

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.035>

中介体复合物在真核细胞转录调控中的研究进展

杨明磊^{1*}, 钟南哲^{1*} 综述 李一明², 李维卿³ 审校

(上海长征医院 1. 骨肿瘤外科; 2. 神经外科, 3. 病理科, 上海 200003)

[摘要] 中介体复合物作为转录过程中的重要辅因子, 广泛参与了RNA聚合酶II(RNA polymerase II, pol II)调控的转录激活与抑制过程, 其结构在进化上具有保守性。然而, 由于中介体复合物结构与组成的复杂性和可变性, 我们对其调控基因表达的机制仍知之甚少。最近研究显示中介体复合物多种转录活性的调节与转变, 可能与细胞周期素依赖性激酶8(cyclin-dependent kinase 8, CDK8)亚模块的可逆性结合与修饰密切相关。

[关键词] 中介体复合物; 转录; 细胞周期素依赖性激酶8亚模块

Research progress in mediator complex on eukaryotic transcription

YANG Minglei^{1*}, ZHONG Nanzhe^{1*}, LI Yiming², LI Weiqing³

(1. Department of Bone Tumor Surgery; 2. Department of Neurosurgery; 3. Department of Pathology, Changzheng Hospital, Shanghai 200003, China)

Abstract The mediator complex is an evolutionarily conserved transcriptional regulator which plays vital roles in repressing and activating RNA polymerase II (pol II) transcription. However, the mechanisms by which mediator regulates gene expression remain poorly understood due to its complex structure and even variable composition. From progress in current studies, the absence or presence of the cyclin-dependent kinase 8 (CDK8) and modification of CDK8 in mediator have been shown to be important in mediator's variable and multiple functions in transcription. Here, our review gives a comprehensive summary of research progress on mediator complex and presents the prospects of it.

Keywords mediator complex; transcription; cyclin-dependent kinase 8 submodule

真核细胞的转录调控是一个复杂的过程。与原核生物相比, 真核细胞基因组庞大, 染色质结构复杂, 调控元件众多。中介体复合物(mediator complex)是一类广泛存在于真核细胞内的基因

表达调节蛋白, 通过与RNA聚合酶II(polymerase II, pol II)以及通用转录因子(general transcription factors, GTFs)相结合发挥桥梁作用, 最终调节基因的转录过程^[1]。真核细胞内的多种转录调节因子

* 为共同第一作者。

收稿日期 (Date of reception): 2017-03-08

通信作者 (Corresponding author): 李维卿, Email: bluehattie@hotmail.com; 李一明, Email: yiyimig@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81101656; 81201987)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81101656; 81201987).

可与中介体复合物的蛋白质亚基和结构域相互作用, 通过蛋白质-蛋白质相互作用使其发生构象变化, 如各类转录因子(transcription factors, TFs): TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIIF和TFIIH等, 其他辅因子和延长因子等, 促进pol II及GTFs在转录基因起始序列上聚集并形成前延伸复合物(pre-elongation complex, PEC), 进而调节基因转录水平^[2]。近年研究^[3]提示: 中介体复合物不仅影响转录起始阶段, 还可能在此之前的染色质修饰, 之后的转录延伸阶段, 以及RNA修饰等多方面发挥作用。

对真核生物转录机制的认识, 首先要明确pol II, TFs及中介体复合物等分子的结构信息以及与之对应的功能信息。中介体复合物体积较大, 结构复杂, 不同亚基的组合具有不同功能, 这提高了中介体复合物调节基因表达机制的多样性, 但增加了对其结构研究的难度。与酵母中介体复合物相比, 人类中介体复合物的亚基更多、分子量更大。复杂结构赋予了中介体复合物巨大的基因表达调节潜能。此外, pol II分子结构复杂, 与中介体复合物结合的时间相对短暂等特征也导致了中介体结构和功能的分析研究较为困难^[4]。

随着研究的深入, 人们逐渐发现中介体复合物在真核细胞转录系统中普遍存在, 具有重要的基因表达调控作用, 中介体复合物的相关基因表达调控机制已成为研究的热点。本文对中介体复合物的结构和功能研究进行回顾, 总结现有研究成果, 分析尚需解决的问题, 希望为后续研究提供新的思路。

1 中介体复合物的组成与结构

中介体复合物最早在酿酒酵母中发现, 当时研究人员观察到, 单纯在体外转录系统内增加pol II及GTFs含量, 并不能完成转录过程, 而在酵母的提取物中发现了一种转录依赖的活性物质, 即中介体复合物^[5-6]。酿酒酵母的中介体复合物由25个亚基构成, 大小约1.4 MDa, 根据其结构和功能, 中介体复合物分为头部、中部和尾部以及细胞周期素依赖性激酶8(cyclin-dependent kinase 8, CDK8)亚模块, 其中头部模块包括: Med6, Med8, Med11, Med17/Srb4, Med18/Srb5, Med19/Rox3, Med20/Srb2和Med22/Srb6; 中部模块包括: Med1, Med4, Med5/Nut1, Med7, Med9, Med10/Nut2, Med21/Srb7和Med31/Soh1; 尾部模块包括 Med2, Med3/Hrs1, Med14/Rgr1, Med15/Gal11和Med16/Sin4^[7]。结构分析表明: 中

介体复合体头部结构主要与pol II相结合; 中部结构对中介体结构稳定性十分重要, 同样可与pol II结合; 而尾部结构提供了多种激活因子的结合位点。通过对中介体复合物的结构分析, 进一步明确了中介体复合物与pol II的结合方式对稳定转录体系的重要意义, 中介体的基因表达调节作用可能与亚基组成及构象变化相关^[1]。哺乳动物中介体复合物是由大约30个蛋白质亚基组成的多蛋白复合物, 多数亚基与酵母中介体复合物有明显的同源性, 提示了中介体复合物在真核细胞转录过程中功能的保守性^[8-9]。

然而, 真核生物之间中介体复合物的差异性越来越受到人们关注。最近一项基于真菌、植物、多细胞动物的中介体结构的比较^[10]显示: 3类生物中仅有6个中介体亚基的内在无序区域(intrinsic disordered regions, IDRs)具有明显的保守性, 其余亚基的IDRs具有明显的特异性。该研究^[10]证实中介体复合物在真核细胞的转录调节中不仅发挥普遍作用, 更具有灵活性和可变性, 并提示这可能和物种的进化相关。

2 中介体复合物在基因表达调控中的功能

中介体复合物可与大部分GTFs协同作用, 作为一个模块化并动态变化的多蛋白复合物, 中介体在连接转录基因和转录复合物之间发挥着信号感受器、整合器及处理器的功能。在中介体复合物的众多功能中, 最常见的是对编码基因的转录过程进行操纵, 中介体复合物发挥基因表达调控作用主要通过物理接触以及激酶活性^[9,11]。

2.1 中介体复合物参与转录激活调控

中介体复合物被认为是真核细胞转录过程中的共激活因子, 是PEC的重要组成部分。作为辅因子的中介体复合物并不与DNA直接结合, 却是TFs的一般结合位点, TFs可将中介体复合物招募至基因组内合适的位置, 并参与pol II的招募与激活, pol II的羧基末端结构域(carboxyl terminal domain, CTD)区域是中介体复合物与之结合的重要位点, 人类的中介体复合物可显著增强pol II的招募并稳定转录复合物。招募后的pol II, TFs以及中介体复合物参与构成转录起始的全酶, 经典理论认为中介体复合物在全酶中的作用是短暂的, 在pol II完成转录起始并即将转录延伸时, 中介体复合物将与pol II分离, 分离的过程与CTD的磷酸化相关^[7,12]。

中介体复合物在转录中的作用可能涉及多种

机制, 其构象改变可能在功能调节中发挥关键作用。中介体复合物的较大体积和表面积有助于多种蛋白质-蛋白质相互作用, 已证实中介体复合物可与多种TFs物理结合, 并与PEC组件相互作用, 如pol II, TFIIB, TFIID, TFIIE和TFIIH等^[13]。中介体复合物作为PEC装配产物的中心结构, 其结构变化可能导致PEC结构和功能的改变。Meyer等^[14]通过研究发现: 转录因子p53与不同的中介体亚基结合会引起中介体复合物发生不同的构象变化, 并显著影响pol II的活性。p53-中介体复合物的结构变化与pol II激活相关, 并在PEC内影响TFIIH依赖的pol II CTD磷酸化过程。在其它激活因子结合的中介体结构中也观察到类似的构象变化, 这意味着激活因子可能通过改变中介体复合物的构象进而调节pol II活性^[15]。此外, 中介体复合物可通过其酶活性调节转录过程, 这主要依赖CDK8等亚基发挥作用, 在下文中将详细讨论。

中介体复合物在转录中的作用可能涉及多个层次。与原核细胞不同, 真核细胞基因组DNA以核小体为基本单位形成染色质, 染色质结构的激活状态对转录过程的激活至关重要。中介体复合物转录激活功能需要TFs、黏连蛋白等参与, 共同维持染色质结构在转录时的稳定^[13]。近年来非编码RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)在基因表达中的作用逐渐明确, 并且与中介体复合物的功能有一定的重叠性, 提示了两者可能协同发挥作用, 结构分析显示: 中介体复合物的Med2亚基可能与ncRNAs相互作用, 参与增强子-启动子DNA环状结构的形成与稳定^[16]。

中介体复合物在pol II招募中的作用最早被人们认识, 并可能在pol II招募后发挥作用。肝细胞核因子4(hepatocyte nuclear factor 4, HNF4)在肝细胞多种特异性基因的表达调节中发挥重要作用。Malik等^[17]通过体外转录体系检测其作用发现: HNF4与中介体复合物直接结合参与转录激活, 而HNF4并非通过影响pol II的招募发挥作用, 因此认为中介体复合物参与了招募后的转录激活过程。Wang等^[18]在转录因子ELK1调节Egr1基因表达的研究中发现: Med23敲除细胞与野生型细胞相比, 染色质修饰以及组蛋白的甲基化、乙酰化过程无明显差异, 野生型细胞转录起始复合物的招募量是敲除细胞的3倍, 但整体转录效率却增加了13倍。这意味着中介体复合物除pol II招募外, 在招募后的转录过程中发挥额外作用。进一步研究发现, 转录因子ELK1的磷酸化在此过程中具有重要意义。未磷酸化的ELK1可与中介体结合完成pol II的

招募, 但是只有磷酸化后才能最终协助完成转录过程, 进一步提示了中介体复合物在招募后的重要功能。同时, 中介体复合体Med23亚基在胚胎干细胞及胚胎纤维母细胞中作用不同, Med23敲除对胚胎干细胞Egr1基因转录有明显的抑制作用, 对胚胎纤维母细胞却影响甚微, 这与基因表达的细胞特异性相关^[19]。

中介体复合物与转录的延伸过程相关。一项研究^[20]显示低氧诱导因子1A(hypoxia-inducible factor 1A, HIF1A)在转录起始后能够招募CDK8-中介体复合物, 其CDK9亚基参与了延伸复合物的形成, 最终导致了pol II的转录暂停状态被解除, 进入到转录延伸过程。中介体复合物可能与正性转录延伸因子b(positive transcription elongation factor b, P-TEFb)协同作用调节基因表达。研究^[21]发现中介体CDK8亚模块可能通过调节P-TEFb激酶活性以控制pol II CTD的磷酸化和转录延伸。目前尚不清楚CDK8亚模块通过P-TEFb影响pol II CTD磷酸化的具体机制, 该调控过程可能通过CDK8依赖的P-TEFb磷酸化完成, 亦或由CDK8与P-TEFb的直接结合而促成^[22]。相似地, Wienerroither等^[23]在巨噬细胞的感染模型中发现, 在转录因子NF- κ B调控的转录延伸过程中, 中介体复合物中具有激酶活性的亚基(如Med26, CDK9等)对P-TEFb的招募与结合具有重要作用, 最终影响了细胞抗菌活性的表达。

2.2 CDK8 亚模块参与转录调控的多样性

中介体复合物具有转录激活和转录抑制的双重功能。现有中介体复合物的结构和功能研究结果证实了中介体复合物在pol II的招募和稳定PEC中发挥着重要的激活作用。与此相悖的是, 中介体复合物亦具有阻止PEC装配的功能。CDK8亚模块是一个600 KDa的转配产物, 包含了CDK8, cyclin C, Med12和Med13等4个亚基, 能可逆地与中介体复合物结合。目前研究^[13]认为: 中介体复合物与CDK8亚模块的相互作用可诱发其结构转变, 导致其不能同时与pol II相互作用。早期提取的人类中介体复合物既包含中介体, 也包含CDK8-中介体复合物。将CDK8-中介体复合物与中介体分离后, 人们发现中介体本身能够参与转录过程的激活, 其与CDK8结合后却不能完成pol II的招募以及激活转录, 因而认为CDK8在中介体参与的转录抑制中发挥核心作用^[24]。因此, 中介体复合物可调控PEC结构: 一方面其能促进pol II装配并激活转录; 另一方面, 当其与CDK8亚模块结合时, 可以阻止PEC装配并抑制转录。

最近的研究^[25]提示CDK8亚模块不仅参与转录抑制, 亦具有转录激活功能。一项分子结构学研究^[24]显示: CDK8-中介体复合物在转录过程中发挥的作用与中介体复合物的构象直接相关, 根据其构象可将中介体分为开放态和关闭态, 开放态的中介体具有转录活性, 而关闭态时转录停止。通过电镜观察发现, 与CDK8亚模块结合的中介体复合物也可以表现为开放态, 提示了其在转录激活中发挥的作用。这一结论在随后的体内实验中得以证实, 通过免疫共沉淀的方法, 在转录活跃的细胞体系中, 发现了大量CDK8亚模块与中介体形成的复合物。该结果证实了CDK8亚模块在转录中的双重作用。

中介体复合物可通过其激酶活性发挥转录调节作用, 而CDK8亚模块是其发挥激酶活性的重要结构。由细胞因子介导的信号转导及转录激活(signal transducer and activator of transcription, STAT)因子参与了细胞的免疫激活, 其转录激活域(transactivation domain, TAD)的磷酸化在该过程中发挥着重要作用。Bancerek等^[26]发现中介体的CDK8亚模块具有STAT1, STAT3, 以及STAT5 TAD的磷酸化功能, 参与了 γ -干扰素介导的细胞抗病毒免疫反应。通过对STAT1的磷酸化, CDK8对40%受 γ -干扰素通路影响的下游基因表达具有增强或抑制的调节作用。

CDK8亚模块可以通过组蛋白修饰起到转录调控的作用。转录过程不仅依赖DNA模板, 与之结合的组蛋白在调节DNA转录状态中同样发挥着巨大作用。中介体复合物与组蛋白的泛素化相关, Yao等^[27]发现组蛋白H2B泛素化依赖Med23, 在Med23敲除的细胞系中, 染色质的修饰及组蛋白H2B的泛素化明显下调, 进一步研究发现: Med23通过影响泛素化酶RNF20/40的招募发挥作用, 上述发现同样在体外实验中被证实。在另一项体外实验^[28]中, 中介体CDK8亚模块可与多肽GCN5L协同作用导致组蛋白H3(H3 S10P/K14Ac)的磷酸化和乙酰化, 敲除CDK8可导致H3 S10P/K14Ac整体水平下降, 因而CDK8亚模块很可能参与H3S10的磷酸化, 证实了中介体复合物在组蛋白的修饰中发挥的作用。组蛋白乙酰化修饰常被认为是一种可逆性修饰, 而组蛋白的甲基化修饰则具不可逆性。Ding等^[29]发现中介体复合物可以通过影响组蛋白甲基化过程抑制基因的转录。CDK8亚模块的Med12亚基可以与甲基转移酶G9a相互作用, 促进组蛋白H3K9甲基化, 进而抑制非神经元细胞的神经元基因表达。值得注意的是: 敲除Med12并未影

响H3K9甲基化的整体水平, 这提示Med12在这些细胞内的作用具有基因特异性。

上述研究结果向我们展示了CDK8亚模块在基因调节中具有多种功能。CDK8与中介体复合物的可逆结合为我们提供了研究转录起始、激活、短暂停滞, 甚至是长期抑制的新思路。CDK8亚模块的对转录时效性的调节作用使它可能作为一个转录的检查点。

2.3 中介体复合物的调节作用具有基因特异性

在研究中中介体复合物结构和功能同时, 中介体复合物的基因特异性也受到人们的关注, 前文已记述了Med 12, Med 23和CDK8亚模块可能存在的基因特异性。目前大量研究认为Med1在中介体复合物的基因选择性表达调节过程中发挥重要作用, 该过程可能与其磷酸化水平相关。Med1亚基是中介体最大的亚基(220 kDa), 是核受体作用的重要靶点, 与中介体复合物的结合具有可逆的特点。Belakavadi等^[30]观察到Med1能被细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)磷酸化, 使中介体复合物与Med1稳定结合, 并使得甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)调节的基因转录明显增强。该实验表明Med1的磷酸化并与中介体结合在TR调节基因的选择性表达中具有重要作用。Med1在性激素调节基因, 糖皮质激素调节基因中也发挥着类似的作用, 上述研究结果提示了Med1可能根据核受体进行基因的选择性调节^[31]。

中介体复合物的基因选择性可能源于空间构象变化。对中介体复合物结构学的研究发现: 并非所有与pol II结合的中介体复合物都具有转录活性。70%的中介体-pol II复合物表现为关闭态, 并不具有转录活性, 其作用与单独的中介体无异; 另外30%中介体-pol II复合物其构象为开放态, 具有转录活性。中介体复合物的上述构象变化与pol II的结合部位相关, 因此pol II本身也可能作为基因差异性表达调节的重要环节^[24]。

中介体复合物的基因选择性的另一因素可能为激活因子在中介体亚基招募中发挥不同的作用。热休克因子(Heat shock factor 1, HSF1)是热休克蛋白转录中的重要调节蛋白, 研究发现HSF1可影响中介体亚基的招募, 使得中介体尾部结构具有明显的可变性, 并且HSF1可独立影响CDK8亚模块的招募, 最终影响热休克蛋白的转录表达^[32]。中介体复合物的结构可变性在基因选择性调节中可能具有重要意义。可以看出, 虽然中介体复合

物在编码基因的表达中普遍发挥作用,但可以通过与不同调节因子的协同作用,采用多种方式对基因进行选择调节^[33]。

3 中介体复合物与人类疾病

随着中介体复合物在基因表达调节中的机制逐渐被认识,关于中介体的研究已从基础扩展到了临床。越来越多的人类疾病被认为与中介体复合物以及中介体复合物的突变相关,包括肿瘤、神经性疾病、先天性疾病、感染性疾病等等。Ruiz等^[34]发现HIV病毒的复制和Med亚基相关,通过敲除人类中介体复合物28个亚基中的9个亚基,观察到HIV病毒的复制得到了明显的抑制,然而正常的细胞功能未受到明显影响。研究^[35]显示Med14亚基可以与HIV病毒的Tat蛋白直接作用,在病毒复制中最为关键。子宫肌瘤患者中可检测出Med12编码基因的突变,而Med12是CDK8亚模块的重要组成部分,Med12的突变使得CDK8的激酶活性明显下降,并可能与疾病的发生相关。中介体复合物可能与恶性肿瘤相关。恶性肿瘤的发生发展涉及多条信号通路,基因表达的各个阶段。最近的研究^[29]表明Med亚基的改变可能通过影响转录过程而发挥致癌作用,对核受体的反应性改变被认为具有重要意义。一种Med亚基的改变可能与多种恶性肿瘤相关,而一种恶性肿瘤可能受多种Med亚基改变影响。Med1亚基可能和乳腺癌的发生相关,并通过雌激素受体(oestrogen receptor, ER)和人类上皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)发挥作用^[36],另外Med1可能与肺癌、前列腺癌相关,而乳腺癌还可能与Med5, Med12, Med13, Med15, Med19, Med23等多种亚基相关^[37]。在前列腺癌组织中,研究^[38]发现Med15亚基的过度甲基化,并且癌细胞中的Med15表达抑制增加了其恶性潜能,通过在体外实验和裸鼠中提高Med15的表达水平,肿瘤细胞的侵袭性明显减弱。利用慢病毒载体在两种人类结直肠癌细胞系中表达短发夹RNA(short hairpin RNA, shRNA),并抑制Med19的表达,研究^[39]发现细胞周期中G₀期的肿瘤细胞明显增多,肿瘤细胞的增殖明显受到抑制。在心血管疾病中,Med13和Med15被认为与人类先天性心脏病相关,在动物模型中,Med12被证实参与心脏的胚胎发育,而Med30的错义突变可能与心肌病的发生发展相关^[40]。

中介体复合物与疾病的相关性也为中介体作为治疗的靶点提供了可能性。Pelish等^[41]发现

中介体的激酶活性与急性髓细胞性白血病(acute myelocytic leukemia, AML)细胞的基因激活相关,皮质抑素A(cortistatin A, CA)可以对CDK8和CDK19的激酶活性选择性抑制,在体内和体外实验中均显示出了明显的抗AML细胞作用,因此认为中介体在白血病细胞的增殖中起着负向调节的作用,中介体可能成为AML潜在的治疗靶点。通过化学探针选择性抑制CDK8和CDK19的激酶活性,发现在人类肿瘤细胞系以及患者肿瘤组织的异种移植小鼠模型(patient-derived tumor xenograft models, PDXs)中具有显著地抗癌活性,然而上述化学探针具有生物毒性,因此CDK8, CDK19激酶抑制剂的临床应用还有很长的路要走^[42]。中介体复合物包含众多亚基,可以和不同TFs结合,发挥不同的转录调节作用。由于其基因表达调节作用具有基因特异性,前期的实验研究^[37]同样表明:特定亚基的敲除往往只影响特定基因的表达,并不会导致细胞内转录的完全停止,因而可能通过干扰特定亚基的功能调节蛋白质表达,进而影响疾病进程。

4 结语

中介体复合物作为转录过程中重要的辅助因子,在真核细胞转录中发挥普遍作用,但也有明显的基因特异性。中介体复合物的结构在不同类型的真核细胞中既有保守性,也具有进化相关性。关于中介体复合物结构和功能的研究逐步阐明了其在真核细胞转录过程中所发挥的作用,包括pol II的招募激活、参与PEC的装配、控制pol II CTD的磷酸化并协助pol II离开启动子,通过CDK8亚模块发挥更广泛的作用等^[43]。目前的研究主要关注中介体复合物在pol II转录体系中的角色,在蛋白质编码基因表达中的调节作用;然而,中介体复合物在真核细胞内的作用可能不限于此,近年来的研究还发现其在RNA聚合酶III (polymerase III, pol III)的转录体系中发挥作用,并调节tRNA的表达水平^[44]。中介体复合物的基础研究也预示着其在多种人类疾病的发生发展中发挥着重要作用,并为这些疾病的治疗提供了新的靶点。

虽然中介体复合物的研究已取得部分进展,但对其调控机制的研究仍处于初级阶段,还有很多疑问等待人们的回答。虽然实验已证实中介体复合物明显增强了pol II的活性,但中介体激活pol II的具体机制尚不明确;与中介体复合物结合前,不同的激活因子能诱导中介体复合物发生结构改

变, 这些改变与中介体复合物的基因特异性相关性尚待明确; CDK8亚模块与中介体的结合具有可逆性和灵活性, 但这种结合的调节机制并不明确, 这种协同关系在转录激活过程中的动态变化尚需研究; 在分化细胞中, 人类中介体复合物处于较为简单的状态, 仅含6~8个亚基, 而在癌细胞和干细胞内, 中介体复合物却以26个亚基的复合物出现^[22,45], 中介体复合物在不同细胞类型中的结构和功能变化机制尚待研究。随着上述疑问的进一步明确, 我们对中介体复合物的认识将更加全面。

参考文献

- Robinson PJ, Trnka MJ, Bushnell DA, et al. Structure of a complete mediator-RNA polymerase II pre-initiation complex[J]. *Cell*, 2016, 166(6): 1411-1422.e16.
- Larivière L, Seizl M, Cramer P. A structural perspective on mediator function[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2012, 24(3): 305-313.
- Yin JW, Wang G. The Mediator complex: a master coordinator of transcription and cell lineage development[J]. *Development*, 2014, 141(5): 977-987.
- Tsai KL, Yu X, Gopalan S, et al. Mediator structure and rearrangements required for holoenzyme formation[J]. *Nature*, 2017, 544(7649): 196-201.
- Kelleher RJ, Flanagan PM, Kornberg RD. A novel mediator between activator proteins and the RNA polymerase II transcription apparatus[J]. *Cell*, 1990, 61(7): 1209-1215.
- Gill G, Ptashne M. Negative effect of the transcriptional activator GAL4[J]. *Nature*, 1988, 334(6184): 721-724.
- Poss ZC, Ebmeier CC, Taatjes DJ. The Mediator complex and transcription regulation[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, 48(6): 575-608.
- Poss ZC, Ebmeier CC, Odell AT, et al. Identification of mediator kinase substrates in human cells using cortistatin a and quantitative phosphoproteomics[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(2): 436-450.
- Tsai KL, Tomomori-Sato C, Sato S, et al. Subunit architecture and functional modular rearrangements of the transcriptional mediator complex[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1430-1444.
- Nagulapalli M, Maji S, Dwivedi N, et al. Evolution of disorder in Mediator complex and its functional relevance[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(4): 1591-1612.
- Malik S, Roeder RG. Mediator: a drawbridge across the enhancer-promoter divide[J]. *Mol Cell*, 2016, 64(3): 433-434.
- Robinson PJ, Trnka MJ, Pellarin R, et al. Molecular architecture of the yeast Mediator complex[J]. *Elife*, 2015, 4: e08719.
- Allen BL, Taatjes DJ. The Mediator complex: a central integrator of transcription[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(3): 155-166.
- Meyer KD, Lin SC, Bernecky C, et al. p53 activates transcription by directing structural shifts in Mediator[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(6): 753-760.
- Lin JJ, Lehmann LW, Bonora G, et al. Mediator coordinates PIC assembly with recruitment of CHD1[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(20): 2198-2209.
- Lai F, Orom UA, Cesaroni M, et al. Activating RNAs associate with Mediator to enhance chromatin architecture and transcription[J]. *Nature*, 2013, 494(7438): 497-501.
- Malik S, Wallberg AE, Kang YK, et al. TRAP/SMCC/mediator-dependent transcriptional activation from DNA and chromatin templates by orphan nuclear receptor hepatocyte nuclear factor 4[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(15): S626-S637.
- Wang G, Balamotis MA, Stevens JL, et al. Mediator requirement for both recruitment and postrecruitment steps in transcription initiation[J]. *Mol Cell*, 2005, 17(5): 683-694.
- Balamotis MA, Pennella MA, Stevens JL, et al. Complexity in transcription control at the activation domain-mediator interface[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(69): ra20.
- Galbraith MD, Allen MA, Bensard CL, et al. HIF1A employs CDK8-mediator to stimulate RNAPII elongation in response to hypoxia[J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1327-1339.
- Donner AJ, Ebmeier CC, Taatjes DJ, et al. CDK8 is a positive regulator of transcriptional elongation within the serum response network[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17(2): 194-201.
- Taatjes DJ. The human Mediator complex: a versatile, genome-wide regulator of transcription[J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(6): 315-322.
- Wienerroither S, Shukla P, Farlik M, et al. Cooperative Transcriptional Activation of Antimicrobial Genes by STAT and NF-kappaB Pathways by Concerted Recruitment of the Mediator Complex[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(2): 300-312.
- Wang X, Wang J, Ding Z, et al. Structural flexibility and functional interaction of Mediator Cdk8 module[J]. *Protein Cell*, 2013, 4(12): 911-920.
- Belakavadi M, Fondell JD. Cyclin-dependent kinase 8 positively cooperates with Mediator to promote thyroid hormone receptor-dependent transcriptional activation[J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(10): 2437-2448.
- Bancerek J, Poss ZC, Steinparzer I, et al. CDK8 kinase phosphorylates transcription factor STAT1 to selectively regulate the interferon response[J]. *Immunity*, 2013, 38(2): 250-262.

27. Yao X, Tang Z, Fu X, et al. The Mediator subunit MED23 couples H2B mono-ubiquitination to transcriptional control and cell fate determination[J]. EMBO J, 2015, 34(23): 2885-2902.
28. Meyer KD, Donner AJ, Knuesel MT, et al. Cooperative activity of cdk8 and GCN5L within Mediator directs tandem phosphoacetylation of histone H3[J]. EMBO J, 2008, 27(10): 1447-1457.
29. Ding N, Zhou H, Esteve PO, et al. Mediator links epigenetic silencing of neuronal gene expression with x-linked mental retardation[J]. Mol Cell, 2008, 31(3): 347-359.
30. Belakavadi M, Pandey PK, Vijayvargia R, et al. MED1 phosphorylation promotes its association with mediator: implications for nuclear receptor signaling[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(12): 3932-3942.
31. Jia Y, Viswakarma N, Reddy JK. Med1 subunit of the mediator complex in nuclear receptor-regulated energy metabolism, liver regeneration, and hepatocarcinogenesis[J]. Gene Expr, 2014, 16(2): 63-75.
32. Anandhakumar J, Moustafa YW, Chowdhary S, et al. Evidence for multiple mediator complexes in yeast independently recruited by activated heat shock factor[J]. Mol Cell Biol, 2016, 36(14): 1943-1960.
33. Lu C, Fuller MT. Recruitment of mediator complex by cell type and stage-specific factors required for tissue-specific TAF dependent gene activation in an adult stem cell lineage[J]. PLoS Genet, 2015, 11(12): e1005701.
34. Ruiz A, Pauls E, Badia R, et al. Characterization of the influence of mediator complex in HIV-1 transcription[J]. J Biol Chem, 2014, 289(40): 27665-27676.
35. Turunen M, Spaeth JM, Keskitalo S, et al. Uterine leiomyoma-linked MED12 mutations disrupt mediator-associated CDK activity[J]. Cell Rep, 2014, 7(3): 654-660.
36. Cui J, Germer K, Wu T, et al. Cross-talk between HER2 and MED1 regulates tamoxifen resistance of human breast cancer cells[J]. Cancer Res, 2012, 72(21): 5625-5634.
37. Schiano C, Casamassimi A, Rienzo M, et al. Involvement of Mediator complex in malignancy[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1845(1): 66-83.
38. Jing C, El-Ghany MA, Beesley C, et al. Tazarotene-induced gene 1 (TIG1) expression in prostate carcinomas and its relationship to tumorigenicity[J]. J Natl Cancer Inst, 2002, 94(7): 482-490.
39. Ji-Fu E, Xing J J, Hao L Q, et al. Suppression of lung cancer metastasis-related protein 1 (LCMR1) inhibits the growth of colorectal cancer cells[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(4): 3675-3681.
40. Schiano C, Casamassimi A, Vietri M T, et al. The roles of mediator complex in cardiovascular diseases[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1839(6): 444-451.
41. Pelish HE, Liao BB, Nitulescu II, et al. Mediator kinase inhibition further activates super-enhancer-associated genes in AML[J]. Nature, 2015, 526(7572): 273-276.
42. Clarke PA, Ortiz-Ruiz MJ, TePoele R, et al. Assessing the mechanism and therapeutic potential of modulators of the human Mediator complex-associated protein kinases[J]. Elife, 2016, 5: e20722.
43. Takahashi H, Parmely T J, Sato S, et al. Human mediator subunit MED26 functions as a docking site for transcription elongation factors[J]. Cell, 2011, 146(1): 92-104.
44. Carlsten JO, Zhu X, Lopez MD, et al. Loss of the Mediator subunit Med20 affects transcription of tRNA and other non-coding RNA genes in fission yeast[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1859(2): 339-347.
45. Deato MD, Marr MT, Sottero T, et al. MyoD targets TAF3/TRF3 to activate myogenin transcription[J]. Mol Cell, 2008, 32(1): 96-105.

本文引用: 杨明磊, 钟南哲, 李一明, 李维卿. 中介体复合物在真核细胞转录调控中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(5): 1073-1079. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.035

Cite this article as: YANG Minglei, ZHONG Nanzhe, LI Yiming, LI Weiqing. Research progress in mediator complex on eukaryotic transcription[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(5): 1073-1079. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.05.035