



# 四维细胞核体调控基因表达的数学理论\*

王子豪, 张圳泉, 张家军

中山大学数学学院, 广东 广州 510275

**摘要:** 多尺度三维基因组结构驱动基因表达和细胞命运决定. 尽管在一维线性基因组层面上的研究取得了显著进展, 但三维空间基因组动态结构如何在功能上影响时空基因表达的变化仍不清楚. 近年来, 测序技术和影像技术的发展, 使得四维核体基因组学的研究取得一系列进展. 在本文中, 讨论了三维基因组结构的多尺度性、其对基因表达的复杂调控以及时空动力学. 接着对这一复杂的染色质结构动力学、表观修饰动力学和基因表达动力学进行理论建模, 提出了可预测的多尺度耦合系统的建模框架. 最后, 讨论了未来关于四维核体动力学的研究方向.

**关键词:** 三维基因组; 基因表达; 染色质构象; 表观修饰; 基因调控

**中图分类号:** O29 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-0137(2024)06-0254-11

## Mathematical theory of four-dimensional nucleome regulating gene expression

WANG Zihao, ZHANG Zhenquan, ZHANG Jiajun

School of Mathematics, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510275, China

**Abstract:** The multiscale three-dimensional genome structure drives gene expression and cell-fate decision. Although significant progress has been made in the study of one-dimensional linear genomes, it is still unclear how the dynamic structure of three-dimensional spatial genomes affects spatiotemporal gene expression changes functionally. In recent years, the development of sequencing and imaging technologies has led to a series of advances in the study of four-dimensional nucleome genomics. In this review, we discuss the multiscale nature of the three-dimensional genome structure, its complex regulation of gene expression, and its spatiotemporal dynamics. Subsequently, we theoretically model this complex chromatin structure dynamics, epigenetic modification dynamics, and gene expression dynamics, and propose a predictive multiscale coupled modeling framework. Finally, we discuss future research directions on four-dimensional nucleome dynamics.

**Key words:** three-dimensional genome; gene expression; chromatin conformation; epigenetic modification; gene regulation

在真核细胞内, 基因组呈现出复杂的三维结构(章乐等, 2020; Oudelaar et al., 2021), 见图 1(a). 这一空间结构需要调节基因时空精确的表达以确保细胞功能的正常实施和细胞命运决策的准确进行(Stadhouders

\* 收稿日期: 2024-04-10

录用日期: 2024-05-02

网络首发日期: 2024-08-27

基金项目: 国家自然科学基金(12171494)

作者简介: 王子豪(1993年生), 男; 研究方向: 计算系统生物学;

E-mail: wangzih9@mail.sysu.edu.cn

通信作者: 张家军(1978年生), 男; 研究方向: 计算系统生物学、生物信息学等;

E-mail: zhjiajun@mail.sysu.edu.cn

全文阅读



ZR20240112

et al., 2019; Misteli, 2020). 随着四维细胞核体计划(4D Nucleome Project)的提出(Dekker et al., 2017), 科学家们已经开始从空间(三维)和时间(第四维度)角度来研究细胞核结构形成原理, 见图1(b), 探索细胞核组织对基因表达、细胞功能、细胞分化发育以及健康疾病等过程的影响(Marti-Renom et al., 2018; Aboelnour et al., 2021; Abdulla et al., 2023). 因此, 要确定基因组组织的生物物理机制以及该组织如何促进基因调控和其他核活动, 不仅要了解线性基因组序列的信息, 更需要了解三维组织结构随一维时间的动态行为.

最近几年, 随着测序技术以及影像技术的进步, 人们不仅可以获得大量的三维基因组结构以及基因表达等多方面的瞬态数据, 也可以获得细胞生长分化过程中不同时间的动态变化数据(Chen et al., 2022; Brueckner et al., 2023), 见图1(c). 为了理解基因组的运作方式, 我们需要用理论模型来表征四维核体过程、理解系统分化发育的复杂性并提供对未来的看法. 在这里, 我们首先介绍了三维基因组组织在不同水平上建立基因组联系的分子特征以及染色质折叠调控基因表达的最新研究进展. 其次, 主要阐述了构建四维核体模型(包括复杂染色质结构动力学、表观修饰动力学以及基因表达动力学)的框架和模拟分析方法. 最后, 我们讨论了未来关于四维核体动力学的研究方向.

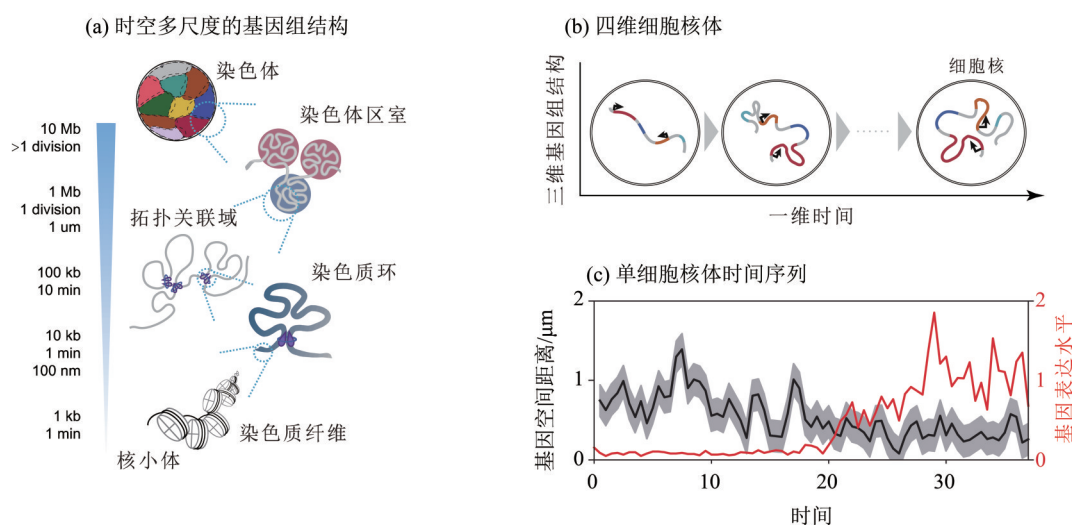


图1 基因组结构与细胞核体

Fig. 1 Genome structure and nucleome

## 1 三维基因组和基因表达的时空多尺度

### 1.1 三维基因组结构的时空多尺度性

为了将基因组容纳在直径很小的细胞核空间内, 必须将很长的DNA进行折叠和压缩. 通过各种高通量染色体构象捕获或成像技术, 人们发现基因组在三维核空间中呈现出高度的有序性和非随机性(Misteli, 2007; Rowley et al., 2018). 普遍存在的结构特征(见图1(a))从大到小依次为: 染色体(chromosomes)、染色质区室(chromatin compartments)、染色质拓扑关联域(TADs, topologically associating domains)、染色质环(loops)、染色质纤维(chromatin fibers)和核小体(nucleosomes). 每种结构特征都具有重要的作用. 例如核小体的几何构型构成了表观遗传学的基础(Lai et al., 2017); 染色质环对于增强子和启动子的长程通讯(Dekker et al., 2015; Vermunt et al., 2019; Halfon, 2020)、基因簇以及超级增强子的形成等起着重要的作用(Darbellay et al., 2016; Vermunt et al., 2019); TADs既可以为促进染色质-染色质相互作用提供了结构基础(Lupiáñez et al., 2015; Narendra et al., 2015), 也可以通过限制增强子-启动子(E-P)通讯的局部空间范围以保证生命系统健康发育(Robson et al., 2019). 这些结构特征的多尺度导致了基因组在基因线性距离、结构形成时间和空间物理距离等水平上的多尺度(图1(a)). 例如, TADs的大小通常为数百kb甚至可达Mb, 其生物过程的时间尺度为分钟级别; 然而区室的大小通常为Mb的尺度且其形成的时间尺度约为细胞周期级别(Johnstone et al., 2020). 因此, 基因组结构具有时空多尺度性.

另一方面,高通量成像(Finn et al., 2019)和高分辨率光学显微镜(Bintu et al., 2018; Szabo et al., 2018; Mateo et al., 2019; Luppino et al., 2020; Takei et al., 2021)等揭示了基因组各个结构层级的随机性以及细胞核组织之间的异质性. 这些观察发现核体的数量、染色体的位置、区室的位置,甚至在两种同源物之间都存在差异(Su et al., 2020; Takei et al., 2021). 同样, TADs 的物理边界位置(Tan et al., 2018)、成环事件(Hansen et al., 2017)、增强子和启动子之间的相互作用(Rodriguez et al., 2019)在细胞之间存在广泛的单细胞异质性. 更进一步地,单细胞或单位点 DNA 相互作用的可视化突出了染色质相互作用的动态性质(Boettiger et al., 2020). 这些方法对基因组结构的随机性、异质性及其对时空基因表达的影响提供新的机制见解.

## 1.2 基因表达的异质性

基因表达是 DNA 序列通过转录和翻译实现细胞中的遗传信息从 DNA 到 RNA 再到蛋白质的过程. 转录过程发生在细胞核内,其中涉及到非常复杂的生化反应(Fuda et al., 2009). 首先启动子特定基序会转变为暴露状态,使得转录因子可以结合在启动子上并招募聚合酶 II(Pol II)等蛋白质组装形成转录起始复合物(Alberts et al., 2014). 其次 Pol II 经历一系列的构象变化,从而可以逃离启动子并在启动子近端暂停(Wu et al., 2003; Vos et al., 2018a, 2018b). 随后 Pol II 逃离启动子近端的暂停位点,将基因转录为 mRNA(Fuda et al., 2009; Henriques et al., 2013). 新兴的实验方法(例如单分子荧光原位杂交技术(Femino et al., 1998))已经能够动态的监测基因表达过程. 这不仅证实了基因表达的非连续性,而且还表明观察到的基因是以爆发的方式转录的,这种现象被称为转录爆发(transcriptional bursting)(Golding et al., 2005; Chubb et al., 2006; Raj et al., 2006). 这种模式在所有生物体中都很常见(Raj et al., 2006; Dar et al., 2012; Rodriguez et al., 2020).

由于随机分子碰撞和细胞核中每个基因的低拷贝数,基因表达过程的每一步都具有潜在的随机性(Raj et al., 2008). 其次,细胞微环境(Pedraza et al., 2005)以及细胞分裂(Yeyati et al., 2008)等外部因素也会导致细胞间的表达过程存在差异. 这些因素导致基因表达随机波动,从而产生了基因表达的异质性.

## 1.3 基因组结构驱动基因表达的复杂性

更复杂的是,基因表达受到基因组结构的动态调控. 局部染色质构象可以通过核小体重塑酶的定位以及组蛋白的多重表观状态调控基因表达(Gibney et al., 2010). DNA 序列缠绕在核小体上使得转录因子和 Pol II 无法进入启动子或降低转录因子在 DNA 上的稳定性,从而形成转录障碍(Mayran et al., 2018). 其次, TF 在与增强子结合后会募集组蛋白乙酰转移酶 p300,其能够乙酰化局部空间范围内的染色质位点,从而导致含有溴结构域的蛋白质 BRD4 大量募集在细胞核的局部区域内. BRD4 可以将转录延伸因子 P-TEFb 带到启动子附近,使得 Pol II 从启动子附近的暂停位点处逃逸释放进而促进转录(Stasevich et al., 2014; Weinert et al., 2018). 此外,一些启动子上还会同时携带激活表达和抑制表达的修饰,为基因表达激活和抑制的动态转换做好准备(Kim et al., 2020).

参与基因表达的许多成分已经被证明能够形成局部高浓度的区域. 例如超分辨率实时成像观测到 Pol II 形成的高度动态的集群(clusters)(Cisse et al., 2013). 虽然有许多例子已经表明 TFs、调节子以及 Pol II 可以动态地与集群结合和分离,并通过局部的高浓度集群维持激活(Cho et al., 2023; Kuznetsova et al., 2023),但集群也可能会抑制转录. 例如,果蝇的 Pol II 集群会受到 Pol II 延伸或新生 mRNA 的分散作用而溶解,进而限制进一步的转录启动(Pownall et al., 2023). 集群的动力学及其对转录过程的多种影响表明了染色质结构驱动基因表达的复杂性并进一步阐明了集群在基因调控中的重要性.

最后,增强子和启动子作为染色质上两个重要的调控元件,可以在很长的基因组距离上通讯(Fukaya et al., 2016; Chen et al., 2018). 染色体构象捕获技术(3C)以及基于 3C 的实验技术(林达等, 2020)可以捕获到不同的 E-P 拓扑结构且 E-P 的空间距离在几百纳米的量级(Donovan et al., 2019; Heist et al., 2019). 例如,小鼠胚胎干细胞中 Sox2 区域与其增强子之间的距离主要在 200~400nm 之间(Donovan et al., 2019). 虽然基因需要 E-P 的物理邻近性,但是其通讯的方式仍然存在争议(Furlong et al., 2018; Lim et al., 2021). Deng et al. (2012)和 Li et al. (2012)认为持续的 E-P 邻近可以直接增加转录水平并重新激活发育基因的表达. 然而,在 Rao et al. (2014)以及 Long et al. (2016)的工作中,激活的 E-P 通讯并没有显著增加接触频率,且在激活过程中可能发生 E-P 空间距离的增大(Benabdallah et al., 2019; Heist et al., 2019). 因此, E-P 通讯的分子机制与信息传输模式仍然是研究重点.

## 2 三维基因组结构调控基因表达的理论建模分析方法

为了定量研究三维基因组构象调控基因表达时空动力学的机制, 提出可用于解释背后生物系统内部可能的调控机制的数学模型是必要的. 然而, 由于生物过程的时空多尺度性和随机性以及调控方式的复杂性和不确定性, 从中提炼出系统的数学模型有很多难点. 其次, 基因表达系统的传统研究(即基于生物学上的中心法则构建的随机基因表达动力学的机制研究, 其忽视了染色质构象对基因表达的影响)已不适用于综合三维染色质拓扑构象与基因表达的时空系统的研究. 在这里, 我们提出一个综合的模型, 其能够揭示基因组结构调控基因表达的基本机制并预测与实验观察相符的动力学行为(图2).

染色质的建模通常可类比于物理领域聚合物的建模, 将一段染色质建模为一系列重复的珠子或单体, 每个单体表示相同长度的基因片段(Doi et al., 1988; Barbieri et al., 2012; Bianco et al., 2018). 基因表达过程通常采用离散的多状态之间切换的化学反应模型(Peccoud et al., 1995; Blake et al., 2003; Pedraza et al., 2008; Sánchez et al., 2008; Shahrezaei et al., 2008; Coulon et al., 2010; Harper et al., 2011; Sanchez et al., 2011; Suter et al., 2011; Neuert et al., 2013; Bothma et al., 2014; Jones et al., 2014; Kumar et al., 2014; Zhang et al., 2014; Cesbron et al., 2015; Corrigan et al., 2016; Liu et al., 2016b; Tantale et al., 2016; Rodriguez et al., 2019; Zhang et al., 2019). 例如特殊的两状态 ON-OFF 模型(Peccoud et al., 1995)已被广泛地采用. 表观修饰的建模通常采用离散的修饰状态(甲基化、乙酰化和未修饰)之间切换的化学反应(Dodd et al., 2007; Berry et al., 2017).

我们假设染色质被建模为  $N$  个单体, 其在 3D 空间中的位置设为  $\mathbf{r} = (r_{ij})_{N \times 3}$ . 假设每个单体有 3 种不同的修饰状态, 用向量  $\mathbf{s} = [s_1, \dots, s_L]$  表示染色质的修饰状态, 其中  $L = 3^N$ . 假设基因总共有  $K$  个不同的状态, 用向量  $\mathbf{g} = [g_1, \dots, g_K]$  表示基因的状态. 设  $p(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}; t)$  表示在  $t$  时刻且基因处于状态  $\mathbf{g}$ , 系统中聚合物单体处于空间位置  $\mathbf{r}$ 、组蛋白修饰处于状态  $\mathbf{s}$  的联合密度函数, 则系统的概率演化方程可写为

$$\begin{aligned} \frac{\partial p(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}; t)}{\partial t} = & \underbrace{-\nabla_{\mathbf{r}} \cdot (p(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}; t) \mathbf{V}(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}; t))^{\mathbf{T}} + \nabla_{\mathbf{r}}^2 (Dp(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}; t))}_{\text{染色质运动}} \\ & + \underbrace{\sum_{\mathbf{s}' \neq \mathbf{s}} \left[ [A(\mathbf{r}, \mathbf{g})]_{\mathbf{s}\mathbf{s}'} p(\mathbf{r}, \mathbf{s}', \mathbf{g}; t) - [A(\mathbf{r}, \mathbf{g})]_{\mathbf{s}\mathbf{s}} p(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}; t) \right]}_{\text{表观修饰}} \\ & + \underbrace{\sum_{\mathbf{g}' \neq \mathbf{g}} \left[ [B(\mathbf{r}, \mathbf{s})]_{\mathbf{g}\mathbf{g}'} p(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}'; t) - [B(\mathbf{r}, \mathbf{s})]_{\mathbf{g}\mathbf{g}} p(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}; t) \right]}_{\text{基因表达}}, \end{aligned} \quad (1)$$

其中  $\nabla$  和  $\nabla^2$  分别表示梯度算子和拉普拉斯算子;  $\mathbf{V}(\mathbf{r}, \mathbf{s}, \mathbf{g}; t)^{\mathbf{T}}$  表示染色质时空动力学的确定性速度场, 其中  $\mathbf{T}$  表示转置;  $\mathbf{D}$  表示扩散矩阵, 其决定了各向同性扩散下的染色质运动;  $\mathbf{A}(\mathbf{r}, \mathbf{g})$  表示所有表观状态之间的转移矩阵,  $\mathbf{B}(\mathbf{r}, \mathbf{s})$  表示所有基因状态之间的转移矩阵. 等号右侧的第 1 行描述了染色质空间结构的时空扩散过程; 第 2 行表示组蛋白的表观修饰过程; 第 3 行表征了基因状态的随机切换过程. 由于表观修饰会通过修饰酶复合物在基因位点“读取”表观状态并将其“写入”到基因位点相邻或空间相邻的序列从而实现表观状态的传播(Zhang et al., 2015), 因此  $\mathbf{A}$  中的元素与  $\mathbf{r}$  有关. 若表观修饰和染色质的空间结构共同调控基因表达, 则  $\mathbf{B}$  中的元素与  $\mathbf{s}$ 、 $\mathbf{r}$  均有关.

由于基因表达与其潜在的分子过程存在着显著的时间差异(例如一些研究发现染色质动态运动的时间尺度为  $10^{-4} \sim 10^{-2}$  s (Shukron et al., 2017; Ghosh et al., 2018; Jost et al., 2018), 转录过程通常会持续几分钟到数小时(Bartman et al., 2016; Fukaya et al., 2016; Donovan et al., 2019)), 因此上述系统是一个时空多尺度的随机系统. 需要注意的是, 式(1)是对四维细胞核体内生物过程的描述, 同时也可以作为分析复杂情况下细胞核内生物过程时空动力学的出发点, 因此称之为四维核体方程.

下面, 将分别讨论不同动力学的随机建模分析以及它们之间的耦合模式.

### 2.1 染色质空间结构的建模分析

大多数的染色质结构动力学采用聚合物物理学建模并且采用分子动力学进行模拟(Doi et al., 1988;

Barbieri et al., 2012; Bianco et al., 2018). 聚合物的运动是通过牛顿运动方程来确定的, 其所受到的力场包括单体之间的力、单体本身受到的粘滞力以及细胞核内部的液体环境对单体施加的随机力. 因此, 染色质运动可表示为

$$m \frac{d^2 \mathbf{r}}{dt^2} = -\nabla_r U(\mathbf{r}, t) - \gamma \frac{d\mathbf{r}}{dt} + \sqrt{2\gamma k_B T} \boldsymbol{\eta}(t), \quad (2)$$

其中  $m$  表示单体的质量,  $U$  表示系统的总能量,  $\gamma$  表示摩擦系数且满足  $D\gamma = k_B T$ ,  $k_B$  表示玻尔兹曼常数,  $T$  表示温度,  $\boldsymbol{\eta}$  是一个噪声向量且满足  $\langle \boldsymbol{\eta}(t) \rangle = 0$ ,  $\langle \boldsymbol{\eta}_i(t) \boldsymbol{\eta}_j(t') \rangle = \delta_{ij} \delta(t - t')$ . 由于染色质链需要满足一定的条件, 故系统的总能量  $U$  大致可表示为

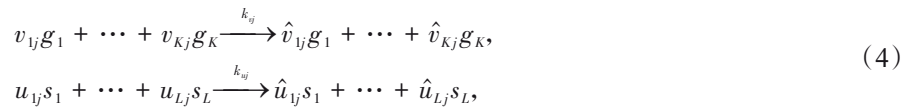
$$U(\mathbf{r}) = \sum_i U_{NN}(\mathbf{r}_{i,i+1}) + \sum_{i,j} U_{WCA}(\mathbf{r}_{i,j}) + \sum_{i,j \in s} \alpha_{i,j} U_{EM}(\mathbf{r}_{i,j}), \quad (3)$$

其中第 1 项表示相邻单体的连接势能, 第 2 项表示单体间的排斥势能(使得单体的空间位置不能重叠), 第 3 项表示表观修饰状态之间的相互作用势能. 特别地, 若假设染色质在细胞核内过阻尼运动( $\gamma/m \rightarrow \infty$ ), 则方程(2)所对应的福克-普朗克方程正好为式(1)的第 1 行.

由于系统的复杂性, 理论分析上述模型在大多数情形下是困难的. 在特殊情形下, 如假设相邻单体之间的相互作用以及非相邻单体之间的长程作用都用谐波能量表示, 且忽略单体之间的排斥力, 则可以理论分析求得两个单体之间的空间距离服从麦克斯韦-玻尔兹曼(Maxwell-Boltzmann)分布(Wang et al., 2024). 另一方面, 对于整个复杂系统, 分子动力学模拟已经应用于多篇文章并解释了很多实验现象. 例如, Buckle et al.(2018)开发了一个高度预测性的异型聚合物模型, 预测了染色质的空间结构并通过测序数据以及实验进行了验证. 更进一步地, 这种建模方式还可以用于验证猜想的分子机制是否成立, 改进分子机制的细节. 例如, 通过环挤出和相分离的模拟研究可以分别完善对 TADs(Sanborn et al., 2015; Fudenberg et al., 2016)和区室(Stam et al., 2019; Bianco et al., 2020)形成的理解.

## 2.2 生化反应的建模分析

基因转录过程和表观修饰过程都可以采用离散的生化反应来描述. 设基因表达的状态空间为  $\mathbf{g} = (g_1, \dots, g_K)$ , 表观修饰的状态空间为  $\mathbf{s} = (s_1, \dots, s_L)$ , 则相应的化学方程式可以写成



其中  $k_{ij}$  和  $k_{ij}$  表示反应速率,  $u_{ij}$ ,  $\hat{u}_{ij}$ ,  $v_{ij}$  和  $\hat{v}_{ij}$  表示反应计量系数. 根据上式, 我们可以写出其对应的化学主方程(chemical master equation)并进行理论分析, 同时, 也可以通过随机模拟算法进行模拟.

人们已经在随机基因表达的 ON-OFF 模型(Raj et al., 2006; Shahrezaei et al., 2008; Zhang et al., 2009; Rinnott et al., 2011; Kumar et al., 2014; Zhang et al., 2014)或具有线性(或非线性)反馈的类似基因模型(Huang et al., 2014, 2015; Liu et al., 2016a)中得出了基因产物分布的理论表达式. 更复杂的多状态模型也得到了理论分析解. 其次, 基因表达中存在分子记忆从而导致非马尔可夫过程(Corral, 2004; Barabási, 2005; Salathé et al., 2010; Harper et al., 2011; Suter et al., 2011; Guérin et al., 2012; Stumpf et al., 2017). 通过有效转移速率函数, 我们可以构建一个没有分子记忆的等效反应网络, 从而使得非马尔可夫过程转化为马尔可夫过程(Zhang et al., 2019). 需要指出的是, 我们应该根据不同的实验数据或者不同的生物过程选择合适的模型.

表观修饰状态会在三维空间邻近进行扩散从而形成表观的正反馈调控(Jost et al., 2017). 每个单体的状态切换可以用 4 个方程来表征(假设包含 3 种不同的修饰状态, 甲基化或乙酰化可以与未修饰状态相互转换), 那么整个系统的方程数为  $4N$ . 这样的高维度性以及染色质空间结构的耦合复杂性, 导致对这一系统进行理论分析是困难的. 因此, 一般情形下, 我们采用数值仿真的方式对表观状态如何传播以及如何实现稳定且动态的遗传进行研究(Dodd et al., 2007; Michieletto et al., 2016; Di Pierro et al., 2017; Ringrose et al., 2017; Jost et al., 2018). 例如, Owen et al.(2023)研究揭示了三维基因组组织在表观遗传记忆中的关键作用.

## 2.3 多尺度耦合系统的分析

染色质的空间位置是连续变量, 而表观修饰状态和基因状态是离散变量, 它们的共同演化行为构成

了一个多尺度的随机耦合系统(图2). 建模过程中最重要的是选取合适的动态连接映射将基因组结构、表观动力学与基因表达动力学连接起来.

事实上, 理清这一动态连接的方式并不容易, 这是因为基因转录的很多步骤都可以被调控(Fuda et al., 2009). 这些生物过程对于模型的连接建立也是至关重要的. 例如, 当考虑与表观修饰有关的基因表达模型时, 直接假设表观修饰的强度以(非)线性函数调控转录速率表明了缓慢的H3K27甲基化动力学能够过滤反式调控的噪声(Berry et al., 2017). 当考虑与染色质结构相关的因素时, 假设E-P空间接触频率参与转录激活过程的效应积累, 可以复现实验观察到的E-P连接概率与平均mRNA表达水平呈现出的非线性行为(Zuin et al., 2022). 因此, 合适的基于生物过程的假设可以帮助我们更好地理解连接映射的生物学功能.

整个系统涉及两个甚至多个时间尺度, 以及高维度性且耦合方式的复杂性, 可能通过直接理论分析求解基因产物的分布是困难的. 我们可以尝试采用时间尺度分离的方法或者机器学习的方式进行求解. 例如, 在E-P空间距离动态调控基因转录速率的假设下, 我们得到了E-P通讯以幂律的行为调控转录爆发动力学(Wang et al., 2024), 并且可以为实验观察到的E-P连接概率与平均mRNA表达水平的非线性关系提供解释(Wang et al., 2023). 为了研究系统更丰富的动力学行为, 我们可以采用数值仿真的方式求解上述模型.

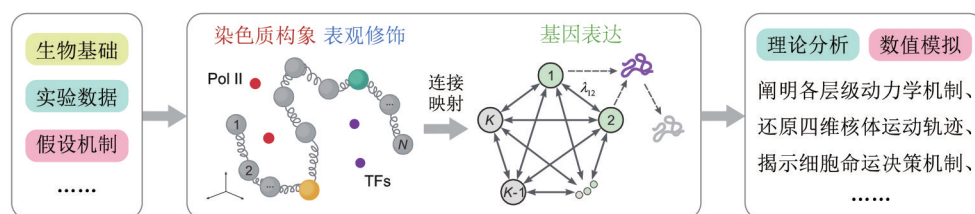


图2 三维基因组中表观修饰调控基因转录爆发理论建模与分析

Fig. 2 Theoretical modeling and analysis of gene transcriptional bursting regulated by epigenetic modifications in three-dimensional genomes

### 3 总结与展望

得益于实验技术的快速发展, 我们对基因组结构有了更深入的了解. 这为基因组结构与功能之间的调控关系提供了新的视野. 尽管四维核体动力学的研究及其在发育和疾病的应用上取得了显著进展, 但利用最先进的实验技术手段并整合多方面的数据信息, 进而分析更全面的细胞核系统仍然是一个挑战.

1) 整合单细胞多组学数据并结合多尺度耦合模型揭示基因组结构-功能关系. 描述基因组的时空演化动力学不仅需要多尺度耦合模型, 还需要能同时检测多个因素的单细胞技术手段. 不断发展的实验技术产生了各种单细胞数据, 例如单细胞RNA测序的表达数据、单细胞ATAC数据(表征染色质开放程度)等. 单细胞多组学数据提供了除转录组之外的细胞状态信息(Zhu et al., 2020). 多尺度定量模型的提出与优化需要考虑单细胞多组学数据的特征以及背后的多样生物过程. 然而, 开发能够结合多尺度模型和多组学数据的推断框架仍然是一个重大挑战. 开发并利用相应算法揭示基因组结构-功能关系是我们未来的研究方向.

2) 利用深度学习从大规模的单细胞多组学数据中挖掘潜在的细胞命运决定机制. 单细胞多组学数据不仅涉及到不同类型的生物过程, 而且规模庞大. 传统的统计学方法难以处理复杂的生物大数据进而挖掘出表型之间的关系. 随着深度学习在许多领域中挖掘大数据的成功, 研究人员希望其在生物大数据上也能发挥作用. 越来越多的研究利用深度学习探索基因表达等生物问题的潜在机制(Singh et al., 2016; Wu et al., 2020; Zhou et al., 2020). 利用深度学习从单细胞多组学数据中挖掘基因组大规模的复杂特征, 并应用于解决实际的生物问题, 这也是未来重要的研究方向.

总之, 伴随着该领域新工具的出现以及不断的深入探索, 有望在不久的将来为四维核体动力学的定量研究与应用带来重大进展.

## 参考文献:

- 林达, 张斯姮, 张智慧, 等, 2020. 探索染色质三维构象的“工具箱”研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 50(5): 497–505.
- 章乐, 李鹏超, 赵竞天, 等, 2020. 基因组三维结构研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 50(5): 484–496.
- ABDULLA A Z, SALARI H, TORTORA M M C, et al, 2023. 4D epigenomics: Deciphering the coupling between genome folding and epigenomic regulation with biophysical modeling[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 79: 102033.
- ABOELNOUR E, BONEV B, 2021. Decoding the organization, dynamics, and function of the 4D genome [J]. *Dev Cell*, 56(11): 1562–1573.
- ALBERTS B, JOHNSON A, LEWIS J, et al, 2014. *Molecular biology of the cell*[M]. New York: Garland Science.
- BARABÁSI A L, 2005. The origin of bursts and heavy tails in human dynamics[J]. *Nature*, 435(7039): 207–211.
- BARBIERI M, CHOTALIA M, FRASER J, et al, 2012. Complexity of chromatin folding is captured by the strings and binders switch model[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 109(40): 16173–16178.
- BARTMAN C R, HSU S C, HSIUNG C C S, et al, 2016. Enhancer regulation of transcriptional bursting parameters revealed by forced chromatin looping[J]. *Mol Cell*, 62(2): 237–247.
- BENABDALLAH N S, WILLIAMSON I, ILLINGWORTH R S, et al, 2019. Decreased enhancer–promoter proximity accompanying enhancer activation [J]. *Mol Cell*, 76(3): 473–484.
- BERRY S, DEAN C, HOWARD M, 2017. Slow chromatin dynamics allow polycomb target genes to filter fluctuations in transcription factor activity [J]. *Cell Syst*, 4(4): 445–457.
- BIANCO S, CHIARIELLO A M, CONTE M, et al, 2020. Computational approaches from polymer physics to investigate chromatin folding[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 64: 10–17.
- BIANCO S, LUPIÁÑEZ D G, CHIARIELLO A M, et al, 2018. Polymer physics predicts the effects of structural variants on chromatin architecture[J]. *Nat Genet*, 50(5): 662–667.
- BINTU B, MATEO L J, SU J H, et al, 2018. Super–resolution chromatin tracing reveals domains and cooperative interactions in single cells[J]. *Science*, 362(6413): eaau1783.
- BLAKE W J, KARN M, CANTOR C R, et al, 2003. Noise in eukaryotic gene expression[J]. *Nature*, 422(6932): 633–637.
- BOETTIGER A, MURPHY S, 2020. Advances in chromatin imaging at kilobase–scale resolution [J]. *Trends Genet*, 36(4): 273–287.
- BOTHMA J P, GARCIA H G, ESPOSITO E, et al, 2014. Dynamic regulation of eve stripe 2 expression reveals transcriptional bursts in living *Drosophila* embryos[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 111(29): 10598–10603.
- BRÜECKNER D B, CHEN H, BARINOV L, et al, 2023. Stochastic motion and transcriptional dynamics of pairs of distal DNA loci on a compacted chromosome[J]. *Science*, 380(6652): 1357–1362.
- BUCKLE A, BRACKLEY C A, BOYLE S, et al, 2018. Polymer simulations of heteromorphic chromatin predict the 3D folding of complex genomic loci[J]. *Mol Cell*, 72(4): 786–797.
- CESBRON F, OEHLER M, HA N, et al, 2015. Transcriptional refractoriness is dependent on core promoter architecture[J]. *Nat Commun*, 6: 6753.
- CHEN H, LEVO M, BARINOV L, et al, 2018. Dynamic interplay between enhancer-promoter topology and gene activity[J]. *Nat Genet*, 50(9): 1296–1303.
- CHEN W, GUILLAUME-GENTIL O, RAINER P Y, et al, 2022. Live–seq enables temporal transcriptomic recording of single cells[J]. *Nature*, 608(7924): 733–740.
- CHO C Y, O’FARRELL P H, 2023. Stepwise modifications of transcriptional hubs link pioneer factor activity to a burst of transcription[J]. *Nat cCommun*, 14(1): 4848.
- CHUBB J R, TRCEK T, SHENOY S M, et al, 2006. Transcriptional pulsing of a developmental gene [J]. *Curr Biol*, 16(10): 1018–1025.
- CISSE I I, IZEDDIN I, CAUSSE S Z, et al, 2013. Real–time dynamics of RNA polymerase II clustering in live human cells[J]. *Science*, 341(6146): 664–667.
- CORRAL A, 2004. Long–term clustering, scaling, and universality in the temporal occurrence of earthquakes [J]. *Phys Rev Lett*, 92(10): 108501.
- CORRIGAN A M, TUNNAcliffe E, CANNON D, et al, 2016. A continuum model of transcriptional bursting[J]. *eLife*, 5:

13051.

- COULON A, GANDRILLON O, BESLON G, 2010. On the spontaneous stochastic dynamics of a single gene: Complexity of the molecular interplay at the promoter[J]. *BMC Syst Biol*, 4(1): 2.
- DAR R D, RAZOOKY B S, SINGH A, et al, 2012. Transcriptional burst frequency and burst size are equally modulated across the human genome[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 109(43): 17454–17459.
- DARBELLAY F, DUBOULE D, 2016. Topological domains, metagenes, and the emergence of pleiotropic regulations at Hox loci [J]. *Curr Top Dev Biol*, 116: 299–314.
- DEKKER J, BELMONT A S, GUTTMAN M, et al, 2017. The 4D nucleome project[J]. *Nature*, 549(7671): 219–226.
- DEKKER J, MISTELI T, 2015. Long-range chromatin interactions[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 7(10): a019356.
- DENG W, LEE J, WANG H, et al, 2012. Controlling long-range genomic interactions at a native locus by targeted tethering of a looping factor[J]. *Cell*, 149(6): 1233–1244.
- Di PIERRO M, CHENG R R, AIDEN E L, et al, 2017. De novo prediction of human chromosome structures: Epigenetic marking patterns encode genome architecture[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 114(46): 12126–12131.
- DODD I B, MICHEELSEN M A, SNEPPEN K, et al, 2007. Theoretical analysis of epigenetic cell memory by nucleosome modification[J]. *Cell*, 129(4): 813–822.
- DOI M, EDWARDS S F, 1988. *The theory of polymer dynamics*[M]. Oxford: Oxford University Press.
- DONOVAN B T, HUYNH A, BALL D A, et al, 2019. Live-cell imaging reveals the interplay between transcription factors, nucleosomes, and bursting[J]. *EMBO J*, 38(12): e100809.
- FEMINO A M, FAY F S, FOGARTY K, et al, 1998. Visualization of single RNA transcripts in *situ* [J]. *Science*, 280(5363): 585–590.
- FINN E H, PEGORARO G, BRANDÃO H B, et al, 2019. Extensive heterogeneity and intrinsic variation in spatial genome organization[J]. *Cell*, 176(6): 1502–1515.
- FUDA N J, ARDEHALI M B, LIS J T, 2009. Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo [J]. *Nature*, 461(7261): 186–192.
- FUDENBERG G, IMAKAEV M, LU C, et al, 2016. Formation of chromosomal domains by loop extrusion[J]. *Cell Rep*, 15(9): 2038–2049.
- FUKAYA T, LIM B, LEVINE M, 2016. Enhancer control of transcriptional bursting[J]. *Cell*, 166(2): 358–368.
- FURLONG E E M, LEVINE M, 2018. Developmental enhancers and chromosome topology[J]. *Science*, 361(6409): 1341–1345.
- GHOSH S K, JOST D, 2018. How epigenome drives chromatin folding and dynamics, insights from efficient coarse-grained models of chromosomes[J]. *PLoS Comput Biol*, 14(5): e1006159.
- GIBNEY E R, NOLAN C M, 2010. Epigenetics and gene expression[J]. *Heredity*, 105(1): 4–13.
- GOLDING I, PAULSSON J, ZAWILSKI S M, et al, 2005. Real-time kinetics of gene activity in individual bacteria[J]. *Cell*, 123(6): 1025–1036.
- GUÉRIN T, BÉNICHOU O, VOITURIEZ R, 2012. Non-Markovian polymer reaction kinetics[J]. *Nat Chem*, 4(7): 568–573.
- HALFON M S, 2020. Silencers, enhancers, and the multifunctional regulatory genome[J]. *Trends Genet*, 36(3): 149–151.
- HANSEN A S, PUSTOVA I, CATTOGLIO C, et al, 2017. CTCF and cohesin regulate chromatin loop stability with distinct dynamics[J]. *eLife*, 6: e25776.
- HARPER C V, FINKENSTÄDT B, WOODCOCK D J, et al, 2011. Dynamic analysis of stochastic transcription cycles[J]. *PLoS Biol*, 9(4): e1000607.
- HEIST T, FUKAYA T, LEVINE M, 2019. Large distances separate coregulated genes in living *Drosophila* embryos[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 116(30): 15062–15067.
- HENRIQUES T, GILCHRIST D A, NECHAEV S, et al, 2013. Stable pausing by RNA polymerase II provides an opportunity to target and integrate regulatory signals[J]. *Mol Cell*, 52(4): 517–528.
- HUANG L, YUAN Z, LIU P, et al, 2014. Feedback-induced counterintuitive correlations of gene expression noise with bursting kinetics[J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 90(5): 052702.
- HUANG L, YUAN Z, LIU P, et al, 2015. Effects of promoter leakage on dynamics of gene expression[J]. *BMC Syst Biol*, 9: 16.
- JOHNSTONE C P, WANG N B, SEVIER S A, et al, 2020. Understanding and engineering chromatin as a dynamical system

- across length and timescales[J]. *Cell Syst*, 11(5): 424–448.
- JONES D L, BREWSTER R C, PHILLIPS R, 2014. Promoter architecture dictates cell-to-cell variability in gene expression[J]. *Science*, 346(6216): 1533–1536.
- JOST D, VAILLANT C, 2018. Epigenomics in 3D: Importance of long-range spreading and specific interactions in epigenomic maintenance[J]. *Nucleic Acids Res*, 46(5): 2252–2264.
- JOST D, VAILLANT C, MEISTER P, 2017. Coupling 1D modifications and 3D nuclear organization: Data, models and function [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 44: 20–27.
- KIM S, PIQUEREZ S J M, RAMIREZ-PRADO J S, et al, 2020. GCN5 modulates salicylic acid homeostasis by regulating H3K14ac levels at the 5' and 3' ends of its target genes[J]. *Nucleic Acids Res*, 48(11): 5953–5966.
- KUMAR N, PLATINI T, KULKARNI R V, 2014. Exact distributions for stochastic gene expression models with bursting and feedback[J]. *Phys Rev Lett*, 113(26): 268105.
- KUZNETSOVA K, CHABOT N M, UGOLINI M, et al, 2023. Nanog organizes transcription bodies[J]. *Curr Biol*, 33(1): 164–173.
- LAI W K M, PUGH B F, 2017. Understanding nucleosome dynamics and their links to gene expression and DNA replication[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 18(9): 548–562.
- LI G, RUAN X, AUERBACH R K, et al, 2012. Extensive promoter-centered chromatin interactions provide a topological basis for transcription regulation[J]. *Cell*, 148(1/2): 84–98.
- LIM B, LEVINE M S, 2021. Enhancer-promoter communication: Hubs or loops?[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 67: 5–9.
- LIU P J, YUAN Z J, WANG H H, et al, 2016a. Decomposition and tunability of expression noise in the presence of coupled feedbacks[J]. *Chaos*, 26: 043108.
- LIU T, ZHANG J, ZHOU T, 2016b. Effect of interaction between chromatin loops on cell-to-cell variability in gene expression [J]. *PLoS Comput Biol*, 12(5): e1004917.
- LONG H K, PRESCOTT S L, WYSOCKA J, 2016. Ever-changing landscapes: Transcriptional enhancers in development and evolution[J]. *Cell*, 167(5): 1170–1187.
- LUPIÁÑEZ D G, KRAFT K, HEINRICH V, et al, 2015. Disruptions of topological chromatin domains cause pathogenic rewiring of gene-enhancer interactions[J]. *Cell*, 161(5): 1012–1025.
- LUPPINO J M, PARK D S, NGUYEN S C, et al, 2020. Cohesin promotes stochastic domain intermingling to ensure proper regulation of boundary-proximal genes[J]. *Nat Genet*, 52(8): 840–848.
- MARTI-RENOM M A, ALMOUZNI G, BICKMORE W A, et al, 2018. Challenges and guidelines toward 4D nucleome data and model standards[J]. *Nat Genet*, 50(10): 1352–1358.
- MATEO L J, MURPHY S E, HAFNER A, et al, 2019. Visualizing DNA folding and RNA in embryos at single-cell resolution[J]. *Nature*, 568(7750): 49–54.
- MAYRAN A, DROUIN J, 2018. Pioneer transcription factors shape the epigenetic landscape[J]. *J Biol Chem*, 293(36): 13795–13804.
- MICHIELETTO D, ORLANDINI E, MARENDUZZO D, 2016. Polymer model with epigenetic recoloring reveals a pathway for the *de novo* establishment and 3D organization of chromatin domains[J]. *Phys Rev X*, 6(4): 041047.
- MISTELI T, 2007. Beyond the sequence: Cellular organization of genome function[J]. *Cell*, 128(4): 787–800.
- MISTELI T, 2020. The self-organizing genome: Principles of genome architecture and function[J]. *Cell*, 183(1): 28–45.
- NARENDRA V, ROCHA P P, AN D, et al, 2015. CTCF establishes discrete functional chromatin domains at the Hox clusters during differentiation[J]. *Science*, 347(6225): 1017–1021.
- NEUERT G, MUNSKY B, TAN R Z, et al, 2013. Systematic identification of signal-activated stochastic gene regulation [J]. *Science*, 339(6119): 584–587.
- OUDELAAR A M, HIGGS D R, 2021. The relationship between genome structure and function [J]. *Nat Rev Genet*, 22(3): 154–168.
- OWEN J A, OSMANOVIĆ D, MIRNY L, 2023. Design principles of 3D epigenetic memory systems[J]. *Science*, 382(6672): eadg3053.
- PECCOUD J, YCART B, 1995. Markovian modeling of gene-product synthesis[J]. *Theor Popul Biol*, 48(2): 222–234.

- PEDRAZA J M, PAULSSON J, 2008. Effects of molecular memory and bursting on fluctuations in gene expression[J]. *Science*, 319(5861): 339–343.
- PEDRAZA J M, van OUDENAARDEN A, 2005. Noise propagation in gene networks[J]. *Science*, 307(5717): 1965–1969.
- POWNALL M E, MIAO L, VEJNAR C E, et al, 2023. Chromatin expansion microscopy reveals nanoscale organization of transcription and chromatin[J]. *Science*, 381(6653): 92–100.
- RAJ A, PESKIN C S, TRANCHINA D, et al, 2006. Stochastic mRNA synthesis in mammalian cells[J]. *PLoS Biol*, 4(10): e309.
- RAJ A, van OUDENAARDEN A, 2008. Nature, nurture, or chance: Stochastic gene expression and its consequences[J]. *Cell*, 135(2): 216–226.
- RAO S S P, HUNTLEY M H, DURAND N C, et al, 2014. A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping[J]. *Cell*, 159(7): 1665–1680.
- RINGROSE L, HOWARD M, 2017. Dissecting chromatin-mediated gene regulation and epigenetic memory through mathematical modelling[J]. *Curr Opin Syst Biol*, 3: 7–14.
- RINOTT R, JAIMOVICH A, FRIEDMAN N, 2011. Exploring transcription regulation through cell-to-cell variability[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 108(15): 6329–6334.
- ROBSON M I, RINGEL A R, MUNDLOS S, 2019. Regulatory landscaping: How enhancer-promoter communication is sculpted in 3D[J]. *Mol Cell*, 74(6): 1110–1122.
- RODRIGUEZ J, LARSON D R, 2020. Transcription in living cells: Molecular mechanisms of bursting[J]. *Annu Rev Biochem*, 89: 189–212.
- RODRIGUEZ J, REN G, DAY C R, et al, 2019. Intrinsic dynamics of a human gene reveal the basis of expression heterogeneity [J]. *Cell*, 176(1/2): 213–226.
- ROWLEY M J, CORCES V G, 2018. Organizational principles of 3D genome architecture[J]. *Nat Rev Genet*, 19(12): 789–800.
- SALATHÉ M, KAZANDJIEVA M, LEE J W, et al, 2010. A high-resolution human contact network for infectious disease transmission[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 107(51): 22020–22025.
- SANBORN A L, RAO S S P, HUANG S C, et al, 2015. Chromatin extrusion explains key features of loop and domain formation in wild-type and engineered genomes[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 112(47): E6456–E6465.
- SANCHEZ A, GARCIA H G, JONES D, et al, 2011. Effect of promoter architecture on the cell-to-cell variability in gene expression[J]. *PLoS Comput Biol*, 7(3): e1001100.
- SÁNCHEZ A, KONDEV J, 2008. Transcriptional control of noise in gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 105(13): 5081–5086.
- SHAHREZAEI V, SWAIN P S, 2008. Analytical distributions for stochastic gene expression[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 105(45): 17256–17261.
- SHUKRON O, HOLCMAN D, 2017. Transient chromatin properties revealed by polymer models and stochastic simulations constructed from Chromosomal Capture data[J]. *PLoS Comput Biol*, 13(4): e1005469.
- SINGH R, LANCHANTIN J, ROBINS G, et al, 2016. DeepChrome: Deep-learning for predicting gene expression from histone modifications[J]. *Bioinformatics*, 32(17): i639–i648.
- STADHOUDERS R, FILION G J, GRAF T, 2019. Transcription factors and 3D genome conformation in cell-fate decisions[J]. *Nature*, 569(7756): 345–354.
- STAM M, TARK-DAME M, FRANSZ P, 2019. 3D genome organization: A role for phase separation and loop extrusion? [J]. *Curr Opin Plant Biol*, 48: 36–46.
- STASEVICH T J, HAYASHI-TAKANAKA Y, SATO Y, et al, 2014. Regulation of RNA polymerase II activation by histone acetylation in single living cells[J]. *Nature*, 516(7530): 272–275.
- STUMPF P S, SMITH R C G, LENZ M, et al, 2017. Stem cell differentiation as a non-Markov stochastic process[J]. *Cell Syst*, 5(3): 268–282.
- SU J H, ZHENG P, KINROT S S, et al, 2020. Genome-scale imaging of the 3D organization and transcriptional activity of chromatin[J]. *Cell*, 182(6): 1641–1659.
- SUTER D M, MOLINA N, GATFIELD D, et al, 2011. Mammalian genes are transcribed with widely different bursting kinetics [J]. *Science*, 332(6028): 472–474.

- SZABO Q, JOST D, CHANG J M, et al, 2018. TADs are 3D structural units of higher-order chromosome organization in *Drosophila*[J]. *Sci Adv*, 4(2): eaar8082.
- TAKEI Y, YUN J, ZHENG S, et al, 2021. Integrated spatial genomics reveals global architecture of single nuclei[J]. *Nature*, 590(7845): 344–350.
- TAN L, XING D, CHANG C H, et al, 2018. Three-dimensional genome structures of single diploid human cells[J]. *Science*, 361(6405): 924–928.
- TANTALE K, MUELLER F, KOZULIC-PIRHER A, et al, 2016. A single-molecule view of transcription reveals convoys of RNA polymerases and multi-scale bursting[J]. *Nat Commun*, 7: 12248.
- VERMUNT M W, ZHANG D, BLOBEL G A, 2019. The interdependence of gene-regulatory elements and the 3D genome[J]. *J Cell Biol*, 218(1): 12–26.
- VOS S M, FARNUNG L, BOEHNING M, et al, 2018a. Structure of activated transcription complex Pol II-DSIF-PAF-SPT6 [J]. *Nature*, 560(7720): 607–612.
- VOS S M, FARNUNG L, URLAUB H, et al, 2018b. Structure of paused transcription complex Pol II-DSIF-NELF [J]. *Nature*, 560(7720): 601–606.
- WANG Z, LUO S, ZHANG Z, et al, 2023. 4D nucleome equation predicts gene expression controlled by long-range enhancer-promoter interaction[J]. *PLoS Comput Biol*, 19(12): e1011722.
- WANG Z, ZHANG Z, LUO S, et al, 2024. Power-law behavior of transcriptional bursting regulated by enhancer-promoter communication[J]. *Genome Res*, 34(1): 106–118.
- WEINERT B T, NARITA T, SATPATHY S, et al, 2018. Time-resolved analysis reveals rapid dynamics and broad scope of the CBP/p300 acetylome[J]. *Cell*, 174(1): 231–244.
- WU C H, YAMAGUCHI Y, BENJAMIN L R, et al, 2003. NELF and DSIF cause promoter proximal pausing on the hsp70 promoter in *Drosophila*[J]. *Genes Dev*, 17(11): 1402–1414.
- WU Z, PAN S, CHEN F, et al, 2020. A comprehensive survey on graph neural networks[J]. *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst*, 32(1): 4–24.
- YEYATI P L, van HEYNINGEN V, 2008. Incapacitating the evolutionary capacitor: Hsp90 modulation of disease[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 18(3): 264–272.
- ZHANG J, YUAN Z, ZHOU T, 2009. Physical limits of feedback noise-suppression in biological networks[J]. *Phys Biol*, 6(4): 046009.
- ZHANG J, ZHOU T, 2014. Promoter-mediated transcriptional dynamics[J]. *Biophys J*, 106(2): 479–488.
- ZHANG J, ZHOU T, 2019. Markovian approaches to modeling intracellular reaction processes with molecular memory[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 116(47): 23542–23550.
- ZHANG T, COOPER S, BROCKDORFF N, 2015. The interplay of histone modifications-writers that read[J]. *EMBO Rep*, 16(11): 1467–1481.
- ZHOU J, CUI G, HU S, et al, 2020. Graph neural networks: A review of methods and applications[J]. *AI Open*, 1: 57–81.
- ZHU C, PREISSEL S, REN B, 2020. Single-cell multimodal omics: The power of many[J]. *Nat Methods*, 17(1): 11–14.
- ZUIN J, ROTH G, ZHAN Y, et al, 2022. Nonlinear control of transcription through enhancer-promoter interactions[J]. *Nature*, 604(7906): 571–577.

(责任编辑 冯兆永)