

NPAT分子的调控机制

王飞亚¹ 从晓霞² 刘玉芬² 周以佺² 郑莉灵^{2*}

(¹平煤神马医疗集团总医院病理科, 平顶山 467000;

²浙江大学医学院生物化学与分子生物学系, 浙江大学李达三&叶耀珍干细胞与再生医学研究中心, 杭州 310058)

摘要 正常的细胞周期进程需要对组蛋白的合成转录进行精确调控。NPAT(nuclear protein ataxia-telangiectasia)蛋白由cyclin E/CDK2(cyclin E/cyclin dependent kinase 2)激活, 是调控组蛋白转录和细胞周期的重要分子。NPAT定位于细胞核内的特殊结构组蛋白基座体(histone locus body, HLB), 这一定位与其功能密切相关。近期研究揭示了一系列与NPAT具有相互作用的蛋白分子, 这些蛋白分子通过不同的方式对NPAT的功能及其细胞内定位进行调控。该文对近些年来NPAT在组蛋白转录调控和细胞周期中的作用以及NPAT的调控机制方面的研究进行综述。

关键词 组蛋白转录; 细胞周期; NPAT; 组蛋白基座体

Regulatory Mechanisms for NPAT

Wang Feiya¹, Cong Xiaoxia², Liu Yufen², Zhou Yiting², Zheng Liling^{2*}

(¹Department of Pathology, Hospital of Pingdingshan Coal Industry Group, Pingdingshan 467000, China;

²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Dr. Li Dak Sum & Yip Yio Chin Center for Stem Cell and Regenerative Medicine, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Abstract Precise modulation of histone gene transcription is critical for cell cycle progression. As a direct substrate of cyclin E/cyclin dependent kinase 2 (cyclin E/CDK2), nuclear protein ataxia-telangiectasia (NPAT) is a crucial factor in regulating histone transcription and cell cycle progression. NPAT is localized in histone locus body (HLB) which is critical for regulating histone pre-mRNA process. Recent work revealed a series of NPAT-interacting proteins which played different roles in regulating the function and/or cellular localization of NPAT. This paper reviewed the recent work on the function of NPAT in regulating histone transcription and cell cycle and the underlying mechanisms.

Keywords histone transcription; cell cycle; NPAT; histone locus body

在正常的细胞周期进程中, DNA和组蛋白会在增殖分裂之前的S期进行复制, 形成新染色体。为了保证新生DNA和组蛋白之间进行正确组装, 二者的合成过程需要受到精确的调控。因此, 组蛋白的有序表达是决定细胞周期顺利进行的一个重要分子事件。DNA复制和组蛋白表达都由cyclin E/

CDK2(cyclin E/cyclin dependent kinase 2)调控。被激活的cyclin E/CDK2会分别启动两条信号通路^[1-2]。其中, E2F(adenovirus E2 transcription factor)/pRB通路控制DNA合成, 而NPAT(nuclear protein mapped to the AT locus)通路则调控组蛋白基因转录。本文对NPAT在组蛋白转录调控和细胞周期中的作用以

收稿日期: 2016-09-21 接受日期: 2017-02-28

国家自然科学基金(批准号: 31201017、31671417)和浙江省科技创新团队(批准号: 2013TD11)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88206430, E-mail: zhengliling@zju.edu.cn

Received: September 21, 2016 Accepted: February 28, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31201017, 31671417) and the Key Scientific and Technological Innovation Team of Zhejiang Province (Grant No.2013TD11)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88206430, E-mail: zhengliling@zju.edu.cn

网络出版时间: 2017-05-19 17:42:11

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170519.1742.012.html>

及NPAT的调控机制进行综述。

1 NPAT蛋白的结构、功能及其细胞内定位

1.1 NPAT蛋白的结构及重要功能区

NPAT基因位于人类11号染色体,长度超过44 Kb,含有17个内含子和18个外显子^[3]。NPAT蛋白含有1 427个氨基酸,调控DNA组装成染色体过程中组蛋白基因的表达。作为细胞周期调控的关键因子,NPAT蛋白的表达水平具有细胞周期依赖性。研究发现,在G₁/S的过渡时期它的表达水平达到最高^[4]。NPAT在转录水平的调控主要由E2F转录因子决定。E2F转录因子有多个成员,调控着G₁/S转换以及DNA复制过程中的一系列重要基因。E2F可以结合于NPAT基因的启动子区域,促进其转录^[5]。

过表达NPAT可以促进细胞提前进入S期^[4],这一促进效应依赖NPAT蛋白内不同区域的协同作用。有文章指出,NPAT的羧基半段对于细胞进入S期很重要,而氨基端则主要负责激活组蛋白H4和H2B^[6]。NPAT蛋白全长中,功能明确的模体主要有四个:LisH(lissencephaly type 1-like homology)、RXL序列、DLFD序列和核定位信号(nuclear localization signal, NLS)(图1)^[6]。RXL和DLFD模体分别介导了NPAT和cyclin以及NPAT和TRRAP(transformation/transactivation domain-associated protein)蛋白之间的相互作用。位于NPAT氨基端的保守序列LisH模体对于组蛋白的转录激活至关重要,突变LisH模体会阻断组蛋白H4转录^[6]。此外,NLS决定NPAT的亚细胞定位^[3,7]。除了上述四个模体以外,Imai等^[3]和Ma等^[8]报道,NPAT蛋白含有五个可能的磷酸化位点,分别是S775、S776、S1100、T1270和T1350(图1)。

1.2 Cyclin E/CDK2-NPAT信号对组蛋白基因转录调控的影响

对NPAT蛋白功能的研究主要集中在它对组蛋白基因的转录调控上。生长因子依赖的信号通路激活cyclin E和与之同源的细胞周期素依赖性激酶2(cyclin dependent kinase 2, CDK2)。作为cyclin E/CDK2的直接底物分子,NPAT通过RXL模体与cyclin E相互作用,导致NPAT的S775和S779两个位点被cyclin E/CDK2磷酸化^[6,8]。NPAT磷酸化后,和其下游蛋白相互作用,激活组蛋白转录^[9]。目前已知的与NPAT相互作用激活组蛋白转录的下游蛋白主要有:OCA-S(Oct-1 coactivator in S phase)复合体、HiNF-P(histone nuclear factor P)、TRRAP-Tip60复合体。OCA-S是启动S期H2B组蛋白转录的八聚体蛋白Oct-1的共激活复合体,共七种蛋白,包括nm23-H1、nm23-H2、UNG(uracil-DNA glycosylase)、LDH(lactate dehydrogenase)、GAPDH(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)、Hsp70(heat shock protein 70)和Sti1(stress-inducible phosphoprotein 1),它们各自的功能这里不作详述^[10]。NPAT磷酸化后,调控OCA-S复合体与H2B启动子结合,特异性启动组蛋白H2B的转录激活^[10]。而与下游HiNF-P蛋白的结合则主要调控组蛋白H4的转录激活^[9]。ChIP实验显示,cyclin E/CDK2/NPAT/HiNF-P信号通路调控的组蛋白H4转录的mRNA占总组蛋白H4 mRNA的95%,是调控组蛋白H4生物合成的主要信号通路^[9,11]。此外,NPAT还介导了G₁/S转换期的TRRAP-Tip60复合物和组蛋白基因启动子之间的相互作用,从而促进组蛋白转录^[12]。TRRAP-Tip60复合物在组蛋白H2B和H4的转录激活中都有作用^[12]。

值得注意的是,NPAT在干细胞中的作用同样

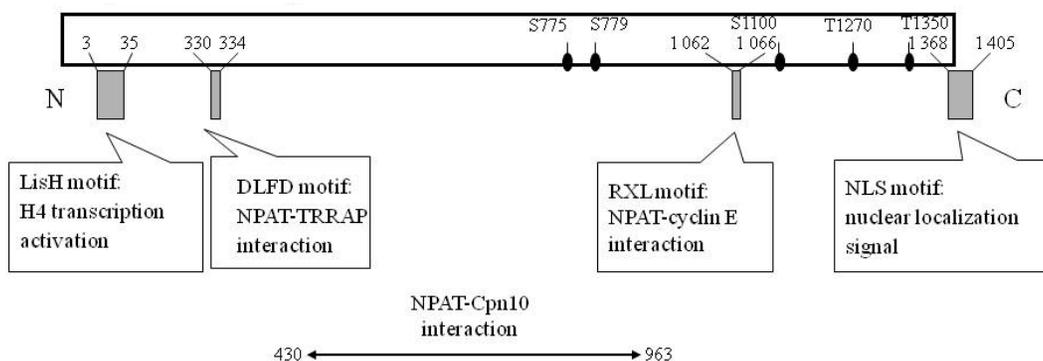


图1 NPAT蛋白内具有功能的结构域及模体序列示意图

Fig.1 Functional domains and motifs inside NPAT protein

明显。但NPAT/HiNF-P信号通路在体细胞和干细胞中的调控机制并不相同。主要差别是在不同的cyclin/CDK调控着NPAT/HiNF-P复合体的激活。在人类胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hESC)中, cyclin D2可以磷酸化NPAT, 这是hESC自我更新和维持干性所必需的关键因素^[13]。在hESC细胞自我更新过程中, cyclin D2/CDK4/NPAT/HiNF-P/组蛋白这个信号轴线控制着G₁/S期过渡。敲除cyclin D2会导致p220^{NPAT}磷酸化水平下降, 导致细胞周期依赖的组蛋白H4表达下降, G₁期细胞阻滞, S期细胞减少^[13]。一旦细胞进入分化阶段, cyclin D2的含量随之下降, 而cyclin D1开始发挥调控干细胞早期分化的作用^[13]。

1.3 NPAT的亚细胞定位

蛋白的亚细胞定位对其功能的发挥具有关键作用。NPAT羧基端含有一个NLS, 这使其能够定位于细胞核内^[3,7]。近些年的研究表明, NPAT在细胞核内的定位和两种重要的核内亚细胞结构——CBs(Cajal bodies)和组蛋白基座体(histone locus bodies, HLBs)相关。

CBs作为细胞核内的结构小体在1903年首先在神经细胞中发现^[14]。CBs已知的组分除coilin蛋白外, 还有U1、U2、U4、U5和U6五种小核核糖核蛋白(small nuclear ribonucleoproteins, SnRNPs)、Cajal body相关小RNA(small CB-associated RNAs, scaRNAs)和运动神经元生存蛋白(survival motor neuron protein, SMN)^[15-17]。早期研究认为, NPAT是CBs的组成成分, 而近期研究则认为, NPAT是细胞核内一种称为

HLBs的结构的主要成分^[18-19]。HLBs与CBs这两个核细胞器非常相似, 拥有一些共同组分蛋白, 并具有高度的物理相关性。二者主要的区别在于HLBs含有NPAT和FLASH(FLICE-associated huge protein)蛋白, 不含coilin; 而CBs则与之相反, 含coilin, 不含NPAT和FLASH。HLBs与组蛋白编码基因相关, 含有加工组蛋白前体mRNA的必需组分。目前已知的HLBs主要组分有FLASH、NPAT、U7 snRNA、两个U7特异性snRNP蛋白Lsm10和Lsm11、茎环结合蛋白(stem-loop binding protein, SLBP)、负延伸因子(negative elongation factor, NELF)、偶对蛋白(symplekin)和被MPM-2(mitotic phosphoprotein monoclonal antibody-2)抗体识别的不知名蛋白^[20-24]。

2 NPAT影响组蛋白转录的调控机制的研究进展

NPAT蛋白作为组蛋白基因转录的关键调节分子, 其本身活性的调控是细胞周期研究中的重要课题。对NPAT的调控机制研究最多、也最为明确的是cyclin E/CDK2对NPAT的磷酸化修饰调控。这部分内容在文章前面已经提到, 不再赘述。除了磷酸化调控外, 近期研究发现了一系列和NPAT具有相互作用的蛋白分子。这些信号分子通过对NPAT的亚细胞定位、其蛋白本身的稳定性和组蛋白乙酰化等方面进行调控, 从而影响组蛋白转录的细胞周期进程(图2)。

2.1 NPAT亚细胞定位的调控机制

NPAT在细胞核内与HLBs共定位, 呈点状结构。

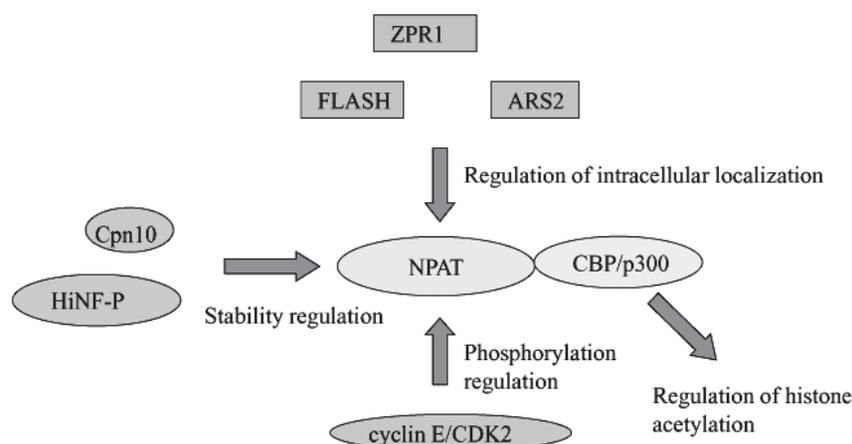


图2 NPAT蛋白及其功能的多个层面的调控机制示意图

Fig.2 Different regulatory mechanisms of NPAT

目前已经发现一系列蛋白参与调控NPAT点状结构的形成。FLASH是HLBs的主要成分之一。FLASH的羧基端存在一个保守序列,这个序列在YARP(Yin Yang 1 associated protein-related protein)蛋白中也同样存在。FLASH和YARP均通过这一保守序列与NPAT相互作用^[7]。在HeLa细胞中,这种蛋白质相互作用使FLASH和YARP定位于HLBs。当细胞进入S期后,FLASH通过与NPAT的相互作用共同与组蛋白启动子结合,调控组蛋白基因表达。下调FLASH会导致NPAT核内点状结构的解离,但不影响NPAT的蛋白表达^[25]。

ZPR1(zinc finger protein 1)最初被认为是存在于细胞质中的锌指蛋白^[26]。最近的研究发现,细胞核内也存在ZPR1^[27]。细胞周期分析显示,ZPR1的亚细胞定位随着增殖过程发生改变。在细胞周期G₁期以及G₂/M期,ZPR1广泛地存在于细胞质中。而在S期,ZPR1则重新分布且集中于细胞核,并与SMN(survival motor neurons)、NPAT的细胞核内点状结构有很好的共定位。ZPR1缺陷会阻止CBs的形成,并使SMN和NPAT在核内点状结构的解离,最后导致细胞阻滞在G₁和G₂期。ZPR1缺失对组蛋白表达的影响主要在于选择性下调组蛋白H4基因转录,这与ZPR1缺失导致NPAT定位改变结果一致^[28]。

亚砷酸盐抗性蛋白2(arsenite-resistance protein 2, ARS2)最初在亚砷酸盐高度敏感细胞系中发现,在哺乳动物的早期发育中起重要作用^[29]。ARS2也参与调控NPAT的核内定位。敲降ARS2不影响coilin(即不影响CBs的形成),但会导致NPAT在核内无法聚集,进而导致组蛋白合成障碍和细胞周期阻滞^[30]。

小分子量热激蛋白Cpn10[(chaperonin 10, 又称Hsp10(heat shock protein 10)]被认为是调控线粒体稳态的重要分子^[31]。我们课题组近期研究发现,在细胞核内存在一部分Cpn10,通过DLFD模体和NPAT的430~963氨基酸序列相互作用^[32]。Cpn10参与调控组蛋白转录、细胞周期进程和细胞增殖。与ARS2蛋白类似,敲降Cpn10使NPAT和FLASH在核内的点状聚集消失,但不影响CBs的形成^[30,32]。这些结果提示,CBs和HLBs虽然在功能和组份上具有一定的相关性,但二者上游的调控机制不同。

2.2 NPAT对组蛋白乙酰化的调控机制

核小体是组蛋白八聚体与其表面上盘绕的DNA

分子共同构成的。核小体表面的修饰与基因表达密切相关。研究发现,组蛋白的乙酰化和去乙酰化是影响基因转录活性的重要因素^[33-34]。据报道,在哺乳动物细胞中,至少存在15种组蛋白乙酰转移酶(histone acetyl transferases, HATs),其中的CBP/p300(CREB binding protein)和组蛋白表达密切相关^[35]。以组蛋白H2B和H4为例,siRNA敲降CBP/p300会导致组蛋白H2B和H4的mRNA水平显著下调,而这种下调是由于组蛋白H2B和H4启动子上的组蛋白H3和H4乙酰化水平下降导致的^[35]。实验证实,CBP/p300这种功能的发挥是依赖于NPAT的^[35]。NPAT通过与CBP相互作用,将CBP/p300招募到组蛋白启动子上,进而乙酰化启动子区域的组蛋白并调控组蛋白基因转录。

除CBP/p300以外,NPAT还和组蛋白乙酰化转移酶TRRAP-Tip60复合体相互作用^[12]。这一蛋白互作依赖于NPAT氨基端的DLFD模体。在G₁/S过渡期,这一蛋白复合体协调多种组蛋白基因的转录激活。此外,作为细胞内重要的乙酰化复合体,在G₁/S过渡期,NPAT将TRRAP-Tip60组蛋白乙酰化转移酶复合物招募至组蛋白启动子上,并将启动子区域的组蛋白H4乙酰化,进而调控组蛋白基因转录。过表达NPAT会导致H4乙酰化水平明显升高,而在NPAT缺陷的细胞中,组蛋白H4乙酰化水平被显著抑制^[12]。

与组蛋白合成一样,组蛋白乙酰化也是一个自然的、动态的调节过程,不能无限制进行。在组蛋白基因转录结束后,需要启动去乙酰化的过程来使组蛋白乙酰化维持在一个正常的水平。SIRT1(sirtuin type 1)蛋白作为HDACs,在此过程中发挥关键作用^[35]。SIRT1以与CBP/p300相反的方式调控组蛋白乙酰化水平和组蛋白基因转录表达,而且这种去乙酰化作用也是依赖于NPAT蛋白的。在敲降NPAT的细胞中,招募到组蛋白H2B和H4启动子上的SIRT1显著下调^[35]。

2.3 NPAT稳定性的调控

如前所述,HiNF-P和NPAT之间的互作有助于NPAT和组蛋白启动子区域的结合,从而促进组蛋白转录。NPAT的表达水平在G₁/S转换期上升,而HiNF-P表达水平则相对稳定。有研究显示,HiNF-P具有调控NPAT蛋白稳定性的作用^[36]。提高HiNF-P可以促进NPAT/HiNF-P复合体的形成从而稳定NPAT蛋白,延长其半衰期^[36]。且HiNF-P和NPAT均会通过泛素依赖的蛋白酶体通路被降解。用蛋白酶

体抑制剂MG132处理细胞, HiNF-P和NPAT的含量明显上升^[36]。此外, 我们近期研究显示, 敲降小分子量热激蛋白*Cpn10*会导致NPAT在细胞核内点状聚集消失^[32-33]。这也提示, *Cpn10*可能参与调控NPAT稳定性, 具体的机制研究正在进行中。

3 NPAT蛋白与疾病

由于NPAT在组蛋白转录上具有重要作用, 其失调会导致对机体的不良影响。有文章指出, 与正常的B细胞相比, NPAT蛋白的表达在慢性淋巴细胞白血病(B-cell chronic lymphocytic leukaemia, B-CLL)病人的B细胞中显著下调, 这是B细胞慢性淋巴细胞白血病病发的机制之一^[37]。NPAT在B-CLL病人B细胞中下调独立于基因拷贝数的多少, 可能是NPAT的蛋白降解增加, 抑或是其基因转录受到抑制。前面提到, NPAT蛋白的降解依赖于泛素依赖的蛋白酶降解系统, 而在B-CLL病人B细胞中, 除NPAT表达下调外, CUL5(cillin-5)和PPP2R1B(protein phosphatase 2 regulatory subunit A, Beta)也显著下调^[37]。CUL5是E3泛素化连接酶复合体的成分之一, CUL5下调会导致蛋白降解发生障碍。因此, 有理由推测, NPAT在B-CLL的B细胞中显著下调可能是由于基因转录受到抑制导致, 而其中具体的调控机制还有待研究。

此外, 有研究发现, 抗癌药物木酚素牛蒡苷元(arctigenin, ARG)会选择性地下调NPAT等组蛋白合成相关蛋白的表达, 而对Rb等DNA复制相关蛋白没有作用, 从而将癌细胞阻滞在G₀/G₁期, 进而通过Akt-1信号通路特异性诱导癌细胞凋亡^[38]。这种下调过程可能通过抑制cyclin E/CDK2或者cyclin H/CDK7信号通路导致NPAT无法正常磷酸化来实现^[38]。这提示NPAT的失调与肿瘤具有相关性。

除癌症和白血病等疾病以外, 外界环境的不良刺激造成的DNA损伤也会对NPAT蛋白和组蛋白的转录造成影响。电离辐射会导致组蛋白mRNA水平下降, 与此同时, DNA的合成也发生障碍^[39]。通过对NPAT磷酸化水平的检测, 发现DNA损伤会导致NPAT磷酸化水平的下降, 最终导致组蛋白基因转录和DNA复制障碍^[39-40]。也有研究发现, 紫外线照射还会直接导致NPAT和FLASH的降解^[41]。

4 结语与展望

综上所述, NPAT蛋白在细胞组蛋白基因转录调

控和细胞周期中发挥重要作用。多个信号分子在不同层面上对NPAT蛋白的定位及其功能进行着精确地调控, 而NPAT的功能失调和肿瘤等疾病以及外界不良刺激相关。因此, 有必要利用基因敲除等手段进行体内研究, 以明确NPAT的生理及病理作用, 也需要进一步研究NPAT的调控机制及其互作蛋白。这些研究不但有助于阐明细胞周期的调控机理, 而且有望为相关疾病的药物研发提供新的靶点。

参考文献 (References)

- 1 Pardee AB. A restriction point for control of normal animal cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71(4): 1286-90.
- 2 Planas-Silva MD, Weinberg RA. The restriction point and control of cell proliferation. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9(6): 768-72.
- 3 Imai T, Sugawara T, Nishiyama A, Shimada R, Ohki R, Seki N, *et al.* The structure and organization of the human NPAT gene. *Genomics* 1997; 42(3): 388-92.
- 4 Zhao J, Dynlacht B, Imai T, Hori T, Harlow E. Expression of NPAT, a novel substrate of cyclin E-CDK2, promotes S-phase entry. *Genes Dev* 1998; 12(4): 456-61.
- 5 Gao G, Bracken AP, Burkard K, Pasini D, Classon M, Attwooll C, *et al.* NPAT expression is regulated by E2F and is essential for cell cycle progression. *Mol Cell Biol* 2003; 23(8): 2821-33.
- 6 Wei Y, Jin J, Harper JW. The cyclin E/Cdk2 substrate and Cajal body component p220(NPAT) activates histone transcription through a novel LisH-like domain. *Mol Cell Biol* 2003; 23(10): 3669-80.
- 7 Yang XC, Sabath I, Kunduru L, van Wijnen AJ, Marzluff WF, Dominski Z. A conserved interaction that is essential for the biogenesis of histone locus bodies. *J Biol Chem* 2014; 289(49): 33767-82.
- 8 Ma T, Van Tine BA, Wei Y, Garrett MD, Nelson D, Adams PD, *et al.* Cell cycle-regulated phosphorylation of p220(NPAT) by cyclin E/Cdk2 in Cajal bodies promotes histone gene transcription. *Genes Dev* 2000; 14(18): 2298-313.
- 9 Miele A, Braastad CD, Holmes WF, Mitra P, Medina R, Xie R, *et al.* HiNF-P directly links the cyclin E/CDK2/p220NPAT pathway to histone H4 gene regulation at the G₁/S phase cell cycle transition. *Mol Cell Biol* 2005; 25(14): 6140-53.
- 10 Zheng L, Roeder RG, Luo Y. S phase activation of the histone H2B promoter by OCA-S, a coactivator complex that contains GAPDH as a key component. *Cell* 2003; 114(2): 255-66.
- 11 Holmes WF, Braastad CD, Mitra P, Hampe C, Doenecke D, Albig W, *et al.* Coordinate control and selective expression of the full complement of replication-dependent histone H4 genes in normal and cancer cells. *J Biol Chem* 2005; 280(45): 37400-7.
- 12 deRan M, Pulvino M, Greene E, Su C, Zhao J. Transcriptional activation of histone genes requires NPAT-dependent recruitment of TRRAP-Tip60 complex to histone promoters during the G₁/S phase transition. *Mol Cell Biol* 2008; 28(1): 435-47.
- 13 Becker KA, Ghule PN, Lian JB, Stein JL, van Wijnen AJ, Stein GS. Cyclin D2 and the CDK substrate p220(NPAT) are required for self-renewal of human embryonic stem cells. *J Cell Physiol* 2010; 222(2): 456-64.

- 14 Nizami Z, Deryusheva S, Gall JG. The Cajal body and histone locus body. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2(7): a000653.
- 15 Lamond AI, Carmo-Fonseca M. Localisation of splicing snRNPs in mammalian cells. *Mol Biol Rep* 1993; 18(2): 127-33.
- 16 Matera AG, Ward DC. Nucleoplasmic organization of small nuclear ribonucleoproteins in cultured human cells. *J Cell Biol* 1993; 121(4): 715-27.
- 17 Spector DL. Nuclear organization of pre-mRNA processing. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5(3): 442-7.
- 18 White AE, Leslie ME, Calvi BR, Marzluff WF, Duronio RJ. Developmental and cell cycle regulation of the *Drosophila* histone locus body. *Mol Biol Cell* 2007; 18(7): 2491-502.
- 19 Bongiorno-Borbone L, De Cola A, Vernole P, Finos L, Barcaroli D, Knight RA. FLASH and NPAT positive but not coilin positive Cajal bodies correlate with cell ploidy. *Cell Cycle* 2008; 7(15): 2357-67.
- 20 Narita T, Yung TM, Yamamoto J, Tsuboi Y, Tanabe H, Tanaka K, *et al.* NELF interacts with CBC and participates in 3' end processing of replication-dependent histone mRNAs. *Mol Cell* 2007; 26(3): 349-65.
- 21 Ghule PN, Dominski Z, Lian JB, Stein JL, van Wijnen AJ, Stein GS. The subnuclear organization of histone gene regulatory proteins and 3' end processing factors of normal somatic and embryonic stem cells is compromised in selected human cancer cell types. *J Cell Physiol* 2009; 220(1): 129-35.
- 22 Ghule PN, Dominski Z, Yang XC, Marzluff WF, Becker KA, Harper JW, *et al.* Staged assembly of histone gene expression machinery at subnuclear foci in the abbreviated cell cycle of human embryonic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(44): 16964-9.
- 23 Sullivan KD, Steiniger M, Marzluff WF. A core complex of CPSF73, CPSF100, and Symplekin may form two different cleavage factors for processing of poly(A) and histone mRNAs. *Mol Cell* 2009; 34(3): 322-32.
- 24 Yang XC, Burch BD, Yan Y, Marzluff WF, Dominski Z. FLASH, a proapoptotic protein involved in activation of caspase-8, is essential for 3' end processing of histone pre-mRNAs. *Mol Cell* 2009; 36(2): 267-78.
- 25 Barcaroli D, Bongiorno-Borbone L, Terrinoni A, Hofmann T, Rossi M, Knight R, *et al.* FLASH is required for histone transcription and S-phase progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(40): 14808-12.
- 26 Galcheva-Gargova Z, Konstantinov KN, Wu IH, Klier FG, Barrett T, Davis RJ. Binding of zinc finger protein ZPR1 to the epidermal growth factor receptor. *Science* 1996; 272(5269): 1797-802.
- 27 Galcheva-Gargova Z, Gangwani L, Konstantinov KN, Mikrut M, Theroux SJ, Enoch T, *et al.* The cytoplasmic zinc finger protein ZPR1 accumulates in the nucleolus of proliferating cells. *Mol Biol Cell* 1998; 9(10): 2963-71.
- 28 Gangwani L. Deficiency of the zinc finger protein ZPR1 causes defects in transcription and cell cycle progression. *J Biol Chem* 2006; 281(52): 40330-40.
- 29 Wilson MD, Wang D, Wagner R, Breysens H, Gertsenstein M, Lobe C, *et al.* ARS2 is a conserved eukaryotic gene essential for early mammalian development. *Mol Cell Biol* 2008; 28(5): 1503-14.
- 30 Kiriya M, Kobayashi Y, Saito M, Ishikawa F, Yonehara S. Interaction of FLASH with arsenite resistance protein 2 is involved in cell cycle progression at S phase. *Mol Cell Biol* 2009; 29(17): 4729-41.
- 31 Sadacharan SK, Cavanagh AC, Gupta RS. Immunoelectron microscopy provides evidence for the presence of mitochondrial heat shock 10-kDa protein (chaperonin 10) in red blood cells and a variety of secretory granules. *Histochem Cell Biol* 2001; 116(6): 507-17.
- 32 Ling Zheng L, Wang FY, Cong XX, Shen Y, Rao XS, Huang DS, *et al.* Interaction of heat shock protein cpn10 with the cyclin E/cdk2 substrate nuclear protein ataxia-telangiectasia (NPAT) is involved in regulating histone transcription. *J Biol Chem* 2015; 290(49): 29290-300.
- 33 Roh TY, Cuddapah S, Zhao K. Active chromatin domains are defined by acetylation islands revealed by genome-wide mapping. *Genes Dev* 2005; 19(5): 542-52.
- 34 Heintzman ND, Stuart RK, Hon G, Fu Y, Ching CW, Hawkins RD, *et al.* Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat Genet* 2007; 39(3): 311-8.
- 35 He H, Yu FX, Sun C, Luo Y. CBP/p300 and SIRT1 are involved in transcriptional regulation of S-phase specific histone genes. *PLoS One* 2011; 6(7): e22088.
- 36 Medina R, Van Wijnen AJ, Stein GS, Stein JL. The histone gene transcription factor HiNF-P stabilizes its cell cycle regulatory co-activator p220NPAT. *Biochemistry* 2006; 45(51): 15915-20.
- 37 Kalla C, Scheuermann MO, Kube I, Schlotter M, Mertens D, Döhner H, *et al.* Analysis of 11q22-q23 deletion target genes in B-cell chronic lymphocytic leukaemia: Evidence for a pathogenic role of NPAT, CUL5, and PPP2R1B. *Eur J Cancer* 2007; 43(8): 1328-35.
- 38 Susanti S, Iwasaki H, Inafuku M, Taira N, Oku H. Mechanism of arctigenin-mediated specific cytotoxicity against human lung adenocarcinoma cell lines. *Phytomedicine* 2013; 21(1): 39-46.
- 39 Su C, Gao G, Schneider S, Helt C, Weiss C, O'Reilly MA, *et al.* DNA damage induces downregulation of histone gene expression through the G1 checkpoint pathway. *EMBO J* 2004; 23(5): 1133-43.
- 40 Pirngruber J, Johnsen S. Induced G1 cell-cycle arrest controls replication-dependent histone mRNA 3' end processing through p21, NPAT and CDK9. *Oncogene* 2010; 29(19): 2853-63.
- 41 Bongiorno-Borbone L, de Cola A, Barcaroli D, Knight R, Di Ilio C, Melino G, *et al.* FLASH degradation in response to UV-C results in histone locus bodies disruption and cell-cycle arrest. *Oncogene* 2010; 29(6): 802-10.