

特约综述



我们实验室主要应用分子、细胞及动物水平多种方法, 研究中介体复合物(Mediator Complex)的结构与功能, 及其在癌症和干细胞生物学中的分子调控。

<http://www.sibcb.ac.cn/PI.asp?id=42>

中介体复合物——真核转录调控中的中央控制器

汪 炜 尹景雯 刘艾洁 王 纲*

(分子生物学国家重点实验室, 中国科学院上海生命科学研究院上海生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 中介体复合物(Mediator Complex)是由多个在进化上高度保守的蛋白质组成的复合物, 它是RNA聚合酶II转录装置中的一个重要辅助因子, 是介于转录因子与RNA聚合酶II之间传递信息的桥梁。在哺乳动物细胞中, 不同信号转导通路通过激发其特异控制的转录因子与中介体复合物中特定的组分蛋白发生相互作用, 从而调控下游基因的表达。此外, 中介体复合物还可以与各种辅因子相互作用, 而这些相互作用最终使得中介体复合物可以整合接收到的各种信息并输出为下游基因的激活或沉默, 进而控制细胞的增殖、分化及各种生理功能。该文将结合近年来的研究成果, 对中介体复合物在真核转录中的调控机制及其生物学功能作一简要综述。

关键词 中介体复合物; 转录调控; RNA聚合酶II; 真核生物

真核生物的基因转录是一个精确调控的复杂过程。基因的转录调控依赖于自身启动子上的调控序列及其结合的各种转录因子, 而这些转录因子的结合或激活则受各种发育和环境信号的调节控制。这些转录因子最终都将通过招募RNA聚合酶II(Pol II)转录装置来控制基因的转录水平^[1]。在基因表达时, Pol II以及通用转录装置的各个组分——通用转录因子GTFs(TFIIA、TFIIB、TFIID、TFIIE、TFIIF和TFIIH)同时被招募到靶基因的启动子上, 形成预起始复合物(pre-initiation complex, PIC), 进而起始转录^[2,3]。控制真核基因转录的蛋白除了Pol II和各通用转录因子外, 还包括了各种与靶基因的启动子和增强子序列特异结合的激活因子和抑制因子, 以及各种辅因子(如中介体Mediator、组蛋白甲基转移酶HMT、组蛋白乙酰基转移酶HAT、染色质重塑因子SWI/SNF等)。辅因子一般不与DNA直接结合, 它们

在转录因子和预起始复合物之间发挥桥梁作用或酶活催化作用。作为最大的一种辅因子复合物, 中介体复合物在多种类型的细胞中广泛存在, 并且参与了几乎所有Pol II介导的真核转录。本文将总结近年来的研究进展, 详细地阐述中介体复合物在真核转录调控中的功能和机制。

1 中介体复合物的发现

中介体复合物首先是从酵母中发现的。早在1988年, Ptashne实验室^[4]发现在酵母中过量表达激活因子GAL4, 可以抑制一些不含GAL4结合位点的基因的转录, 因此推测过量的激活因子竞争了某种转录必需的因子。为了寻找这种活性成分, Korn-

科技部973计划(No.2009CB941100)、国家自然科学基金(No.30770452, No.81030047)和上海市科委(No.08DJ1400500)资助项目

*通讯作者。Tel: 021-54921083, E-mail: gwang22@sibs.ac.cn

berg实验室^[5]向体外转录系统中加入过量纯化的Pol II和通用转录因子,以期从中找到某种因子可以解除这种抑制效果;但很遗憾这些蛋白均不能,说明除此以外还有其他的重要蛋白。同时,他们发现一种酵母粗提物组分可以解除这种抑制效应,酵母粗提物中的可能的活性成分被命名为中介体,中介体对于激活因子刺激Pol II的转录活性是必需的。随后的进一步蛋白纯化研究发现,中介体为多蛋白复合物,在体外能够刺激转录的激活^[6,7]。Young实验室^[8-10]通过遗传学的手段来筛选能抑制Pol II CTD缺失株的表型的因子时,也同样发现了酵母的中介体,当时被称为SRB(suppressors of RNA polymerase B)基因。

此后的几年间,科学家们在果蝇^[11]、小鼠^[12]的细胞中陆续发现了酵母中介体复合物的同源蛋白。在90年代后期,四个著名的实验室^[13-17]利用不同的实验方法,都在人类细胞中发现了一个大分子量的多蛋白复合物,而这一复合物因为被发现能与各种转录激活因子相互作用而被各实验室分别命名为TRAP^[13]、human Mediator^[14]、ARC^[15]、DRIP^[16]和CRSP^[17]。此外,还发现了SMCC^[18]、NAT^[19]和PC2^[20]。由于纯化方法的不同,各个实验室得到的哺乳动物中介体复合物的分子量也不尽相同。其中,TRAP/SMCC、NAT、DRIP、ARC和human Mediator大约是1~2 MDa,而murine Mediator、CRSP和PC2则只有约500~700 kDa。由于当时纯化方法的局限,致使纯化得到的中介体复合物的量很少,给进一步的研究带来很大的困难。而Wang等^[21]发现HeLa细胞核抽提物在透析时会产生很多蛋白沉淀,造成中介体复合物的大量损失,因此他们对中介体复合物的纯化方法做了有效地改进,利用分子筛一步纯化了未经透析的HeLa细胞核抽提物,并对纯化后的各组分进行解析,首次证明了哺乳动物的中介体复合物只有~2 MDa这一形式,而500~700 kDa形式的蛋白复合物很有可能是因为反复的多层析柱的纯化而丢失了部分亚基,因此呈现了较小的分子量。2004年,Conaway实验室^[22]运用多维蛋白质谱鉴定技术(multidimensional protein identification technology, MudPIT),分别用6个不同的亚基将中介体复合物从HeLa细胞核抽提物中纯化出来,然后用串联质谱进行分析,鉴定出30个一致存在的组分蛋白。

由于各实验室都沿用自己对中介体复合物各组分蛋白的命名,造成了一定程度的混乱。为了解决这一问题,该领域最著名的数十位科学家对已发现的中介体复合物的各亚基进行了统一命名^[23],分别为MED1、MED2、MED3、...MED31,并对不同物种的同源蛋白做了一一对应;而CDK8和Cyc C因已经广泛的为研究者所接受而保留原有名称。这次统一命名为之后的研究提供了方便。

2 中介体复合物的结构

2.1 酵母中介体复合物的结构

酵母中介体复合物由21个蛋白亚基和CDK8-CycC-MED12-MED13亚模块共同组成。利用单粒子电子显微镜(single particle electron microscopy)技术获得的酵母中介体复合物-Pol II全酶的3D投射图显示,中介体复合物可分成“头部-中部-尾部”三个不同的结构区域(图1)^[24]。根据对酵母中介体复合物的研究推测,头部模块包含: MED6、MED8、MED11、MED17、MED18、MED19、MED20、MED22;中间模块包含: MED1、MED4、MED5、MED7、MED9、MED10、MED21、MED31;尾部模块包含: MED2、MED3、MED14、MED15、MED16^[25]。其中,头部和中部与Pol II的结合较为紧密,而尾部则可更多地和转录因子结合^[25]。

Cai等^[26]对中介体复合物的“头部”模块进行了更加深入的研究,对“头部”模块的各个亚基进行了细致的定位(图2)。他们观察到,Med18-Med20可以像下颚一样,相对于“头部”模块的其他亚基活动,

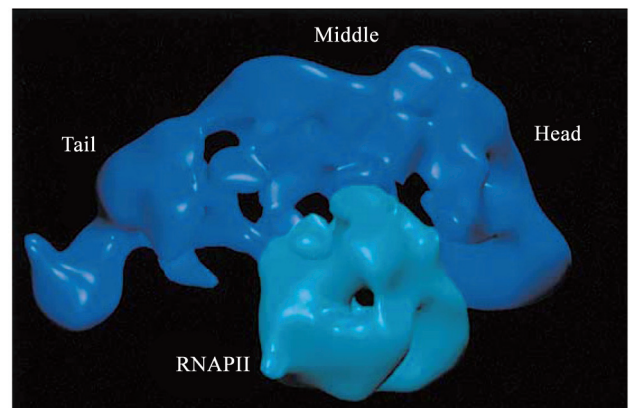


图1 RNA聚合酶II-中介体结构模式图^[24]

Fig.1 Cryo-EM image of the Mediator and Pol II^[24]

形成一个“钳口”;而TBP与“头部”模块的结合位点靠近Med18-Med20与“头部”模块其他部分的结合区, TBP的结合可以加大“钳口”的打开程度, 便于Pol II通过Rpb4-Rpb7亚基和“头部”模块作用。

2.2 哺乳动物中介体复合物的结构

哺乳动物中介体复合物由30个亚基组成, 其中

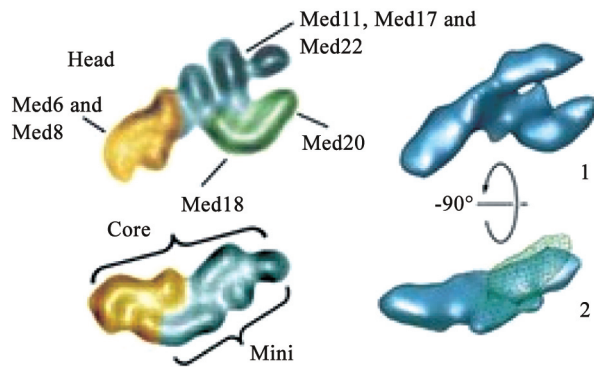


图2 “头部”模块的示意图^[26]

Fig.2 EM analysis of Mediator Head module and subcomplexes^[26]

的22个亚基在酵母中介体复合物中有同源蛋白, 而另8个亚基只在更高等的多细胞生物中存在。这可能是由于在物种进化过程中, 转录的基因数目和复杂性不断增加, 促使中介体复合物需要更多的亚基来满足转录调控的需要。而根据近年的生物信息学研究结果, MED24、MED27和MED29很有可能与酵母中的MED5、MED3和MED2是同源蛋白^[27], 但这还需要进一步的实验证实。

2002年, Tjian实验室^[28,29]首次报导了人中介体复合物的结构, 并发现在与其他蛋白相互作用时, 其构象会发生变化(详见2.3)。与酵母中介体复合物类似, 哺乳动物中介体复合物从结构上也可以分为“头部-中部-尾部”三个模块^[25,30]。而结构上的类似在一定程度上也提示了中介体复合物在功能和机制上的保守性^[31]。

2.3 中介体复合物的构象变化

2002年, Asturias实验室^[24]的研究人员比较分析了酵母的中介体复合物以及它与Pol II结合时的结构, 发现中介体复合物在结合Pol II之后, 构象会发生较大的变化。随后, Tjian实验室的一系列文章

报导了人中介体复合物和Pol II CTD以及转录因子VP16或SREBP1a结合后, 中介体复合物构象发生一定的改变(图3); 而不同的激活因子结合能促使中介体复合物的构象产生特异的变化, 并且从结构上看, 能结合在中介体复合物不同的区域。这些结果也与生化实验发现的不同激活因子与中介体复合物的不同亚基作用的结果相吻合^[28,29,32]。这些发现提示我

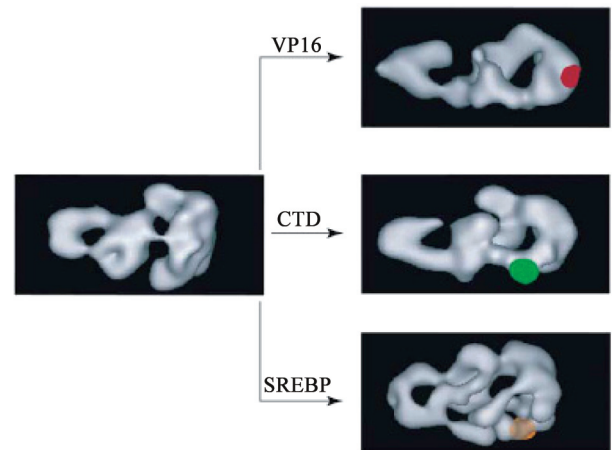


图3 人中介体复合物与Pol II CTD、VP16或SREBP结合后构象发生特异性变化^[25]

Fig.3 Conformational changes in human Mediator Complex^[25]

们, 这种结构上的重排对于中介体复合物行使功能是十分重要的。

由于蛋白纯化方法的限制, 想要获得足够量可溶的、均一的、具有转录活性的中介体复合物较为困难, 很大程度上影响了对中介体复合物结构的解析。2009年, Cai等^[31]改进了纯化的方法, 可以较为容易得到足量更纯的中介体复合物。他们运用冷冻电镜技术(cryo-EM)结合电脑模拟三维重建, 再次解析了酵母中介体复合物及其与Pol II全酶共同的结构, 并将分辨率从~100 Å提高至~28 Å, 可以更为精细地观察中介体复合物与Pol II作用时的结构改变。他们发现在与Pol II结合时, 各亚基位置的重排使中介体复合物的构象更加适合Pol II的大小和形状, 在最大程度上与Pol II相互作用。

Pol II、GTFs和大量复杂的转录因子以及辅因子, 加上转录因子与中介体复合物结合后产生的多种构象, 使得整个真核转录装置能够高效地、精确地、特异性地转录调控大量基因的表达。

3 中介体复合物参与的信号转导通路

中介体复合物可同时与Pol II及转录因子直接作用,起到传递信息的桥梁作用;不同的亚基与不同的转录因子之间存在着特异的相互作用。正是这种可与众多蛋白发生相互作用的特点使中介体复合物具备了功能上的多样性和灵活性。下面我们以部分亚基为例进行阐述。

3.1 MED1

在中介体复合物的各亚基中, MED1是研究最为深入和详细的亚基之一。MED1能和多个核受体发生蛋白间相互作用。在结合了配体的情况下, TR(thyroid hormone receptor)能和MED1相互作用^[13]。除了TR, MED1还能和VDR(vitamin D receptor)^[16]、PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ)^[33,34]、HNF4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α)^[35]、GR(glucocorticoid receptor)^[36]和ER(estrogen receptor)^[37]发生直接的相互作用。这些核受体都有共同的AF2(activation function 2)结构域,可以和MED1上的NR box(序列LXXLL)直接相互作用。AF2-NR box之间的作用对于把整个中介体复合物锚定在核受体上是充分必要的^[38]。

体内实验也说明了MED1对于核受体信号通路的重要性。*Med1*基因敲除的小鼠能存活至胚胎第11.5天,从*Med1*^{-/-}小鼠分离得到的成纤维状细胞中的实验证明,只有一些核受体信号通路受到损坏,而其他的信号通路并未受到影响,说明了*Med1*的缺失并未导致整个中介体复合物的解体^[39]。*Med1*的敲除使PPAR γ 所控制的下游基因无法被激活,也导致了*Med1*^{-/-}成纤维状细胞无法分化成脂肪细胞^[34]。

由于中介体复合物对于基因转录的重要性,其亚基基因敲除的小鼠往往都是胚胎致死的^[34,40]。2010年初, Roeder实验室^[41]在*PNAS*上首次报导了中介体复合物亚基条件敲除的小鼠,他们发现,骨骼肌组织内特异性敲除*Med1*的小鼠显示出更强的胰岛素敏感性和葡萄糖耐受以及对高脂食物诱导肥胖的抵抗。

3.2 MED23

MED23,最早发现是病毒蛋白E1A的靶蛋白^[4],而发现MED23的Berk实验室也是最早发现人类中介体复合物的实验室之一。*Med23*基因敲除的小鼠能存活至胚胎9~10.5天。MED23能够与MAPK信号通路下控制的转录因子ELK1相互作用,对于ELK1下游的基因激活是必需的。当细胞受到血清刺激后,

ELK1被MAPK信号通路的激酶磷酸化,磷酸化的ELK1与MED23发生特异性的相互作用,从而上调下游的基因*Egr1*和*Egr2(Krox20)*的表达;当把*Med23*敲除时,*Egr1*和*Egr2*基因的转录都受到极大的减弱^[40]。

MED23同样也能控制脂肪细胞分化过程。脂肪细胞分化过程受到众多的信号通路和转录因子调节,其中一条十分重要的通路是Insulin信号通路,但该通路的胞外信号如何被传导至核内转录网络之前并不十分清楚。在Insulin的信号转导途径中,核内蛋白*Egr2*是已被发现的控制脂肪细胞分化过程的最上游的转录因子。Wang实验室^[42]的研究人员通过一系列的分子与细胞生物学实验,证明了中介体复合物的MED23亚基和它的相互作用蛋白ELK1都是影响脂肪细胞分化的重要调节因子。他们发现,无论是敲除*Med23*或者*Elk1*,都会明显抑制脂肪细胞分化过程;MED23通过控制*Krox20*的基因转录水平来调节脂肪细胞分化;在*Med23*缺失的细胞中过表达*Krox20*能够挽救因*Med23*缺失而引起的分化缺陷。该工作揭示了MED23-ELK1的相互作用是连接Insulin信号通路与核内基因转录网络的重要节点,为脂肪的生成提供了新的分子解释,为干预肥胖及相关疾病提供了一种新的可能。

3.3 MED15

SREBP1a是细胞内胆固醇的一个感应器, MED15是SREBP1a的靶蛋白^[43], MED15通过KIX domain与SREBP1a相互作用,并且SREBP1a在线虫里的同源蛋白SBP1也通过MED15的同源蛋白MDT-15与中介体复合物结合。MED15和SREBP1a能通过控制一些重要基因的表达,在维持细胞内脂类物质代谢平衡的过程中起到一定的作用^[43]。另外, NHR49(orphan nuclear hormone receptor 49)是脂代谢中的另一个重要蛋白,与SREBP1a一样它也能够调控另一些脂代谢相关基因; Yamamoto实验室^[44]发现NHR49也能够与MDT15直接作用,控制下游的脂肪酸代谢相关基因的表达,如*fat-5*、*fat-7*等。而*Mdt15*的敲除也会引起线虫体内脂肪酸水平的降低,出现寿命减短、不育的现象。与脂代谢相关的两个转录因子都与MED15发生相互作用,因此MED15被认为是脂代谢信号通路下的一个重要调控蛋白。

He实验室^[45]还发现, MED15对于TGF β /Activin/Nodal/Smad2/3信号通路的激活十分重要。在非洲

爪蟾的卵中表达MED15, 可以激活Activin/Nodal/Smad2信号通路, 并诱导体轴的重复和中内胚层(mesendoderm)的分化。*Med15*的敲除则会抑制TGF β /Activin/Nodal/Smad2/3信号通路和体轴的形成, 但不影响BMP/Smad1信号通路。这说明了MED15能特异地与SMAD2/3作用, 将TGF β /Activin/Nodal/Smad2/3通路的信号传递至下游基因, 使之激活。

3.4 MED12

MED12与CDK8、cyclin C、MED13共同组成了中介体复合物中唯一一个具有激酶活性的模块, 这个模块也控制了一些发育相关的信号通路。在果蝇中, MED12和MED13与眼睛发育相关, 它们能与 β -catenin和pygopus发生相互作用, 结合在Wnt信号通路下游的靶基因启动子上, 控制相关基因的表达^[46]。MED12对于斑马鱼的神经元发育也是必需的, 它能和Sox9一起控制神经元分化相关基因*zash1a*和*lim1*的表达^[47]。在哺乳动物细胞中, Boyer实验室^[48]发现MED12能与一个负调控转录因子REST作用, 控制神经元发育的相关基因表达。Nanog是维持干细胞全能性的重要转录因子, Tutter等^[49]通过生化手段证实Med12与Nanog之间存在直接的相互作用。芯片数据分析发现, 敲除*Med12*与敲除Nanog的基因表达谱具有很高的相似性, 都表现为Nanog激活基因的下调和Nanog抑制基因的上调; 在干细胞的分化过程中, MED12在靶基因启动子上的结合情况也与Nanog一致, 说明MED12协同参与控制了Nanog下游的基因, 也许对于Nanog维持干细胞的全能性也有所贡献。Boyer实验室^[50]最新的研究发现, amyloid precursor-protein intracellular domain(AICD)激活下游基因的转录需要MED12的存在, 破坏AICD和MED12的相互作用就能抑制AICD的转录活性和AICD靶基因的表达。这一发现为治疗阿尔茨海默病提供了一个新的潜在靶蛋白。

值得关注的是, 在这个激酶亚模块里, MED12和MED13与CDK8和cyclin C对于果蝇的眼、腿、翅膀的发育有着不同的影响^[51], 预示着虽然同处一个模块中, 除了共同发挥一致的作用外, 各亚基还有着自己独立特异的功能。

除了以上列举的这些, 研究表明还有一些亚基也参与了其他的信号通路, 如MED17能与p53^[52]、VP16^[52]、HSF^[53]等转录因子作用, 控制相应的信号

通路等。由于中介体复合物能控制多条信号通路的基因转录, 因此也被理解为基因转录调控的中枢。

4 中介体复合物在基因转录调控中的作用和机制

中介体复合物几乎参与了所有的基因转录, 而且各条信号转导通路也都将信号汇集到中介体复合物上。中介体复合物为什么能集合如此众多的信号, 并将正确的信号特异地传递至基因启动子上的转录装置, 精确地控制下游基因的表达, 其中的调控机制是怎样的呢? 下面我们将详细阐述中介体复合物在转录调控中的作用和具体机制。

4.1 中介体复合物直接与Pol II和通用转录因子发生相互作用

中介体复合物与Pol II之间的联系最为紧密, 电子显微镜的实验结果显示酵母中的中介体复合物像一只手一样, 直接把Pol II握在掌心^[25]。2009年, Cai等^[31]对此又进行了更为详尽的阐释(详见2.3)。

除了Pol II, 中介体复合物还与大多数的通用转录因子发生直接的蛋白-蛋白相互作用或功能上的联系, 如TFIIB^[54]、TFIID^[55]、TFIIE^[54]和TFIIH^[56,57]。Baek等^[54]在体外实验系统中证明, 中介体复合物在PIC组装过程中通过增强对TFIIB的招募而促进基础转录水平, 如果在体系中添加过量的TFIIB, 可以部分的减弱转录起始对中介体复合物的依赖。TFIIH是转录中一个非常重要的通用因子, 它具有多种酶活性, 包括解旋酶(helicase)活性和激酶(kinase)活性, 能够帮助打开DNA双链, 磷酸化Pol II CTD, 从而促使转录起始。Reinberg实验室^[56]发现, 中介体复合物可以通过CDK8亚模块磷酸化TFIIH的氨基端和羧基段区域, 使TFIIH丢失了激酶活性和激活转录的能力。这在一定程度上支持了“CDK8亚模块能够抑制转录”的观点。

尽管将Pol II招募至PIC是中介体复合物的关键功能之一, 但可以想象的是, 要想精确地调控每一个基因的转录, 一定还存在着更多的机制, 例如, 对染色质的调控和修饰, 以及在招募后(post-recruitment)的作用。

4.2 中介体复合物与表观遗传

一般来说, 基因转录水平的高低与染色质的状态和所处的环境也密切相关, 包括了依赖于ATP的

重塑因子引起的核小体迁移和组成核小体的组蛋白上的各种乙酰化和甲基化修饰。在这些组蛋白修饰中,乙酰基转移酶(p300、CBP、GCN5等)介导的组蛋白乙酰化和基因的转录激活有非常好的一致性。在2003年,研究者就发现中介体复合物和p300能协同作用于被激活基因的染色质上^[58]。进一步的研究更详细地揭示了中介体复合物与p300以及预起始复合物中的组分之间的相互作用过程^[59]。在这个研究模型中,激活因子、p300和中介体复合物先组成一个三因子复合物,当组蛋白完成乙酰化和p300自身被乙酰化之后,p300脱离出三因子复合物;此时,TFIID替代p300的位置,与激活因子、中介体复合物等共同形成预起始复合物,激活基因转录。

在有些情况下,一些基因特异或组织特异的辅因子也会促进中介体复合物参与到染色质重构和预起始复合物的形成过程中。例如,PGC1 α (PPAR γ co-activator 1 α)能和核受体、p300、中介体复合物都发生相互作用。由于PGC1 α 也是通过LXXLL结构域和核受体作用,与MED1有潜在的竞争关系,因此推测PGC1 α -NR-Mediator这种三因子复合物的结构可能是动态存在的,当中介体复合物通过MED1的LXXLL结构域和NR作用时,PGC1 α 则与NR解离,但PGC1 α 仍能与MED1的CTD结合,协助中介体复合物行使转录功能^[60]。

组蛋白的乙酰化修饰是一种暂时的可逆性修饰,而组蛋白的甲基化修饰则是一种可被遗传的长期修饰,这种长期修饰往往在发育相关和组织特异性调控的基因上发挥重要作用。转录活跃的基因伴随着H3K4的甲基化,而转录沉默的基因则伴随着H3K9和H3K27的甲基化。

Boyer实验室^[48]的研究表明,中介体复合物能够通过参与组蛋白的甲基化修饰来维持基因的抑制状态。中介体复合物通过MED12亚基和沉默因子REST、负责甲基化H3K9的甲基转移酶G9a形成三元复合物,在靶基因的RE1元件上发生相互作用,促进H3K9的二甲基化,从而导致非神经元细胞中的神经元基因沉默。如前所述, MED12是CDK8亚模块的一个组分,这一发现也说明中介体复合物的激酶亚模块也许可以通过表观遗传的方式来长期抑制某些基因。

尽管已有一些发现,但中介体复合物通过影响

表观遗传或染色质修饰来调控基因转录的机制远没有阐释清楚,值得继续探索。

4.3 中介体复合物的“招募后”功能

传统认为,中介体复合物最主要的功能是和Pol II以及通用转录因子结合,促进预起始复合物在靶基因启动子上的组装。但越来越多的证据证明,中介体复合物在转录过程中也能发挥一定的招募后(post-recruitment)功能(一般地,我们将Pol II的起始、延伸、mRNA的加帽、剪切等统称为招募后事件)。这样,中介体复合物能够对靶基因的转录水平从多个层面进行调控,以达到精确控制的效果。

2005年,Wang等^[40]最早明确提出,中介体复合物不仅在招募Pol II形成预起始复合物的过程中发挥关键作用,在招募后也发挥了相当重要的作用。他们通过比较野生型和Med23^{-/-}的胚胎干细胞,发现在血清的刺激下,两种细胞的Elk1都可以被MAPK磷酸化,同时Pol II也都能被招募到Egr1的启动子上,但只有野生型细胞中的Pol II才能延伸至Egr1基因的编码区,而Med23^{-/-}细胞的Pol II则不能;由于Med23的缺失,MAPK信号无法通过磷酸化的Elk1传递至Mediator复合物,也无法激活Pol II使之起始转录。这说明Mediator不仅能作为激活因子和Pol II之间的桥梁,而且在召集Pol II之后,Mediator还会进一步刺激Pol II的活性,促进转录起始和延伸。这是基因调控的一种新机制,揭示了Mediator的一种新的“招募后(post-recruitment)”功能。而中介体复合物在这其中的具体机制还有待进一步的研究。

从最早的Hsp70基因模型到现在,已有的研究发现整个基因组内有一类基因,在它们的转录过程中,Pol II分子会先起始转录,然后停滞在基因靠近启动子的区域(一般从转录起始位点至+50 bp的位置),等待进一步激活信号的到来,才转变成延伸状态^[61-63]。在Pol II从起始转变到延伸状态这一过程中,已有一些结果说明中介体复合物在其中发挥了一定的功能。Espinosa实验室^[64]发现中介体复合物能和促进延伸的正相关因子P-TEFb (positive transcriptional elongation factor b)有物理的相互作用,如果将Cdk8亚基敲除,则会降低P-TEFb在一系列血清诱导早期基因上的结合,同时也降低了Pol II CTD的磷酸化水平,最终降低了血清诱导早期基因的mRNA转录水平。在酵母中,研究者还发现中介体复合物可

通过MED31与延伸因子TFIIS作用, 进一步影响延伸因子DSIF, 从而控制转录延伸^[65]。此外, 我们实验室的最新研究还发现, 中介体复合物还能在RNA的选择性剪切过程中起重要作用。

4.4 中介体复合物对转录的双向调控

除了可以促进基因转录的发生, 中介体复合物还可以在在某些情况下抑制基因的转录。中介体复合物在转录抑制中的功能主要通过CDK8亚模块来实现。Wang等^[21]发现哺乳动物的中介体复合物分为包含或不包含CDK8-cyclin C亚模块两种状态。其后, 更多的实验证据支持了这一观点, 证实了CDK8亚模块可以较为灵活地与中介体复合物的核心部分发生动态的结合^[66-68]。通过生化实验分离纯化得到中介体复合物和CDK8-中介体复合物两种形式, 发现中介体复合物可以激发依赖于激活因子的转录, 而CDK8-中介体复合物则不能^[29]。前文中提到, CDK8可以通过磷酸化TFIIH的cyclin H亚基, 使TFIIH无法磷酸化Pol II CTD, 进而抑制转录^[56]。Knuesel等^[69]进一步证明CDK8亚模块通过与中介体复合物结合, 抑制了中介体复合物对Pol II的招募和激活, 从而抑制了基因的转录。2008年, Boyer实验室^[48]发现了CDK8亚模块抑制基因转录的另一种新的机制: 通过表观遗传的方式来长期抑制某些基因。CDK8亚模块的Med12亚基与甲基转移酶G9a相互作用, 促进靶基因上的H3K9发生二甲基化, 从而导致靶基因沉默。

虽然在之前CDK8亚模块更多地被认为主要是抑制基因的转录, 但近几年的研究表明, CDK8亚模块同样对一些基因的转录有促进作用。CDK8能够响应p53信号通路, 协同激活p53的靶基因*p21*和*Hdm2*^[70]。CDK8也可以作为辅助激活因子响应BMP信号通路和TGF β 信号通路, 通过磷酸化BMP信号通路下游的SMAD1/5和TGF β 信号通路SMAD2/3各自复合物的链接区, 激活它们的转录活性; 而CDK8对SMAD的另一个位点的磷酸化又可以导致SMAD的降解^[71]。同样的机制, CDK8也可以通过磷酸化Notch intracellular domain (ICD)来促使Notch复合物的组装和降解^[72]。但同样是磷酸化, CDK8却是以磷酸化的方式抑制E2F1的转录活性, 而E2F1能抑制 β -catenin的活性, 所以CDK8也被当成一个原癌基因参与调控 β -catenin信号通路^[73,74]。最近的研究还发现, CDK8亚模块可以和P-TEFb协同作用, 调控Pol II

CTD的磷酸化和Pol II的延伸来控制一系列血清诱导早期基因的转录^[64]。

5 总结和展望

中介体复合物的发现为人们认识真核基因转录调控打开了新的篇章。中介体复合物作为桥梁和纽带连接转录因子和Pol II转录装置, 它几乎参与了所有真核生物基因的转录。从酵母到多细胞生物, 中介体复合物在结构上和功能上都具有非常高的保守性; 而随着进化的发生, 中介体复合物也随之出现了更多的亚基以及更多的功能。

中介体复合物作为一个辅因子, 能和众多的转录激活因子或抑制因子相互作用。各信号通路通过控制不同的转录因子, 最终都将信号传递到中介体复合物; 中介体复合物接收到输入信号, 并将之转化成特异的精确的转录输出信号, 调控下游靶基因的转录。

尽管目前对中介体复合物参与真核基因转录的功能和机制有一定的了解, 但尚有许多问题没有解答, 还需要更多的工作来进一步阐释中介体复合物的结构、功能和机制。一般认为, 对中介体复合物的研究在未来一段时间将会集中在以下几个方面^[75,76]:

- (1) 进一步对中介体复合物的各个亚模块乃至整个复合物进行高分辨率的结构解析, 将有助于更好地理解中介体复合物的功能和机制。
- (2) 中介体复合物如何准确地控制Pol II的转录活性? 激活因子激发的结构改变起到一定作用, 但这种结构改变如何转变成Pol II的活化?
- (3) 中介体复合物如何跟各种基本转录因子(GTF)及辅因子相互作用并影响其功能? 例如: 中介体复合物可以控制TFIIH的激酶活性, 那它是否能同样控制TFIIH的解旋酶活性?
- (4) 中介体复合物如何跟核小体相互作用? 以及是否调控特定的组蛋白修饰、参与表观遗传调控?
- (5) 到目前为止, 已发现了很多激活因子与中介体复合物某亚基之间的特异性相互作用, 还会有更多的相互作用将被陆续发现。
- (6) 不同的激活因子可以激发中介体复合物截然不同的结构变化, 这种结构变化是否正好揭示了中介体复合物控制不同基因表达的机制?
- (7) 近期的研究发现, CDK8亚模块能够通过影响P-TEFb的活性来控制一系列血清响应基因的

转录延伸。中介体复合物或CDK8亚模块是否还能调控基因转录中的其他过程, 如RNA的加帽、剪切、终结以及影响RNA的稳定性等?

- (8) CDK8亚模块与中介体复合物的结合和解离是如何被调控的? 哪些因子控制了这一过程?
- (9) CDK8是否会磷酸化众多的转录因子? 如果是, 这些修饰的功能是什么?
- (10) 在癌症细胞或胚胎干细胞中, 中介体复合物以30个亚基的整体存在并行使功能; 而在一些分化细胞中, 中介体复合物则能以更少的亚基组成一个更为简单的复合物。为什么中介体复合物在不同的细胞类型中能以不同的组分存在? 它的结构和功能是否有所不同? 与不同细胞的命运及功能是否相关?
- (11) 组学的概念将被更多地引入中介体复合物的研究, 如ChIP-seq, 这将从全局的角度观察中介体复合物对整个基因组的转录的直接影响。

参考文献(References)

- 1 Lee TI, Young RA. Transcription of eukaryotic protein-coding genes. *Annu Rev Genet* 2000; 34: 77-137.
- 2 Roeder RG. The role of general initiation factors in transcription by RNA polymerase II. *Trends Biochem Sci* 1996; 21(9): 327-35.
- 3 Orphanides G, Lagrange T, Reinberg D. The general transcription factors of RNA polymerase II. *Genes Dev* 1996; 10(21): 2657-83.
- 4 Gill G, Ptashne M. Negative effect of the transcriptional activator GAL4. *Nature* 1988; 334(6184): 721-4.
- 5 Kelleher RJ 3rd, Flanagan PM, Kornberg RD. A novel mediator between activator proteins and the RNA polymerase II transcription apparatus. *Cell* 1990; 61(7): 1209-15.
- 6 Flanagan PM, Kelleher RJ 3rd, Sayre MH, Tschochner H, Kornberg RD. A mediator required for activation of RNA polymerase II transcription *in vitro*. *Nature* 1991; 350(6317): 436-8.
- 7 Kim YJ, Bjorklund S, Li Y, Sayre MH, Kornberg RD. A multi-protein mediator of transcriptional activation and its interaction with the C-terminal repeat domain of RNA polymerase II. *Cell* 1994; 77(4): 599-608.
- 8 Koleske AJ, Young RA. An RNA polymerase II holoenzyme responsive to activators. *Nature* 1994; 368(6470): 466-9.
- 9 Nonet ML, Young RA. Intragenic and extragenic suppressors of mutations in the heptapeptide repeat domain of *Saccharomyces cerevisiae* RNA polymerase II. *Genetics* 1989; 123(4): 715-24.
- 10 Thompson CM, Koleske AJ, Chao DM, Young RA. A multisubunit complex associated with the RNA polymerase II CTD and TATA-binding protein in yeast. *Cell* 1993; 73(7): 1361-75.
- 11 Boube M, Faucher C, Joulia L, Cribbs DL, Bourbon HM. Drosophila homologs of transcriptional mediator complex subunits are required for adult cell and segment identity specification. *Genes Dev* 2000; 14(22): 2906-17.
- 12 Jiang YW, Veschambre P, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Conaway JW, Conaway RC, *et al*. Mammalian mediator of transcriptional regulation and its possible role as an end-point of signal transduction pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(15): 8538-43.
- 13 Fondell JD, Ge H, Roeder RG. Ligand induction of a transcriptionally active thyroid hormone receptor coactivator complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(16): 8329-33.
- 14 Boyer TG, Martin ME, Lees E, Ricciardi RP, Berk AJ. Mammalian Srb/Mediator complex is targeted by adenovirus E1A protein. *Nature* 1999; 399(6733): 276-9.
- 15 Naar AM, Beurang PA, Zhou S, Abraham S, Solomon W, Tjian R. Composite co-activator ARC mediates chromatin-directed transcriptional activation. *Nature* 1999; 398(6730): 828-32.
- 16 Rachez C, Lemon BD, Suldan Z, Bromleigh V, Gamble M, Naar AM, *et al*. Ligand-dependent transcription activation by nuclear receptors requires the DRIP complex. *Nature* 1999; 398(6730): 824-8.
- 17 Ryu S, Zhou S, Ladurner AG, Tjian R. The transcriptional cofactor complex CRSP is required for activity of the enhancer-binding protein Sp1. *Nature* 1999; 397(6718): 446-50.
- 18 Gu W, Malik S, Ito M, Yuan CX, Fondell JD, Zhang X, *et al*. A novel human SRB/MED-containing cofactor complex, SMCC, involved in transcription regulation. *Mol Cell* 1999; 3(1): 97-108.
- 19 Sun X, Zhang Y, Cho H, Rickert P, Lees E, Lane W, *et al*. NAT, a human complex containing Srb polypeptides that functions as a negative regulator of activated transcription. *Mol Cell* 1998; 2(2): 213-22.
- 20 Malik S, Gu W, Wu W, Qin J, Roeder RG. The USA-derived transcriptional coactivator PC2 is a submodule of TRAP/SMCC and acts synergistically with other PCs. *Mol Cell* 2000; 5(4): 753-60.
- 21 Wang G, Cantin GT, Stevens JL, Berk AJ. Characterization of mediator complexes from HeLa cell nuclear extract. *Mol Cell Biol* 2001; 21(14): 4604-13.
- 22 Sato S, Tomomori-Sato C, Parmely TJ, Florens L, Zybaylov B, Swanson SK, *et al*. A set of consensus mammalian mediator subunits identified by multidimensional protein identification technology. *Mol Cell* 2004; 14(5): 685-91.
- 23 Bourbon HM, Aguilera A, Ansari AZ, Asturias FJ, Berk AJ, Bjorklund S, *et al*. A unified nomenclature for protein subunits of mediator complexes linking transcriptional regulators to RNA polymerase II. *Mol Cell* 2004; 14(5): 553-7.
- 24 Davis JA, Takagi Y, Kornberg RD, Asturias FA. Structure of the yeast RNA polymerase II holoenzyme: Mediator conformation and polymerase interaction. *Mol Cell* 2002; 10(2): 409-15.
- 25 Chadick JZ, Asturias FJ. Structure of eukaryotic Mediator complexes. *Trends Biochem Sci* 2005; 30(5): 264-71.

- 26 Cai G, Imasaki T, Yamada K, Cardelli F, Takagi Y, Asturias FJ. Mediator head module structure and functional interactions. *Nat Struct Mol Biol* 2010; 17(3): 273-9.
- 27 Bourbon HM. Comparative genomics supports a deep evolutionary origin for the large, four-module transcriptional mediator complex. *Nucleic Acids Res* 2008; 36(12): 3993-4008.
- 28 Naar AM, Taatjes DJ, Zhai W, Nogales E, Tjian R. Human CRSP interacts with RNA polymerase II CTD and adopts a specific CTD-bound conformation. *Genes Dev* 2002; 16(11): 1339-44.
- 29 Taatjes DJ, Naar AM, Andel F 3rd, Nogales E, Tjian R. Structure, function, and activator-induced conformations of the CRSP coactivator. *Science* 2002; 295(5557): 1058-62.
- 30 Dotson MR, Yuan CX, Roeder RG, Myers LC, Gustafsson CM, Jiang YW, *et al.* Structural organization of yeast and mammalian mediator complexes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(26): 14307-10.
- 31 Cai G, Imasaki T, Takagi Y, Asturias FJ. Mediator structural conservation and implications for the regulation mechanism. *Structure* 2009; 17(4): 559-67.
- 32 Taatjes DJ, Schneider-Poetsch T, Tjian R. Distinct conformational states of nuclear receptor-bound CRSP-Med complexes. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11(7): 664-71.
- 33 Ge K, Cho YW, Guo H, Hong TB, Guermah M, Ito M, *et al.* Alternative mechanisms by which mediator subunit MED1/TRAP220 regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma-stimulated adipogenesis and target gene expression. *Mol Cell Biol* 2008; 28(3): 1081-91.
- 34 Ge K, Guermah M, Yuan CX, Ito M, Wallberg AE, Spiegelman BM, *et al.* Transcription coactivator TRAP220 is required for PPAR gamma 2-stimulated adipogenesis. *Nature* 2002; 417(6888): 563-7.
- 35 Malik S, Wallberg AE, Kang YK, Roeder RG. TRAP/SMCC/mediator-dependent transcriptional activation from DNA and chromatin templates by orphan nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4. *Mol Cell Biol* 2002; 22(15): 5626-37.
- 36 Hittelman AB, Burakov D, Iniguez-Lluhi JA, Freedman LP, Garabedian MJ. Differential regulation of glucocorticoid receptor transcriptional activation via AF-1-associated proteins. *EMBO J* 1999; 18(19): 5380-8.
- 37 Kang YK, Guermah M, Yuan CX, Roeder RG. The TRAP/Mediator coactivator complex interacts directly with estrogen receptors alpha and beta through the TRAP220 subunit and directly enhances estrogen receptor function *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(5): 2642-7.
- 38 Malik S, Guermah M, Yuan CX, Wu W, Yamamura S, Roeder RG. Structural and functional organization of TRAP220, the TRAP/mediator subunit that is targeted by nuclear receptors. *Mol Cell Biol* 2004; 24(18): 8244-54.
- 39 Ito M, Yuan CX, Okano HJ, Darnell RB, Roeder RG. Involvement of the TRAP220 component of the TRAP/SMCC coactivator complex in embryonic development and thyroid hormone action. *Mol Cell* 2000; 5(4): 683-93.
- 40 Wang G, Balamotis MA, Stevens JL, Yamaguchi Y, Handa H, Berk AJ. Mediator requirement for both recruitment and post-recruitment steps in transcription initiation. *Mol Cell* 2005; 17(5): 683-94.
- 41 Chen W, Zhang X, Birsoy K, Roeder RG. A muscle-specific knockout implicates nuclear receptor coactivator MED1 in the regulation of glucose and energy metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(22): 10196-201.
- 42 Wang W, Huang L, Huang Y, Yin JW, Berk AJ, Friedman JM, *et al.* Mediator MED23 links insulin signaling to the adipogenesis transcription cascade. *Dev Cell* 2009; 16(5): 764-71.
- 43 Yang F, Vought BW, Satterlee JS, Walker AK, Jim Sun ZY, Watts JL, *et al.* An ARC/Mediator subunit required for SREBP control of cholesterol and lipid homeostasis. *Nature* 2006; 442(7103): 700-4.
- 44 Taubert S, Van Gilst MR, Hansen M, Yamamoto KR. A Mediator subunit, MDT-15, integrates regulation of fatty acid metabolism by NHR-49-dependent and -independent pathways in *C. elegans*. *Genes Dev* 2006; 20(9): 1137-49.
- 45 Kato Y, Habas R, Katsuyama Y, Naar AM, He X. A component of the ARC/Mediator complex required for TGF beta/Nodal signaling. *Nature* 2002; 418(6898): 641-6.
- 46 Carrera I, Janody F, Leeds N, Duveau F, Treisman JE. Pygopus activates Wingless target gene transcription through the mediator complex subunits Med12 and Med13. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(18): 6644-9.
- 47 Wang X, Yang N, Uno E, Roeder RG, Guo S. A subunit of the mediator complex regulates vertebrate neuronal development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(46): 17284-9.
- 48 Ding N, Zhou H, Esteve PO, Chin HG, Kim S, Xu X, *et al.* Mediator links epigenetic silencing of neuronal gene expression with x-linked mental retardation. *Mol Cell* 2008; 31(3): 347-59.
- 49 Tutter AV, Kowalski MP, Baltus GA, Iourgenko V, Labow M, Li E, *et al.* Role for Med12 in regulation of Nanog and Nanog target genes. *J Biol Chem* 2009; 284(6): 3709-18.
- 50 Xu X, Zhou H, Boyer TG. Mediator is a transducer of amyloid-precursor-protein-dependent nuclear signalling. *EMBO Rep* 2011; 12(3): 216-22.
- 51 Loncle N, Boube M, Joulia L, Boschiero C, Werner M, Cribbs DL, *et al.* Distinct roles for Mediator Cdk8 module subunits in *Drosophila* development. *EMBO J* 2007; 26(4): 1045-54.
- 52 Ito M, Yuan CX, Malik S, Gu W, Fondell JD, Yamamura S, *et al.* Identity between TRAP and SMCC complexes indicates novel pathways for the function of nuclear receptors and diverse mammalian activators. *Mol Cell* 1999; 3(3): 361-70.
- 53 Park JM, Werner J, Kim JM, Lis JT, Kim YJ. Mediator, not holoenzyme, is directly recruited to the heat shock promoter by HSF upon heat shock. *Mol Cell* 2001; 8(1): 9-19.
- 54 Baek HJ, Kang YK, Roeder RG. Human Mediator enhances basal transcription by facilitating recruitment of transcription factor

- IIB during preinitiation complex assembly. *J Biol Chem* 2006; 281(22): 15172-81.
- 55 Johnson KM, Wang J, Smallwood A, Arayata C, Carey M. TFIID and human mediator coactivator complexes assemble cooperatively on promoter DNA. *Genes Dev* 2002; 16(14): 1852-63.
- 56 Akoulitchev S, Chuikov S, Reinberg D. TFIID is negatively regulated by cdk8-containing mediator complexes. *Nature* 2000; 407(6800): 102-6.
- 57 Nair D, Kim Y, Myers LC. Mediator and TFIID govern carboxyl-terminal domain-dependent transcription in yeast extracts. *J Biol Chem* 2005; 280(40): 33739-48.
- 58 Acevedo ML, Kraus WL. Mediator and p300/CBP-steroid receptor coactivator complexes have distinct roles, but function synergistically, during estrogen receptor alpha-dependent transcription with chromatin templates. *Mol Cell Biol* 2003; 23(1): 335-48.
- 59 Black JC, Choi JE, Lombardo SR, Carey M. A mechanism for coordinating chromatin modification and preinitiation complex assembly. *Mol Cell* 2006; 23(6): 809-18.
- 60 Chen W, Yang Q, Roeder RG. Dynamic interactions and cooperative functions of PGC-1alpha and MED1 in TRalpha-mediated activation of the brown-fat-specific UCP-1 gene. *Mol Cell* 2009; 35(6): 755-68.
- 61 Guenther MG, Levine SS, Boyer LA, Jaenisch R, Young RA. A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells. *Cell* 2007; 130(1): 77-88.
- 62 Muse GW, Gilchrist DA, Nechaev S, Shah R, Parker JS, Grissom SF, *et al.* RNA polymerase is poised for activation across the genome. *Nat Genet* 2007; 39(12): 1507-11.
- 63 Zeitlinger J, Stark A, Kellis M, Hong JW, Nechaev S, Adelman K, *et al.* RNA polymerase stalling at developmental control genes in the *Drosophila melanogaster* embryo. *Nat Genet* 2007; 39(12): 1512-6.
- 64 Donner AJ, Ebmeier CC, Taatjes DJ, Espinosa JM. CDK8 is a positive regulator of transcriptional elongation within the serum response network. *Nat Struct Mol Biol* 2010; 17(2): 194-201.
- 65 Guglielmi B, Soutourina J, Esnault C, Werner M. TFIIS elongation factor and Mediator act in conjunction during transcription initiation *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(41): 16062-7.
- 66 Borggrefe T, Davis R, Erdjument-Bromage H, Tempst P, Kornberg RD. A complex of the Srb8, -9, -10, and -11 transcriptional regulatory proteins from yeast. *J Biol Chem* 2002; 277(46): 44202-7.
- 67 Larschan E, Winston F. The *Saccharomyces cerevisiae* Srb8-Srb11 complex functions with the SAGA complex during Gal4-activated transcription. *Mol Cell Biol* 2005; 25(1): 114-23.
- 68 Samuelsen CO, Baraznenok V, Khorosjutina O, Spahr H, Kieselbach T, Holmberg S, *et al.* TRAP230/ARC240 and TRAP240/ARC250 Mediator subunits are functionally conserved through evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(11): 6422-7.
- 69 Knuesel MT, Meyer KD, Bernecky C, Taatjes DJ. The human CDK8 subcomplex is a molecular switch that controls Mediator coactivator function. *Genes Dev* 2009; 23(4): 439-51.
- 70 Donner AJ, Szostek S, Hoover JM, Espinosa JM. CDK8 is a stimulus-specific positive coregulator of p53 target genes. *Mol Cell* 2007; 27(1): 121-33.
- 71 Alarcon C, Zaromytidou AI, Xi Q, Gao S, Yu J, Fujisawa S, *et al.* Nuclear CDKs drive Smad transcriptional activation and turnover in BMP and TGF-beta pathways. *Cell* 2009; 139(4): 757-69.
- 72 Fryer CJ, White JB, Jones KA. Mastermind recruits CycC:CDK8 to phosphorylate the Notch ICD and coordinate activation with turnover. *Mol Cell* 2004; 16(4): 509-20.
- 73 Morris EJ, Ji JY, Yang F, Di Stefano L, Herr A, Moon NS, *et al.* E2F1 represses beta-catenin transcription and is antagonized by both pRB and CDK8. *Nature* 2008; 455(7212): 552-6.
- 74 Firestein R, Bass AJ, Kim SY, Dunn IF, Silver SJ, Guney I, *et al.* CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity. *Nature* 2008; 455(7212): 547-51.
- 75 Malik S, Roeder RG. The metazoan Mediator co-activator complex as an integrative hub for transcriptional regulation. *Nat Rev Genet* 2010; 11(11): 761-72.
- 76 Taatjes DJ. The human Mediator complex: A versatile, genome-wide regulator of transcription. *Trends Biochem Sci* 2010; 35(6): 315-22.

Mediator Complex——Central Controller of Eukaryotic Transcription

Wei Wang, Jing-Wen Yin, Ai-Jie Liu, Gang Wang*

(*State Key Laboratory of Molecular Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China*)

Abstract Mediator Complex is an evolutionarily conserved, multiprotein complex. As an essential part of the Pol II transcriptional machinery, Mediator Complex functions as a molecular bridge to transduce regulatory information from DNA-binding transcription factors to Pol II. In metazoan cells, different transcription factors, in response to respective signaling pathways, physically interact with different Mediator subunits to control expression of the specific set of genes. In addition, Mediator Complex could interact with many cofactors involved in transcriptional and epigenetic regulation. These multiple and dynamic interactions allow Mediator Complex to control cell growth, proliferation, differentiation, and diverse biological processes by intergrating signaling and delivering outputs to downstream genes. This review mainly focuses on the recent progress in understanding the mechanisms of Mediator Complex in regulating eukaryotic transcription.

Key words Mediator Complex; transcriptional regulation; RNA polymerase II; eukaryote

This work was supported by Grants from the Ministry of Science and Technology of China (No.2009CB941100), the National Natural Science Foundation of China (No.30770452, No.81030047) and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No.08DJ1400500)

*Corresponding author. Tel: 86-21-54921083, E-mail: gwang22@sibs.ac.cn