

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-013

转录因子的增强子搜寻机理

赵凤语, 张硕霞, 王耀来

(江南大学数学与数据科学学院, 江苏 无锡 214122)

摘要: 转录因子如何在细胞核中高效搜索并定位增强子, 是个看似简单却困扰至今的经典难题。其内在机理的揭示, 将为细胞信号转导设计提供不可或缺的理论基础。经典的自由扩散模型和易化扩散模型认为, 转录因子在细胞核中自由扩散, 可沿DNA滑动、跳跃, 并可在不同的DNA链之间跳转。为解决此类模型固有的搜寻低效难题, 导向搜索模型提议, 细胞核内存在为转录因子提供导航的“路标”。然而, 关于“路标”及“导航机制”的研究尚处于初级阶段, 未知和困惑远多于已知。转录凝聚体和短串联重复序列的发现, 为这一问题的解答提供了新思路。本文在综述现有模型的基础上, 概括提出短串联重复序列与转录凝聚体通过“引导与富集—浓缩与催化”的互补机制共同保障转录因子在复杂染色质环境中实现快速而精准的靶点定位。该模型为理解增强子搜寻机理与相关DNA序列设计提供了新视角。

关键词: 转录因子; 增强子; 导向搜索; 转录凝聚体; 短串联重复序列

中图分类号: Q786 文献标志码: A

Molecular Mechanisms Governing Transcription Factor Search for Enhancers

ZHAO Fengyu, ZHANG Shuoxia, WANG Yaolai

(School of Mathematics and Data Science, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China)

Abstract: It remains elusive how transcription factors (TFs) efficiently search for and localize enhancers. Unraveling the dynamic mechanisms is not only fundamental to understanding gene regulation but also provides a critical theoretical framework for engineering cellular signal transduction pathways. Classical models, including free diffusion model and facilitated diffusion model, posit that TFs diffuse freely through the nucleoplasm, engage in non-specific DNA binding, and navigate the genome via sliding, hopping, or intersegmental transfer until encountering their cognate enhancers. While these theories are well-supported by experimental evidence in prokaryotes, they lack validation in eukaryotes and fail to recapitulate the physicochemical complexity of the eukaryotic nucleus, particularly densely packed chromatin environment. To address the inefficiency inherent to random diffusion, the guided exploration model

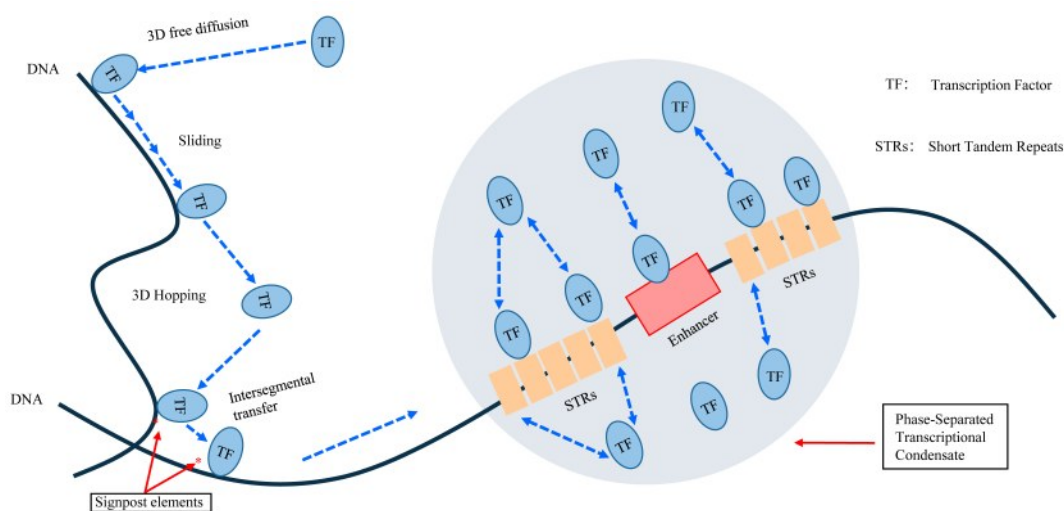
收稿日期: 2026-03-04 修回日期: 2026-04-23

基金项目: 国家自然科学基金 (8201710150)

引用本文: 赵凤语, 张硕霞, 王耀来. 转录因子的增强子搜寻机理[J]. 合成生物学, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-013

Citation: ZHAO Fengyu, ZHANG Shuoxia, WANG Yaolai. Molecular Mechanisms Governing Transcription Factor Search for Enhancers[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-013

has emerged, proposing that nuclear "signpost" elements, such as specific chromatin structures or protein assemblies, direct TF trafficking. However, research into the identity of these signposts and the underlying "navigation mechanisms" remains in its infancy, with fundamental questions far outnumbering definitive answers. In recent years, the discovery of transcriptional condensates and short tandem repeats (STRs) inspired new insights. TFs harboring intrinsically disordered regions (IDRs) can undergo liquid-liquid phase separation (LLPS) to form biomolecular condensates. These condensates functionally mimic nuclear signposts, serving as spatial beacons that guide TF search processes and, as supported by emerging evidence, potentiate gene transcriptional activation. Concurrently, STRs are enriched surrounding enhancers, where they directly interact with TFs and play pivotal roles in eukaryotic gene regulation. Here, we review the canonical TF search models, the LLPS-driven formation of transcriptional condensates, and the functional roles of STRs in enhancer biology. We propose an integrated model wherein STRs and transcriptional condensates act in synergy to enable rapid and precise TF targeting within complex chromatin. This complementary mechanism, termed "guidance and enrichment, concentration and catalysis", resolves key inefficiencies of classical diffusion models and offers a conceptual framework for deciphering enhancer selection and engineering synthetic DNA regulatory sequences.



Keywords: Transcription factor; Enhancers; Guided exploration; Transcriptional condensates; Short tandem repeats

在真核生物基因表达调控过程中，转录因子 (Transcription factors) 如何快速、精准地定位到散布于庞大基因组中的特定增强子 (Enhancer)，是细胞分子生物学领域的经典难题之一^[1, 2]。早期的自由扩散模型认为，转录因子以随机游走的方式在细胞核中自由扩散，并通过与DNA的偶然碰撞实现增强子定位^[3, 4]。据此模型的计算表明，转录因子搜寻靶增强子恰似“大海捞针”——单个转录因子搜寻靶增强子所需的时间长达数分钟 (细菌) 至数天 (哺乳动物细胞)^[3-5]。此外，染色质结构的存在大幅降低了DNA可及性，非特异性结合

位点 (Non-specific binding sites) 的密集分布会造成“陷阱效应”，意味着转录因子随机搜索的效率比理想的自由扩散模型预期值还要低^[6-9]。为克服自由扩散模型的不足，易化扩散 (Facilitated diffusion) 模型提出，转录因子会沿DNA滑动、跳跃，并可以在不同DNA片段间转移^[10]。然而，易化扩散模型基于线性DNA的基本假设与染色质结构不一致——核小体的存在阻碍了转录因子的滑动，尽管转录因子的跳跃转移能在一定程度上绕过这种障碍^[6, 11]。近年提出的导向搜索 (Guided exploration) 模型认为，细胞核内存在

“路标”，能为转录因子提供“导航”^[12]。该模型虽试图结合染色质结构与相分离机制解释转录因子的增强子搜寻机制，但仍然缺乏清晰的分子机制与动力学机制^[5]。

传统的认知聚焦于转录因子通过其DNA结合结构域识别短而保守的高亲和性增强子基序^[13]。近年的研究发现，大量非编码弱亲和性DNA序列，特别是短串联重复序列（Short tandem repeats，下文简称“短串序列”）^[14]，广泛存在于增强子周边区域^[15]。短串序列并非无任何功能的垃圾DNA，而是能被转录因子的DNA结合结构域直接识别的顺式作用元件。其单序列位点的结合亲和力虽弱，但高度的重复性造就了大量可结合位点。短串序列与转录因子之间结合解离相互作用的快速平衡，显著提高了转录因子与DNA的表现结合概率，并造成了转录因子的局部高浓度^[15]。此发现将短串序列的功能从简单的遗传标记^[16, 17]提升至不可或缺的调控元件层面，为解读转录因子在基因组上的占据与搜索提供了新线索。

本文将系统梳理转录因子搜寻增强子的现有模型、液液相分离（Liquid - liquid phase separation）的可能作用，以及短串序列的分布特征与调控功能，并在此基础上提议一个整合性模型。该模型认为，短串序列作为增强子区域内具有弱亲和性的重复序列簇，其功能类似于“凝结核”，能够通过多价相互作用捕获并短暂滞留扩散中的转录因子，从而在增强子周边富集转录因子形成凝聚体。转录因子凝聚体相比单个增强子，空间尺度大幅增加且保持着对游离转录因子的捕获能力。在增强子周边合理布设短串序列，是未来合成生物学的重要课题。

1 转录因子搜寻增强子的现有模型与困难

转录因子是一类能够特异性识别并结合顺式调控元件的蛋白质。根据功能特点，转录因子分为通用转录因子（General transcription factors）（如TFIID、TFIIB、TFIIH等）和基因特异性转录因子（Gene-specific transcription factors）（如P53，

Sox2，Oct4等）两大类。前者主要与基因启动子结合，招募RNA聚合酶II，构成转录预起始复合物，并辅助转录起始^[18-23]。后者与增强子序列结合^[24]，负责在特定细胞类型、发育阶段或外界信号条件下激活特定基因，赋予基因表达以时空特异性与动态响应能力^[25-27]。基因特异性转录因子与增强子的结合控制基因表达水平。本文中，如无特殊说明，转录因子均指基因特异性转录因子。

增强子通常是非编码DNA序列，是调控基因表达时空特异性的顺式元件^[28-30]。增强子最早在免疫球蛋白基因中被发现^[31]，通常为11-22个碱基对的保守序列^[32]，与转录因子的DNA结合结构域以高亲和性相结合^[33-35]。增强子与基因启动子的距离可达数千个碱基对，甚至与启动子不在同一条DNA上^[25, 33, 36-38]。增强子可通过染色质环化与所调控基因的启动子发生空间互作用，使转录因子直接作用于转录机器，调控转录水平^[39, 40]。增强子周边存在着大量非特异性转录因子结合位点^[41]。这些位点缺乏明显的序列特异性，但仍可与转录因子发生低亲和性、瞬时且动态的结合^[7]。尽管单位点亲和性很低，无法与转录因子稳定结合，但这类位点借由数量优势^[42]，可在转录因子搜寻增强子的过程中发挥重要作用^[43, 44]。

1.1 自由扩散模型

最早的三维自由扩散模型认为^[45]，转录因子在核质中进行着无规则的布朗运动，与蛋白质、DNA等核质成分随机碰撞，在与非特异性序列短暂结合后迅即解离，仅在与高亲和性的增强子相遇时才可能发生稳定结合[图1(a)]。该模型将细胞环境假设为匀质非拥挤环境，单个转录因子遇到其靶增强子的时间为

$$T_{3D} \approx \frac{V}{4\pi Da},$$

其中 V 为细胞核内转录因子的有效搜索体积， D 为转录因子的三维扩散系数， a 为靶点的有效尺寸——考虑到“转录因子与增强子结合的精度是碱基对层次的识别与配对”， a 通常假设为一个核苷酸占据DNA的长度即0.3 nm^[3-5]。据此估算，转录因子的增强子搜索极为低效。在细菌中，单个转录因子需要随机游走数分钟才能遇到增强子；

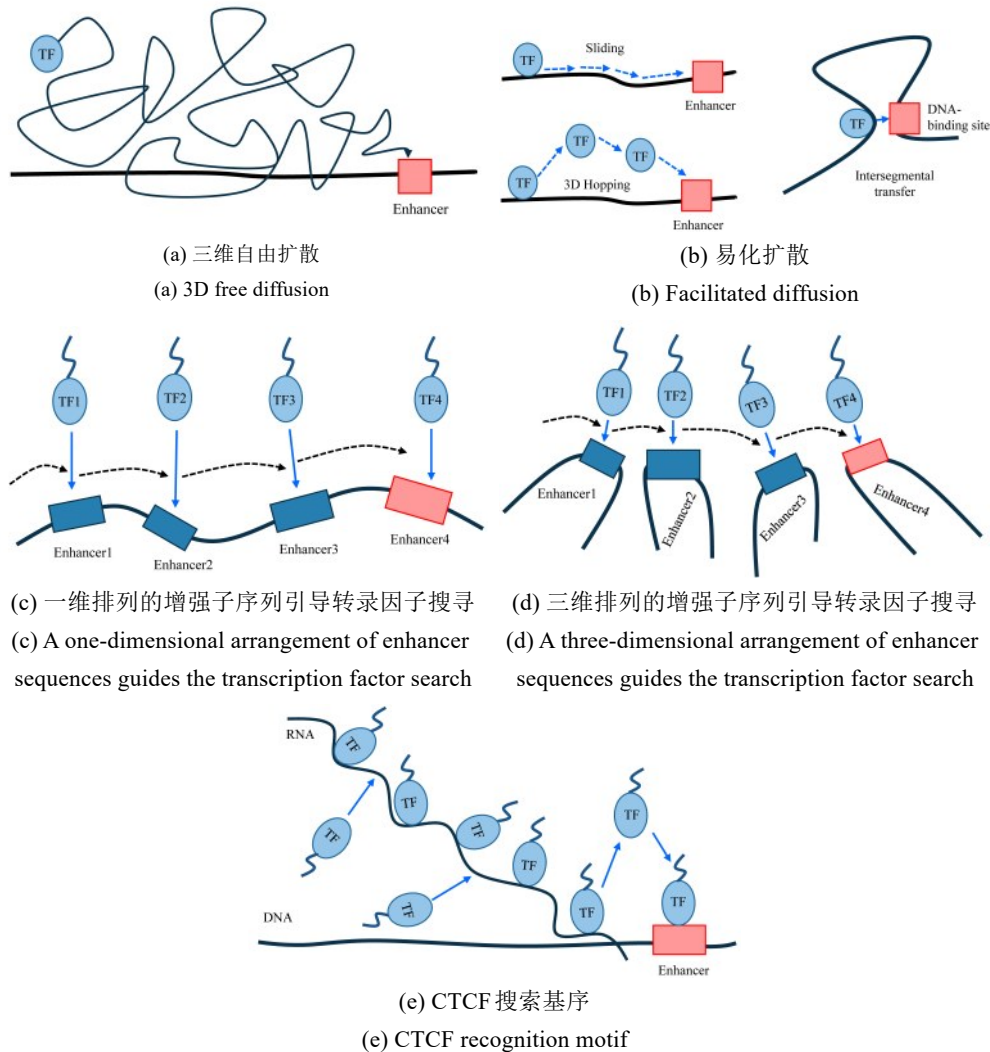


图1 转录因子搜索增强子的现有模型

Fig. 1 Existing models for transcription factor search for enhancers

在哺乳动物细胞中，搜寻时间则长达数天。

事实上，真核生物细胞核核质并不是匀质非拥挤环境，核内大分子复合物和染色质会阻碍转录因子的自由扩散^[3, 46]。基于物理学中的Smoluchowski关系估算，搜索时间更是远超实际生理范围^[5]。基于单分子成像的研究也表明，若仅依赖三维扩散，胚胎干细胞中转录因子Sox2和Oct4搜索单个靶点的时间长达数十天^[47]。单分子实验还发现，转录因子如c-Myc、P53、GR在细胞核内存在快速、慢速和几乎不动的多状态扩散行为，P-TEFb甚至出现了局部区域反复探索行为^[48, 49]。因此，转录因子的靶点搜索不仅仅有三维自由扩散，必然存在其它的搜索机制。Hemphill等人的最新研究发现再次证明了此观点^[50]。

1.2 易化扩散模型

为克服三维自由扩散模型的效率缺陷，易化扩散模型被提出。该模型的核心观点是，转录因子通过在三维扩散与一维运动之间的交替切换，实现了靶点搜索效率的显著提升^[10, 51]。其具体机制主要包括以下三种形式[图1(b)]：(1) 一维滑动(Sliding)：转录因子结合至非特异性DNA位点后，并不立即解离，而是沿DNA双螺旋沟槽进行短距离滑动，从而实现局部序列的逐碱基扫描；(2) 三维跳跃(3D Hopping)：转录因子从DNA短暂解离，在附近进行极短程扩散后重新结合至同一DNA的邻近位点，有助于绕过核内障碍并避免局部滞留；(3) 片段间转移(Intersegmental transfer)：

当两段DNA在空间上接近时，转录因子可直接从其中一个片段切换结合至另一片段，实现在不同DNA之间的快速“跳跃”。因此，易化扩散本质上是一种混合搜索策略，兼具一维扫描的局部精确性与三维运动的全局覆盖能力，理论上可将靶点定位效率提升数十至数百倍^[51]。

该模型的靶点搜索时间 T_{FD} 用下式近似表示，

$$T_{FD} \sim \frac{V}{Dl_{sl}} + \frac{Ll_{sl}}{D_1},$$

其中 V 为有效搜索体积， D 为转录因子的三维扩散系数， l_{sl} 为一维滑动平均长度， L 为DNA的总长度， D_1 为一维滑动的扩散系数^[10]。需要特别注意的是，该模型包含一系列近似和假设。首先，DNA是裸露的且任意位置可被转录因子触及。即，DNA未被组蛋白等结合，可自由卷曲， L 为伸展长度。次之，DNA所在环境为稀溶液， V 表示转录因子可自由扩散的空间。再次，转录因子的三维扩散与一维滑动过程可近似分离，即二者为分阶段、弱耦合过程。因此，滑动长度太短则搜索过程由三维自由扩散主导，搜索效率低；滑动长度太长则会导致转录因子重复搜索同一段DNA，也降低搜索效率。若进一步假设一维滑动距离存在最优值为

$$l_{sl}^* \sim \sqrt{\frac{D_1 V}{DL}},$$

则搜索时间可近似为

$$T_{FD} \sim 2 \sqrt{\frac{VL}{DD_1}}.$$

在真实的细胞核中，DNA并非裸露，而是盘绕在核小体上并存在多层级的折叠压缩。为了与实验比较，依然假设DNA任意位置可被转录因子接近，并假设可搜索体积与DNA长度成正比即 $V = w^2 L$ ，其中比例因子 w 表征了染色质片段的间距（估算值约为30 nm）。那么，最佳滑动长度为

$$l_{sl}^* \sim w \sqrt{\frac{D_1}{D}},$$

在人类细胞核内，在假设 D 和 D_1 的大小相似的情况下，滑动长度存在最优值约为100 bp。因此，最优搜索时间可以表示为

$$T_{FD} \sim \frac{wL}{\sqrt{D_1 D}},$$

据此模型计算，人类细胞核内单个转录因子搜索靶增强子的时间约为数分钟^[10]。

部分实验研究支持易化扩散模型的可行性。例如，肿瘤抑制因子p53利用其双DNA结合域交替进行三维扩散与一维滑动^[52, 53]；激活后的STAT1在细胞核内通过三维扩散与短暂的DNA结合（结合时间约为0.5秒）交替，进行靶点搜索，可在约2.5秒内完成对特定靶点的定位^[54]。该模型并不具有普适性，易化扩散的效率强烈依赖于具体的核质环境，如转录因子自身的结构和物理性质、染色质核小体的折叠状态与组蛋白修饰，以及靶增强子的空间位置等多种因素^[5, 7, 47]。

1.3 “导向搜索”模型

新近提出的“导向搜索”模型，为理解真核细胞中转录因子快速搜索增强子提供了全新的视角。该模型认为，核内环境具有“导航”功能，转录因子是被引导至靶增强子的^[12, 55]。尽管该模型的具体分子机制仍有待进一步阐明，但已经有一些实验研究为其提供支持。

第一种导航机制涉及不同类别增强子序列的一维或三维排列^[12]。一维排列是指这些增强子在单条DNA上顺次排列。DNA上位次排“第一”的增强子与其转录因子结合，排“第二”的增强子再与其对应的转录因子结合，以此类推，最后一种转录因子在前序已结合转录因子的引导下与其增强子结合[图1(c)]。例如，转录因子OCT4、SOX2、KLF4和MYC的增强子在DNA上呈一维排列。这些转录因子并非随机扫描整个基因组，而是依序结合其靶增强子。三维排列是指增强子并非沿DNA顺次排列，而是散布在不同的DNA上——但在特定的细胞阶段，这些增强子会在空间上靠近聚拢，形成定向排列[图1(d)]。转录因子GATA3、EOMES、TFAP2C和MYC的靶增强子在三维空间上紧邻。这些转录因子通过“跳跃”依次与其靶增强子结合。由此可见，在转录因子搜索靶增强子的过程中，细胞核内的染色质对增强子搜索来说可能不仅是障碍，还有可能是“路标”——为原本“盲目”的搜索过程指引方向。

第二种导航机制似乎涉及RNA。RNA的一端存在于增强子附近，此RNA引导转录因子至靶增

强子 [图1(e)]。例如, 转录因子CTCF的增强子搜索与其RNA结合结构域有关^[55]。RNA将CTCF凝结成团簇, 此团簇能短暂捕获游离的CTCF; 在被捕获的时间内, CTCF在簇内部进行增强子搜索, 并可能在离开团簇前又被拉回。CTCF团簇增大了靶点的可及范围, 同时减少了CTCF与非靶点的结合次数, 使得CTCF靶点搜索效率提高约2-3倍。此外, 新近研究表明, RNA也可能参与了蛋白质的招募^[56]。

活细胞的单分子实验研究还发现其它转录因子的团簇“引导”搜索。CBX2通过其AT-Hook结构域与DNA的相互作用发生相分离, 从而在染色质上组装Polycomb凝聚体; 这些组装形成的凝聚体通过反复重访相同或相邻的位点, 减少了三维自由扩散的时间和非特异性结合的次数, 从而将CBX2的靶点搜索速率提高了10倍^[57]。这一发现也为理解转录凝聚体(参阅下文)如何促进转录因子在复杂基因组环境中高效搜索靶点提供了直接证据。

因此, 染色质结构和转录因子团簇在增强子搜索过程中发挥着“导向”作用, 显著提升了搜索效率。

2 液液相分离驱动转录凝聚体形成

在细胞内, 液液相分离(下文简称相分离)是一种重要的自组织现象, 其物理本质类似于“油水分离”。当生物大分子(如蛋白质、RNA)在细胞核内达到特定条件时, 如浓度超过临界阈值, 可自发分离为两个相: 一个为富含特定生物分子的浓相, 另一个为稀相^[58]。近年的大量研究表明, 基因启动子周边存在通过相分离形成的无膜液滴状结构——被称为转录凝聚体, 其核心组分包括转录因子、共激活因子(Coactivators)、RNA聚合酶II及核酸等^[59-62](图2)。转录凝聚体作为转录调控的空间组织平台, 富集了转录机器组件, 形成高效的“分子反应室”, 从而显著提升基因转录的效率与特异性^[60, 62, 63]。

在分子层面, 转录凝聚体的形成依赖于多价相互作用。许多转录因子和共激活因子含有固有无序区域(Intrinsically disordered regions, IDRs)

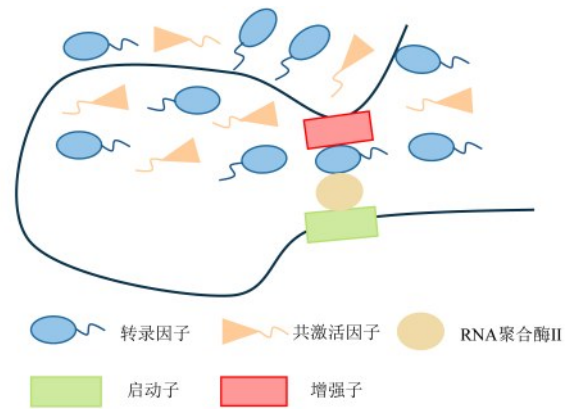


图2 液液相分离驱动转录凝聚体形成

Fig. 2 Formation of transcriptional condensates driven by liquid-liquid phase separation

或低复杂度结构域(Low-complexity domains, LCDs), 这些区域富含芳香族及带电氨基酸残基, 能够通过疏水作用、 π - π 堆叠、静电作用以及阳离子- π 作用等弱非共价作用, 形成一个动态、瞬时的相互作用网络, 将大量相关分子连接起来^[60, 62-64]。当局部分子浓度达到饱和阈值时, 这些弱相互作用协同积累, 驱动分子从均相溶液中分离, 形成富含该分子的“液滴”结构^[64, 65]。

增强子及其周边区域可能是转录凝聚体形成的成核中心^[38, 59, 61]。这是因为, 增强子招募转录因子, 转录因子可进一步招募共激活因子(如Mediator、BRD4、p300等)、各类染色质修饰和异构酶等蛋白质, 起到了凝结核的作用。基因组学分析揭示, 超级增强子(Super-enhancer), 即多增强子集聚的DNA区域, 相比单增强子更能提高转录水平, 似乎表明转录因子结合位点的数量与密度是决定转录凝聚体组装的关键因素^[38, 66]。细胞成像与体外重构实验进一步揭示, 转录凝聚体的形成与转录激活密切相关, 且高密度转录因子结合位点可显著促进这一过程, 但干扰凝聚体形成会抑制基因表达^[60]。此外, 转录调控的关键蛋白质媒介子(Mediator)参与的液滴结构与增强子区域高度共定位, 且有证据直接表明增强子区域在转录激活前已形成凝聚核心^[61]。这些实验结果共同表明, 增强子可在局部诱导转录机器组件的富集与组装。理论上, 当转录因子结合位点的数量与亲和力超过一定阈值时, 系统会发生相变, 从而在增强子区域实现高效的局部富集与协同激

活^[67]。因此，增强子可作为转录凝聚体的成核中心，并通过局部相分离促进转录凝聚体的组装与基因高效激活。

转录凝聚体具备典型的液相物理特征与功能特征，其主要特征包括：第一，为无膜结构，与传统细胞器不同，不受脂质膜包裹，边界可渗透且动态变化；第二，具有高度流动性与可逆性，光致光漂白荧光恢复技术（Fluorescence Recovery After Photobleaching, FRAP）实验显示其内部组分可在秒级时间尺度内交换^[60, 61]；第三，表现出液态介导的融合行为，形态受表面张力调控呈球形^[61, 68]；第四，其形成依赖于临界浓度与多价相互作用^[62, 67, 69]；第五，具备选择性富集能力与环境敏感性——能特异性招募转录相关因子并排除抑制性组分^[70-72]。

综上所述，相分离通过多价相互作用驱动转录因子、共激活因子及RNA聚合酶II等在增强子区域自组织形成动态的转录凝聚体。转录凝聚体在空间上实现了转录组分的高效浓缩与区室化。然而，转录因子如何在特定增强子区域启动凝聚体的形成？新近的研究表明，答案可能与短串序列有关。

3 短串序列的分布与功能

3.1 短串序列及其分布特征

短串序列是由1-6个核苷酸构成的基本单元经多次连续重复所形成的DNA序列。根据重复单元长度不同，短串序列可分为单核苷酸重复（如poly A）、二核苷酸重复（如AC/GT）、三核苷酸重复（如CAG），以及四核苷酸重复（如ATGC）等多种类型^[16]（图3）。由于重复次数在生物种群群体内高度可变，短串序列表现出显著的多态性，不仅被广泛应用于遗传学研究和个体鉴定^[16, 17, 73]，也与多种复杂疾病如精神分裂症^[73]、自闭症^[74, 75]、克罗恩病^[76]和癌症^[77, 78]等相关。在基因组中，短串序列分布广泛，约占人类基因组的5%，其比例远超蛋白质编码基因（约1.5%）^[79, 80]，并在增强子等非编码调控区域中显著富集^[15, 81]。研究表明，约25%的人类增强子周边存在短串序列^[76, 82]，这些短串序列形成了密集的功能簇，参与转录的激活或抑制调控^[76, 83-98]。

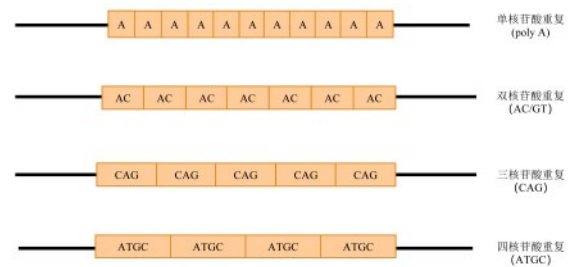


图3 短串重复序列（短串序列）的分类，代表性序列类型包括 poly-A, AC/GT, CAG 和 ATGC 重复序列

Fig. 3 Classification of short tandem repeats, representative sequence types include poly-A, AC/GT, CAG and ATGC repeats

最新研究发现，短串序列可作为弱亲和性结合位点与转录因子相互作用^[15]。其结构特点在于，每个重复单元均可被视为一个低亲和性结合位点；尽管单个单元亲和性很弱，但数十个重复单元的累积效应可显著提高整体结合能，进而增强转录因子在该区域的结合概率与占据水平（图4）。微流控结合实验显示，不同短串序列可使转录因子结合亲和力变化超过70倍，且这种效应随短串序列的长度增加而增强^[15]。因此，短串序列可被视为天然的“结合位点簇”，能有效延长转录因子在DNA上的停留时间，故而增加其再通过扩散接触增强子的机会。实验结果显示，短串序列主要通过提高转录因子与靶点的结合速率来增强其靶点搜索效率，而对解离速率影响较小^[15]。这种机制在功能上体现为一种“天线效应”：短串序列作为低亲和性结合位点的集群，能够像分子天线一样捕获并富集转录因子，进而提升其对邻近增强子的识别效率。这一机制对应激响应等需要快速基因激活的生物学过程尤为重要^[99]。

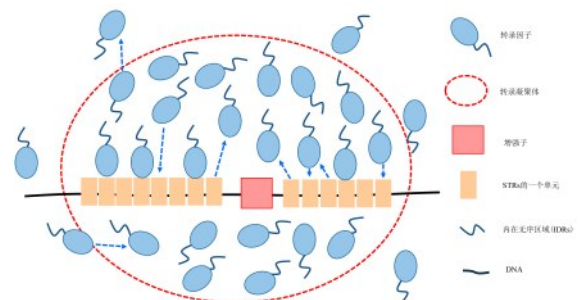


图4 短串重复序列与转录凝聚体协同驱动

Fig. 4 Synergistic action of short tandem repeats and transcriptional condensates

综上,短串序列不仅是基因组中广泛存在且具有高度多态性的序列,更是协助转录调控的重要顺式元件。它们通过提供多重弱亲和力结合位点,可能影响局部染色质开放性、核小体定位、三维构象等结构属性^[100],显著提升了转录因子在复杂基因组环境中的搜索效率与定位精度。

3.2 短串序列介导的转录因子凝聚

短串序列将多价转录因子-DNA相互作用与相分离的物理原理紧密连接,为理解增强子如何成为转录凝聚体成核位点提供了新的理论解释(图4)。首先,短串序列通过其大量重复单元构成的弱结合位点阵列,能够在空间上高效富集转录因子,促进转录因子IDRs在局部区域高度密集,从而增强转录因子之间及其与共激活因子之间的多价相互作用,为驱动相分离提供必要的能量输入。转录因子结合位点的数量与空间密度是决定转录因子-DNA体系能否跨越相分离阈值的关键参数^[67]。由于短串序列天然具备高密度、高价数的结合特征^[15, 101],于是,它们成为了理想的序列驱动型相分离平台。其次,短串序列还能通过“分子诱饵”机制显著提高增强子区域的局部转录因子浓度,使体系突破相分离的临界阈值,触发局部相变,实现从量变到质变的空间凝聚体定位^[102-104]。短串序列在此可被视为基因调控的“分子调节器(Molecular rheostat)”,其长度变化直接决定转录因子结合的价数,更长的短串序列意味着更多弱位点、更强的转录因子聚集能力以及更高的基因表达水平。这种结构可变性不仅赋予基因调控以可塑性和动态调节能力,也为转录调控网络的演化提供了物理基础。由此可见,短串序列不仅解释了增强子为何具有高活性和动态特性,也为解决传统模型中的“无效定理”难题提供了新视角——即某些高亲和力结合位点之所以缺乏增强子活性,正是由于缺失了短串序列所提供的多价序列背景与凝聚体驱动能力。

基于上述机制,我们提议一个转录因子搜索增强子的机制:增强子序列附近的短串序列充当“分子捕获器”,高效招募核内转录因子至增强子区域;转录因子在此空间聚集后,通过其IDRs发

生多价相互作用并驱动相分离,形成转录凝聚体,该凝聚体进一步捕获周围游离的转录因子,形成局部浓度正反馈。转录凝聚体为转录因子的“导向搜索”构建了一个有利的“搜索场”:在其内部,转录因子采取地毯式搜索模式,对该区域进行高效扫描;而在凝聚体外,转录因子则通过导向搜索快速覆盖大范围区域,避免陷入靶点稀疏区域。两种模式交替进行,显著提升了转录因子定位增强子的整体速度。因此,在转录因子搜索增强子的过程中,短串序列与转录凝聚体协同发挥作用:前者负责引导与局部富集,后者通过相分离建立功能性反应微环境,二者协同确保转录因子能够在复杂的染色质背景中快速、精确地识别并结合增强子。

4 结语与展望

转录因子在复杂核环境中搜寻增强子的机制,经历了从自由扩散、易化扩散到导向搜索的理论演进。当然,这不是说后面的模型替代了早期模型,而是每个模型都有其正确性和适用性。转录因子在细胞核环境中搜寻增强子是一个高度动态过程。转录因子在核内随机运动,与分子发生频繁碰撞,从而在三维空间内移动,大范围扫描细胞核空间并与DNA链发生初始接触。当转录因子通过扩散接近DNA后,搜索进入局部精细化阶段,即一维滑动——转录因子非特异性地结合在DNA分子上,并沿着双螺旋的沟槽进行一维运动,从而连续扫描碱基对,极大地提高了局部区域的搜索效率。然而,纯粹的滑动可能会被DNA上的其它结合蛋白如组蛋白所阻碍,或陷入相对稳定的局部结合,此时三维跳跃模式可发挥作用——转录因子短暂地从DNA链上解离,在核内扩散一个极短的距离,随后在另一个位点重新结合;这种模式能够有效绕过障碍并帮助转录因子跳出无效结合区域,重新分配搜索资源。在更为宏观的染色质结构层面上,还存在节段间转移模式,这是由染色质的高级拓扑结构(如环状结构域)所介导的一种特殊跳跃;由于DNA环化使得线性距离遥远的序列在三维空间中彼此邻近,转录因子可以直接从一个染色质环转移到另一个环上,从

而实现基因组范围内的远程快速定位。特别地,若增强子周边区域存在大量短串序列,短串序列可以频繁地与转录因子结合再解离,使转录因子游离在短串序列附近,大量转录因子游离在短串序列附近时通过多价相互作用发生相分离,形成转录凝聚体,转录因子在凝聚体内部快速搜索直至找到增强子。这五种搜索模式并非孤立或串行进行,而是构成一个动态、随机且相互补充的复合网络;转录因子会依据局部微环境(如DNA序列、蛋白质占据情况和染色质紧凑程度)在这些模式间瞬时切换,形成一个最优的搜索路径直至找到靶增强子。这一多模式搜索策略在物理层面上为在庞大且拥挤的基因组中兼顾快速扫描与精准识别的难题提供了新的思路。

如上所述,本文系统梳理了转录因子搜寻增强子的现有模型,并阐述了转录凝聚体在增强子搜寻中的重要地位,以及短串序列作为弱亲和力结合位点在增强子区域中的新功能。在此基础上,提出了短串序列通过“分子诱饵”机制富集转录因子,进而驱动相分离形成转录凝聚体,实现从随机扩散到定向导航的搜索模式升级。该模型不仅揭示了短串序列在增强子调控中的重要地位,也为理解基因转录的空间组织与动态调控提供了新视角。

尽管本文提议的机制模型为理解转录因子搜寻增强子的机理提供了新思路,但仍有若干关键问题亟待探索。首先,短串序列如何精确调控转录因子的搜索动力学,其长度、序列类型与空间排列对结合亲和力与相分离阈值的影响尚需定量解析。其次,短串序列与转录因子之间的多价相互作用如何与相分离过程耦合,其分子路径与能量学基础仍需实验验证。此外,短串序列长度多态性在疾病发生中的机制尚不完全清楚,其在转录调控网络演化及细胞命运决定过程中的作用也有待系统探究。未来,结合单分子成像、基因组编辑与生物物理建模等多学科手段,将有望揭示短串序列与相分离在基因精准调控中的机制,为疾病治疗提供新靶点,为合成生物学提供设计指南。本文提议的短串序列通过驱动转录因子富集进而促进转录凝聚体形成的机制,也为人工调控元件的开发提供了新思路。

在合成生物学与基因调控工程领域,短串序列作为一种可编程的DNA元件,其重复单元的数量与类型均可人为设定。改变短串序列的长度意味着改变了转录因子结合位点的数量,改变短串序列的类型意味着改变了转录因子的结合亲和性,从而影响转录因子的局部富集程度。在此基础上,多个重复单元可设置在染色质不同的位置上,从而影响DNA环化之后的调控模式。综合运用这些策略,可望实现对转录因子招募的精细调控,从而实现在不改变基因调控网络的前提下调控基因表达。因此,短串序列不仅是天然基因调控网络的重要组成部分,也有望作为可工程化的调控元件,应用于未来合成生物学系统中基因表达调控的构建与精准干预。

参 考 文 献

- [1] CASTELLANOS M, MOTHI N, MUÑOZ V. Eukaryotic transcription factors can track and control their target genes using DNA antennas [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 540.
- [2] HAGER G L, MCNALLY J G, MISTELI T. Transcription Dynamics [J]. *Molecular Cell*, 2009, 35(6): 741-53.
- [3] WORINGER M, DARZACQ X. Protein motion in the nucleus: from anomalous diffusion to weak interactions [J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(4): 945-56.
- [4] ESADZE A, STIVERS J T. Facilitated Diffusion Mechanisms in DNA Base Excision Repair and Transcriptional Activation [J]. *Chem Rev*, 2018, 118(23): 11298-323.
- [5] MAZZOCCA M, FILLOT T, LOFFREDA A, et al. The needle and the haystack: single molecule tracking to probe the transcription factor search in eukaryotes [J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(3): 1121-32.
- [6] CORTINI R, FILION G J. Theoretical principles of transcription factor traffic on folded chromatin [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1740.
- [7] SUTER D M. Transcription Factors and DNA Play Hide and Seek [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 491-500.
- [8] JANA T, BRODSKY S, BARKAI N. Speed-Specificity Trade-Offs in the Transcription Factors Search for Their Genomic Binding Sites [J]. *Trends Genet*, 2021, 37(5): 421-32.
- [9] LU F, LIONNET T. Transcription Factor Dynamics [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, 13(11).
- [10] HALFORD S E, MARKO J F. How do site-specific DNA-binding proteins find their targets? [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(10): 3040-52.
- [11] WANG Z, WANG B, NIU D, et al. Mesoscale chromatin

- confinement facilitates target search of pioneer transcription factors in live cells [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2025, 32(1): 125-36.
- [12] O'DWYER M R, AZAGURY M, FURLONG K, et al. Nucleosome fibre topology guides transcription factor binding to enhancers [J]. *Nature*, 2025, 638(8049): 251-60.
- [13] SLATTERY M, ZHOU T, YANG L, et al. Absence of a simple code: how transcription factors read the genome [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(9): 381-99.
- [14] ZHANG J, ZHU B. Short, but matters: short tandem repeats confer variation in transcription factor-DNA binding [J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2024, 69(1): 9-10.
- [15] HORTON C A, ALEXANDARI A M, HAYES M G B, et al. Short tandem repeats bind transcription factors to tune eukaryotic gene expression [J]. *Science*, 2023, 381(6664): eadd1250.
- [16] FAN H, CHU J Y. A brief review of short tandem repeat mutation [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2007, 5(1): 7-14.
- [17] HAN J, MUNRO J E, KOCOSKI A, et al. Population-level genome-wide STR discovery and validation for population structure and genetic diversity assessment of *Plasmodium* species [J]. *PLoS Genet*, 2022, 18(1): e1009604.
- [18] MURAKAMI K, TSAI K L, KALISMAN N, et al. Structure of an RNA polymerase II preinitiation complex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(44): 13543-8.
- [19] FAZAL F M, MENG C A, MURAKAMI K, et al. Real-time observation of the initiation of RNA polymerase II transcription [J]. *Nature*, 2015, 525(7568): 274-7.
- [20] SCHWEIKHARD V, MENG C, MURAKAMI K, et al. Transcription factors TFIIF and TFIIS promote transcript elongation by RNA polymerase II by synergistic and independent mechanisms [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(18): 6642-7.
- [21] MURAKAMI K, ELMLUND H, KALISMAN N, et al. Architecture of an RNA polymerase II transcription pre-initiation complex [J]. *Science*, 2013, 342(6159): 1238724.
- [22] LIU X, BUSHNELL D A, KORNBERG R D. RNA polymerase II transcription: structure and mechanism [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1829(1): 2-8.
- [23] LIU X, BUSHNELL D A, WANG D, et al. Structure of an RNA polymerase II-TFIIB complex and the transcription initiation mechanism [J]. *Science*, 2010, 327(5962): 206-9.
- [24] KIM T K, SHIEKHATTAR R. Architectural and Functional Commonalities between Enhancers and Promoters [J]. *Cell*, 2015, 162(5): 948-59.
- [25] SPITZ F, FURLONG E E. Transcription factors: from enhancer binding to developmental control [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13(9): 613-26.
- [26] LEVINE M. Transcriptional enhancers in animal development and evolution [J]. *Curr Biol*, 2010, 20(17): R754-63.
- [27] LAMBERT S A, JOLMA A, CAMPITELLI L F, et al. The Human Transcription Factors [J]. *Cell*, 2018, 172(4): 650-65.
- [28] SURYAMOCHAN K, HALFON M S. Identifying transcriptional cis-regulatory modules in animal genomes [J]. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2015, 4(2): 59-84.
- [29] HAJHEIDARI M, HUANG S C. Elucidating the biology of transcription factor-DNA interaction for accurate identification of cis-regulatory elements [J]. *Curr Opin Plant Biol*, 2022, 68: 102232.
- [30] LI T, ZENG W, ZHU F, et al. Cis-regulatory elements: systematic identification and horticultural applications [J]. *aBIOTECH*, 2025, 6(3): 510-27.
- [31] BANERJI J, RUSCONI S, SCHAFFNER W. Expression of a beta-globin gene is enhanced by remote SV40 DNA sequences [J]. *Cell*, 1981, 27(2 Pt 1): 299-308.
- [32] NATOLI G, SACCANI S, BOSISIO D, et al. Interactions of NF-kappaB with chromatin: the art of being at the right place at the right time [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(5): 439-45.
- [33] PANIGRAHI A, O'MALLEY B W. Mechanisms of enhancer action: the known and the unknown [J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 108.
- [34] CATARINO R R, STARK A. Assessing sufficiency and necessity of enhancer activities for gene expression and the mechanisms of transcription activation [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(3-4): 202-23.
- [35] HABERLE V, STARK A. Eukaryotic core promoters and the functional basis of transcription initiation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(10): 621-37.
- [36] THOMAS H F, BUECKER C. What is an enhancer? [J]. *Bioessays*, 2023, 45(10): e2300044.
- [37] MAURYA S S. Role of Enhancers in Development and Diseases [J]. *Epigenomes*, 2021, 5(4).
- [38] WHYTE W A, ORLANDO D A, HNISZ D, et al. Master transcription factors and mediator establish super-enhancers at key cell identity genes [J]. *Cell*, 2013, 153(2): 307-19.
- [39] RAO S S, HUNTLEY M H, DURAND N C, et al. A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping [J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1665-80.
- [40] PENNACCHIO L A, BICKMORE W, DEAN A, et al. Enhancers: five essential questions [J]. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(4): 288-95.
- [41] LI L, WUNDERLICH Z. An Enhancer's Length and Composition Are Shaped by Its Regulatory Task [J]. *Front*

- Genet, 2017, 8: 63.
- [42] SHAHEIN A, LÓPEZ-MALO M, ISTOMIN I, et al. Systematic analysis of low-affinity transcription factor binding site clusters in vitro and in vivo establishes their functional relevance [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5273.
- [43] DE JONGE W J, PATEL H P, MEEUSSEN J V W, et al. Following the tracks: How transcription factor binding dynamics control transcription [J]. *Biophys J*, 2022, 121(9): 1583-92.
- [44] ZHOU H X. Rapid search for specific sites on DNA through conformational switch of nonspecifically bound proteins [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(21): 8651-6.
- [45] BERG O G, WINTER R B, VON HIPPEL P H. Diffusion-driven mechanisms of protein translocation on nucleic acids. 1. Models and theory [J]. *Biochemistry*, 1981, 20(24): 6929-48.
- [46] SHIM A R, NAP R J, HUANG K, et al. Dynamic Crowding Regulates Transcription [J]. *Biophys J*, 2020, 118(9): 2117-29.
- [47] CHEN J, ZHANG Z, LI L, et al. Single-molecule dynamics of enhanceosome assembly in embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2014, 156(6): 1274-85.
- [48] IZEDDIN I, RécAMIER V, BOSANAC L, et al. Single-molecule tracking in live cells reveals distinct target-search strategies of transcription factors in the nucleus [J]. *Elife*, 2014, 3.
- [49] MORISAKI T, MÜLLER W G, GOLOB N, et al. Single-molecule analysis of transcription factor binding at transcription sites in live cells [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4456.
- [50] HEMPHILL W O, VOONG C K, FENSKE R, et al. Multiple RNA- and DNA-binding proteins exhibit direct transfer of polynucleotides with implications for target-site search [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(26): e2220537120.
- [51] SCHMIDT H G, SEWITZ S, ANDREWS S S, et al. An integrated model of transcription factor diffusion shows the importance of intersegmental transfer and quaternary protein structure for target site finding [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108575.
- [52] TAFVIZI A, HUANG F, FERSHT A R, et al. A single-molecule characterization of p53 search on DNA [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(2): 563-8.
- [53] TAFVIZI A, HUANG F, LEITH J S, et al. Tumor suppressor p53 slides on DNA with low friction and high stability [J]. *Biophys J*, 2008, 95(1): L01-3.
- [54] SPEIL J, BAUMGART E, SIEBRASSE J P, et al. Activated STAT1 transcription factors conduct distinct saltatory movements in the cell nucleus [J]. *Biophys J*, 2011, 101(11): 2592-600.
- [55] HANSEN A S, AMITAI A, CATTOGLIO C, et al. Guided nuclear exploration increases CTCF target search efficiency [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 257-66.
- [56] SONG J, GOODING A R, HEMPHILL W O, et al. Structural basis for inactivation of PRC2 by G-quadruplex RNA [J]. *Science*, 2023, 381(6664): 1331-7.
- [57] KENT S, BROWN K, YANG C H, et al. Phase-Separated Transcriptional Condensates Accelerate Target-Search Process Revealed by Live-Cell Single-Molecule Imaging [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(2): 108248.
- [58] HYMAN A A, WEBER C A, JüLICHER F. Liquid-liquid phase separation in biology [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2014, 30: 39-58.
- [59] HNISZ D, SHRINIVAS K, YOUNG R A, et al. A Phase Separation Model for Transcriptional Control [J]. *Cell*, 2017, 169(1): 13-23.
- [60] SABARI B R, DALL'AGNESE A, BOIJA A, et al. Coactivator condensation at super-enhancers links phase separation and gene control [J]. *Science*, 2018, 361(6400).
- [61] CHO W K, SPILLE J H, HECHT M, et al. Mediator and RNA polymerase II clusters associate in transcription-dependent condensates [J]. *Science*, 2018, 361(6400): 412-5.
- [62] BOIJA A, KLEIN I A, SABARI B R, et al. Transcription Factors Activate Genes through the Phase-Separation Capacity of Their Activation Domains [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1842-55. e16.
- [63] CHONG S, DUGAST-DARZACQ C, LIU Z, et al. Imaging dynamic and selective low-complexity domain interactions that control gene transcription [J]. *Science*, 2018, 361(6400).
- [64] BANANI S F, LEE H O, HYMAN A A, et al. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(5): 285-98.
- [65] SHIN Y, BRANGWYNNE C P. Liquid phase condensation in cell physiology and disease [J]. *Science*, 2017, 357(6357).
- [66] LOVÉN J, HOKE H A, LIN C Y, et al. Selective inhibition of tumor oncogenes by disruption of super-enhancers [J]. *Cell*, 2013, 153(2): 320-34.
- [67] SHRINIVAS K, SABARI B R, COFFEY E L, et al. Enhancer Features that Drive Formation of Transcriptional Condensates [J]. *Mol Cell*, 2019, 75(3): 549-61.e7.
- [68] STROM A R, BRANGWYNNE C P. The liquid nucleome - phase transitions in the nucleus at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(22).
- [69] LI X, LIU C, LEI Z, et al. Phase-separated chromatin compartments: Orchestrating gene expression through condensation [J]. *Cell Insight*, 2024, 3(6): 100213.
- [70] NAIR S J, YANG L, MELUZZI D, et al. Phase separation of ligand-activated enhancers licenses cooperative chromosomal

- enhancer assembly [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2019, 26(3): 193-203.
- [71] KIM Y J, LEE M, JR., LEE Y T, et al. Light-activated macromolecular phase separation modulates transcription by reconfiguring chromatin interactions [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(13): eadg1123.
- [72] STORTZ M, PRESMAN D M, LEVI V. Transcriptional condensates: a blessing or a curse for gene regulation? [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 187.
- [73] FOTSING S F, MARGOLIASH J, WANG C, et al. The impact of short tandem repeat variation on gene expression [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(11): 1652-9.
- [74] MITRA I, HUANG B, MOUSAVI N, et al. Patterns of de novo tandem repeat mutations and their role in autism [J]. *Nature*, 2021, 589(7841): 246-50.
- [75] TROST B, ENGCHUAN W, NGUYEN C M, et al. Genome-wide detection of tandem DNA repeats that are expanded in autism [J]. *Nature*, 2020, 586(7827): 80-6.
- [76] GYMREK M, WILLEMS T, GUILMATRE A, et al. Abundant contribution of short tandem repeats to gene expression variation in humans [J]. *Nat Genet*, 2016, 48(1): 22-9.
- [77] XIA F, VERBIEST M A, LUNDSTRÖM O, et al. Multicancer analyses of short tandem repeat variations reveal shared gene regulatory mechanisms [J]. *Brief Bioinform*, 2025, 26(3).
- [78] TRAN N, BHARAJ B S, DIAMANDIS E P, et al. Short tandem repeat polymorphism and cancer risk: influence of laboratory analysis on epidemiologic findings [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13(12): 2133-40.
- [79] LANDER E S, LINTON L M, BIRREN B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome [J]. *Nature*, 2001, 409(6822): 860-921.
- [80] NURK S, KOREN S, RHIE A, et al. The complete sequence of a human genome [J]. *Science*, 2022, 376(6588): 44-53.
- [81] LIU Q, TIAN W. Association of human-specific expanded short tandem repeats with neuron-specific regulatory features [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(22): eadp9707.
- [82] SAWAYA S, BAGSHAW A, BUSCHIAZZO E, et al. Microsatellite tandem repeats are abundant in human promoters and are associated with regulatory elements [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e54710.
- [83] CONTENTE A, DITTMER A, KOCH M C, et al. A polymorphic microsatellite that mediates induction of PIG3 by p53 [J]. *Nat Genet*, 2002, 30(3): 315-20.
- [84] HAMADA H, SEIDMAN M, HOWARD B H, et al. Enhanced gene expression by the poly(dT-dG).poly(dC-dA) sequence [J]. *Mol Cell Biol*, 1984, 4(12): 2622-30.
- [85] GEBHARDT F, ZÄNKER K S, BRANDT B. Modulation of epidermal growth factor receptor gene transcription by a polymorphic dinucleotide repeat in intron 1 [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(19): 13176-80.
- [86] SHIMAJIRI S, ARIMA N, TANIMOTO A, et al. Shortened microsatellite d(CA)₂₁ sequence down-regulates promoter activity of matrix metalloproteinase 9 gene [J]. *FEBS Lett*, 1999, 455(1/2): 70-4.
- [87] WARPEHA K M, XU W, LIU L, et al. Genotyping and functional analysis of a polymorphic (CCTT)_n repeat of NOS2A in diabetic retinopathy [J]. *Faseb j*, 1999, 13(13): 1825-32.
- [88] RICHARDS R I, HOLMAN K, YU S, et al. Fragile X syndrome unstable element, p(CCG)_n, and other simple tandem repeat sequences are binding sites for specific nuclear proteins [J]. *Hum Mol Genet*, 1993, 2(9): 1429-35.
- [89] SULOVARI A, LI R, AUDANO P A, et al. Human-specific tandem repeat expansion and differential gene expression during primate evolution [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(46): 23243-53.
- [90] HANNAN A J. Tandem repeats mediating genetic plasticity in health and disease [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(5): 286-98.
- [91] JOHNSON A C, JINNO Y, MERLINO G T. Modulation of epidermal growth factor receptor proto-oncogene transcription by a promoter site sensitive to S1 nuclease [J]. *Mol Cell Biol*, 1988, 8(10): 4174-84.
- [92] WANG B, REN J, OOI L L, et al. Dinucleotide repeats negatively modulate the promoter activity of Cyr61 and is unstable in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Oncogene*, 2005, 24(24): 3999-4008.
- [93] HEIDARI A, NARIMAN SALEH FAM Z, ESMAEILZADEH-GHAREHDAGHI E, et al. Core promoter STRs: novel mechanism for inter-individual variation in gene expression in humans [J]. *Gene*, 2012, 492(1): 195-8.
- [94] MELONI R, ALBANÈSE V, RAVASSARD P, et al. A tetranucleotide polymorphic microsatellite, located in the first intron of the tyrosine hydroxylase gene, acts as a transcription regulatory element in vitro [J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(3): 423-8.
- [95] CHEN Y H, LIN S J, LIN M W, et al. Microsatellite polymorphism in promoter of heme oxygenase-1 gene is associated with susceptibility to coronary artery disease in type 2 diabetic patients [J]. *Hum Genet*, 2002, 111(1): 1-8.
- [96] MARGOLIASH J, FUCHS S, LI Y, et al. Polymorphic short tandem repeats make widespread contributions to blood and serum traits [J]. *Cell Genom*, 2023, 3(12): 100458.
- [97] GANGWAL K, SANKAR S, HOLLENHORST P C, et al. Microsatellites as EWS/FLI response elements in Ewing's

- sarcoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(29): 10149-54.
- [98] GENG H, HAO L, CHENG Y, et al. Interaction between CA repeat microsatellites and HIF1 α regulated the transcriptional activity of porcine IGF1 promoter [J]. *J Appl Genet*, 2020, 61(1): 105-12.
- [99] VINCES M D, LEGENDRE M, CALDARA M, et al. Unstable tandem repeats in promoters confer transcriptional evolvability [J]. *Science*, 2009, 324(5931): 1213-6.
- [100] WRIGHT S E, TODD P K. Native functions of short tandem repeats [J]. *Elife*, 2023, 12.
- [101] XIA Y, LI D, CHEN T, et al. Microsatellite density landscapes illustrate short tandem repeats aggregation in the complete reference human genome [J]. *BMC Genomics*, 2024, 25(1): 960.
- [102] WANG S, WANG Z, ZANG C. Genomic clustering tendency of transcription factors reflects phase-separated transcriptional condensates at super-enhancers [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(3).
- [103] DU M, STITZINGER S H, SPILLE J H, et al. Direct observation of a condensate effect on super-enhancer

controlled gene bursting [J]. *Cell*, 2024, 187(2): 331-44.e17.

- [104] TANG S C, VIJAYAKUMAR U, ZHANG Y, et al. Super-Enhancers, Phase-Separated Condensates, and 3D Genome Organization in Cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(12).



通讯作者: 王耀来(1984—),男,副教授,博士,硕士生导师。长期从事转录机器的结构演化与动力学行为研究,主要贡献为提出了真核生物转录机器的一般性工作原理,代表作发表在《*Biological Reviews*》、《*Nucleic Acids Research*》等期刊上。

E-mail: yaolaiwang@jiangnan.edu.cn



第一作者: 赵凤语(2001—),女,硕士研究生。研究方向为基因转录调控信号的机理研究。

E-mail: zhaofengyu0818@163.com