Cell Property in Human Triple Negative Breast Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **84**, 1568-1574. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.032>
- [16] Wei, H.B., Wen, J.Z., Wei, B., *et al.* (2011) Expression and Clinical Significance of GINS Complex in Colorectal Cancer. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, **14**, 443-447.
- [17] Lee, S.H., Nam, J.K., Park, J.K., *et al.* (2014) Differential Protein Expression and Novel Biomarkers Related to 5-FU Resistance in a 3D Colorectal Adenocarcinoma Model. *Oncology Reports*, **32**, 1427-1434. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3337>
- [18] Zhang, X., Zhong, L., Liu, B.Z., *et al.* (2013) Effect of GINS2 on Proliferation and Apoptosis in Leukemic Cell Line. *International Journal of Medical Sciences*, **10**, 1795-1804. <https://doi.org/10.7150/ijms.7025>
- [19] Gao, Y., Wang, S., Liu, B. and Zhong, L. (2013) Roles of GINS2 in K562 Human Chronic Myelogenous Leukemia and NB4 Acute Promyelocytic Leukemia Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **31**, 1402-1410. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1339>
- [20] Liu, M., Pan, H., Zhang, F., Zhang, Y., *et al.* (2013) Identification of TNM Stage-Specific Genes in Lung Adenocarcinoma by Genome-Wide Expression Profiling. *Oncology Letters*, **6**, 763-768. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1469>
- [21] Sun, D., Zong, Y., Cheng, J., *et al.* (2021) GINS2 Attenuates the Development of Lung Cancer by Inhibiting the STAT Signaling Pathway. *Journal of Cancer*, **12**, 99-110. <https://doi.org/10.7150/jca.46744>
- [22] Chi, F., Wang, Z., Li, Y. and Chang, N. (2020) Knockdown of GINS2 Inhibits Proliferation and Promotes Apoptosis through the p53/GADD45A Pathway in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Bioscience Reports*, **40**, BSR20193949. <https://doi.org/10.1042/BSR20193949>
- [23] Huang, L., Chen, S., Fan, H., *et al.* (2021) GINS2 Promotes EMT in Pancreatic Cancer via Specifically Stimulating ERK/MAPK Signaling. *Cancer Gene Therapy*, **28**, 839-849. <https://doi.org/10.1038/s41417-020-0206-7>
- [24] Ye, Y., Song, Y.N., He, S.F., *et al.* (2019) GINS2 Promotes Cell Proliferation and Inhibits Cell Apoptosis in Thyroid Cancer by Regulating CITED2 and LOXL2. *Cancer Gene Therapy*, **26**, 103-113. <https://doi.org/10.1038/s41417-018-0045-y>
- [25] He, S., Zhang, M., Ye, Y., *et al.* (2021) GINS2 Affects Cell Proliferation, Apoptosis, Migration and Invasion in Thyroid Cancer via Regulating MAPK Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **23**, 246. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11885>
- [26] Hao, Y.Q., Liu, K.W., Zhang, X., *et al.* (2021) GINS2 Was Regulated by lncRNA XIST/miR-23a-3p to Mediate Proliferation and Apoptosis in A375 Cells. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 1455-1465. <https://doi.org/10.1007/s11010-020-04007-y>
- [27] Ma, J., Cai, X., Kang, L., *et al.* (2021) Identification of Novel Biomarkers and Candidate Small-Molecule Drugs in Cutaneous Melanoma by Comprehensive Gene Microarrays Analysis. *Journal of Cancer*, **12**, 1307-1317. <https://doi.org/10.7150/jca.49702>
- [28] Tian, Y., Guan, Y., Su, Y., *et al.* (2021) TRPM2-AS Promotes Bladder Cancer by Targeting miR-22-3p and Regulating GINS2 mRNA Expression. *OncoTargets and Therapy*, **14**, 1219-1237. <https://doi.org/10.2147/OTT.S282151>
- [29] Dai, G., Huang, C., Yang, J., *et al.* (2020) lncRNA SNHG3 Promotes Bladder Cancer Proliferation and Metastasis through miR-515-5p/GINS2 Axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 9231-9243. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15564>
- [30] Feng, H., Zeng, J., Gao, L., *et al.* (2021) GINS Complex Subunit 2 Facilitates Gastric Adenocarcinoma Proliferation and Indicates Poor Prognosis. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **255**, 111-121. <https://doi.org/10.1620/tjem.255.111>
- [31] Yan, T., Liang, W., Jiang, E., *et al.* (2018) GINS2 Regulates Cell Proliferation and Apoptosis in Human Epithelial Ovarian Cancer. *Oncology Letters*, **16**, 2591-2598. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8944>
- [32] Ouyang, F., Liu, J., Xia, M., *et al.* (2017) GINS2 Is a Novel Prognostic Biomarker and Promotes Tumor Progression in Early-Stage Cervical Cancer. *Oncology Reports*, **37**, 2652-2662. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5573>
- [33] Bu, F., Zhu, X., Yi, X., *et al.* (2020) Expression Profile of GINS Complex Predicts the Prognosis of Pancreatic Cancer

Patients. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 11433-11444. <https://doi.org/10.2147/OTT.S275649>

- [34] Obama, K., Ura, K., Satoh, S., *et al.* (2005) Up-Regulation of PSF2, a Member of the GINS Multiprotein Complex, in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Oncology Reports*, **14**, 701-706. <https://doi.org/10.3892/or.14.3.701>