

转录中介体复合物与转录及表观遗传调控

李重辉¹ 曹丹¹ 王纲^{2*}

(¹中国科学院分子细胞科学卓越创新中心/上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031;

²复旦大学生命科学学院, 上海 200438)

摘要 在真核生物中基因的转录受到严格而精确的调控, 转录中介体复合物(Mediator Complex)能够直接与转录机器相互作用, 调控转录的起始、延伸及终止等过程。此外, 组蛋白修饰、染色质三维结构的改变对转录的调控也至关重要, 转录调控的紊乱往往会导致发育异常以及疾病的发生。该文主要论述Mediator复合物在转录与表观遗传学调控(包括染色质高级结构动态变化)中的分子机制及功能作用。

关键词 转录中介体; 转录调控; 表观遗传; 染色质高级结构

Mediator in Transcriptional and Epigenetic Regulation

Li Chonghui¹, Cao Dan¹, Wang Gang^{2*}

(¹Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; ²School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China)

Abstract The transcription of genes is controlled strictly and precisely in eukaryotes. The Mediator complex orchestrates multiple transcription factors with transcriptional machinery to regulate the initiation, elongation and termination of transcription. In addition, epigenetic regulations including histone modifications, higher order chromatin structure are also crucial for the transcriptional regulation. And dysfunctions of transcriptional regulation often lead to developmental abnormalities and diseases. This paper mainly focuses on the molecular mechanisms and functional roles of the Mediator Complex in transcriptional and epigenetic regulation, including dynamic changes in chromatin structure.

Keywords Mediator Complex; transcriptional regulation; epigenetic; higher order chromatin structure

转录是指对“生命密码”DNA的“阅读”和“誊写”。在真核生物中, 全部的mRNA和大部分的非编码RNA由RNA聚合酶II(Pol II)转录产生。Pol II的转录过程大致可分为转录预起始复合物的形成、转录起始、转录暂停、转录延伸和转录终止。转录预起始复合物包括了TFIIA、TFIIB、TFIID、TFIIE、TFIIF、TFIIH、Pol II和转录中介体复合物(Mediator Complex)^[1-3]。1990年首先在酵母中发现^[4-5], 转录激活因子是通过一种蛋白复合物与基础转录机器——Pol II结合, 这种蛋白复合物被命名为Mediator Com-

plex, 即转录中介复合物^[6]。转录中介体(Mediator)作为关键的转录辅助因子, 只存在于真核生物中, 是转录因子与Pol II转录机器之间的分子桥梁^[7]。转录中介体复合物能够感知和整合环境与发育信号, 调控基因的时空表达^[3,8]。在基因表达调控中起到“纽带”的中枢调控作用。

1 Mediator的结构和组成

Mediator是由多个亚基组成的分子量在兆道尔顿级别的复合物, 在转录调控的过程中其组分和构

国家自然科学基金(批准号: 31671543、91740110)和科技部国家重点研发计划(批准号: 2017YFA0102700)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-31246766, E-mail: gwang_fd@fudan.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31671543, 91740110) and the National Key Research and Development Program of China (Grant No.2017YFA0102700)

*Corresponding author. Tel: +86-21-31246766, E-mail: gwang_fd@fudan.edu.cn

网络出版时间: 2019-06-13 17:58:33

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190613.1758.022.html>

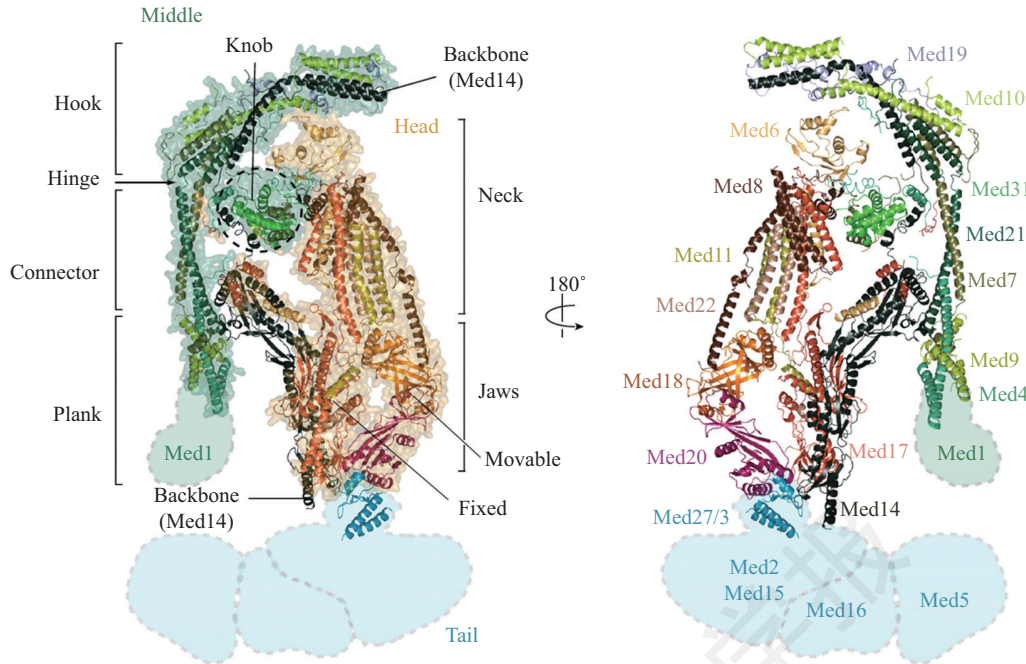


图1 Mediator的结构与组成(根据参考文献[22]修改)
Fig.1 Mediator structure (modified from reference [22])

象有着动态的变化^[9-10]。由于Mediator组分复杂且结构高度可变,纯化组分均一的Mediator十分困难,故解析其结构存在巨大的技术障碍。酵母Mediator的结构在1999年首次被报道^[11],随后对于Mediator结构研究有了极大的提高,其最初的结构模型得到了修正^[12-13]。从结构上来看(图1),Mediator分为头部、中部、尾部以及激酶模块。Med14作为支架与其他亚基之间产生广泛的接触,将头部、中部和尾部连接在一起。头部通过Med17的N-端和Med6的C-端与Med14接近,位于中部的上面,Med14与头部亚基Med20的相互作用具有稳定头部方向的作用。Mediator头部模块提供了Pol II的结合位点,头部和中部一起与其他通用转录因子相互作用,尾部模块提供大量的表面积和转录因子结合。尾部模块通过Med2和Med15与Med14的C-端作用,Med14从而将整个Mediator联系在一起。另外,Med17也与其他亚基广泛作用,参与结构的维持和形成^[14-20]。以上这些研究均存在一定的不足,限制了对Mediator精细结构和分子机制的认识。到目前为止,缺乏Mediator尾部模块的高分辨率结构及某些特定亚基在Mediator中的位置信息,包括尾部和激酶模块在内的整个Mediator结构、各个模块之间的相互联系、Mediator结构的动态变化等仍然不清楚。更为复杂的是在不同的细胞类型中,Mediator的组成成分及表达水平

是不同的,与不同的转录因子、辅因子的结合均可能引起其结构甚至组分的变化,Mediator的细胞特异性也为Mediator结构的研究带来了困难^[21]。

2 Mediator的转录调控功能

早期的研究认为,Mediator的经典功能是帮助招募形成和稳定转录预起始复合物,从而起始基因的转录过程。除其经典功能之外,我们2005年的研究发现,Mediator在帮助形成预起始复合物之后,还能够进一步控制Pol II的活性及延伸,即Mediator具有“招募后”的非经典功能^[22]。后续Mediator的一系列非经典功能被发现: Espinosa实验室^[23]发现,CDK8能够结合转录延伸复合物P-TEFb来促进基因的转录延伸; HIF1A能够和CDK8相互作用,激活Pol II的延伸活性来调控基因表达^[24]; Conaway实验室^[25]发现, MED26能够和超级延伸转录复合物相互作用释放Pol II进行延伸。我们实验室发现, MED23能够与P-TEFb相互作用调控转录延伸^[26], MED23还可通过与HnRNPL相互作用,偶联转录与mRNA加工两个过程, Huang等^[27]首次报道了Mediator在RNA选择性剪接中的重要调控功能。最近我们又发现, MED23通过影响Mitf远端增强子的活性,调节Mitf基因的表达,从而参与了偶联色素合成和DNA损伤修复两个过程^[28]。2016年, Soutourina实验室^[29]发现, MED17

能够促进RAD2/XPG的招募, 调控DNA的损伤修复。Ansari实验室^[30-31]发现, MED18参与了转录终止过程。这些研究表明, Mediator参与了转录过程中几乎每个阶段的调控。

3 Mediator与表观遗传学调控

基因表达的调控信息存在于各个不同的层面, 包括了基因组DNA序列信息、组蛋白密码、染色质的空间结构等, 因此其调控也是多层次的。转录中介体复合物并不局限于参加对“DNA遗传密码”的解读, 还参与对“组蛋白密码”和染色质结构的调控。

3.1 Mediator与组蛋白密码

Boyer实验室^[32]发现, MED12能够与组蛋白甲基转移酶G9a相互作用, 促进神经发育相关基因的表达, 这种调控作用的缺失导致了X连锁的智力障碍的发生。另外, CDK8能够磷酸化H3S10激活基因转录并且激活H4的乙酰化^[33]。转录中介体复合物能够与PRC2复合物相互作用促进H3K27me3, Mediator的激酶模块能够结合PRC2的EZH2和SUZ12亚基, 这种相互作用控制了神经相关基因的正确表达^[34-35], 这在神经发育中具有重要作用。在小鼠细胞中, MED12与PRC1共同作用沉默重要的发育相关基因, 例如在细胞分化过程中, MED12与PRC1解离, Mediator从抑制转变成激活状态^[36]。除了上述激酶模块, 2015年, 我们实验室^[37]发现, Mediator尾部模块亚基MED23通过招募修饰酶RNF20/40复合物来控制组蛋白H2B单泛素化, 激活下游基因的转录, 以相反的方式调控骨骼肌的分化和癌症细胞的生长, 从而精细控制与细胞命运相关的基因的表达。另外, MED25通过阻断PRC2结合到*HFN4a*基因上, 解除Polycomb的抑制作用^[38]。总之, Mediator广泛参与表观遗传学调控, 尤其是对组蛋白密码的调控, 并且在不同的组织和细胞类型中, 似乎具有特异的调控方式。

3.2 Mediator与染色质高级结构

基因组DNA包含大量的调控元件, DNA序列通过折叠在空间上相互接近, 基因表达和染色质空间分布有关^[39-40]。染色质结构在发育过程中发生重塑以适应转录调控, 在这个过程中, 细胞类型特异的增强子、启动子、转录因子结合位点相互作用呈现动态变化^[41], Mediator不仅是转录因子的直接靶点, 也

与增强子紧密联系, 并且参与染色质高级结构调控。

Mediator通常被认为与结合在增强子区域的转录因子相互作用, Mediator占据在活化的增强子(active enhancer)和超级增强子(super enhancer)位点, 介导增强子与目的基因启动子成环, 激活靶基因的表达^[31,42]。

近期的一系列研究表明, Mediator并不总是与转录活性相关^[9], 似乎在维持染色质结构方面也具有重要作用^[31,43-52]。Mediator主要通过以下五个方面发挥作用。(1)Mediator对于染色质结构最直接的影响就是占据启动子区域, 使启动子区域保持核小体解离状态。(2)Mediator还可以通过招募P300^[43]、Swi/Snf^[44]等染色质调节因子来调控染色质结构。最近的研究表明, Mediator还可以直接参与调节染色质相互作用。Mediator的激酶模块能与BRG1相互作用, MED15与CHD1相互作用并且被招募到激活基因。(3)研究发现, Mediator激酶模块的亚基CDK8的底物包括转录因子、Mediator、组蛋白H3、Pol II、Pol II暂停/释放调节因子以及一些染色质重塑或者修饰相关因子如SIRT1、MLL2、CHD3/4/7等, 因此可以通过CDK8直接影响染色质结构的维持^[45]。(4)在小鼠细胞中, Mediator和cohesin相互作用, 并且结合Nipbl, 这个过程依赖于MED12并且是组织特异的^[31,46]。在人源细胞中, Mediator和cohesin协同作用共同维持细胞命运^[47]。在对基因组折叠的分析中发现, 短距离(100 Kb以内)的组织特异的增强子-启动子相互作用需要Mediator及cohesin, 短距离的相互作用依赖于MED12; 小环(600~1 000 bp)的形成由Mediator直接调控而与cohesin无关^[48]。在酵母中, Mediator与基因远距离激活、染色质折叠等有关^[49-51]。(5)Mediator和ncRNA-a共同促进长距离染色质相互作用进而激活基因的表达, 例如MED12可以与ncRNA-a相互作用^[52]。因此, Mediator不仅能够与染色质调节因子作用, 通过影响染色质高级结构、调控基因的转录, 也能够直接调控染色质结构变化。

4 Mediator与相分离

细胞内不同的反应在不同的细胞器中发生, 细胞的区室化将生物化学反应限定在特定的范围内, 细胞中的相分离(phase separation)提供了类似于无膜细胞器的结构。2012年, Michael Rosen等^[53]和Steven McKnight等实验室^[54]发现, 通过改变外部条件,

蛋白质和RNA分子能够在试管中通过微弱的作用力形成小液滴或凝胶样的稳定存在结构, 相分离可以作为调控细胞内生化反应的分子机制^[53-54]。在酵母中, Mediator尾部Med3和Med15亚基能够在应激条件下形成淀粉样聚集物, 这种淀粉样聚集物在过表达Med3或者Med15也可以形成^[55]。而Mediator的很多亚基都含有内在无序区(intrinsically disordered regions, IDRs)^[56], 含有IDRs的蛋白往往能够形成相分离。2017年, Phillip Sharp与Richard Young实验室^[57]提出相分离作为分子机制调控超级增强子、增强子转录爆发以及一个增强子同时激活多个基因转录的理论模型。2018年, 周强实验室^[58]发现, P-TEFb的亚基CycT1和另一个调控因子DYRK1A均含有富含组氨酸结构域(histidine rich domain, HRD), HRD与上下游序列形成IDRs, 该区域依赖HRD结构形成相分离, 从而对Pol II的转录延伸进行调控。Ibrahim Cisse实验室^[59]利用超分辨率显微镜, 在活细胞中观察到Mediator和Pol II都能够形成小或大的簇斑, 并且在稳定的簇斑中, Mediator和Pol II能够共定位, 这些簇斑具有相分离的特征, 提示了Mediator和Pol II能够形成相分离。Richard Young实验室^[60]也发现, BRD4和MED1在细胞中聚集形成亮点, 这些亮点与超级增强子共定位, 这些亮点和液滴的聚集行为类似, 呈现出相分离的特点。BRD4和MED1结合在超级增强子处, 通过液-液相分离从细胞核组分中隔离出转录相关组分, 调控基因表达。最近, 他们实验室又报道了OCT4等一系列的转录因子的转录激活结构域(activation domain)能够与转录中介体复合物Mediator发生液-液相分离, 从而激活基因的表达^[61], 解释了数百种转录因子是如何与同一种转录中介体相互作用。这些研究为Mediator通过相分离调控超级增强子及相关基因表达提供了很好的实验证据。

5 Mediator的生物学功能

5.1 Mediator在发育中的功能

Mediator不同的亚基能够参与组织特异性的基因表达调控, 从而参与到发育与疾病等一系列生物学过程^[8]。在发育过程中, 不同的亚基以特异的方式参与脂肪细胞不同阶段的分化, 影响脂肪细胞的特化与成熟^[62-63]; MED15通过调控TGF β 及其下游转录因子参与爪蟾的中内胚层分化^[64]; MED12参

与细胞全能性维持^[65]; 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, 因此, MED23亚基在Insulin诱导脂肪细胞分化过程中起重要作用^[66]; 此外, MED23调节Ras/ELK1和RhoA/MAL两条信号通路的拮抗作用, 能够正反调控脂肪与平滑肌两种细胞命运, 在脂肪和平滑肌分化发育中起到“阴阳”调控作用^[67]。这个研究提示, 脂肪与平滑肌细胞可能具有发育上的共同祖细胞来源, 2014年, Spiegelman实验室^[68]通过细胞谱系示踪的方式证明了二者的确有共同起源。这些研究表明, Mediator不同亚基在不同细胞谱系发育中有决定性的调节作用。

5.2 Mediator在疾病中的功能

一系列的研究还揭示了Mediator不同亚基与多种疾病密切相关。在癌症研究方面, 乳腺癌中MED1的表达与HER2的表达呈正相关, 并且MED1的磷酸化依赖HER2^[69]; MED15通过影响TGF β 信号通路活性从而调节乳腺癌的发生发展^[70]; MED12通过调控造血干细胞的特异增强子, 从而参与慢性淋巴细胞白血病的发生^[71]; MED23作为RAS-MAPK下游的关键节点控制肺癌的发生^[72]。一些遗传学方面的研究又发现, Mediator的某些突变与人类遗传疾病紧密相关, 例如MED12、MED17、MED25、MED25亚基的基因突变与智力障碍有关^[73-75]。这些病人都表现出严重的发育延迟、停滞性脑病、大脑性麻痹的症状。有的病人还伴随有癫痫、先天性心脏发育缺陷、运动能力受损、斜视、视力障碍等症状。这些遗传突变如何影响Mediator的结构与功能, 如何导致神经发育疾病值得深入探索。

6 展望

综上所述, 越来越多的研究表明, Mediator不仅与转录机器相互作用直接控制转录过程, 还参与转录后的表观遗传学调控以及染色质高级结构调控。基因的表达调控是一个复杂的多种因素参与的综合结果。Mediator的组分与结构都可能具有组织和细胞类型的特异性, 加之高度动态变化的结构, 尤其是激酶模块的动态变化, 这些复杂性使得转录中介体的研究格外困难。随着Mediator参与相分离的发现, Mediator对基因表达调控的方式更加复杂和多样, 这些发现为疾病治疗提供了更多的可能分子靶点。

参考文献 (References)

- 1 Hahn S. Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11(5): 394-403.
- 2 Soutourina J. Transcription regulation by the Mediator complex. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2018; 19(4): 262-74.
- 3 Allen BL, Taatjes DJ. The Mediator complex: a central integrator of transcription. *Nat Rev Mol Cell Bio* 2015; 16(3): 155-66.
- 4 Kelleher RJ, Flanagan PM, Kornberg RD. A novel Mediator between activator proteins and the RNA polymerase-II transcription apparatus. *Cell* 1990; 61(7): 1209-15.
- 5 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.
- 6 Flanagan PM, Kelleher RJ, 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 Takagi Y, Kornberg RD. Mediator as a general transcription factor. *J Biol Chem* 2006; 281(1): 80-9.
- 8 Yin JW, Wang G. The Mediator complex: a master coordinator of transcription and cell lineage development. *Development* 2014; 141(5): 977-87.
- 9 Jeronimo C, Langelier MF, Bataille AR, Pascal JM, Pugh BF, Robert F. Tail and kinase modules differently regulate core mediator recruitment and function *in vivo*. *Mol Cell* 2016; 64(3): 455-66.
- 10 Petrenko N, Jin Y, Wong KH, Struhl K. Mediator undergoes a compositional change during transcriptional activation. *Mol Cell* 2016; 64(3): 443-54.
- 11 Asturias FJ, Jiang YW, Myers LC, Gustafsson CM, Kornberg RD. Conserved structures of mediator and RNA polymerase II holoenzyme. *Science* 1999; 283(5404): 985-7.
- 12 Wang X, Sun Q, Ding Z, Ji J, Wang J, Kong X, *et al.* Redefining the modular organization of the core Mediator complex. *Cell Res* 2014; 24(7): 796-808.
- 13 Tsai KL, Tomomori-Sato C, Sato S, Conaway RC, Conaway JW, Asturias FJ. Subunit architecture and functional Modular rearrangements of the transcriptional Mediator complex. *Cell* 2014(6); 158: 463.
- 14 Plaschka C, Nozawa K, Cramer P. Mediator architecture and RNA polymerase II interaction. *J Mol Biol* 2016; 428(12): 2569-74.
- 15 Robinson PJ, Trnka MJ, Bushnell DA, Davis RE, Mattei PJ, Burlingame AL, *et al.* Structure of a complete Mediator-RNA polymerase II pre-initiation complex. *Cell* 2016; 166(6): 1411-22 e16.
- 16 Nozawa K, Schneider TR, Cramer P. Core Mediator structure at 3.4 Å extends model of transcription initiation complex. *Nature* 2017; 545(7653): 248-51.
- 17 Schilbach S, Hantsche M, Tegunov D, Dienemann C, Wigge C, Urlaub H, *et al.* Structures of transcription pre-initiation complex with TFIID and Mediator. *Nature* 2017; 551(7679): 204-9.
- 18 Tsai KL, Yu X, Gopalan S, Chao TC, Zhang Y, Florens L, *et al.* Mediator structure and rearrangements required for holoenzyme formation. *Nature* 2017; 544(7649): 196-201.
- 19 Plaschka C, Lariviere L, Wenzek L, Seizl M, Hemann M, Tegunov D, *et al.* Architecture of the RNA polymerase II-Mediator core initiation complex. *Nature* 2015; 518(7539): 376-80.
- 20 Harper TM, Taatjes DJ. The complex structure and function of Mediator. *J Biol Chem* 2018; 293(36): 13778-85.
- 21 Allen BL, Taatjes DJ. The Mediator complex: a central integrator of transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2015; 16(3): 155-66.
- 22 Wang G, Balamotis MA, Stevens JL, Yamaguchi Y, Handa H, Berk AJ. Mediator requirement for both recruitment and postrecruitment steps in transcription initiation. *Mol Cell* 2005; 17(5): 683-94.
- 23 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.
- 24 Galbraith MD, Allen MA, Bensard CL, Wang X, Schwinn MK, Qin B, *et al.* HIF1A employs CDK8-mediator to stimulate RNAPII elongation in response to hypoxia. *Cell* 2013; 153(6): 1327-39.
- 25 Takahashi H, Parmely TJ, Sato S, Tomomori-Sato C, Banks CA, Kong SE, *et al.* Human mediator subunit MED26 functions as a docking site for transcription elongation factors. *Cell* 2011; 146(1): 92-104.
- 26 Wang W, Yao X, Huang Y, Hu X, Liu R, Hou D, *et al.* Mediator MED23 regulates basal transcription *in vivo* via an interaction with P-TEFb. *Transcription* 2013; 4(1): 39-51.
- 27 Huang Y, Li W, Yao X, Lin QJ, Yin JW, Liang Y, *et al.* Mediator complex regulates alternative mRNA processing via the MED23 subunit. *Mol Cell* 2012; 45(4): 459-69.
- 28 Xia M, Chen K, Yao X, Xu Y, Yao J, Yan J, *et al.* Mediator MED23 links pigmentation and DNA repair through the transcription factor MITF. *Cell Rep* 2017; 20(8): 1794-804.
- 29 Eyboullet F, Cibot C, Eychenne T, Neil H, Alibert O, Werner M, *et al.* Mediator links transcription and DNA repair by facilitating Rad2/XPG recruitment. *Gene Dev* 2013; 27: 2549-62.
- 30 Mukundan B, Ansari A. Novel role for mediator complex subunit Srb5/Med18 in termination of transcription. *J Biol Chem* 2011; 286(23): 37053-7.
- 31 Kagey MH, Newman JJ, Bilodeau S, Zhan Y, Orlando DA, van Berkum NL, *et al.* Mediator and cohesin connect gene expression and chromatin architecture. *Nature* 2010; 467(43): 430-5.
- 32 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.
- 33 Knuesel MT, Meyer KD, Donner AJ, Espinosa JM, Taatjes DJ. The human CDK8 subcomplex is a histone kinase that requires Med12 for activity and can function independently of mediator. *Mol Cell Biol* 2009; 29(3): 650-61.
- 34 Fukasawa R, Tsutsui T, Hirose Y, Tanaka A, Ohkuma Y. Mediator CDK subunits are platforms for interactions with various chromatin regulatory complexes. *J Biochem* 2012; 152(3): 241-9.
- 35 Fukasawa R, Iida S, Tsutsui T, Hirose Y, Ohkuma Y. Mediator complex cooperatively regulates transcription of retinoic acid target genes with polycomb repressive complex 2 during neuronal differentiation. *J Biochem* 2015; 158(5): 373-84.
- 36 Papadopoulou T, Kaymak A, Sayols S, Richly H. Dual role of Med12 in PRC1-dependent gene repression and ncRNA-mediated transcriptional activation. *Cell Cycle* 2016; 15(11): 1479-93.

- 37 Yao X, Tang Z, Fu X, Yin J, Liang Y, Li C, *et al.* The Mediator subunit MED23 couples H2B mono-ubiquitination to transcriptional control and cell fate determination. *EMBO J* 2015; 34(23): 2885-902.
- 38 Englert NA, Luo G, Goldstein JA, Surapureddi S. Epigenetic modification of histone 3 lysine 27: mediator subunit MED25 is required for the dissociation of polycomb repressive complex 2 from the promoter of cytochrome P450 2C9. *J Biol Chem* 2015; 290(4): 2264-78.
- 39 Dekker J, Mirny L. The 3D genome as Moderator of chromosomal communication. *Cell* 2016; 164(6): 1110-21.
- 40 Bonev B, Cavalli G. Organization and function of the 3D genome. *Nat Rev Genet* 2016; 17(12): 772.
- 41 Bonev B, Mendelson Cohen N, Szabo Q, Fritsch L, Papadopoulos GL, Lubling Y, *et al.* Multiscale 3D genome rewiring during mouse neural development. *Cell* 2017; 171(3): 557-72, e24.
- 42 Whyte WA, Orlando DA, Hnisz D, Abraham BJ, Lin CY, Kagey MH, *et al.* Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell* 2013; 153(2): 307-19.
- 43 Aranda-Orgilles B, Saldana-Meyer R, Wang E, Trompouki E, Fassl A, Lau S, *et al.* MED12 regulates HSC-specific enhancers independently of mediator kinase activity to control hematopoiesis. *Cell Stem Cell* 2016; 19(6): 784-99.
- 44 Ansari SA, Paul E, Sommer S, Lieleg C, He Q, Daly AZ, *et al.* Mediator, TATA-binding protein, and RNA polymerase II contribute to low histone occupancy at active gene promoters in yeast. *J Biol Chem* 2014; 289(21): 14981-95.
- 45 Jeronimo C, Robert F. The Mediator complex: At the nexus of RNA polymerase II transcription. *Trends Cell Biol* 2017; 27(10): 765-83.
- 46 Ebmeier CC, Taatjes DJ. Activator-Mediator binding regulates Mediator-cofactor interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(25): 11283-8.
- 47 Fournier M, Bourriquen G, Lamaze FC, Cote MC, Fournier E, Joly-Beauparlant C, *et al.* FOXA and master transcription factors recruit Mediator and Cohesin to the core transcriptional regulatory circuitry of cancer cells. *Sci Rep* 2016; 6: 34962.
- 48 Phillips-Cremens JE, Sauria ME, Sanyal A, Gerasimova TI, Lajoie BR, Bell JS, *et al.* Architectural protein subclasses shape 3D organization of genomes during lineage commitment. *Cell* 2013; 153(6): 1281-95.
- 49 Dobi KC, Winston F. Analysis of transcriptional activation at a distance in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Cell Biol* 2007; 27(15): 5575-86.
- 50 Mukundan B, Ansari A. Srb5/Med18-mediated termination of transcription is dependent on gene looping. *J Biol Chem* 2013; 288(16): 11384-94.
- 51 Hsieh TH, Weiner A, Lajoie B, Dekker J, Friedman N, Rando OJ. Mapping nucleosome resolution chromosome folding in yeast by micro-C. *Cell* 2015; 162(1): 108-19.
- 52 Lai F, Orom UA, Cesaroni M, Beringer M, Taatjes DJ, Blobel GA, *et al.* Activating RNAs associate with Mediator to enhance chromatin architecture and transcription. *Nature* 2013; 494(438): 497.
- 53 Kato M, Han TW, Xie S, Shi K, Du X, Wu LC, *et al.* Cell-free formation of RNA granules: low complexity sequence domains form dynamic fibers within hydrogels. *Cell* 2012; 149(4): 753-67.
- 54 Li P, Banjade S, Cheng HC, Kim S, Chen B, Guo L, *et al.* Phase transitions in the assembly of multivalent signalling proteins. *Nature* 2012; 483(7389): 336-40.
- 55 Zhu X, Chen L, Carlsten JO, Liu Q, Yang J, Liu B, *et al.* Mediator tail subunits can form amyloid-like aggregates *in vivo* and affect stress response in yeast. *Nucleic Acids Res* 2015; 43(15): 7306-14.
- 56 Nagulapalli M, Maji S, Dwivedi N, Dahiya P, Thakur JK. Evolution of disorder in Mediator complex and its functional relevance. *Nucleic Acids Research* 2016; 44(4): 1591-612.
- 57 Hnisz D, Shrinivas K, Young RA, Chakraborty AK, Sharp PA. A phase separation model for transcriptional control. *Cell* 2017; 169(1): 13-23.
- 58 Lu H, Yu D, Hansen AS, Ganguly S, Liu R, Heckert A, *et al.* Phase-separation mechanism for C-terminal hyperphosphorylation of RNA polymerase II. *Nature* 2018; 558(7709): 318-23.
- 59 Cho WK, Spille JH. Mediator and RNA polymerase II clusters associate in transcription-dependent condensates. 2018; 361(6400): 412-5.
- 60 Sabari BR, Dall'Agnese A, Boija A, Klein IA, Coffey EL, Shrinivas K, *et al.* Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control. *Science* 2018; 361(6400): pii: eaar3958.
- 61 Boija A, Klein IA, Sabari BR, Dall'Agnese A, Coffey EL, Zamudio AV, *et al.* Transcription factors activate genes through the phase-separation capacity of their activation domains. *Cell* 2018; 175(7): 1842-55.
- 62 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.
- 63 Grontved L, Madsen MS, Boergesen M, Roeder RG, Mandrup S. MED14 tethers mediator to the N-terminal domain of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and is required for full transcriptional activity and adipogenesis. *Mol Cell Biol* 2010; 30(9): 2155-69.
- 64 Kato Y, Habas R, Katsuyama Y, Näär AM, He X. A component of the ARC/Mediator complex required for TGFβ/Nodal signalling. *Nature* 2002; 418(6898): 641-6.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 Yin JW, Liang Y, Park JY, Chen D, Yao X, Xiao Q, *et al.* Mediator MED23 plays opposing roles in directing smooth muscle cell and adipocyte differentiation. *Genes Dev* 2012; 26(19): 2192-205.
- 68 Long JZ, Svensson KJ, Tsai L, Zeng X, Roh HC, Kong X, *et al.* A smooth muscle-like origin for beige adipocytes. *Cell Metab* 2014; 19(5): 810-20.
- 69 Cui J, Germer K, Wu T, Wang J, Luo J, Wang SC, *et al.* Cross-talk between HER2 and MED1 regulates tamoxifen resistance of human breast cancer cells. *Cancer Res* 2012; 72(21): 5625-34.

- 70 Zhao M, Yang X, Fu Y, Wang H, Ning Y, Yan J, *et al.* Mediator MED15 modulates transforming growth factor beta (TGFbeta)/Smad signaling and breast cancer cell metastasis. *J Mol Cell Biol* 2013; 5(1): 57-60.
- 71 Aranda-Orgilles B, Saldaña-Meyer R, Wang E, Trompouki E, Fassl A, Lau S, *et al.* MED12 regulates HSC-specific enhancers independently of mediator kinase activity to control hematopoiesis. *Cell Stem Cell* 2016; 19(6): 784-99.
- 72 Yang X, Zhao M, Xia M, Liu Y, Yan J, Ji H, *et al.* Selective requirement for Mediator MED23 in Ras-active lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(41): E2813-22.
- 73 Figueiredo T, Melo US, Pessoa AL, Nobrega PR, Kitajima JP, Correa I, *et al.* Homozygous missense mutation in MED25 segregates with syndromic intellectual disability in a large consanguineous family. *J Med Genet* 2015; 52(2): 123-7.
- 74 Hashimoto S, Boissel S, Zarhrate M, Rio M, Munnich A, Egly JM, *et al.* MED23 mutation links intellectual disability to dysregulation of immediate early gene expression. *Science* 2011; 333(6046): 1161-3.
- 75 Trehan A, Brady JM, Maduro V, Bone WP, Huang Y, Golas GA, *et al.* MED23-associated intellectual disability in a non-consanguineous family. *Am J Med Genet A* 2015; 167(6): 1374-80.

中国细胞生物学学报