

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2025.12.012

## WDHD1 调控 DNA 复制在肿瘤发生发展中的研究进展

### Research progress in the role of WDHD1 in regulating DNA replication during tumorigenesis

王迅康 综述; 段佩雯, 岳小强 审阅(海军军医大学第二附属医院 中医科, 上海 200003)

**[摘要]** DNA 复制失调是导致肿瘤细胞异常增殖的重要因素之一, 靶向 DNA 复制调控是肿瘤治疗的重要方向之一。色氨酸-天冬氨酸重复序列和高迁移率族蛋白盒 DNA 结合蛋白 1(WDHD1) 作为复制体复合物的关键组分蛋白, 以三聚体形式在 DNA 复制过程中发挥多层次的调控作用。WDHD1 作为肿瘤促进因子, 被发现在多种肿瘤类型中异常高表达, 并通过影响不同靶点以及信号通路影响肿瘤细胞增殖。本文综述了 WDHD1 的蛋白结构特征、生物学功能, 并重点讨论近年来其在肿瘤发生发展中的分子机制及作为靶向抑制剂的研究进展。

**[关键词]** 色氨酸-天冬氨酸重复序列和高迁移率族蛋白盒 DNA 结合蛋白 1(WDHD1); DNA 复制; 肿瘤细胞增殖

**[中图分类号]** R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 12-1298-06

近年来, 除传统的手术、化疗、放疗外, 新的肿瘤治疗手段不断涌现, 如靶向治疗、免疫治疗和微创治疗等<sup>[1-2]</sup>。其中利用肿瘤细胞特异性基因或蛋白寻找理想靶点进行靶向治疗为肿瘤领域研究热点。色氨酸-天冬氨酸重复序列和高迁移率族蛋白盒 DNA 结合蛋白 1 (tryptophan-aspartic acid repeat and high mobility group box DNA binding protein 1, WDHD1) 作为潜在肿瘤治疗靶点受到关注。WDHD1 作为进化上高度保守的“天然嵌合体”, 不同结构域具备不同功能, 是 DNA 复制过程中的关键调控因子之一<sup>[3-4]</sup>。WDHD1 在肿瘤中的异常表达导致 DNA 复制过程失调, 在多种肿瘤中发挥促癌作用, 并影响肿瘤放化疗敏感性。本文系统综述了 WDHD1 的结构和功能及其在肿瘤的发生发展和治疗中的研究现状, 旨在为 WDHD1 的深入研究和靶向药物开发提供理论依据。

#### 1 WDHD1 的结构

WDHD1 基因定位于染色体 14q22.2-q22.3 区段, WDHD1 是由 1 129 个氨基酸组成的, 分子量约为 126 000 的多功能蛋白, 其蛋白结构如图 1 所示, 包含 N 端的 WD40 重复结构域、Sep B 结构域和 C 端的 HMG 结构域<sup>[4]</sup>。其中 WD 40 重复结构域由 4~8 个 WD40 重复单元组成, WD40 重复结构域的表面提供了丰富的分子相互作用的结合位点, 使其成为一个多功能支架蛋白<sup>[5]</sup>。N 端的 WD40 结构域与其后的 Sep B 结构域和 HMG 结构域通过两个长度分别为 120 和 170 个氨基酸组成的柔性环相连<sup>[4]</sup>。Sep B 结构域形成的三叶草状平台一方面支持 WDHD1 三聚体形成, 另一方面作为复制叉中的蛋白枢纽, 与多个不同的蛋白质结合<sup>[6]</sup>。

WDHD1 与出芽酵母中发现的染色体传递保真度 4 (chromosome transmission fidelity 4, CTF4) 结构相似<sup>[7]</sup>, 属于功能同源蛋白<sup>[6,8]</sup>。与 CTF4 相比, WDHD1 独有 C 端高迁移率基团——HMG 结构域, HMG 结构域虽然不能与 DNA 直接结合, 但在 WDHD1 中主要介导了 WDHD1 与 DNA 聚合酶  $\alpha$  (DNA polymerase  $\alpha$ , Pol  $\alpha$ ) 的相互作用<sup>[9]</sup>。WDHD1 中的 HMG 结构域属于 HMGB 家族<sup>[8,9]</sup>, 既往研究<sup>[10-11]</sup>表明, HMGB 蛋白具有双重功能, 一方面能特异性识别并阻断顺铂导致的 DNA 链内交联的修复过程, 另一方面可与错配核苷类似物结合, 根据细胞状态决定是启动修复机制或是诱导细胞凋亡。

#### 2 WDHD1 与 DNA 复制及其调控机制

##### 2.1 WDHD1 与 DNA 复制

基因组 DNA 复制分为起始、延伸与终止 3 个过程, 其中 WDHD1 作为 DNA 复制起始的调节因子之一发挥着重要作用。WDHD1 在哺乳动物中表现出显著的进化保守性, 这进一步证明了其在复制起始过程中的核心地位<sup>[12]</sup>。DNA 复制由高度有序的复制体复合物 (replisome) 参与完成<sup>[13]</sup>, WDHD1 是复制体复合物中的关键蛋白质之一, 与由 CDC45、MCM2-7 和 GINS 组成的——CMG 解旋酶复合物中的 CDC45 和 Go-Ichi-Ni-San (GINS) 复合体结合, 结合位置接近 DNA 复制叉<sup>[14]</sup>。在空间上, WDHD1 作为连接体, 其

**[基金项目]** 国家中医药管理局“全国中医临床优秀人才研修项目”(国中医药人教函[2022]1 号)

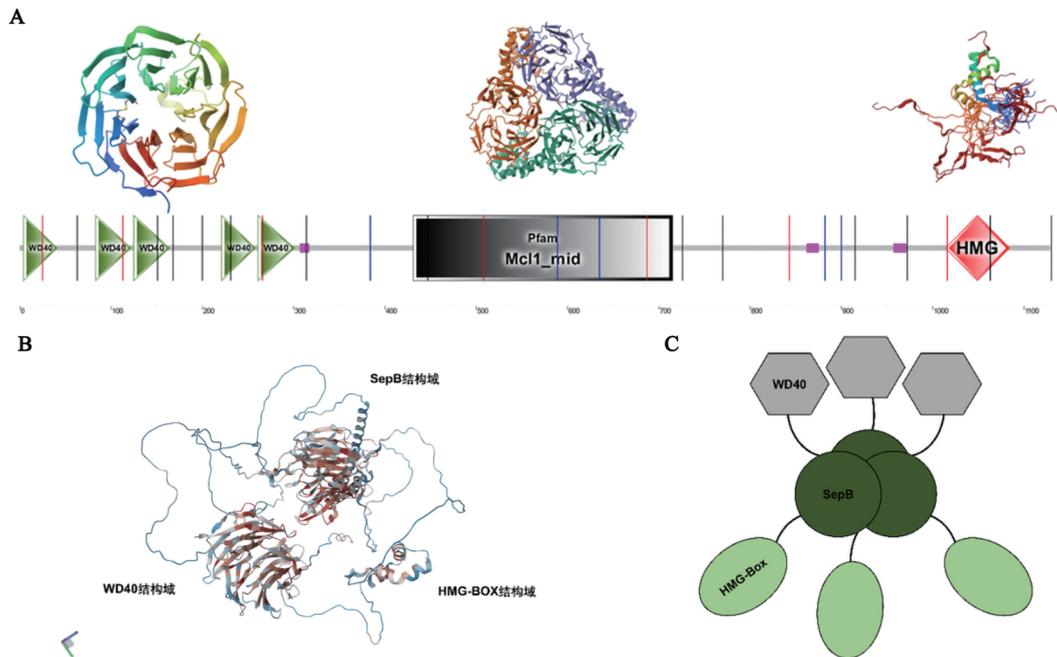
**[作者简介]** 王迅康(2000—), 女, 博士生, 主要从事中西医结合临床方向消化系统疾病的基础研究

**[通信作者]** 岳小强(扫码获取作者通信方式)



三聚体结构不仅为复制叉装配提供结构平台还协调了其他 DNA 复制调控因子以及复制起始蛋白, 该连接作用使 WDHD1 成为预复制复合物激活向解旋复合物形成的桥梁分子<sup>[15-16]</sup>。在功能上, WDHD1 与

CMG 解旋酶复合物等复制起始调节蛋白质协同工作, 与复制叉 DNA 形成复杂的接触网络, 确保了 DNA 的准确复制<sup>[17]</sup>。



A: WD40 重复结构域、HMG-box 结构域和 SepB 结构域; B: WDHD1 蛋白结构示意图; C: WDHD1 形成的三聚体结构示意图。

图1 WDHD1 蛋白结构

## 2.2 WDHD1 在 DNA 复制中的调节机制

### 2.2.1 复制起点的识别与激活

WDHD1 参与 DNA 复制前后空间定位及功能状态的动态调控。在复制起点识别中, WDHD1 的 HMG 结构域能识别并非特异性地结合弯曲或交叉 DNA, 如四叉结构<sup>[3]</sup>。在复制起点激活中, WDHD1 受 CDK/DDK 激酶调控, WDHD1 的介入点正好处于解旋酶活化、聚合酶招募的关键节点, 确保了 DNA 复制从许可阶段顺利过渡到起始阶段<sup>[15]</sup>。WDHD1 作为 DNA 复制的桥梁分子, 与 CMG 解旋酶复合物中的 MCM2-7 及 Pol  $\alpha$  形成稳定复合体, 协助复制前复合物 (prereplicative complex, pre-RC) 组装, 确保 DNA 复制的高效启动<sup>[8]</sup>。

### 2.2.2 复制叉的保护与启动

WDHD1 位于复制叉的核心位置, 维持了复制叉的稳定性。在复制叉稳定性维持中, WDHD1 通过 WD40 结构域招募并稳定 Pol  $\alpha$ , 促进引物合成及复制叉的建立<sup>[18]</sup>。WDHD1 在复制叉上与 Timeless-Tipin 复合物协作形成桥接作用, 可维持复制体复合物结构稳定并有效防止复制叉崩解<sup>[19]</sup>。在 DNA 损伤响应 (DNA damage response, DDR) 中, MCM 亚基的 ATP 结合状态与其对 DNA 的结合有直接关系, 而 WDHD1 可通过影响 CMG 解旋酶复合物中 MCM 亚

基的 ATP 酶活性来调控 DNA 解旋和复制叉的稳定<sup>[14]</sup>。

### 2.2.3 复制的重启与修复

WDHD1 还是 DNA 复制与修复间的关键连接枢纽。WDHD1 在被 ATR 磷酸化后积聚于 DNA 损伤位点, 通过 ATR-WDHD1-Chk1 轴与应激感应通路耦合, 确保了 DNA 复制信号的及时启动和放大。在 DNA 双链断裂修复 (double-strand break, DSB) 实验中, WDHD1 缺失显著削弱同源重组 (homologous recombination, HR) 修复效率, 提示 WDHD1 在高保真度修复途径以及 DNA 损伤后基因组保护机制中的核心作用<sup>[20]</sup>。WDHD1 还通过 MDC1-RNF8 通路精确调控 CtIP 及其修复伙伴向 DNA 损伤位点募集, 在 DSB 的早期阶段发挥关键作用<sup>[21-22]</sup>, 这一特性使 WDHD1 成为连接 DNA 损伤感知与修复执行的关键枢纽分子<sup>[23]</sup>。

### 2.2.4 细胞周期检查点的监控与调节

WDHD1 在细胞周期中同样发挥着调控作用。WDHD1 的缺失会造成细胞在 G1/S 期停滞<sup>[24]</sup>, 相关机制研究<sup>[25]</sup>发现, WDHD1 与人类 AURORA-A 激酶 (AURKA) 合作参与 DNA 复制的起始过程, 变构 AURKA 抑制剂会阻止复制复合物在染色质上的组装, 从而影响 G1-S 细胞周期过渡。在 S 期, WDHD1

的招募是检查点调控的关键节点<sup>[26]</sup>, WDHD1 通过 ATR 依赖性磷酸化与检查点蛋白 Claspin 协同作用, 显著增强 CHK1 的激活效率, 维持了 S 期检查点功能<sup>[21]</sup>。WDHD1 还通过与 CtIP 形成功能复合物, 参与维持 ATR-CHK1 检查点信号, 在 S 期和 G2 期的检查点调控中发挥核心作用<sup>[27]</sup>。

### 2.2.5 染色体的凝聚与调控

WDHD1 在染色体凝聚中发挥着至关重要的作用。WDHD1 以 Tipin/Tim1/WDHD1 复合物的形式参与染色体凝聚的调控, 缺乏 Tipin 和 WDHD1 的提取物会导致姊妹染色单体黏连性降低<sup>[18]</sup>。进一步研究发现, WDHD1 通过与复制体复合物的协同来保证姊妹染色单体建立正确凝聚, 去除 WDHD1 或 Tipin/Tim1 均会导致凝聚素的功能受损, 并引发异常的染色单体黏连<sup>[19]</sup>。

## 3 WDHD1 在肿瘤发生发展中的调节机制

### 3.1 WDHD1 调控肿瘤细胞 DNA 持续复制过程

WDHD1 表达异常导致了 DNA 复制调控异常, 是肿瘤发展的重要因素。泛癌分析发现, WDHD1 在多种癌症中表达显著上调, 且相关通路 DNA 复制及修复过程高度相关<sup>[28]</sup>。在食管鳞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 中, WDHD1 作为 PI3K/AKT1 的下游靶点, 被细胞外信号激活后, AKT 构象发生变化, AKT1 激酶通过持续磷酸化稳定 WDHD1, 进而诱导 DNA 复制, 引起 ESCC 细胞增殖<sup>[29-30]</sup>。另外, 有研究团队<sup>[31]</sup>在原代白血病细胞中进行大规模慢病毒筛选发现, 敲低 WDHD1 会抑制急性髓系白血病细胞生长和活力。

### 3.2 WDHD1 与肿瘤细胞 DNA 损伤修复异常

DNA 损伤修复机制在肿瘤发生发展中也起着关键作用。DNA 解旋酶 BRIP1 (FANCD1) 被发现在肿瘤中易突变, 导致与 WDHD1 结合异常, 引发 DNA 损伤水平升高, 可能促进基因组不稳定和肿瘤发生<sup>[32]</sup>。在 ESCC 中, WDHD1 被发现作为 JAK1-STAT3-WDHD1 轴的关键效应分子, 敲减 WDHD1 会诱导细胞发生 DDR, 从而抑制 ESCC 细胞增殖<sup>[33]</sup>。结合 TCGA 分析与全基因组 siRNA 筛选发现, 在三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 中, WDHD1 在张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 低表达样本中的表达明显高于 PTEN 高表达样本, 敲除 WDHD1 会显著抑制 PTEN 缺失的 TNBC 细胞的细胞活力<sup>[34]</sup>。相关机制研究发现, WDHD1 可能与 PTEN 缺失产生合成致死效应, 进一步通过调控 AKT 下游信号通路影响肿瘤生长, 因此 WDHD1 可能是 PTEN 缺失型癌症的潜在治疗靶点<sup>[35]</sup>。

### 3.3 WDHD1 参与调节肿瘤细胞周期

细胞周期失调同样是肿瘤发生发展的重要因素, WDHD1 对不同肿瘤细胞周期具体调节机制不同。在鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 中, WDHD1 在整合素 alpha V (ITGA V) 基因启动子区域存在显著的结合峰, 两基因表达呈正相关且均与细胞周期有关, 敲低 WDHD1 表达会显著增加凋亡细胞的数量<sup>[36]</sup>。在肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 中, DNA 甲基化调控基因 ZBTB16 过表达会使下游靶点 WDHD1 表达下调, 诱导 S 期细胞周期阻滞, 从而抑制 LUAD 细胞增殖<sup>[37]</sup>。在宫颈癌 (cervical cancer, CC) 中, 高危型人乳头瘤病毒 (HPV) 的 E7 基因可破坏 G1 期检查点, WDHD1 在 HPV E7 表达细胞中的表达上调, 是 E7 致癌的关键效应分子<sup>[38]</sup>。进一步研究发现<sup>[39]</sup>, WDHD1 可通过调控 GCN5 促进 HPV E7 表达细胞的 G1 检查点失效。在喉鳞状细胞癌 (laryngeal squamous cell cancer, LSCC) 组织中, WDHD1 mRNA 显著高表达, S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, Skp2) 被预测为 WDHD1 的靶基因, 两者表达呈显著正相关, WDHD1 可能通过与 Skp2 的相互作用调控细胞周期, 促进 LSCC 的发生发展<sup>[40]</sup>。在口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 中, WDHD1 可能受差异表达的 microRNA 的转录后调控, 参与 PLK1 等关键信号通路, 进而调控细胞周期驱动肿瘤的发生发展<sup>[41]</sup>。

### 3.4 WDHD1 影响肿瘤对放化疗的敏感性

WDHD1 被认为可能通过调控 HR 修复机制影响 DSB 敏感性, 从而可以应用于指导化疗药物选择<sup>[22-23]</sup>。诸多研究表明, WDHD1 在多种肿瘤中异常表达, 靶向抑制 WDHD1 可增强肿瘤放射敏感性、逆转耐药性, 从而抑制肿瘤细胞增殖<sup>[12]</sup>。在顺铂耐药的 LUAD 细胞中, WDHD1 通过促进 MAPRE2 的泛素化导致其降解, 敲除 WDHD1 可显著提高细胞对顺铂的敏感性<sup>[42]</sup>。在膀胱癌 (bladder cancer, BLCA) 中, WDHD1 可影响上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)、免疫细胞浸润及趋化因子网络, 影响 BLCA 对化疗药物的敏感性<sup>[43]</sup>。在肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, 去泛素化酶 (USP28) 与 WDHD1 直接结合, 通过去泛素化作用稳定 WDHD1 蛋白, USP28 沉默可降低 WDHD1 表达, 从而增强 HCC 细胞的放射敏感性<sup>[44]</sup>。在 NSCLC 中, 同样发现抑制 WDHD1 的表达, 可通过阻断 ATM 激酶和 HR 修复通路, 显著增强 NSCLC 放疗的效果<sup>[45]</sup>。

表1 WDHD1 调控肿瘤增殖的具体机制

WDHD1 异常活性种类	相关因子	功能与机制	参考文献
WDHD1 与 DNA 持续复制	PI3K/AKT	WDHD1 作为 PI3K/AKT 下游靶点被磷酸化, 诱导 DNA 复制, 引起 ESCC 细胞增殖	[28-30]
WDHD1 与 DNA 损伤修复异常	FANCF	FANCF 突变导致与 WDHD1 共同参与的复制体复合物装配过程异常, DNA 损伤水平升高, 肿瘤发生	[33]
	JAK1-STAT3	JAK1-STAT3 下游靶点, 介导了 STAT3 的 DNA 复制功能, 影响 ESCC 细胞增殖	[32]
	PTEN	WDHD1 可能与 PTEN 缺失产生合成致死效应, 影响 TNBC 细胞增殖	[34-35]
WDHD1 与检查点和细胞周期失活	ITGAV	ITGAV 可能作为 WDHD1 潜在靶基因, 与细胞周期密切相关, 影响 NPC 细胞增殖	[36]
	ZBTB16	WDHD1 可能作为 ZBTB16 下游靶点, 通过诱导细胞周期阻滞, 抑制 LUAD 细胞增殖	[37]
	GCN5	WDHD1 可能通过调控 GCN5 表达影响 HPV E7 基因过表达细胞的细胞周期	[38-39]
WDHD1 影响放疗敏感性	Skp2	Skp2 可能作为 WDHD1 潜在靶基因调控 LSCC 细胞增殖	[40]
	MAPRE2	WDHD1 通过促进 MAPRE2 泛素化诱导 LUAD 对顺铂的耐药性	[42]
	USP28	USP28 与 WDHD1 直接结合稳定 WDHD1, 调控 HCC 细胞的放射敏感性	[44]
	ATM	抑制 WDHD1 的表达可阻断 ATM 和 HR 修复通路, 增强对 NSCLC 放疗的效果	[45]

#### 4 WDHD1 抑制剂的研究

因 WDHD1 通过诸多途径调控 DNA 复制过程参与肿瘤的发生与发展, 使其成为肿瘤治疗的潜在靶点。在酵母中进行的与染色体不稳定性相关癌基因同源物的遗传网络拓展分析, 重点关注到了 WDHD1 同源蛋白 CTF4, 表明 WDHD1 是癌症治疗中潜在的靶基因<sup>[46]</sup>。2017 年成功开发出稳定肽干扰 WDHD1 从而有效抑制了复制体复合物的组装, 为 WDHD1 抑制剂的开发提供了原理性的证据<sup>[47]</sup>。有研究者利用高通量筛选平台中的药理活性化合物库结合 WDHD1 荧光素酶报告基因检测分析发现, 醋酸巴西多芬 (bazedoxifene acetate, BZA) 和一种未表征的化合物 (E)-5-(3,4-二氯苯乙烯基) 苯并 [c][1,2] 噁唑烯-1 (3H)-醇 [(E)-5-(3,4-二氯苯基) 苯并 [c][1,2] oxaborol-1 (3H)-ol] (CH3) 是 WDHD1 的两种强效抑制剂, 可以通过与 WD40 结构域相互作用促进 WDHD1 解聚, 具体研究显示 CH3 和 BZA 可显著抑制多种类型癌症生长, 尤其在卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 中, 能使耐药的癌细胞重新对铂类药物产生敏感性<sup>[48]</sup>。体外实验表明, 10 μmol/L 浓度的 BZA 对 MCF7 细胞中 WDHD1 的表达达到 60% 的抑制率<sup>[49]</sup>, 基于 WDHD1 的 WD40 结构域的设计合成的 CH3 衍生物——A15 显著诱导了 NSCLC 细胞中 WDHD1 的降解, A15 联合 PARP1 抑制剂的治疗策略中产生的合成致死效应, 为肿瘤治疗提供新策略<sup>[50]</sup>。结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 细胞实验发现, WDHD1 可能是檫树酮 (morindone, C15H10O5) 治疗 CRC 的潜在药理靶点, 檫树酮作为一种天然存在的蒽醌类化合物, 提示在

结合天然药物治疗癌症策略中 WDHD1 作为靶点的潜力<sup>[51]</sup>。

#### 5 结语

目前, 针对 WDHD1 生理功能的研究大多集中在 DNA 复制调控方面。值得注意的是, 越来越多肿瘤领域相关实验表明, WDHD1 表达异常引起的 DNA 复制过程失调参与了肿瘤发病和进展过程, 这为 WDHD1 作为潜在治疗靶点提供了理论基础。尽管目前对 WDHD1 蛋白结构特征和基本生物学功能已有较深入的认识, 但其在肿瘤中具体的分子调控机制和相关通路研究还需要进一步的研究。此外, 针对 WDHD1 靶向治疗药物尚处于临床前研究阶段, 其人体药效学 and 安全性有待系统评估。总之, WDHD1 作为跨瘤种治疗潜在靶点具有重要研究价值, 其功能和机制值得进一步的综合研究。

#### [参考文献]

- [1] LIU B L, ZHOU H Y, TAN L C, *et al.* Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 175[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39013849/>. DOI: 10.1038/s41392-024-01856-7.
- [2] MAY M. Targeted radiation adds precision to cancer therapy[J]. *Nat Med*, 2025, 31(3): 702-703. DOI: 10.1038/d41591-025-00011-1.
- [3] KÖHLER A, SCHMIDT-ZACHMANN M S, FRANKE W W. AND-1, a natural chimeric DNA-binding protein, combines an HMG-box with regulatory WD-repeats[J]. *J Cell Sci*, 1997, 110 ( Pt 9): 1051-1062. DOI: 10.1242/jcs.110.9.1051.
- [4] GUAN C C, LI J, SUN D P, *et al.* The structure and polymerase-recognition mechanism of the crucial adaptor protein AND-1 in the human replisome[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(23): 9627-9636. DOI:

- 10.1074/jbc.M116.758524.
- [5] STIRNIMANN C U, PETSALAKI E, RUSSELL R B, *et al.* WD40 proteins propel cellular networks[J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(10): 565-574. DOI: 10.1016/j.tibs.2010.04.003.
- [6] KILKENNY M L, SIMON A C, MAINWARING J, *et al.* The human CTF4-orthologue AND-1 interacts with DNA polymerase  $\alpha$  primase *via* its unique C-terminal HMG box[J/OL]. *Open Biol*, 2017, 7(11): 170217[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29167311/>. DOI: 10.1098/rsob.170217.
- [7] KOUPRINA N, KROLL E, BANNIKOV V, *et al.* CTF4 (CHL15) mutants exhibit defective DNA metabolism in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(12): 5736-5747. DOI: 10.1128/mcb.12.12.5736-5747.1992.
- [8] ZHU W G, UKOMADU C, JHA S, *et al.* Mcm10 and And-1/CTF4 recruit DNA polymerase alpha to chromatin for initiation of DNA replication[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(18): 2288-2299. DOI: 10.1101/gad.1585607.
- [9] DATTA S, RAHMAN M A, KOKA S, *et al.* High mobility group box 1 (HMGB1): molecular signaling and potential therapeutic strategies[J/OL]. *Cells*, 2024, 13(23): 1946[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39682695/>. DOI: 10.3390/cells13231946.
- [10] LAMAS-MACEIRAS M, VIZOSO-VÁZQUEZ Á, BARREIRO-ALONSO A, *et al.* Thanksgiving to yeast, the HMGB proteins history from yeast to cancer[J/OL]. *Microorganisms*, 2023, 11(4): 993[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37110415/>. DOI: 10.3390/microorganisms11040993.
- [11] JIANG J Q, SUN M Y, WANG Y F, *et al.* Deciphering the roles of the HMGB family in cancer: insights from subcellular localization dynamics[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2024, 78: 85-104. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2024.07.004.
- [12] ZHANG Z, ZHU Q. WD repeat and HMG box DNA binding protein 1: an oncoprotein at the hub of tumorigenesis and a novel therapeutic target[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12494[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37569867/>. DOI: 10.3390/ijms241512494.
- [13] BARIS Y, TAYLOR M R G, ARIA V, *et al.* Fast and efficient DNA replication with purified human proteins[J]. *Nature*, 2022, 606(7912): 204-210. DOI: 10.1038/s41586-022-04759-1.
- [14] RZECHORZEK N J, HARDWICK S W, JATIKUSUMO V A, *et al.* CryoEM structures of human CMG-ATP $\gamma$ S-DNA and CMG-AND-1 complexes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(12): 6980-6995. DOI: 10.1093/nar/gkaa429.
- [15] IM J S, KI S H, FARINA A, *et al.* Assembly of the Cdc45-Mcm2-7-GINS complex in human cells requires the Ctf4/And-1, RecQL4, and Mcm10 proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(37): 15628-15632. DOI: 10.1073/pnas.0908039106.
- [16] KANG Y H, FARINA A, BERMUDEZ V P, *et al.* Interaction between human Ctf4 and the Cdc45/Mcm2-7/GINS (CMG) replicative helicase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(49): 19760-19765. DOI: 10.1073/pnas.1320202110.
- [17] JONES M L, BARIS Y, TAYLOR M R G, *et al.* Structure of a human replisome shows the organisation and interactions of a DNA replication machine[J/OL]. *EMBO J*, 2021, 40(23): e108819[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34694004/>. DOI: 10.15252/embj.2021108819.
- [18] ERRICO A, COSENTINO C, RIVERA T, *et al.* Tipin/Tim1/And1 protein complex promotes Pol alpha chromatin binding and sister chromatid cohesion[J]. *EMBO J*, 2009, 28(23): 3681-3692. DOI: 10.1038/emboj.2009.304.
- [19] TANAKA H, KUBOTA Y, TSUJIMURA T, *et al.* Replisome progression complex links DNA replication to sister chromatid cohesion in *Xenopus* egg extracts[J]. *Genes Cells*, 2009, 14(8): 949-963. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2009.01322.x.
- [20] YOSHIZAWA-SUGATA N, MASAI H. Roles of human AND-1 in chromosome transactions in S phase[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(31): 20718-20728. DOI: 10.1074/jbc.M806711200.
- [21] HAO J, DE RENTY C, LI Y M, *et al.* And-1 coordinates with Claspin for efficient Chk1 activation in response to replication stress [J]. *EMBO J*, 2015, 34(15): 2096-2110. DOI: 10.15252/embj.201488016.
- [22] LI Y, LI Z, WU R, *et al.* And-1 is required for homologous recombination repair by regulating DNA end resection[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(5): 2531-2545. DOI: 10.1093/nar/gkw1241.
- [23] CHEN Y L, LIU H L, ZHANG H X, *et al.* And-1 coordinates with CtlP for efficient homologous recombination and DNA damage checkpoint maintenance[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(5): 2516-2530. DOI: 10.1093/nar/gkw1212.
- [24] BERMUDEZ V P, FARINA A, TAPPIN I, *et al.* Influence of the human cohesion establishment factor Ctf4/AND-1 on DNA replication[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(13): 9493-9505. DOI: 10.1074/jbc.M109.093609.
- [25] GUARINO ALMEIDA E, RENAUDIN X, VENKITARAMAN A R. A kinase-independent function for AURORA-a in replisome assembly during DNA replication initiation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(14): 7844-7855. DOI: 10.1093/nar/gkaa570.
- [26] KARNANI N, DUTTA A. The effect of the intra-S-phase checkpoint on origins of replication in human cells[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(6): 621-633. DOI: 10.1101/gad.2029711.
- [27] ZHOU Y Y, CHEN J J. STAT3 plays an important role in DNA replication by turning on WDHD1[J/OL]. *Cell Biosci*, 2021, 11(1): 10[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33413624/>. DOI: 10.1186/s13578-020-00524-x.
- [28] CUI Z W, ZOU F, WANG R L, *et al.* Integrative bioinformatics analysis of WDHD1: a potential biomarker for pan-cancer prognosis, diagnosis, and immunotherapy[J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 309[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37759234/>. DOI: 10.1186/s12957-023-03187-3.
- [29] SATO N, KOINUMA J, FUJITA M, *et al.* Activation of WD repeat and high-mobility group box DNA binding protein 1 in pulmonary and esophageal carcinogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(1): 226-239. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-09-1405.
- [30] XIAN Q Y, ZHU D X. The involvement of WDHD1 in the occurrence of esophageal cancer as a downstream target of PI3K/AKT pathway[J/OL]. *J Oncol*, 2022, 2022: 5871188[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35422862/>. DOI: 10.1155/2022/5871188.
- [31] WERMKE M, CAMGOZ A, PASZKOWSKI-ROGACZ M, *et al.* RNAi profiling of primary human AML cells identifies ROCK1 as a therapeutic target and nominates fasudil as an antileukemic drug [J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3760-3768. DOI: 10.1182/blood-2014-

- 07-590646.
- [32] BOAVIDA A, NAPOLITANO L M, SANTOS D, *et al.* FANCD1 DNA helicase is recruited to the replisome by AND-1 to ensure genome stability[J]. *EMBO Rep*, 2024, 25(2): 876-901. DOI: 10.1038/s44319-023-00044-y.
- [33] LIU X, CHENG J B, TANG M J, *et al.* Exploring the novel role and mechanistic insights of skeletal muscle relaxant cyclobenzaprine hydrochloride in esophageal squamous cell carcinoma treatment[J/OL]. *Eur J Pharm Sci*, 2025, 210: 107051. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40021097/>. DOI: 10.1016/j.ejps.2025.107051[2025-09-11].
- [34] ERTAY A, LIU H Q, LIU D, *et al.* WDHD1 is essential for the survival of PTEN-inactive triple-negative breast cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11): 1001[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33221821/>. DOI: 10.1038/s41419-020-03210-5.
- [35] ERTAY A, EWING R M, WANG Y H. Synthetic lethal approaches to target cancers with loss of PTEN function[J]. *Genes Dis*, 2023, 10(6): 2511-2527. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.12.015.
- [36] WU J Y, NIU Y T, HUANG S N, *et al.* WDHD1 is over-expressed in nasopharyngeal carcinoma and may control the expression of ITGAV[J]. *FEBS Open Bio*, 2023, 13(1): 102-117. DOI: 10.1002/2211-5463.13519.
- [37] WANG K, GUO D Y, YAN T, *et al.* ZBTB16 inhibits DNA replication and induces cell cycle arrest by targeting WDHD1 transcription in lung adenocarcinoma[J]. *Oncogene*, 2024, 43(23): 1796-1810. DOI: 10.1038/s41388-024-03041-0.
- [38] ZHOU Y Y, ZHANG Q S, GAO G, *et al.* Role of WDHD1 in human papillomavirus-mediated oncogenesis identified by transcriptional profiling of E7-expressing cells[J]. *J Virol*, 2016, 90(13): 6071-6084. DOI: 10.1128/JVI.00513-16.
- [39] ZHOU Y Y, PEI F Y, JI M Y, *et al.* WDHD1 facilitates G1 checkpoint abrogation in HPV E7 expressing cells by modulating GCN5[J/OL]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 840[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32883234/>. DOI: 10.1186/s12885-020-07287-1.
- [40] WU J Y, LAN X L, YAN D M, *et al.* The clinical significance of transcription factor WD repeat and HMG-box DNA binding protein 1 in laryngeal squamous cell carcinoma and its potential molecular mechanism[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2022, 230: 153751[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34999279/>. DOI: 10.1016/j.prp.2021.153751.
- [41] WANG X, ZHANG S, WANG S Y, *et al.* Decoding oral cancer: insights from miRNA expression profiles and their regulatory targets[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2025, 11: 1521839[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39935706/>. DOI: 10.3389/fmolb.2024.1521839.
- [42] GONG L, XIAO M Q, HE D, *et al.* WDHD1 leads to cisplatin resistance by promoting MAPRE2 ubiquitination in lung adenocarcinoma[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 461[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32426268/>. DOI: 10.3389/fonc.2020.00461.
- [43] JIANG Y K, YU Z C, ZHENG H, *et al.* An immune biomarker associated with EMT serves as a predictor for prognosis and drug response in bladder cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(13): 10813-10831. DOI: 10.18632/aging.205927.
- [44] WEN W, ZHOU Z H, CHEN C, *et al.* Deubiquitinase USP28 promotes the malignant progression and radio-resistance of hepatocellular carcinoma by stabilizing WDHD1[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, 398(7): 9251-9265. DOI: 10.1007/s00210-025-03793-w.
- [45] GOU W F, YU X J, WU S H, *et al.* Targeted inhibition of acidic nucleoplasmic DNA-binding protein 1 enhances radiosensitivity of non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2022, 530: 100-109. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.01.020.
- [46] VAN PEL D M, STIRLING P C, MINAKER S W, *et al.* *Saccharomyces cerevisiae* genetics predicts candidate therapeutic genetic interactions at the mammalian replication fork[J]. *G3 (Bethesda)*, 2013, 3(2): 273-282. DOI: 10.1534/g3.112.004754.
- [47] WU Y, VILLA F, MAMAN J, *et al.* Targeting the genome-stability hub Ctf4 by stapled-peptide design[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(42): 12866-12872. DOI: 10.1002/anie.201705611.
- [48] LI J, ZHANG Y, SUN J, *et al.* Discovery and characterization of potent And-1 inhibitors for cancer treatment[J/OL]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(12): e627[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34923765/>. DOI: 10.1002/ctm2.627.
- [49] CHEN L Y, LIU G T, MENG F C, *et al.* Bazedoxifene analogs as potential WDHD1 degraders and antitumor agents: Synthesis, evaluation and molecular dynamics simulation studies[J/OL]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(1): e22155[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38349257/>. DOI: 10.1002/ddr.22155.
- [50] CHEN L Y, REN Z H, ZHANG Y Z, *et al.* Design, synthesis, and evaluation of novel stilbene derivatives that degrade acidic nucleoplasmic DNA-binding protein 1 (And1) and synergize with PARP1 inhibitor in NSCLC cells[J/OL]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2024, 39(1): 2383886[2025-09-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39072709/>. DOI: 10.1080/14756366.2024.2383886.
- [51] CHEE C W, MOHD HASHIM N, ABDULLAH I, *et al.* RNA sequencing and bioinformatics analysis reveals the downregulation of DNA replication genes by morindone in colorectal cancer cells [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(6): 3216-3233. DOI: 10.1007/s12010-023-04690-9.

[收稿日期] 2025-07-27

[修回日期] 2025-10-11

[本文编辑] 向正华