



生物大分子相分离及其在转录调控中的功能*

赵相东 王 乐 马卢杰 谢德宝 高梦迪 孟亚南 曾凡力**

(河北农业大学生命科学学院, 保定 071001)

摘要 相分离 (phase separation) 是包括蛋白质、核酸在内的生物大分子形成凝聚体或无膜细胞器 (membraneless organelles, MLOs) 的基本组织原理。已发现生物大分子发生相分离需要一些典型的内在特征条件, 如无序区域、模块化结构域、多价相互作用等。生物大分子相分离在许多重要细胞活动中发挥关键功能, 近年来基因转录调控中生物大分子相分离成为研究热点。RNA 聚合酶、转录因子 (transcription factors, TFs)、超级增强子 (super enhancers, SEs) 等转录调控元件都通过相分离发挥重要作用。而且转录调控过程中的相分离与癌症发生密切相关。本文就生物大分子相分离形成的内在特征条件和相分离在转录调控中的重要作用进行综述, 为理解基本细胞活动和癌症中的基因调控提供参考。

关键词 无膜细胞器, 相分离, 转录调控, 生物大分子, 癌症

中图分类号 Q7

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0097

在迅猛发展的细胞生物学中有一个十分重要的基本问题, 细胞的密集空间如何有序组织起来, 而在不同的时空中进行复杂的生化反应。细胞中存在的经典膜结构细胞器 (membrane-bound organelles, MBOs), 如线粒体、叶绿体、内质网、高尔基体等, 它们是由周围脂质双层膜包裹的独立区室, 并且不被大多数生物分子所渗透。因此, 经典的MBOs内外是物理分离的, 其组成通过专门的膜运输机制来调节^[1]。

细胞中不仅存在膜结构细胞器, 同时还含有许多生物大分子凝聚形成的无膜隔室。1835~1839年, 研究人员在神经元细胞内发现第一个无膜隔室, 后来被称为核仁 (nucleoli)^[2]。随后越来越多的研究又陆续发现许多不同的无膜隔室。2009年, Brangwynne等^[3]发现秀丽隐杆线虫胚胎中RNA和蛋白质组成的P颗粒是由相分离 (phase separation) 形成的液滴。2011年, 该实验室证实相分离也是核仁形成的基本原理^[4]。近年来, 通过高分辨率显微镜成像和凝聚体分子成分的分析, 揭示了这些无膜隔室在形状、动力学和组装方式方面的相似性, 但它们的组成、位置、功能存在差异。每一种类型的无膜隔室含有的成分都可以结构稳定地浓缩数小时至数天。光漂白恢复等实验表明, 许多隔室可以持续地与周围的介质发生交换, 相同类型的隔

室在接触时发生融合。这种无膜隔室后来被称为无膜细胞器 (membraneless organelles, MLOs), 越来越多的数据证明, 相分离是细胞内无膜细胞器形成的基础。

生物大分子相分离与人类的各种疾病密切相关, 如神经退行性疾病和癌症。转录过程中RNA聚合酶、转录因子 (TFs)、超级增强子 (SEs) 等形成相分离凝聚体调控转录的有序进行, 转录过程相分离失调与许多疾病的发生相关, 尤其是癌症^[5]。

1 细胞中生物大分子相分离形成的无膜细胞器

随着科学技术的发展, 对生物大分子相分离形成的MLOs的了解也越来越清晰, 对不同成分和功能的MLOs的认识越来越深入。如图1所示, MLOs包括核仁^[6]、早幼粒细胞白血病核小体 (promyelocytic leukemia nuclear bodies, PML-NBs)、应激颗粒 (stress granules)^[7-9]等。自发组

* 国家自然科学基金 (32070574) 和河北省杰出青年自然科学基金 (C2023204155) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0312-7528593, E-mail: fanli.zeng@pku.edu.cn

收稿日期: 2023-04-23, 接受日期: 2023-07-21

装的液液相分离 (LLPS) 是 MLOs 的形成基础。MLOs 成分被特异分割且高度浓缩在类液态液滴中, 持续地与周围的水环境进行动态交换, 这种方式可以促进或抑制特定的生化反应。同时, 除 LLPS 液滴外, MLOs 也可以表现为动态水凝胶或非动态类固体结构, 而从水环境中分离出来^[10-11]。

1.1 核仁

核仁是第一个被发现的 MLOs^[12]。核仁是核糖体亚基生物生成工厂, 也是细胞核内核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP) 颗粒组装的区域^[13]。核糖体生产对于细胞快速生长至关重要, 研究人员使用核仁的大小、数量和形状作为癌症生长和恶性肿瘤的指标^[14-15]。有研究表明, 核仁具有相分离液体性质, 其形成经历了 LLPS 过程, 核仁是无膜细胞

器的经典例子^[4]。

1.2 PML-NBs

PML-NBs 是细胞核内典型的 MLOs^[16]。PML-NBs 是大分子多蛋白复合物, 且表现出相分离液滴特性, 推测其 LLPS 过程是由蛋白质与 RNA 分子之间的多价相互作用所介导。PML 是 PML-NBs 的重要组成部分, 它包含组装 PML 核小体所需的 RBCC 基序 (ring finger domain, B box domain, coil-coil domain)。PML-NBs 的组成可以通过支架成分的浓度或价的变化而快速切换^[17]。具体来说, PML 的 SUMO 化修饰或 mRNA 浓度的变化可以控制 PML-NBs 的组成^[17]。PML-NBs 已被证明可以控制调节衰老和端粒维持的特定细胞染色质组装途径^[17]。

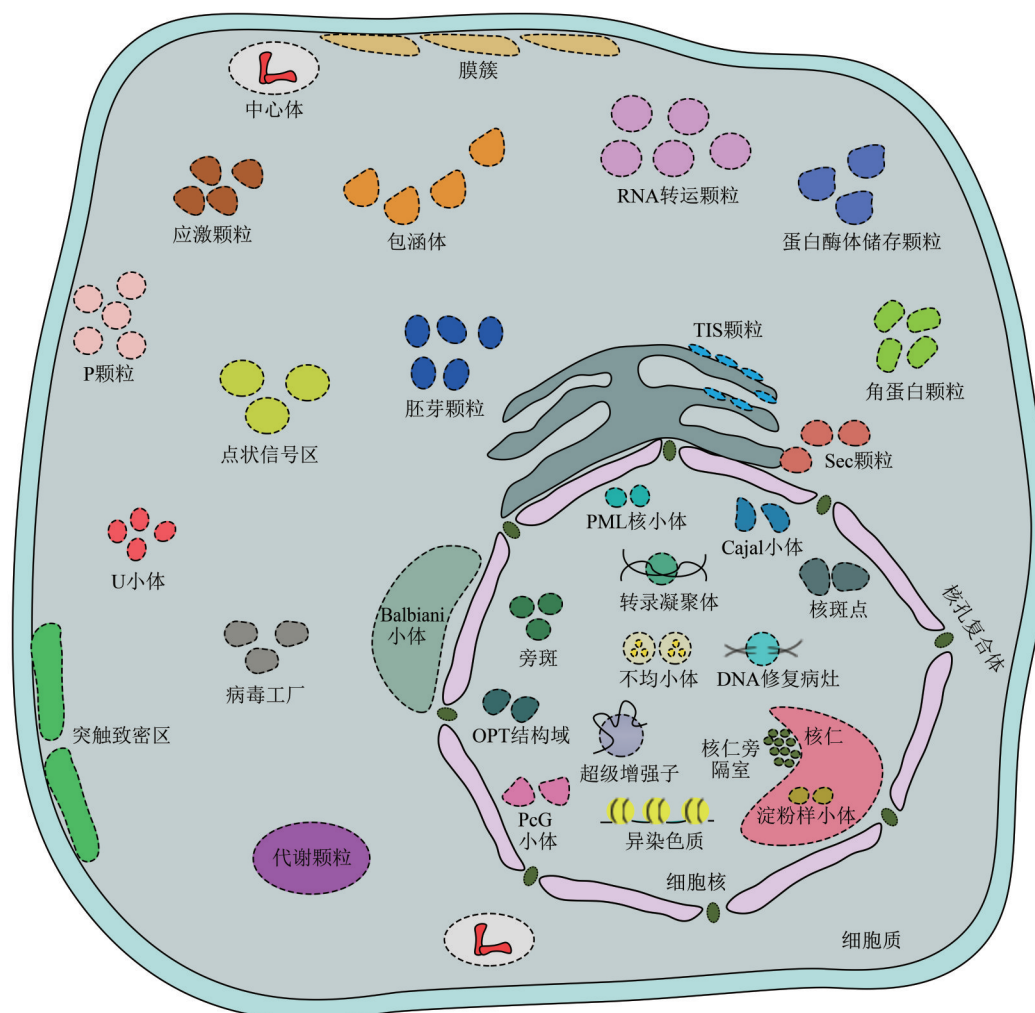


Fig. 1 Known membraneless organelles in cells

图1 细胞中已知的无膜细胞器

细胞中已知的无膜细胞器包括膜簇^[18]、突触致密区^[19]、中心体^[20]、应激颗粒^[7-9]、包涵体^[21]、RNA 转运颗粒^[22-23]、蛋白酶体储存颗粒^[24]、P 颗粒^[3]、点状信号区^[25]、胚芽颗粒^[26]、角蛋白颗粒^[27]、U 小体^[28]、病毒工厂^[29]、代谢颗粒^[30]、TIS 颗粒^[31]、Sec 颗粒^[32]、Balbiani 小体^[33]、PML 核小体^[16]、Cajal 小体^[34]、旁斑^[35]、转录凝聚体^[36]、核斑点^[37]、不均小体^[38]、DNA 修复病灶^[39]、OPT 结构域^[40]、超级增强子^[41-42]、核仁旁隔室^[43]、淀粉样小体^[44]、核仁^[45]、PcG 小体^[46]、异染色质^[47]等。

1.3 应激颗粒

应激颗粒是真核细胞处于应激状态下通过暂停蛋白质翻译所释放的 mRNA 分子和蛋白质所形成的细胞质 MLOs, 也是真核细胞在响应应激时, 形成的动态可逆胞质凝聚体中一种突出的 RNP 颗粒^[48-49]。在非胁迫条件下, 应激颗粒蛋白 G3BP1 通过其内在无序区域 (intrinsically disordered regions, IDRs) 与富含精氨酸区域的分子内相互作用而处于自抑制状态^[49]。在应激条件下, 未折叠的 mRNA 阻碍 G3BP1 的自抑制构象形成, 通过蛋白质与 RNA 多价相互作用导致 G3BP1 发生聚集, 形成 G3BP1 与 RNA 相分离凝聚体^[49]。G3BP1 阻碍 RNA 纠缠并招募客户蛋白促进应激颗粒组装^[49]。G3BP1 是一种分子开关, 可响应游离 RNA 浓度的升高并触发 RNA 依赖的 LLPS^[48]。G3BP1 具有的 3 个 IDRs 通过不同的磷酸化形式调节 LLPS 的形成趋势^[48]。RNP 胁迫颗粒的组装也可以通过多价相互作用发生^[48-49]。

1.4 P 体

P 体 (processing bodies, P-bodies) 是细胞质中高度保守的 MLOs, 在 mRNA 翻译和稳定性方面调节转录后基因表达^[50]。由于 P 体中含有参与 mRNA 去除 5' 帽的蛋白质 (DCP2、DCP1A、EDC3、EDC4) 和导致 mRNA 降解的蛋白质 (XRN5), 因此 P 体最初被认为仅具有 mRNA 分解代谢的功能。后来发现 P 体还含有抑制 mRNA 翻译的蛋白质 (PATL1、DDX6、LSM14a), 这表明 P 体可能作为 mRNA 沉默和储存的位点。最近的研究表明, P 体含有低浓度的 mRNA, 并编码具有调节功能的蛋白质, 而不是“管家蛋白”^[51]。此外, P 体可能会响应外部或内部刺激而发生解离, 并释放被翻译的储存 mRNA, 从而进一步产生应对细胞变化的蛋白质^[51-52]。

2 生物大分子发生相分离的内在特征

2.1 具有内在无序区域的蛋白质的相分离

细胞中含有丰富的具有 IDRs 的蛋白质大分子, 这些 IDRs 可以促进其在体内外发生相分离。IDRs 促进相分离形成的原因可能是其缺乏块状疏水氨基酸, 无法组织形成良好的疏水核心和稳定的三维结构^[53-54], 而且该区域往往包含重复的序列, 为分子间多价弱相互作用提供基础。一些凝聚体同时富集含有 IDRs 的蛋白质和 RNA, 如 P 体、应激颗粒等。这些蛋白质的 IDRs 序列多样性缺乏、复杂度

低, 其中 Phe、Ser、Gly、Gln、Asn、Tyr 等氨基酸残基更为丰富, 此外, Glu、Arg、Lys、Asp 等带电残基也被富集, 从而形成多个重复基序以及正电荷或负电荷区^[55-58]。这样的重复基序对其招募 RNA 颗粒, 并使之在体内进行相分离具有重要意义。FUS^[47, 59]、hnRNPA1^[60]、TDP-43^[61] 等很多含 IDRs 蛋白质还能自适应地不同溶液中进行体外相分离。

芳香族氨基酸残基在使 IDRs 促进相分离发生的过程中发挥了特别重要的作用 (图 2a)。例如, DDX4 中的 IDRs 包含大量 Phe-Gly 重复序列, 其芳香环通过与分子内和分子间的 Arg 残基进行 cation- π 相互作用来促进相分离。富集了 Asn、Gln、Ser 等氨基酸残基 IDRs, 利用它们的侧链之间偶极相互作用促进相分离^[58, 62-63]。含 IDRs 蛋白质还可以通过相反电荷残基间的相互作用来促进其发生相分离, 这种情况可以发生在两种不同分子类型之间 (图 2b), 也可以是同一分子类型中的交替区域 (图 2c)^[58, 63-64]。对于这些促进相分离的系统, 带电荷残基的类型很重要。在净电荷相同的情况下, 均匀分布的电荷不利于相分离, 而带电荷残基集中成簇时促进相分离^[58, 65]。芳香-极性和电荷-电荷这些相互作用类型的存在时间很短, 对肽链结构贡献有限, 这与液液相分离的动力学性质相一致。

除这些氨基酸侧链相互作用外, 多肽骨架之间的相互作用也可能对含有 IDRs 蛋白质相分离起到重要影响。RNA 结合蛋白 FUS、Taf15、hnRNPA2、EWS 和 CIRBP 的 IDRs 在体外浓缩后形成固体样水凝胶^[66-67]。综合 X 射线衍射、电子显微镜等数据, 这些水凝胶含有似乎由 β 链之间的相互作用产生的长细丝 (图 2d), 而且与在淀粉样纤维中观察到的长细丝相似^[57, 66]。有数据表明, 短的、进化保守的 α 螺旋结构对 RNA 结合蛋白 TDP43 的相分离很重要^[68-69]。

在已知的 IDRs 中, 侧链和骨架相互作用促进相分离的程度将取决于蛋白质的氨基酸组成和总体序列模式。所以许多研究需要预测与相分离倾向相关的蛋白质序列, 这是未来研究的一个重要领域^[70-71]。

2.2 具有模块化结构域的蛋白质相分离

目前有许多天然蛋白质相分离现象是由模块化相互作用结构域产生的。比如 P 体的成分 mRNA 脱帽酶亚基 2 (DCP2) 与 mRNA 脱帽增强子蛋白 3

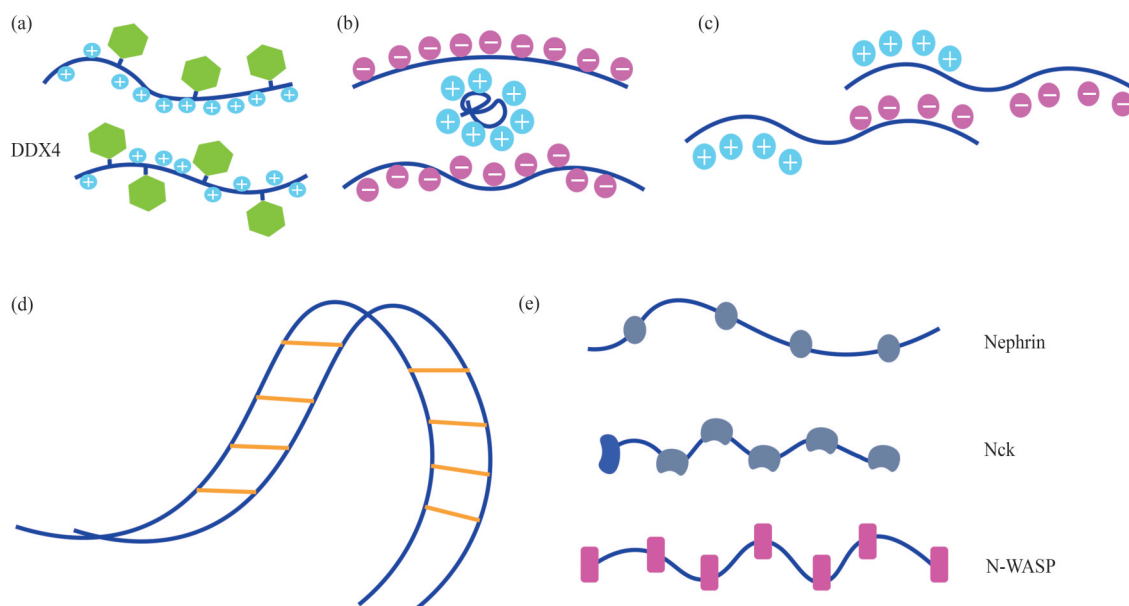


Fig. 2 The intrinsic character formed by the separation of multiple phases separation

图2 多种相分离形成的内在特征

(a) 芳香族氨基酸残基间的相互作用；(b) 不同分子间带相反电荷氨基酸残基的相互作用；(c) 同种分子间带相反电荷氨基酸残基的相互作用；(d) 水凝胶中 β 链之间的相互作用；(e) 磷酸酪氨酸、SH2结构域、SH3结构域和富含脯氨酸基序之间的相互作用。

(EDC3)、核仁磷酸蛋白 (NPM1)、突触后密度蛋白 (SynGAP) 等都被证明通过多价相互作用的模块化结构域发生相分离^[72-73]。除此以外还有一些信号系统中的蛋白质也通过模块化结构域发生相分离，比如由多价蛋白 Nephrin、Nck、N-WASP 组成的肌动蛋白调节信号通路，该通路通过磷酸酪氨酸 (pTyr)、SH2 结构域、SH3 结构域和富含脯氨酸的基序 (PRM) 之间的相互作用组装成高阶寡聚体 (图 2e)。细胞中肌动蛋白组织系统也具有相似的模式，包括 T 细胞的 LAT、Grb2、Gads 和含有 SH2 结构域的白细胞蛋白 Slp76 都在应对 T 细胞受体的刺激时，在体内外形成膜点状相分离结构^[25]。

一些情况下分子具有高可溶性 (即具有高溶解度极限) 时，模块化结构域的组装并不一定导致相分离。例如，由串联重复 WW 结构域组成的工程蛋白在与含多价 PRM 混合时很容易聚合，但是这种组装仍然是单一的、宏观上均匀的相^[74-75]。这些观察结果表明，多价系统的分子组装和相分离虽然经常耦合，但却是不同的现象。

2.3 多价驱动的相分离

生物大分子凝聚体通常富含调控分子内或分子间相互作用的多价分子^[58, 66]，而且多价分子在混合时自然组装成大的低聚物或聚合物。在熵驱动效

应的作用下，该类型组装将会使分子的溶解度下降，有利于发生相分离^[76]。多价大分子的耦合组装和相分离已成为生物大分子凝聚体的重要组成方式。这种模式可以广泛地应用于理解多种多价分子的相分离行为。这些多价分子包括由多个模块化相互作用域组成的蛋白质和包含提供多个弱黏附序列元件的无序区域的蛋白质。而且一些 RNA 和 DNA 分子包含多个与其他核酸分子和蛋白质结合的区域，也可以形成相分离结构，说明相分离是一种细胞内的自然调节方式。

3 生物大分子相分离与转录调控

3.1 转录调控中细胞核内 RNA 聚合酶 II 的相分离

真核生物 RNA 聚合酶 II (RNAPII) 负责转录合成所有 mRNA，是决定基因表达、细胞生长、器官发育等重要生命活动的关键调控蛋白^[77-80]。其中，RNAPII 最大亚基 Rpb1 的 C 端结构域 (CTD) 由多个高度保守的七氨基酸重复序列构成^[81] (酿酒酵母含 7 肽 26 个重复序列，人类中含 7 肽 52 个重复序列)。一些蛋白质直接与 Rpb1 的 CTD 结合形成相分离凝聚体，这些相互作用可以通过 CTD 磷酸化而改变^[67]。中介体是一种与 RNAPII 相互作用的大型转录调节复合体，控制转录的有序进行。中

介体参与调节转录的几乎所有阶段, 包括转录起始、启动子逃逸、转录延伸、前 mRNA 加工和转录终止^[82-85]。目前研究最多的是中介体在 TFs DNA 结合位点和基因启动子处的转录起始前复合体 (RNAPII 和一般转录因子组成) 之间传递调控信号, 同时促进或稳定转录起始前复合物的形成^[85-86]。研究表明, 中介体和 RNAPII 在活胚胎干细胞中形成的稳定簇具有相分离凝聚体的特性, 而且 TFs 在超级增强子处也加入到该相分离凝聚体中^[87-88]。在活细胞中发现低复杂性结构域 (low-complexity domain, LCD) 或 IDRs 区域介导了 RNAPII 与 TFs 或中介体共定位于凝聚体^[89]。

RNAPII 的 CTD 磷酸化修饰变化意味着 RNAPII 转录状态的改变从而调控转录延伸和 mRNA 加工^[4, 67]。由 CDK9 和 cyclin T1 组成的 P-TEFb 将 RNAPII 的 CTD 中 Ser2 进行磷酸化从而促进基因的转录延伸^[90-91]。P-TEFb 亚基 cyclin T1 和另一个基因特异性转录调节因子 DYRK1A 都包含一个富含组氨酸的结构域 (HRD), 该结构域在进化上保守, 可以高度修饰 CTD。进一步研究发现, HRD 可以募集 RNAPII。HRD 与 CTD 直接相

互作用形成凝聚体, 从而最大限度地提高 RNAPII 的 CTD 过度磷酸化和转录延伸活性^[92]。

目前, 已有新型基因转录模型能较好地阐释 RNAPII 凝聚体在转录起始及延伸阶段的调控机制^[78, 92]。在这个模型中, 假定存在着两种不同状态的相分离凝聚体, 它们分别调控基因转录的不同阶段。一种是启动子周围产生的动态转录起始凝聚体, 它包括非磷酸化 RNAPII、中介体、共激活因子和 TFs。另一种是瞬时转录延伸凝聚体, 它位于起始位点下游 50~100 bp, 包括磷酸化 RNAPII、转录延伸因子、特异性延伸共激活因子、RNA 加工因子和新生 RNA。动态转录起始凝聚体有利于转录起始、RNAPII 磷酸化以及 RNA 合成。RNAPII 的 CTD 磷酸化驱动其从动态转录起始凝聚体中解离, 然后进入瞬时转录延伸凝聚体。在 RNAPII 位于基因转录末端时, 低磷酸化的 CTD 被释放并转移回起始凝聚体。总的来说, RNAPII 以不同 CTD 磷酸化形式穿梭于两种功能的凝聚体, 有效的、可控的进行转录过程。图 3 详细展示了 RNAPII 形成相分离凝聚体与其他相关因子在起始和延伸阶段的情况。

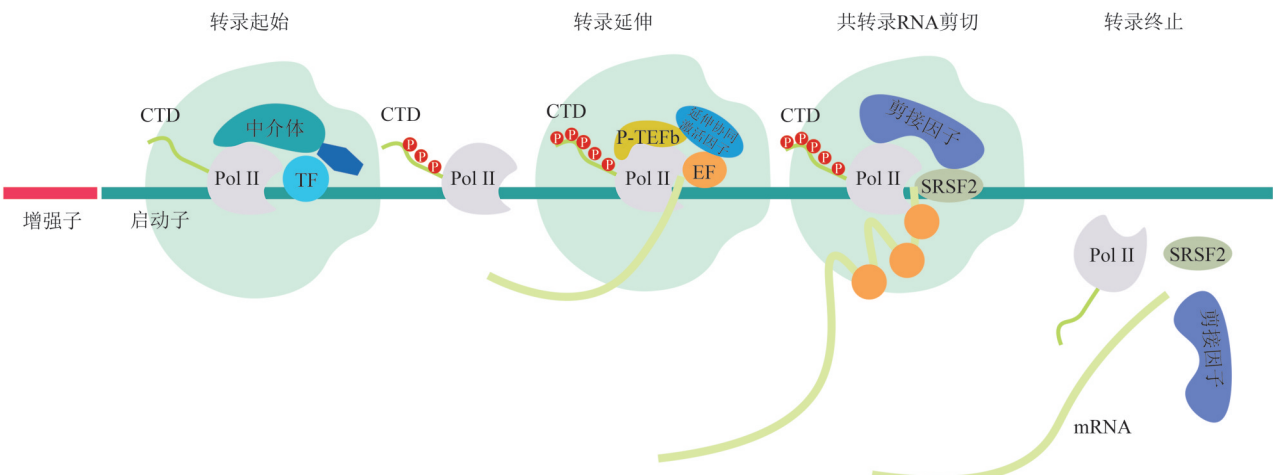


Fig. 3 Condensates of transcriptional processes
图3 转录过程的凝聚体

3.2 转录调控中细胞质中RNA聚合酶II的相分离

长期以来, RNAPII 的分子装配机制十分不明确, 其主要原因是对组装因子的系统鉴定和功能解析不够。本课题组使用酵母遗传筛选和生化技术, 建立了成熟的组装因子研究体系, 系统性鉴定了

Gpn2、Npa3、Gpn3、Rba50、Rtr1 等直接装配 RNAPII 复合体的 5 个关键组装因子^[93-97], 阐明了其部分功能。本课题组首次发现组装因子的长期失活或缺失会导致 RNAPII 亚基在细胞质中形成凝聚体 (condensates), 且这一过程是可逆的, 这暗示

真核生物转录机器存在一种全新调控模式^[95-96]。首先,已证明测试的5个组装因子的限制性温度持续失活或者AID介导的蛋白质持续降解会触发RNAPII亚基Rpb1、Rpb2、Rpb3等在细胞质中驻留,最终形成凝聚体,并初步证明RNAPII胞质凝聚体是一种新的相分离状态(未发表数据)。其次,通过荧光共定位分析和凝聚体颗粒纯化鉴定发现RNAPII胞质凝聚体的关键组分和候选调控蛋白(未发表数据)。我们认为组装因子具有防止RNAPII胞质凝聚体形成的功能,对RNAPII有序组装和确保细胞核功能性RNAPII质量具有重要作用。后续将进一步阐明RNAPII亚基凝聚体形成的分子机制,为理解真核生物转录调控提供新的理论基础,也为RNA聚合酶关联的重大疾病发生机理提供科学依据。

3.3 基因表达调控中转录因子的相分离

转录因子(TFs)由两种结构域组成,分别是DNA结合结构域(DNA binding domain, DBD)和无定形反式激活结构域(transactivation domain, TAD)^[98]。它们与转录共激活因子和其他因子共同调节基因表达^[99]。目前,对TFs的DBD的研究较为深入。然而,因为TFs的TAD没有固定结构,很难用经典生物化学的理论来推测其功能。在细胞中已经发现数百个TFs,它们都可以通过与中介体相互作用来调控基因的表达。研究发现,TFs的TAD可以与中介体相互作用,形成相分离凝聚体,激活基因表达^[100-101]。

OCT4是胚胎干细胞超级增强子(SEs)上的TF,同时也是保持胚胎干细胞多能状态所必需的^[102]。OCT4在胚胎干细胞中能MED1发生相互作用,并能在SEs上促使相分离凝聚体的产生^[100]。研究表明,OCT4可以招募MED1聚集在胚胎干细胞SEs处。OCT4的TAD结构域与MED1的IDRs区域发生相互作用促使基因表达。MED1-IDRs发生相分离后,募集OCT4到液滴中。OCT4的IDR中富含Pro和Gly,且含有Asp和Glu这类酸性氨基酸。突变这些酸性氨基酸后,OCT4不易与MED1-IDRs形成相分离的液滴。OCT4的TAD结构域中,酸性氨基酸基序对它加入MED1液滴并起到基因激活作用至关重要。此外,多种TFs,如GCN4、MYC、p53、NANOG、SOX2、RAR α 、GATA2、ER α 都可以通过TAD的相分离能力与中介体相互作用,并形成凝聚体参与基因转录激活^[100]。

3.4 转录调节因子在超级增强子处形成相分离凝聚体

早在2013年,Young及其同事^[103-105]在胚胎干细胞(ES)中提出超级增强子(SEs)的概念,Oct4、Sox2、Nanog与基因组的巨大区域共结合。SEs具有高密度的转录相关蛋白和RNA,但其决定细胞命运的具体分子机制尚不清楚。最近的研究表明,增强子具有特定类型的TFs结合位点,该位点的密度和特异性将驱动TFs和共激活因子的凝聚^[106]。TFs和共激活因子的相分离凝聚体被认为参与了特定增强子转录组装机制,但DNA序列在这一过程中的作用尚未被探索。特定结构相互作用(TFs-DNA)和弱多价相互作用(TFs-coactivator)的结合,允许在特定的基因组位点形成相分离的凝聚体^[106]。

研究人员揭示了BRD4和MED1可以在SEs处发生相分离进一步形成凝聚体,将转录机器聚集在SEs附近,使转录过程在独立空间进行^[107]。在一项平行研究中,Cho等^[87]提供了进一步的证据,表明中介体和RNAPII在稳定的亚细胞室中共存,并在与之相关SEs处形成凝聚体。通常SEs结合蛋白,如BRD4和MED1都含有一个多价的IDRs,但与同样含有大量IDRs的TFs和辅因子的相互作用比较弱^[62, 106, 108]。由于SEs通常富集在与各种疾病谱系密切相关的基因组变异区域,因此SEs调节许多特定的致癌基因^[102, 105, 109-110]。SEs的转录调控机制及相关药物开发一直是生物医学研究的热点之一。相分离概念的出现进一步支持了SEs相关成分在调控基因表达方面的协同作用,也对深入理解SEs的调控机制起到了关键作用。

4 转录调控中生物大分子相分离与癌症发生

癌症的发生和发展是一个涉及多个基因与环境相互作用的动态过程。异常的LLPS水平已被用于解释一些癌症表型的基础机制。相分离在致癌转录失调过程中发挥重要作用,致癌转录失调是肿瘤发生和发展的关键驱动因素^[5]。转录过程由许多蛋白质参与,包括RNA聚合酶、TFs、共激活因子、转录延伸因子,由LLPS形成的转录凝聚体为生物大分子组装提供了一种新理解^[89, 111-112]。例如,转录因子OCT4和GCN4的激活域中存在LCD,其在OCT4、GCN4和中介体MED1、MED15凝聚过程中发挥促进作用,进一步激活基因表达^[100]。TAZ

家族蛋白激活多种癌症相关的 TFs, 通过形成凝聚体增强 TAZ 特异性增殖基因的表达^[113]。TAZ 家族蛋白凝聚体在乳腺癌细胞中表现为多个分散的核点, 而在正常乳腺细胞中没有发现^[113]。转录和剪接调节因子 (AKAP95) 在多种癌症类型中经常上调, 以促进癌细胞生长和抑制癌基因诱导的衰老。AKAP95 在剪接调节和肿瘤发生中的活性与核内具有适当流动性的凝聚体的形成有关^[114]。

癌基因的激活通常与 SEs 处形成的相分离凝聚体有关。相分离凝聚体介导了 SEs 的转录调控^[100], SEs 中形成的增强子簇和调节元件驱动多种与癌症相关的基因表达^[41]。在 T 细胞白血病中, 癌基因 TAL1 增强子的杂合体细胞突变形成 SEs, 为转录因子 MYB (myeloblastosis oncogene) 引入新的结合基序。MYB 与 SEs 结合可以招募其他转录装置, 包括共激活乙酰转移酶 CBP 和白血病转录复合体的核心组分 (GATA-3、RUNX1 和 TAL1)。因此, 癌基因 TAL1 通过上述方式被激活, 进一步促进白血病的进展^[115]。

5 展 望

生物大分子相分离凝聚体是真核细胞中的微米级无膜的类似细胞器结构, 浓缩了包括蛋白质和核酸在内的生物分子。它们参与生命代谢多种过程, 包括基因转录调控、RNA 代谢、DNA 损伤反应、核糖体生物发生、信号转导等。新发现的生物大分子凝聚体也越来越多, 本课题组首次发现 RNAPII 组装过程的阻断能触发 RNAPII 亚基胞质凝聚体的形成, 阐明其形成机制及生物学功能将对相分离凝聚体在转录调控中的作用提供全新的见解。由多价大分子相互作用驱动的相分离是生物大分子凝聚体的重要组织原理。有了这个物理框架, 可以解释这些重要结构的组装、组成、物理性质以及生化和细胞功能的调节。然而, 相分离是一个相当复杂的过程, 需要跨学科合作来解决这些问题。研究细胞内转录调控中的相分离仍然存在一些局限性和挑战。许多凝聚体形成的分子机制及生物学意义仍然是一个重要的科学问题, 有待进一步解答。

参 考 文 献

- [1] Zhao Y G, Zhang H. Phase separation in membrane biology: the interplay between membrane-bound organelles and membraneless condensates. *Dev Cell*, 2020, **55**(1): 30-44
- [2] Pederson T. The nucleolus. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, **3**(3):a000638
- [3] Brangwynne C P, Eckmann C R, Courson D S, *et al.* Germline P granules are liquid droplets that localize by controlled dissolution/condensation. *Science*, 2009, **324**(5935): 1729-1732
- [4] Brangwynne C P, Mitchison T J, Hyman A A. Active liquid-like behavior of nucleoli determines their size and shape in *Xenopus laevis* oocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(11): 4334-4339
- [5] Vervoort S J, Devlin J R, Kwiatkowski N, *et al.* Targeting transcription cycles in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2022, **22**(1): 5-24
- [6] Yoneda M, Nakagawa T, Hattori N, *et al.* The nucleolus from a liquid droplet perspective. *J Biochem*, 2021, **170**(2): 153-162
- [7] Matheny T, Van Treec B, Huynh T N, *et al.* RNA partitioning into stress granules is based on the summation of multiple interactions. *RNA*, 2021, **27**(2): 174-189
- [8] Wang L, Yang W, Li B, *et al.* Response to stress in biological disorders: implications of stress granule assembly and function. *Cell Prolif*, 2021, **54**(8): e13086
- [9] Zeng W J, Lu C, Shi Y, *et al.* Initiation of stress granule assembly by rapid clustering of IGF2BP proteins upon osmotic shock. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, **1867**(10): 118795
- [10] Courchaine E M, Lu A, Neugebauer K M. Droplet organelles?. *EMBO J*, 2016, **35**(15): 1603-1612
- [11] Zhang H, Ji X, Li P, *et al.* Liquid-liquid phase separation in biology: mechanisms, physiological functions and human diseases. *Sci China Life Sci*, 2020, **63**(7): 953-985
- [12] Wilson E B. The structure of protoplasm. *Science*, 1899, **10**(237): 33-45
- [13] Qi Y, Zhang B. Chromatin network retards nucleoli coalescence. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 6824
- [14] Helpap B. Observations on the number, size and localization of nucleoli in hyperplastic and neoplastic prostatic disease. *Histopathology*, 1988, **13**(2): 203-211
- [15] Derenzini M, Trere D, Pession A, *et al.* Nucleolar size indicates the rapidity of cell proliferation in cancer tissues. *J Pathol*, 2000, **191**(2): 181-186
- [16] Ryabchenko B, Sroller V, Hornikova L, *et al.* The interactions between PML nuclear bodies and small and medium size DNA viruses. *Virology*, 2023, **20**(1): 82
- [17] Corpet A, Kleijwegt C, Roubille S, *et al.* PML nuclear bodies and chromatin dynamics: catch me if you can!. *Nucleic Acids Res*, 2020, **48**(21): 11890-11912
- [18] Sanchez M F, Tampe R. Ligand-independent receptor clustering modulates transmembrane signaling: a new paradigm. *Trends Biochem Sci*, 2023, **48**(2): 156-171
- [19] Lin Y H, Wu H, Jia B, *et al.* Assembly of model postsynaptic densities involves interactions auxiliary to stoichiometric binding. *Biophys J*, 2022, **121**(1): 157-171
- [20] Ong J Y, Torres J Z. Phase separation in cell division. *Mol Cell*, 2020, **80**(1): 9-20
- [21] Galloux M, Risso-Ballester J, Richard C A, *et al.* Minimal elements required for the formation of respiratory syncytial virus cytoplasmic inclusion bodies *in vivo* and *in vitro*. *mBio*, 2020,

- 11(5): e01202-20
- [22] Kiebler M A, Bassell G J. Neuronal RNA granules: movers and makers. *Neuron*, 2006, **51**(6): 685-690
- [23] Ford L, Asok A, Tripp A D, *et al.* CPEB3 low-complexity motif regulates local protein synthesis *via* protein-protein interactions in neuronal ribonucleoprotein granules. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, **120**(6): e2114747120
- [24] Yasuda S, Tsuchiya H, Kaiho A, *et al.* Stress- and ubiquitylation-dependent phase separation of the proteasome. *Nature*, 2020, **578**(7794): 296-300
- [25] Su X, Ditlev J A, Hui E, *et al.* Phase separation of signaling molecules promotes T cell receptor signal transduction. *Science*, 2016, **352**(6285): 595-599
- [26] Dodson A E, Kennedy S. Phase separation in germ cells and development. *Dev Cell*, 2020, **55**(1): 4-17
- [27] Freeman S C, Sonthalia S. Histology, Keratohyalin Granules. Treasure Island (FL): StatPearls, 2022
- [28] Liu J L, Gall J G. U bodies are cytoplasmic structures that contain uridine-rich small nuclear ribonucleoproteins and associate with P bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**(28): 11655-11659
- [29] Su J M, Wilson M Z, Samuel C E, *et al.* Formation and function of liquid-like viral factories in negative-sense single-stranded RNA virus infections. *Viruses*, 2021, **13**(1): 126
- [30] Liu Q, Li J, Zhang W, *et al.* Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation. *Cell*, 2021, **184**(22): 5559-5576. e5519
- [31] Ma W, Mayr C. A membraneless organelle associated with the endoplasmic reticulum enables 3'UTR-mediated protein-protein interactions. *Cell*, 2018, **175**(6): 1492-1506. e1419
- [32] Van Leeuwen W, Nguyen D T M, Grond R, *et al.* Stress-induced phase separation of ERES components into Sec bodies precedes ER exit inhibition in mammalian cells. *J Cell Sci*, 2022, **135**(23): jcs260294
- [33] Woodruff J B, Hyman A A, Boke E. Organization and function of non-dynamic biomolecular condensates. *Trends Biochem Sci*, 2018, **43**(2): 81-94
- [34] Matera A G, Frey M R. Coiled bodies and gems: janus or gemini?. *Am J Hum Genet*, 1998, **63**(2): 317-321
- [35] Wang Y, Chen L L. Organization and function of paraspeckles. *Essays Biochem*, 2020, **64**(6): 875-882
- [36] Sharp P A, Chakraborty A K, Henninger J E, *et al.* RNA in formation and regulation of transcriptional condensates. *RNA*, 2022, **28**(1): 52-57
- [37] Faber G P, Nadav-Eliahu S, Shav-Tal Y. Nuclear speckles - a driving force in gene expression. *J Cell Sci*, 2022, **135**(13): jcs259594
- [38] Yu H, Lu S, Gasior K, *et al.* HSP70 chaperones RNA-free TDP-43 into anisotropic intranuclear liquid spherical shells. *Science*, 2021, **371**(6529): eabb4309
- [39] Fijen C, Rothenberg E. The evolving complexity of DNA damage foci: RNA, condensates and chromatin in DNA double-strand break repair. *DNA Repair (Amst)*, 2021, **105**: 103170
- [40] Harrigan J A, Belotserkovskaya R, Coates J, *et al.* Replication stress induces 53BP1-containing OPT domains in G1 cells. *J Cell Biol*, 2011, **193**(1): 97-108
- [41] Sengupta S, George R E. Super-enhancer-driven transcriptional dependencies in cancer. *Trends Cancer*, 2017, **3**(4): 269-281
- [42] Shi Y, Wang M, Liu D, *et al.* Super-enhancers in esophageal carcinoma: transcriptional addictions and therapeutic strategies. *Front Oncol*, 2022, **12**: 1036648
- [43] Pollock C, Huang S. The perinucleolar compartment. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, **2**(2): a000679
- [44] Theodoridis P R, Bokros M, Marijan D, *et al.* Local translation in nuclear condensate amyloid bodies. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(7): e2014457118
- [45] Feric M, Vaidya N, Harmon T S, *et al.* Coexisting liquid phases underlie nucleolar subcompartments. *Cell*, 2016, **165**(7): 1686-1697
- [46] Pirrotta V, Li H B. A view of nuclear polycomb bodies. *Curr Opin Genet Dev*, 2012, **22**(2): 101-109
- [47] Zhang H, Qin W, Romero H, *et al.* Heterochromatin organization and phase separation. *Nucleus*, 2023, **14**(1): 2159142
- [48] Yang P, Mathieu C, Kolaitis R M, *et al.* G3BP1 is a tunable switch that triggers phase separation to assemble stress granules. *Cell*, 2020, **181**(2): 325-345. e328
- [49] Guillen-Boixet J, Kopach A, Holehouse A S, *et al.* RNA-induced conformational switching and clustering of G3BP drive stress granule assembly by condensation. *Cell*, 2020, **181**(2): 346-361. e317
- [50] Riggs C L, Kedersha N, Ivanov P, *et al.* Mammalian stress granules and P-bodies at a glance. *J Cell Sci*, 2020, **133**(16): jcs242487
- [51] Hubstenberger A, Courel M, Benard M, *et al.* P-body purification reveals the condensation of repressed mRNA regulons. *Mol Cell*, 2017, **68**(1): 144-157. e145
- [52] Di Stefano B, Luo E C, Haggerty C, *et al.* The RNA helicase DDX6 controls cellular plasticity by modulating P-body homeostasis. *Cell Stem Cell*, 2019, **25**(5): 622-638. e613
- [53] Uversky V N, Gillespie J R, Fink A L. Why are "natively unfolded" proteins unstructured under physiologic conditions?. *Proteins*, 2000, **41**(3): 415-427
- [54] Xiang S, Kato M, Wu L C, *et al.* The LC domain of hnRNP A2 adopts similar conformations in hydrogel polymers, liquid-like droplets, and nuclei. *Cell*, 2015, **163**(4): 829-839
- [55] Decker C J, Teixeira D, Parker R. Edc3p and a glutamine/asparagine-rich domain of Lsm4p function in processing body assembly in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol*, 2007, **179**(3): 437-449
- [56] Reijns M A, Alexander R D, Spiller M P, *et al.* A role for Q/N-rich aggregation-prone regions in P-body localization. *J Cell Sci*, 2008, **121**(Pt 15): 2463-2472
- [57] Kato M, Han T W, Xie S, *et al.* Cell-free formation of RNA granules: low complexity sequence domains form dynamic fibers within hydrogels. *Cell*, 2012, **149**(4): 753-767
- [58] Nott T J, Petsalaki E, Farber P, *et al.* Phase transition of a

- disordered nuage protein generates environmentally responsive membraneless organelles. *Mol Cell*, 2015, **57**(5): 936-947
- [59] Levone B R, Lenzken S C, Antonaci M, *et al.* FUS-dependent liquid-liquid phase separation is important for DNA repair initiation. *J Cell Biol*, 2021, **220**(5): e202008030
- [60] Clarke J W E, Thibault P A, Salapa H E, *et al.* Multiple sclerosis-associated hnRNPA1 mutations alter hnRNPA1 dynamics and influence stress granule formation. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(6): 2909
- [61] Hallegger M, Chakrabarti A M, Lee F C Y, *et al.* TDP-43 condensation properties specify its RNA-binding and regulatory repertoire. *Cell*, 2021, **184**(18): 4680-4696.e4622
- [62] Das R K, Pappu R V. Conformations of intrinsically disordered proteins are influenced by linear sequence distributions of oppositely charged residues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(33): 13392-13397
- [63] Pak C W, Kosno M, Holehouse A S, *et al.* Sequence determinants of intracellular phase separation by complex coacervation of a disordered protein. *Mol Cell*, 2016, **63**(1): 72-85
- [64] Patel A, Lee H O, Jawerth L, *et al.* A liquid-to-solid phase transition of the ALS protein FUS accelerated by disease mutation. *Cell*, 2015, **162**(5): 1066-1077
- [65] Schuster B S, Dignon G L, Tang W S, *et al.* Identifying sequence perturbations to an intrinsically disordered protein that determine its phase-separation behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(21): 11421-11431
- [66] Han T W, Kato M, Xie S, *et al.* Cell-free formation of RNA granules: bound RNAs identify features and components of cellular assemblies. *Cell*, 2012, **149**(4): 768-779
- [67] Kwon I, Kato M, Xiang S, *et al.* Phosphorylation-regulated binding of RNA polymerase II to fibrous polymers of low-complexity domains. *Cell*, 2013, **155**(5): 1049-1060
- [68] Buchan J R, Kolaitis R M, Taylor J P, *et al.* Eukaryotic stress granules are cleared by autophagy and Cdc48/VCP function. *Cell*, 2013, **153**(7): 1461-1474
- [69] Jain S, Wheeler J R, Walters R W, *et al.* ATPase-modulated stress granules contain a diverse proteome and substructure. *Cell*, 2016, **164**(3): 487-498
- [70] Ruff K M. Predicting Conformational properties of intrinsically disordered proteins from sequence. *Methods Mol Biol*, 2020, **2141**: 347-389
- [71] Mullick P, Trovato A. Sequence-based prediction of protein phase separation: the role of beta-pairing propensity. *Biomolecules*, 2022, **12**(12): 1771
- [72] Fromm S A, Kamenz J, Noldeke E R, *et al.* *In vitro* reconstitution of a cellular phase-transition process that involves the mRNA decapping machinery. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, **53**(28): 7354-7359
- [73] Zeng M, Shang Y, Araki Y, *et al.* Phase transition in postsynaptic densities underlies formation of synaptic complexes and synaptic plasticity. *Cell*, 2016, **166**(5): 1163-1175.e1112
- [74] Wong Po Foo C T, Lee J S, Mulyasmita W, *et al.* Two-component protein-engineered physical hydrogels for cell encapsulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(52): 22067-22072
- [75] Mulyasmita W, Lee J S, Heilshorn S C. Molecular-level engineering of protein physical hydrogels for predictive sol-gel phase behavior. *Biomacromolecules*, 2011, **12**(10): 3406-3411
- [76] Flory P J. Principles of Polymer Chemistry. New York: Cornell University Press, 1953
- [77] Vannini A, Cramer P. Conservation between the RNA polymerase I, II, and III transcription initiation machineries. *Mol Cell*, 2012, **45**(4): 439-446
- [78] Liu X, Bushnell D A, Kornberg R D. RNA polymerase II transcription: structure and mechanism. *Biochim Biophys Acta*, 2013, **1829**(1): 2-8
- [79] Cramer P. Organization and regulation of gene transcription. *Nature*, 2019, **573**(7772): 45-54
- [80] Schier A C, Taatjes D J. Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery. *Genes Dev*, 2020, **34**(7-8): 465-488
- [81] Harlen K M, Trotta K L, Smith E E, *et al.* Comprehensive RNA polymerase II interactomes reveal distinct and varied roles for each phospho-CTD residue. *Cell Rep*, 2016, **15**(10): 2147-2158
- [82] Poss Z C, Ebmeier C C, Taatjes D J. The Mediator complex and transcription regulation. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2013, **48**(6): 575-608
- [83] Allen B L, Taatjes D J. The Mediator complex: a central integrator of transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, **16**(3): 155-166
- [84] Soutourina J. Transcription regulation by the Mediator complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, **19**(4): 262-274
- [85] Cooper D G, Fassler J S. Med15: glutamine-rich mediator subunit with potential for plasticity. *Trends Biochem Sci*, 2019, **44**(9): 737-751
- [86] Zhang S, O'regan R, Xu W. The emerging role of mediator complex subunit 12 in tumorigenesis and response to chemotherapeutics. *Cancer*, 2020, **126**(5): 939-948
- [87] Cho W K, Spille J H, Hecht M, *et al.* Mediator and RNA polymerase II clusters associate in transcription-dependent condensates. *Science*, 2018, **361**(6400): 412-415
- [88] Zamudio A V, Dall'agnese A, Henninger J E, *et al.* Mediator condensates localize signaling factors to key cell identity genes. *Mol Cell*, 2019, **76**(5): 753-766.e756
- [89] Chong S, Dugast-Darzacq C, Liu Z, *et al.* Imaging dynamic and selective low-complexity domain interactions that control gene transcription. *Science*, 2018, **361**(6400): eaar2555
- [90] Chen F X, Smith E R, Shilatifard A. Born to run: control of transcription elongation by RNA polymerase II. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, **19**(7): 464-478
- [91] Li Y, Liu M, Chen L F, *et al.* P-TEFb: finding its ways to release promoter-proximally paused RNA polymerase II. *Transcription*, 2018, **9**(2): 88-94
- [92] Lu H, Yu D, Hansen A S, *et al.* Phase-separation mechanism for C-terminal hyperphosphorylation of RNA polymerase II. *Nature*, 2018, **558**(7709): 318-323
- [93] Zeng F, Hua Y, Liu X, *et al.* Gpn2 and Rba50 directly participate in

- the assembly of the Rpb3 subcomplex in the biogenesis of RNA polymerase II. *Mol Cell Biol*, 2018, **38**(13): e00091-18
- [94] Liu X, Xie D, Hua Y, *et al*. Npa3 interacts with Gpn3 and assembly factor Rba50 for RNA polymerase II biogenesis. *FASEB J*, 2020, **34**(11): 15547-15558
- [95] Ma L, Wang L, Gao M, *et al*. Rtr1 is required for Rpb1-Rpb2 assembly of RNAPII and prevents their cytoplasmic clump formation. *FASEB J*, 2022, **36**(11): e22585
- [96] Ma L, Xie D, Zhao X, *et al*. Npa3-Gpn3 cooperate to assemble RNA polymerase II and prevent clump of its subunits in the cytoplasm. *Int J Biol Macromol*, 2022, **206**: 837-848
- [97] Xie D, Zhao X, Ma L, *et al*. Rba50 and Gpn2 recruit the second largest subunits for the assembly of RNA polymerase II and III. *Int J Biol Macromol*, 2022, **204**: 565-575
- [98] Brent R, Ptashne M. A eukaryotic transcriptional activator bearing the DNA specificity of a prokaryotic repressor. *Cell*, 1985, **43**(3 Pt 2): 729-736
- [99] Fulton D L, Sundararajan S, Badis G, *et al*. TFCat: the curated catalog of mouse and human transcription factors. *Genome Biol*, 2009, **10**(3): R29
- [100] Boija A, Klein I A, Sabari B R, *et al*. Transcription factors activate genes through the phase-separation capacity of their activation domains. *Cell*, 2018, **175**(7): 1842-1855.e1816
- [101] Cai D, Feliciano D, Dong P, *et al*. Phase separation of YAP reorganizes genome topology for long-term YAP target gene expression. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(12): 1578-1589
- [102] Whyte W A, Orlando D A, Hnisz D, *et al*. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes. *Cell*, 2013, **153**(2): 307-319
- [103] Ren B, Robert F, Wyrick J J, *et al*. Genome-wide location and function of DNA binding proteins. *Science*, 2000, **290**(5500): 2306-2309
- [104] Johnson D S, Mortazavi A, Myers R M, *et al*. Genome-wide mapping of *in vivo* protein-DNA interactions. *Science*, 2007, **316**(5830): 1497-1502
- [105] Hnisz D, Abraham B J, Lee T I, *et al*. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. *Cell*, 2013, **155**(4): 934-947
- [106] Shrinivas K, Sabari B R, Coffey E L, *et al*. Enhancer features that drive formation of transcriptional condensates. *Mol Cell*, 2019, **75**(3): 549-561.e547
- [107] Sabari B R, Dall'agnese A, Boija A, *et al*. Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control. *Science*, 2018, **361**(6400): eaar3958
- [108] Staby L, O'shea C, Willemoes M, *et al*. Eukaryotic transcription factors: paradigms of protein intrinsic disorder. *Biochem J*, 2017, **474**(15): 2509-2532
- [109] Loven J, Hoke H A, Lin C Y, *et al*. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers. *Cell*, 2013, **153**(2): 320-334
- [110] Jiang Y Y, Lin D C, Mayakonda A, *et al*. Targeting super-enhancer-associated oncogenes in oesophageal squamous cell carcinoma. *Gut*, 2017, **66**(8): 1358-1368
- [111] Liu Z, Merkurjev D, Yang F, *et al*. Enhancer activation requires trans-recruitment of a mega transcription factor complex. *Cell*, 2014, **159**(2): 358-373
- [112] Nair S J, Yang L, Meluzzi D, *et al*. Phase separation of ligand-activated enhancers licenses cooperative chromosomal enhancer assembly. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, **26**(3): 193-203
- [113] Lu Y, Wu T, Gutman O, *et al*. Phase separation of TAZ compartmentalizes the transcription machinery to promote gene expression. *Nat Cell Biol*, 2020, **22**(4): 453-464
- [114] Li W, Hu J, Shi B, *et al*. Biophysical properties of AKAP95 protein condensates regulate splicing and tumorigenesis. *Nat Cell Biol*, 2020, **22**(8): 960-972
- [115] Mansour M R, Abraham B J, Anders L, *et al*. Oncogene regulation. An oncogenic super-enhancer formed through somatic mutation of a noncoding intergenic element. *Science*, 2014, **346**(6215): 1373-1377

Phase Separation of Biomacromolecules and Its Important Role in Transcriptional Regulation*

ZHAO Xiang-Dong, WANG Le, MA Lu-Jie, XIE De-Bao, GAO Meng-Di,
MENG Ya-Nan, ZENG Fan-Li**

(College of Life Sciences, Hebei Agricultural University, Baoding 071001, China)

Abstract Cells not only contain membrane-bound organelles (MBOs), but also membraneless organelles (MLOs) formed by condensation of many biomacromolecules. Examples include RNA-protein granules such as nucleoli and PML nuclear bodies (PML-NBs) in the nucleus, as well as stress granules and P-bodies in the cytoplasm. Phase separation is the basic organizing principle of the form of the condensates or membraneless organelles (MLOs) of biomacromolecules including proteins and nucleic acids. In particular, liquid-liquid phase separation (LLPS) compartmentalises and concentrates biological macromolecules into liquid condensates. It has been found that phase separation of biomacromolecules requires some typical intrinsic characteristics, such as intrinsically disordered regions, modular domains and multivalent interactions. The phase separation of biomacromolecules plays a key role in many important cell activities. In recent years, the phase separation of biomacromolecules phase has become a focus of research in gene transcriptional regulation. Transcriptional regulatory elements such as RNA polymerases, transcription factors (TFs), and super enhancers (SEs) all play important roles through phase separation. Our group has previously reported for the first time that long-term inactivation or absence of assembly factors leads to the formation of condensates of RNA polymerase II (RNAPII) subunits in the cytoplasm, and this process is reversible, suggesting a novel regulatory model of eukaryotic transcription machinery. The phase separation of biomacromolecules provides a biophysical understanding for the rapid transmission of transcriptional signals by a large number of TFs. Moreover, phase separation during transcriptional regulation is closely related to the occurrence of cancer. For example, the activation of oncogenes is usually associated with the formation of phase separation condensates at the SEs. In this review, the intrinsic characteristics of the formation of biomacromolecules phase separation and the important role of phase separation in transcriptional regulation are reviewed, which will provide reference for understanding basic cell activities and gene regulation in cancer.

Key words membraneless organelles, phase separation, transcriptional regulation, biomacromolecules, cancer

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0097

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32070574) and Natural Science Foundation of Hebei Province for Distinguished Young Scholars (C2023204155).

** Corresponding author.

Tel: 86-312-7528593, E-mail: fanli.zeng@pku.edu.cn

Received: April 23, 2023 Accepted: July 21, 2023