МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.В. ЛОМОНОСОВА, ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи

Половников Кирилл Евгеньевич

Конформационные и динамические свойства топологически стабилизированных полимерных состояний

Специальность 02.00.06 —
«Высокомолекулярные соединения»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
кандидат физико-математических наук
Тамм Михаил Владимирович

Москва — 2019

Оглавление

Стр.

Введение 5

Глава 1. Обзор литературы 16
1.1 Классические состояния полимерной цепи 18
1.1.1 Идеальная полимерная цепь 18
1.1.2 Объемные взаимодействия. Равновесные состояния одиночной цепи 20
1.1.3 Случайные блуждания без самопересечений 22
1.1.4 Теорема Флори. Полимерные расплавы. Равновесная глобула 23
1.1.5 Полуразбавленные растворы 25
1.2 Топологические состояния полимерной цепи 26
1.2.1 Полимерная цепь в решетке препятствий 27
1.2.2 Равновесный расплав колец 29
1.2.3 Расплавы колец и самонепересекающиеся случайно разветвленные структуры 36
1.2.4 Быстрый коллапс линейной полимерной цепи: фрактальная глобула 37
1.2.5 Пространственная упаковка хромосом 39
1.3 Динамика фантомной цепи без гидродинамических взаимодействий 43
1.3.1 Стандартная модель Рауза 45
1.3.2 Решение уравнения Рауза. Релаксационные моды 47
1.3.3 Динамика одного мономера в рамках стандартной модели Рауза 50
1.3.4 Скейлинговая интерпретация 54
1.3.5 Обобщение скейлинга на случай произвольной фрактальной цепи 55
1.4 Гидродинамические взаимодействия и модель Зимма 58
1.4.1 Роль гидродинамических взаимодействий 58

Стр.

1.4.2 Скейлинговые рассуждения 60
1.5 Динамика нефантомной цепи и теория рептаций 62
1.5.1 Зацепления и границы применимости различных теорий . 62
1.5.2 Модель рептаций 64
1.5.3 Роль зацеплений в топологических полимерных состояниях 67
1.6 Выводы к первой главе 69

Глава 2. Описание топологических состояний в гауссовском приближении 71
2.1 Дробное броуновское движение как конформация фрактальной полимерной цепи 72
2.2 Гауссовская цепь с дальнодействующими квадратичными взаимодействиями 75
2.3 Действие дробной броуновской частицы 81
2.4 Отклонения от нормальной статистики реальных полимерных цепей 84
2.5 Выводы ко второй главе 87

Глава 3. Динамика фрактальных цепей в вязких и вязкоэластичных средах 89
3.1 Скейлинговые оценки, учитывающие фрактальную размерность цепи и вязкоупругость среды 90
3.2 Аналитические результаты в рамках гауссовской модели 95
3.3 Обсуждение результатов в контексте экспериментальных данных по динамике хромосом 99
3.4 Выводы к третьей главе 101

Глава 4. Анализ тонкой структуры карт контактов: вероятности многочастичных контактов и кластерный анализ 102
4.1 Многочастичные контакты фрактальных полимерных цепей . . . 104
4.1.1 Вероятность парных контактов 105
4.1.2 Вероятность тройных контактов 107
4.1.3 Многочастичные контакты 112

Стр.

4.2 Состояния, полученные коллапсом цепи с кинетическим сшиванием звеньев . . . 113
4.2.1 Коллапс полимера с необратимым сшиванием звеньев . . 113
4.2.2 Выделение кластерной структуры в матрицах контактов . 116
4.2.3 Роль дискретности в индивидуальных картах контактов . 120
4.3 Выводы к четвертой главе . . . 122

Заключение . . . 124

Благодарности . . . 128

Список литературы . . . 129

Приложение А. Асимптотика спектральной плотности матрицы взаимодействий . . . 139

Приложение Б. Дробное уравнение Ланжевена для фрактальной полимерной цепи и смещение одного звена . . . 141

Приложение В. Автокорреляционная функция парного расстояния между звеньями . . . 144

Приложение Г. Описание метода коллапса с кинетическим подшиванием . . . 149

Введение

Многие термодинамические и статистические свойства длинных полимерных цепей обусловлены связностью мономерных звеньев в единую макромолекулу. В случае замкнутых полимерных цепей с объемными взаимодействиями большую роль начинают играть топологические факторы, связанные с энтропийными запретами в конфигурационном пространстве. Так, конформационное и динамическое поведение незаузленных полимерных колец[1] существенно отлично от поведения линейных цепочек (при достаточной концентрации полимера), поскольку большинство конформаций линейной цепи недоступны кольцу без узлов. Эти топологические ограничения вносят вклад в энтропию одного кольца и приводят к дополнительному вкладу в свободную энергию (к эффективному «топологическому отталкиванию») колец в расплаве между собой. Важно, что топологические взаимодействия являются существенно нелокальными и не могут быть экранированы на больших масштабах, наподобие экранировки объемных взаимодействий в плотных полимерных системах. Таким образом, можно сказать, что крупномасштабные свойства полимерных колец стабилизированы топологическим ограничением. Однако микроскопическое описание топологических взаимодействий в терминах глобальных инвариантов узла не пригодно для вычисления статистических средних таких систем.

Класс топологических состояний не ограничивается конформациями колец в расплаве. Оказывается, плотные системы неравновесных линейных цепей демонстрируют схожее поведение и, несмотря на незамкнутость концов, могут быть признаны топологическими. Физической причиной этого сходства является тот факт, что для исследования своей топологии цепи требуется время. Действительно, на малых временах мономерное звено достаточно длинной полимерной цепи «не знает», принадлежит оно незамкнутой цепи или кольцу. С этим связано существование минимального масштаба длины (минимальной складки), на которых топологические ограничения не влияют на статистические особенности кольца. Более длинным складкам кольца необходимо время для исследования всех своих разрешенных конфигураций, которое может быть оце-

[1] Здесь и далее под «незаузленным кольцом» мы будем понимать тривиальный узел. Кроме того, кольца не зацеплены друг за друга.

нено сверху временем релаксации линейного сегмента той же длины. Обобщая это рассуждение на всю полимерную цепь, мы приходим к выводу, что свойства кольца и линейной цепи должны быть эквивалентны на малых временах, не достаточных для исследования всего конфигурационного пространства. При резком коллапсе длинной линейной цепи она переходит в долгоживущее метастабильное состояние, получившее название фрактальной глобулы, идентичное конформации плотного равновесного кольца без узлов. С течением времени конформации линейной цепи и кольца становятся существенно различными, что связано с рептационной релаксацией линейной цепи в равновесную полимерную глобулу. Подавление рептаций у колец является своего рода динамическим топологическим ограничением в фазовом пространстве.

Практический интерес к топологическим полимерным состояниям возник после появления прямых экспериментальных свидетельств в пользу того, что описанное выше неравновесное состояние линейной цепи во многом повторяет упаковку хромосом в большинстве эукариотических клеток. Кроме того, было понятно, что время релаксации человеческого хроматина[2] по механизму рептаций на шесть порядков превышает время жизни клетки, что является убедительным аргументом в пользу того, что состояние хроматина в ядре является термодинамически неравновесным, и, следовательно, должно демонстрировать «топологические» эффекты. Одной из топологических особенностей колец является полное отсутствие узлов, что критически важно для эффективного хранения и передачи информации в клетке. Возможно, сохранение этой особенности было одним из ключевых факторов в эволюционном развитии эукариотической клетки из прокариотической.

Современные экспериментальные методы предложили «сетевой» способ характеризации полимерных состояний: в терминах т. н. карт контактов, представляющих собой матрицы смежности графа, вершины которого отвечают звеньям цепи, а ребра – контактам в данной конформации (или в ансамбле конформаций, тогда соответствующий граф является взвешенным). Карты контактов являются двумерным образом трехмерной организации полимерной цепи. Их визуализация позволяет идентифицировать многие особенности пространственной укладки цепи, такие как топологически-ассоциированные

[2]Вещество хромосом, содержащее ДНК и ассоциированные с ней белки, в т. ч. гистоны. Полимерная модель хроматина представляет собой "огрубленную"цепочку ДНК, каждое звено которой соответствует ~ 1000 парам нуклеотидов по порядку величины.

домены (ТАДы), регулирующие транскрипцию соответствующих участков генома. По таким матрицам удобно рассчитывать различные усредненные характеристики конформаций, такие как вероятности контакта двух звеньев, находящихся на фиксированном контурном расстоянии друг от друга, и фрактальная размерность. Подобного рода наблюдаемые являются полезными при сравнении экспериментальных данных с теоретическими моделями. Новым источником информации об упаковке цепи могут служить данные о вероятностях тройных (и более) контактов – такие данные не могут быть выведены лишь из вероятностей парных контактов или фрактальной размерности, нужна полная функция распределения всех звеньев цепи. Однако, как было отмечено выше, формальный учет топологических ограничений путем задания инвариантов узла, не позволяет продвинуться в вычислении подобных характеристик.

При детальном рассмотрении оказывается, что экспериментальные карты контактов хроматина демонстрируют и более тонкую структуру, отражающую коллективные свойства сети. Эти свойства выражаются в иерархической структуре контактных кластеров вблизи диагонали матрицы. По-видимому, пространственная конфигурация фрактальной полимерной цепи может быть понята и изучена в терминах кластерного анализа соответствующей матрицы контактов. Первые экспериментальные карты были получены для популяции клеток и соответствовали взвешенному графу некоторой усредненной клетки, однако, последние годы экспериментаторам стали доступны карты индивидуальных клеток. Их сравнительный кластерный анализ является важной и непростой задачей как для современной полимерной физики, так и для биоинформатики. Дело в том, что выделение информации о структуре и положении контактных доменов в индивидуальных картах упирается в сильную разреженность таких матриц, что создает определенные технические сложности при очистке положительного сигнала от шума. Другими словами, методы кластерного анализа, пригодные для популяционных матриц, оказываются неприменимыми в случае матриц смежности индивидуальных полимерных конформаций.

В данной диссертационной работе предлагается [1] принципиально новый подход к описанию топологически стабилизированных полимерных конформаций, в основе которого лежит эффективный гамильтониан квадратичных взаимодействий, представляющий конформации в виде гауссовской сети. Взаимодействия обеспечиваются набором дальнодействующих пружинок с алгебра-

ически убывающими константами жесткости с ростом контурного расстояния между звеньями, что является своего рода обобщением модели «бусин на нити». Мы показываем, что такое описание статистически эквивалентно конформациям дробного броуновского движения, а скорость спадания констант жесткости пружинок определяет равновесную фрактальную размерность цепи. Другими словами, каждой фрактальной цепи (в т. ч. компактным конформациям колец, фрактальная размерность которых равна размерности пространства) соответствует некоторый квадратичный гамильтониан, позволяющий аналитически рассчитать все наблюдаемые для такой системы. В рамках данной модели рассчитываются [2] конформационные и динамические характеристики полимерной цепи в ньютоновском и вязкоупругом растворителе, а также вероятности многочастичных контактов [3] для ансамбля конформаций с фиксированной фрактальной размерностью. Мы показываем, что гауссовская модель, представленная в данной работе, является хорошим начальным приближением для дальнейшего аналитического изучения свойств топологических состояний полимеров.

Кроме того, мы предлагаем [4] новый метод кластерного анализа разреженных индивидуальных карт контактов и с его помощью изучаем структуру контактных доменов в специальных модельных состояниях, приготовленных в процессе коллапса линейной цепи с кинетическим сшиванием звеньев. Сшивание звеньев не дает материалу перетекать и формирует стабильную сеть с выраженной пространственной иерархией. Мы показываем, что кластерная организация таких карт более выражена, чем в картах, полученных коллапсом без сшивания. Данные результаты позволяют сделать вывод об обусловленности наблюдаемой сети контактов третичной структурой полимера и полезны при анализе и интерпретации экспериментальных данных.

Актуальность исследования определяется необходимостью описания топологически стабилизированных состояний из первых принципов. Такое описание позволило бы глубже понять влияние топологических ограничений в полимерных системах и, в частности, объяснить особенности организации хроматина. Потребность в микроскопической модели топологических взаимодействий (гамильтониане) также связана с необходимостью «естественного отбора» сценариев процессов, происходящих в клетке, при сравнении экспериментальных данных с теоретическими предсказаниями. В частности, такая модель позволила бы правильно интерпретировать статистические особенно-

сти карт контактов, получаемых в эксперименте, и понять, какие из этих особенностей могут быть описаны в рамках минимальной модели гомополимерной фрактальной цепи, а какие нуждаются в дополнительном расширении для учета влияния некоторых биологических факторов (например, гетерополимерности хроматинового волокна, учитывающего состояния с различной транскрипционной активностью). Исследование динамики такого фрактального полимера в среде с выраженными вязкоэластичными свойствами позволило бы описать экспериментальную динамику хроматиновых локусов в нуклеоплазме (для эукариот) и цитоплазме (для прокариот), а также глубже понять связь динамики хроматина с пространственной структурой и ее роль в биологических процессах, происходящих в клетке (таких как регуляция экспрессии генов).

Помимо биофизического интереса в контексте хроматина, разработанная гауссовская модель является эффективным описанием памяти дробного броуновского движения, поскольку естественным образом включает в себя немарковость («память») такого процесса. Представление дробного броуновского движения с помощью интеграла по траекториям со специальным евклидовым действием является удобной теоретической формулировкой при расчете наблюдаемых. Вид этого действия был ранее известен лишь для конкретного случая, когда процесс представляет собой динамику звена идеальной полимерной цепи. Обобщение этого выражения на случай частицы, совершающее дробное броуновское блуждание общего вида, представляет значительный теоретико-физический интерес.

Поиск т. н. топологически-ассоциированных доменов (ТАДов) в популяционных картах контактов стал популярным подходом к описанию трехмерной организации хроматина, усредненной по ансамблю клеток. Однако такие карты сами по себе не содержат информацию об упаковке хроматина в каждой отдельной клетке, поэтому не могут быть использованы для восстановления реальной третичной структуры хроматина. Кластерный анализ *индивидуальных* карт контактов, появляющихся лишь в последние годы, является отправной точкой для описания статистических свойств упаковки хроматина на различных масштабах. Таким образом, предложенный в данной работе метод выделения кластеров в индивидуальных матрицах является актуальным и своевременным.

Исследования поддержаны Фондом развития теоретической физики и математики «БАЗИС» (грант № 17-12-278 «Динамика хромосом с точки зрения физики полимеров» (2017-2020 г.), руководитель – к. ф.-м. н. М. В. Тамм);

грантом РФФИ (№ 18-29-13013-мк «Кластеризация в индивидуальных картах контактов и трехмерная организация хроматина», руководитель – д. ф.-м. н. С. К. Нечаев); стипендией Президента РФ для аспирантов (2018/2019 учебный год).

Целью данной работы является описание конформационных и динамических свойств топологических полимерных состояний. Для достижения поставленной цели было сделано предположение о *гауссовости* плотности распределения координат мономерных звеньев цепи. В рамках этого предположения необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Построить гамильтониан, который генерирует конформации гауссовского полимера с произвольной фрактальной размерностью;
2. Установить связь между параметрами гамильтониана и равновесной фрактальной размерностью;
3. Получить выражение для действия дробной броуновской частицы;
4. Обобщить уравнение Рауза для динамики звена на случай вязкоупругого растворителя и фрактальной упаковки полимера;
5. Решить уравнение Рауза методом анализа релаксации нормальных мод;
6. Получить выражение для среднеквадратичного смещения мономерного звена и соответствующую динамическую экспоненту;
7. Проверить гипотезу о факторизации эффектов вязкоупругости среды и фрактальной пространственной организации полимерной цепи;
8. Получить выражение для автокорреляционной функции расстояния между парой мономерных звеньев;
9. Проанализировать характерные времена распространения напряжений во фрактальной полимерной цепи, помещенной в вязкоупругий растворитель;
10. Рассчитать вероятности тройных и многочастичных контактов в рамках микроскопической модели эффективных взаимодействий;
11. Предложить алгоритм поиска кластеров вблизи главной диагонали в индивидуальных картах контактов полимерных конформаций;
12. Реализовать данный алгоритм на картах одиночных конформаций, полученных в результате компьютерного моделирования коллапса линейной гомополимерной цепи с кинетическим сшиванием мономерных звеньев и без него;

13. Сравнить свойства полученных кластеров в этих двух случаях, сделать вывод о связи пространственной организации со структурой контактных доменов, наблюдаемых в картах контактов.

Научная новизна:

1. Построена модель взаимодействий для полимерной цепи с произвольной фрактальной размерностью;
2. Получено выражение для действия, генерирующего траектории дробного броуновского движения;
3. Предложено обобщение стандартной модели Рауза для динамики мономерного звена, учитывающее произвольную фрактальную размерность полимера и вязкоупругие свойства растворителя;
4. Показано, что эффекты фрактальной организации цепи и вязкоупругости среды одновременно определяют наблюдаемую динамику хроматина. Получено выражение для динамической экспоненты мономерного звена, отражающее влияние как фрактальной размерности, так и параметра вязкоупругости;
5. Установлены характерные времена релаксации напряжений для динамики хроматина;
6. Рассчитаны вероятности образования пространственных контактов из тройных и более мономерных звеньев;
7. Предложен алгоритм кластеризации разреженных карт (матриц) контактов, пригодный для поиска топологически-ассоциированных доменов в экспериментальных картах, полученных по одиночным конформациям хроматина в индивидуальных клетках.

Практическая значимость

Разработанная гауссовская модель эффективных взаимодействий позволяет рассчитывать наблюдаемые статистические средние для топологически стабилизированных полимерных состояний и других фрактальных цепей, а также интерпретировать экспериментальные данные по пространственной организации хроматина. Показано, как в рамках такой модели удается учесть вклад неидеальности полимерной конфигурации в динамику такой цепи, а также вязкоупругий отклик среды. Полученные результаты важны в контексте экспериментов по динамике хроматина, поскольку предоставляют для таких экспериментов теоретический базис. Так, может быть получена информация о свойствах упаковки хроматина (фрактальная размерность), а также о стро-

ении и свойствах нуклеоплазмы в эукариотической клетке или цитоплазмы в бактериях (параметр вязкоупругости).

Результаты по вероятностям тройных контактов могут быть использованы для анализа экспериментальных и симуляционных карт контактов. В частности, эти вероятности содержат информацию о полной плотности распределения координат звеньев полимерной цепи. Сравнение значений фрактальной размерности, вычисленных независимо по теоретическим вероятностям парных и тройных контактов, позволит сделать вывод об адекватности гауссовского приближения для описания хроматиновых конформаций.

Новый метод кластерного анализа индивидуальных карт контактов позволяет обнаруживать топологически-ассоциированные домены в экспериментальных картах, полученных на одиночных клетках. Сравнение положения границ ТАДов друг с другом в различных клетках, а также с профилями маркеров транскрипционной активности важен для понимания биологической значимости этих доменов в хроматине, а также механизмов их формирования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Топологически стабилизированные полимерные состояния с фрактальной размерностью больше двух удобно описывать с помощью эффективного квадратичного гамильтониана. Такое описание является приближенным, но позволяет получать аналитические выражения для конформационных и динамических характеристик полимерных цепей.
2. Блуждание дробной броуновской частицы описывается действием с алгебраически спадающими со временем корреляциями скоростей.
3. На динамику мономерных звеньев полимерных цепей одновременно влияют фрактальная размерность цепи и вязкоупругость окружающего растворителя. Анализ двухчастичных корреляционных функций позволяет разделить эти два эффекта и одновременно измерить фрактальную размерность упаковки и вязкоупругий показатель растворителя.
4. Вероятности кратных (тройных и многочастичных) контактов в неидеальной цепи не равны произведению вероятностей соответствующих попарных контактов. В случае цепей с квадратичным взаимодействием между звеньями дополнительный корреляционный множитель выражается через определитель матрицы попарных корреляционных функций звеньев.

5. Матрицы контактов полимерных цепей, полученные по единичной конформации, содержат информацию об иерархической структуре контактных доменов.

Апробация работы. По результатам диссертационной работы опубликовано четыре статьи, один обзор и четыре тезиса международных конференций. Результаты настоящего исследования были представлены на следующих научных конференциях и симпозиумах:

1. «IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine», Мадрид, 3-6 декабря 2018 г.;
2. «Multiscale analysis and reconstruction of chromatin and nuclear organization», Пиза, 22-26 октября 2018 г.;
3. 43nd Conference of the Middle-European Cooperation in Statistical Physics, Краков, 1-4 мая 2018 г.;
4. 13th International Conference of Young Scientists «Modern Problems of Polymer Science», Санкт-Петербург, 13-16 ноября 2017 г.;
5. «Theory and Modelling of Complex Systems in Life Sciences», Санкт-Петербург, 18-22 сентября 2017 г.;
6. «Multiscale Modelling and Experimental Approaches to Genome Organization», Лез Уш, 2-7 апреля 2017 г.;
7. 42nd Conference of the Middle-European Cooperation in Statistical Physics, Лион, 8-10 февраля 2017 г.;
8. 12th International Conference of Young Scientists «Modern Problems of Polymer Science», Санкт-Петербург, 14-17 ноября 2016 г.;
9. IUPAP International conference on Statistical Physics «Statphys 26», Лион, 18 июля - 22 октября 2016 г.

Результаты диссертационной работы были представлены на семинарах в Университете Париж-11 (Франция), Высшей Нормальной Школы (Лион, Франция), Университете Ковентри (Великобритания), НИУ ВШЭ, на школе по теоретической физике в Лез Уш (Франция), а также многократно на семинарах кафедры физики полимеров и кристаллов МГУ имени М.В. Ломоносова.

Личный вклад. Постановка задач и результаты исследований обсуждались с научным руководителем. Идея построения действия дробной броуновской частицы предложена С. К. Нечаевым. Аналитические результаты в рамках эффективной модели квадратичных взаимодействий, решение уравнения динамики для фрактального полимера в вязкоупругой среде, соответствующие

выражения и асимптотики для автокорреляционной функции были получены лично диссертантом и являются определяющими. Скейлинговые оценки для динамики полимерной цепи, анализ распределений парных расстояний из данных компьютерного моделирования производились диссертантом совместно с М. В. Таммом. Моделирование коллапса с кинетическим сшиванием звеньев было выполнено А. М. Астаховым. Алгоритм поиска кластеров в индивидуальных картах контактов разрабатывался лично диссертантом. Подготовка результатов работы к публикации выполнялась совместно с со- авторами соответствующих работ.

Основные результаты по теме диссертации изложены в 9 печатных изданиях, 4 из которых изданы в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, 4 — в тезисах докладов, 1 – в обзоре. Статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемые в базах данных Web of Science и Scopus:

1. *K. E. Polovnikov, M. Gherardi, M. Cosentino-Lagomarsino, M. V. Tamm.* Fractal folding and medium viscoelasticity contribute jointly to chromosome dynamics // Physical Review Letters – 2018. – Vol. 120 – P. 088101 (marked as Editors' Suggestion);
2. *K. E. Polovnikov, S. Nechaev, M. V. Tamm.* Effective Hamiltonian of topologically stabilized polymer states // Soft Matter – 2018. – Vol. 14 – P. 6561;
3. *A. M. Astakhov, S. K. Nechaev, K. E. Polovnikov.* Statistical Properties of a Polymer Globule Formed during Collapse with the Irreversible Coalescence of Units // Polymer Science (Series C) – 2018. – Vol. 60 – P. 25;
4. *K. E. Polovnikov, S. Nechaev, M. V. Tamm.* Many-body contacts in fractal polymer chains and fractional Brownian trajectories // Physical Review E – 2019. – Vol. 99 – P. 032501.

Тезисы конференций:

1. *K. E. Polovnikov, M. V. Tamm.* Theoretical framework for locus dynamics in chromosomes // 12th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists «Modern Problems of Polymer Science», 14-16 ноября 2016 г., Санкт-Петербург, Program and abstract book, p. 45;
2. *K. E. Polovnikov, M. V. Tamm.* Two-point correlations in chromosome loci dynamics: chain packing effects vs. viscoelastic surrounding media // 42nd

Conference of the Middle-European Cooperation in Statistical Physics, 8-10 февраля 2017 г., Лион, Program and abstracts, p. 22;

3. *K. E. Polovnikov, S. Nechaev, M. V. Tamm.* Memory-dependent action for fractal Brownian motion and application to chromatin dynamics // «Theory and Modeling of Complex Systems in Life Sciences», 18-22 сентября 2017 г., Санкт-Петербург, Program and Abstracts, p. 31;
4. *K. E. Polovnikov, M. V. Tamm.* Gaussian model for a compact self-similar polymer chain and dynamics of chromatin // 13th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists «Modern Problems of Polymer Science», 13-16 ноября 2017 г., Санкт-Петербург, Program and abstract book, p. 23;

Обзор:

M. V. Tamm, K. Polovnikov. Dynamics of polymers: classic results and recent developments, Ch. 3 in «Order, Disorder and Criticality. Advanced Problems of Phase Transition. Theory. Vol. V» // World Scientific Publishing Co – 2018, ISBN: 978-981-3232-09-9.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, благодарностей, списка литературы и четырех приложений. **В первой главе** проведен обзор литературы по теме диссертации; рассмотрены классические состояния полимерной цепи, феноменологические подходы к описанию топологически стабилизированных состояний, экспериментальные результаты по пространственной организации хроматина, а также классические модели динамики полимерных цепей. **Во второй главе** предлагается модель с эффективными квадратичными взаимодействиями, устанавливается связь со статистикой фрактальных полимерных цепей и дробных броуновских траекторий. **В третьей главе** формулируется модель обобщенной раузовской динамики фрактальной полимерной цепи произвольной фрактальной размерности в вязкоупругом растворителе. **В четвертой главе** разрабатывается теоретический базис для глубокого анализа структуры карт контактов: обсуждаются вероятности многочастичных контактов, а также предлагается новый алгоритм кластеризации и иерархия сообществ в полимерных сетях, отражающих свойства индивидуальных конформаций. Полный объём диссертации составляет 150 страниц, включая 24 рисунка. Список литературы содержит 110 наименований.

Глава 1. Обзор литературы

Основные принципы полимерной физики, являющейся сегодня частью статистической физики, были заложены несколькими великими химиками, такими как П. Флори, В. Штокмайер, П. Рауз, Б. Зимм, и В. Кун к середине прошлого века. Развитие науки о полимерах тогда определялось прогрессом химической индустрии и технологии синтеза полимеров. Однако уже через несколько лет появляется мощный интерес со стороны физиков-теоретиков ленинградской школы М.В. Волькенштейна, Т.М. Бирштейн и О.Б. Птицына, которые внесли значительный вклад в изучение фундаментальных статистических свойств полимерных конформаций. Последующий в конце 60-х годов «разворот» к полимерам И. М. Лифшица, П.-Ж. де Жена и С. Эдвардса привели к кристаллизации классической теории линейных полимерных цепей, их конформационных и динамических свойств. В то же самое время взрывное развитие биологии (открытие двухцепочечной спирали ДНК, третичной структуры белка и пр.) дополнительно стимулировало интерес к результатам физики полимеров. Знаменитая статья И. М. Лифшица «Некоторые вопросы статистической теории биополимеров» 1968-го года, будучи чисто теоретической работой по статистической термодинамике линейных цепей с объемными взаимодействиями, одной из первых в мире указала на перспективность объяснения особенностей строения и функционирования биологических макромолекул в рамках статистической физики.

Эта интервенция физики в биологию вскоре дала свои плоды в виде новых вызовов, когда стало очевидно, что некоторые встречающиеся в природе полимерные цепочки не укладываются в имеющуюся классическую теорию. Так, упаковка ДНК в ядре едва ли похожа на равновесную «лифшецевскую» глобулу – такое запутанное состояние существенно затруднило бы транскрипцию и репликацию хромосом. Изучение неравновесных глобулярных состояний учениками Лифшица (А. Ю. Гросбергом, С. К. Нечаевым, Е. И. Шахновичем) привело к предсказанию существования промежуточного метастабильного состояния при коллапсе линейной цепи, которое имеет приблизительно иерархическую структуру складок, последовательно формирующихся с течением времени (т. н. фрактальная или «мятая» глобула). В отличие от равновесной глобулы, фрактальная глобула не так сильно перепутана и практически не име-

ет узлов. Это состояние было предложено в 1993 году А. Ю. Гросбергом и соавторами в качестве вероятной модели организации хромосом.

Только с появлением мощных экспериментальных методов исследования конформации хроматина *in vivo* в конце нулевых годов нашего столетия стало ясно, что реальная структура укладки хроматина, действительно, чрезвычайно напоминает фрактальную глобулу, а сама конформация хроматина, по-видимому, является термодинамически неравновесной. К этому моменту уже было известно, что равновесным аналогом фрактальной глобулы является конформация коллапсированного незаузленного полимерного кольца (т. н. тривиального узла), и никакими непрерывными деформациями без разрывов полимерной последовательности невозможно такое кольцо заузлить. С точки зрения статистической физики, можно говорить, что заузленные конформации полимерного кольца имеют нулевой статистический вес в конфигурационном пространстве и не вносят вклад в наблюдаемые средние. С точки зрения термодинамики, понятно, что энтропия кольца должна быть меньше энтропии линейной цепи той же длины, что эквивалентно существованию дополнительной свободной энергии, связанной с топологическим отталкиванием между сегментами (складками) фрактальной глобулы. Однако, до сих пор, несмотря на множество феноменологических подходов, этот энтропийный фактор не получил точного микроскопического описания, пригодного для вычисления конформационных и динамических свойств таких состояний.

В данной главе мы начнем с рассмотрения классической теории полимерных конформаций: равновесных состояний линейных полимерных цепей в системах с различной концентрацией полимера и растворителя. Полимерные цепи предполагаются гомополимерными, т. е. состоящими из химически идентичных элементарных единиц (мономеров). Далее, во втором параграфе, мы перейдем к систематизации имеющихся данных и теоретических подходов к описанию т. н. топологических состояний, которым посвящена данная диссертационная работа. В третьем, четвертом и пятом параграфах рассказывается о динамике полимерных цепей. Здесь мы будем следовать той же логике изложения: начнем с обсуждения классических моделей для равновесных линейных цепей, и в конце подведем читателя к более сложному вопросу описания динамики полимерных колец.

1.1 Классические состояния полимерной цепи

1.1.1 Идеальная полимерная цепь

Полимеры представляют собой длинные последовательности химически идентичных (или почти идентичных) мономерных звеньев. В результате тепловых флуктуаций длин химических связей и углов между ними, полимерные цепи становятся гибкими. С этой гибкостью связана характерная длина цепи, которую обычно называют *персистентной длиной* цепи l. Известно, что крупномасштабные свойства длинных полимерных цепей (и любых фрагментов цепей, длина которых значительно превышает l), в значительной степени универсальны и нечувствительны к конкретному механизму гибкости. Поэтому при теоретическом описании стараются сделать модель гибкости цепи максимально простой. Наиболее распространенными вариантами являются персистентная модель гибкости и модель бусин на нити.

В первой модели конформация задается непрерывной функцией $\mathbf{r}(s)$, где $s \in [0, L]$ линейная координата вдоль цепи, а $\mathbf{r}(s)$ радиус-вектор соответствующей точки в пространстве. Энергия, связанная с персистентной гибкостью цепи, равна

$$U_{id}\left(\{\mathbf{r}(s)\}\right) = \int_0^L \kappa \left(\frac{\partial^2 \mathbf{r}}{\partial^2 s}\right)^2 ds, \tag{1.1}$$

где κ – параметр гибкости, $\kappa \sim T/l$ и T – температура (которая здесь и в дальнейшем измеряется в единицах энергии, так что $k_B \equiv 1$). Если гибкость цепи является единственным вкладом в энергию системы (случай *идеальной полимерной цепи*), соответствующая статистическая сумма может быть записана в виде интеграла по траектории

$$Z_{id} = \int \exp(-U_{id}\left(\{\mathbf{r}(s)\}\right)/T)\mathcal{D}\mathbf{r}(s). \tag{1.2}$$

Ясно, что такая формулировка «идеальности» имеет поразительное сходство со статистическими весами броуновских траекторий в непрерывном времени. И, в полной аналогии с моделью броуновского движения, если рассматривать достаточно длинную полимерную цепочку, закрепленную в начале координат

($\mathbf{r}(0) = \mathbf{0}$), положение другого конца $\mathbf{r}(L)$ будет распределено нормально с нулевым средним и дисперсией, пропорциональной $\varkappa L/T$.

Представление о том, что идеальные полимерные цепи являются гауссовскими на достаточно больших масштабах длины, порождает вторую модель, упомянутую выше: дискретную *модель бусин на нити*. Давайте задавать вместо всей функции $\mathbf{r}(s)$, только некоторые ее значения в эквидистантных точках $\mathbf{r}_0 = \mathbf{r}(0), \mathbf{r}_1 = \mathbf{r}(L/N), \mathbf{r}_2 = \mathbf{r}(2L/N), ..., \mathbf{r}_N = \mathbf{r}(L)$. Если L/N много больше, чем персистентная длина l, можно предположить, что сегменты цепи между точками уже гауссовы, и записать статистическую сумму всей цепи в следующем виде:

$$Z_{id} = \prod_{i=1}^{N} g\left(\mathbf{r}_{i-1} - \mathbf{r}_i\right); \quad g(\mathbf{r}) = (2\pi a^2/d)^{-d/2} \exp\left(-\frac{d\mathbf{r}^2}{2a^2}\right), \tag{1.3}$$

где d - размерность пространства. Здесь мы вводим новую переменную a, порядка $\sqrt{\varkappa L/NT}$, которая имеет смысл среднеквадратичного расстояния между шариками (или *бусинами*). Легко видеть, что статистическая сумма (1.3) точно такая же, как и для системы бусин, соединенных идеальными пружинами (или *нитями*) с полной энергией упругости

$$U(\mathbf{r}_0, ..., \mathbf{r}_N) = \frac{dT}{2a^2} \sum_{i=1}^{N} \left(\mathbf{r}_{i-1} - \mathbf{r}_i\right)^2, \tag{1.4}$$

что и объясняет название модели. Важно отметить, что типичный пространственный размер *идеального полимерного клубка* со статистической суммой (1.3) имеет порядок

$$R_{id} \equiv \sqrt{\langle (\mathbf{r}_N - \mathbf{r}_0)^2 \rangle} \sim \sqrt{N} a, \tag{1.5}$$

поэтому клубок является очень рыхлым, сильно флуктуирующим объектом: действительно, N шариков рассеяны в объеме порядка R^3, что приводит к следующей оценке плотности

$$c \sim N R_{id}^{-3} \sim N^{-1/2} a^{-3}. \tag{1.6}$$

Подчеркнем еще раз, что для длинных цепей $N \gg 1$ крупномасштабные характеристики в рамках непрерывной и дискретной моделей, определяемых (1.1) и (1.4), неразличимы. Ниже мы, в основном, будем использовать дискретную модель, поскольку с ней зачастую легче работать, но будем переходить к непрерывной модели всякий раз, когда это упрощает вид формул.

1.1.2 Объемные взаимодействия. Равновесные состояния одиночной цепи

Представленные выше модели описывают связность звеньев в линейную полимерную цепочку. Кроме линейной связности мономерные звенья реальной цепи взаимодействуют посредством так называемых *объемных взаимодействий*. Они представляют собой физические взаимодействия, связанные с относительным пространственным расположением звеньев и не зависящие от того, находятся ли эти звенья рядом вдоль по цепи. Действительно, идеальная полимерная цепь является гибкой, и существует неисчезающая вероятность того, что мономерные звенья, находящиеся далеко друг от друга вдоль цепи, могут оказаться близко друг к другу в пространстве и, следовательно, взаимодействовать – например, с помощью сил Ван-дер-Ваальса. В рамках модели бусин на нити легко обобщить вид статистической суммы, чтобы учесть эти взаимодействия:

$$Z = Z_{id} \exp\left(-U_{vol}(\mathbf{r}_0, ..., \mathbf{r}_N)/T\right); \;\; U_{vol}(\mathbf{r}_0, ..., \mathbf{r}_N) = \sum_{i<j} V\left(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j\right), \qquad (1.7)$$

и $V(\mathbf{r})$ – потенциал объемных взаимодействий между двумя мономерами на расстоянии $\mathbf{r}$. В зависимости от отношения потенциала взаимодействия $V(\mathbf{r})$ к значению абсолютной температуры T, объемные взаимодействия могут привести к набуханию или сжатию полимерного клубка по сравнению с ее идеальным размером R_{id}. Важно отметить, что свойства этих двух предельных состояний – так называемого *набухшего полимерного клубка* ($R > R_{id}$) и *равновесной полимерной глобулы* ($R < R_{id}$) – в значительной степени не зависят от конкретной микроскопической формы потенциала $V(\mathbf{r})$, при условии, что он является короткодействующим (амплитуда потенциала достаточно быстро убывает с расстоянием). Тогда состояние равновесия полимерной цепи контролируется знаком *второго вириального коэффициента* объемных взаимодействий:

$$B(T) = \frac{1}{2} \int \left(1 - \exp(-V(\mathbf{r})/T)\right) d\mathbf{r}. \qquad (1.8)$$

Если $B(T) > 0$, доминирующей формой межмономерного взаимодействия является отталкивание, и полимер находится в набухшем состоянии (режим «хорошего растворителя»). Если $B(T) < 0$, притяжение доминирует, и полимер

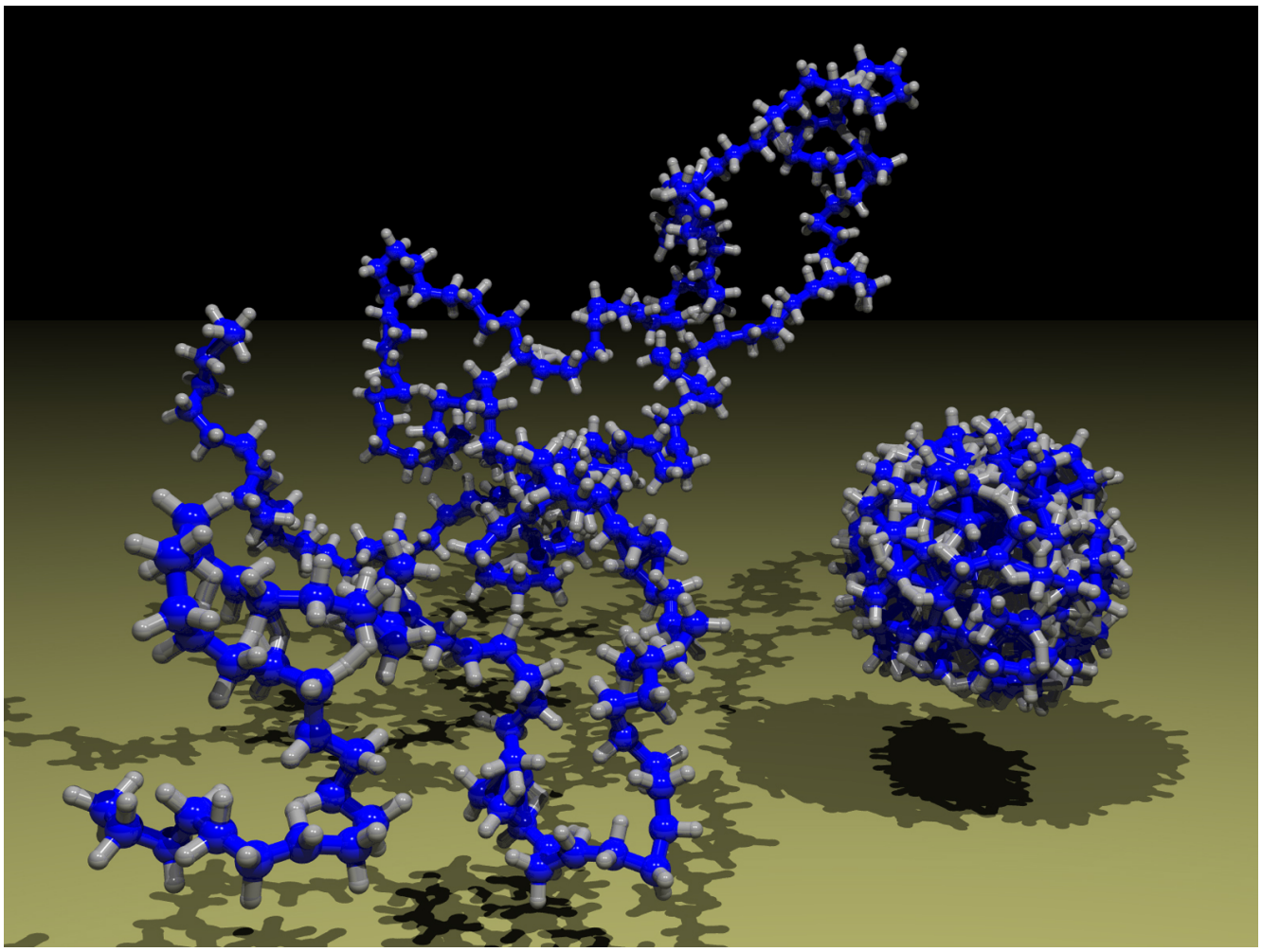

Рисунок 1.1 — Иллюстрация различных состояний полимерных цепей. Идеальные и набухшие (слева) полимерные клубки характеризуются вытянутыми конформациями, статистически подобными траекториям обычных и самонепересекающихся случайных блужданий, соответственно. Равновесная полимерная глобула (справа) – состояние, в котором полимерная цепь образует каплю, похожую на жидкость, с положительным поверхностным натяжением между полимером и окружающим растворителем [5].

коллапсирует в глобулу (режим «плохого растворителя»). В окрестности так называемой Θ -температуры, при которой $B(\Theta) = 0$, существует узкая переходная область ширины $\Delta T \sim \Theta N^{-1/2}$, разделяющая эти два состояния и исчезающая в термодинамическом пределе $N \to \infty$. В пределах этой переходной области в первом приближении можно считать, что, несмотря на наличие исключенного объема, конечная полимерная цепь статистически неотличима от идеальной.

1.1.3 Случайные блуждания без самопересечений

Как упоминалось выше, набухшее состояние полимерного клубка является универсальным в том смысле, что оно не зависит от природы объемных взаимодействий и микроскопических деталей потенциала, при условии, что эти взаимодействия являются короткодействующими и преимущественно отталкивающими (что соответствует $B > 0$). Самый простой способ думать о таких взаимодействиях - это представить полимерную цепь с *исключенным объемом*, который запрещает ей пересекаться с самой собой в пространстве. В рамках описания с помощью бусинок и пружинок, можно представить себе мощный отталкивающий потенциал:

$$V(\mathbf{r}) = \begin{cases} \infty & \text{если } |\mathbf{r}| < r_0 \\ 0, & \text{если } |\mathbf{r}| > r_0. \end{cases} \tag{1.9}$$

Такая модель эквивалентна *самонепересекающемуся случайному блужданию*. Соответствующая статистическая сумма (1.7) цепочки с нулевой бусинкой, зафиксированной в начале координат, и среднеквадратичный размер цепи $R = \sqrt{\langle(\mathbf{r}_N - \mathbf{r}_0)^2\rangle}$ могут быть записаны следующим образом

$$Z \sim z_0^N N^{-\gamma}; \quad R \sim N^{\nu} \tag{1.10}$$

с критическими показателями γ, ν, которые отличаются от значений для идеальных цепочек ($\gamma = 0$, $\nu = 1/2$) и зависят от размерности пространства. Важно отметить, что конформация набухшего полимерного клубка является фрактальной в том смысле, что достаточно длинные сегменты цепи (с контурной длиной s) демонстрируют универсальное поведение $R(s) \sim s^{\nu}$ с одним и тем же показателем ν.

Большой прорыв в понимании статистики набухших полимерных цепей произошел в начале 1970-х годов, когда П.-Ж. де Жен обнаружил [6] путем непосредственного сравнения соответствующих диаграммных разложений точное отображение задачи о самонепересекающемся блуждании на знаменитую модель $O(n)$ фазовых переходов в магнетиках в пределе $n \to 0$. В результате стало возможным распространить методы ренорм-группы, ε-разложения и т. д. для вычисления критических показателей γ, ν, определенных выше.

Двадцатью годами ранее П. Флори предложил [7, 8] вычисление индекса ν методом квази-среднего поля (т. н. метод Флори), приводящее к

$$\nu = \begin{cases} \frac{d}{d+2} & \text{for } d \leqslant 4 \\ \frac{1}{2} & \text{for } d > 4 \end{cases} \tag{1.11}$$

Впечатляет, что этот результат Флори является точным для всех d, кроме $d = 3$, где он переоценивает истинное (численное) значение ν примерно на ≈ 0.012, и $d = 4$, где он в термодинамическом пределе является точным с точностью до логарифмических поправок. Поэтому полимерные физики зачастую используют (1.11) как оценку для ν при всех d.

1.1.4 Теорема Флори. Полимерные расплавы. Равновесная глобула

Перед обсуждением третьего классического состояния полимерной цепи – *равновесной глобулы* – необходимо сказать несколько слов о расплаве полимерных цепей, т. е. о конденсированной фазе, состоящей из множества линейных цепей одинаковой длины и одной и той же химической структурой. Находясь в плотном окружении мономеров других макромолекул, полимерные цепи будут разбухать или коллапсировать?

Ответом на этот вопрос является «ни то, ни другое». Действительно, независимо от характера ближних взаимодействий между цепями, в расплаве они сохраняют идеальные конформации в достаточно большом диапазоне масштабов. Это утверждение известно в литературе как *теорема Флори*. Качественно этот факт можно понять следующим образом. С точки зрения энтропии, наиболее выгодным состоянием полимерной цепи является состояние идеального клубка. Если помимо энтропийных вкладов существует ненулевая энергия взаимодействия, цепь может изменить свою конфигурацию, чтобы оптимизировать комбинацию энергии и энтропии (температуры). Так, она может разбухнуть, чтобы уменьшить число пространственных взаимодействий мономер-мономер, в случае если они энергетически невыгодны, или сколлапсировать, чтобы увеличить их количество, если они благоприятны. Что касается полимерного расплава, он представляет собой конденсированное состояние, по существу, без пустот. В результате каждое мономерное звено данной цепи всегда окружено

одинаковым числом соседей, принадлежащих той же или одной из окружающих цепей. Поскольку мономерные звенья рассматриваемой цепи и окружающие цепи химически эквивалентны, то энергия взаимодействия одинакова для каждой пары мономеров, соседствующих в пространстве. Следовательно, суммарная энергия взаимодействия не будет зависеть от конформаций цепей. Это и означает, что не имея возможности каким-либо образом оптимизировать свою внутреннюю энергию, отдельные цепочки получат энтропийно наиболее выгодные идеальные конформации.

Равновесную полимерную глобулу, образованную сколлапсированной линейной цепью, можно рассматривать как каплю расплава полимера (или концентрированного раствора полимера). Если мы рассмотрим небольшой объем глобулы вдали от ее поверхности, то увидим множество различных фрагментов цепочки, проходящих через этот объем, каждый из которых имеет локально идеальную конформацию (как в расплаве). Между тем на поверхности глобулы имеется тонкая граничная область, в которой полимерные цепи неидеальны: в этой области они «отражаются» от поверхности и возвращаются в объем глобулы. Другими словами, конформация полимерной цепи в состоянии глобулы может быть аппроксимирована траекторией броуновской частицы внутри сферической области с отражающими граничными условиями.

Важно отметить, что, в отличие от конформаций идеального и набухшего полимера, конформация цепи в равновесной глобуле не является фрактальной: короткие фрагменты цепи, существующие между двумя отражениями от поверхности, подчиняются статистике идеальной цепи (1.3), а их линейный размер ведет себя как $R(s) \sim s^{1/2}$, в то время как линейный размер длинного фрагмента ограничен размером глобулы и не зависит от s:

$$R(s) \sim \begin{cases} s^{1/2} & \text{for } s < s^* \sim N^{2/3}, \\ R(N) \sim N^{1/3} & \text{for } s > s^* \sim N^{2/3}, \end{cases} \tag{1.12}$$

где размер всей глобулы $R(N)$ следует из того факта, что это плотный объект, и оценка $s^* \sim N^{2/3}$ получается путем сшивания двух режимов.

1.1.5 Полуразбавленные растворы

В заключение этого обзора классических состояний полимерной цепи, скажем несколько слов о полимерных растворах. Как упомянуто выше, равновесная плотность идеальной полимерной цепи стремится к нулю с ростом длины цепи (см. (1.6)). Это тем более верно для набухших полимерных клубков. В результате различные полимерные клубки в хорошем растворителе начинают перекрываться уже при очень малых концентрациях полимера. Поэтому следует различать два различных режима по концентрации полимерного раствора c. В *разбавленном* режиме концентрация полимера настолько мала, что различные полимерные клубки не перекрываются и отделены друг от друга объемом чистого растворителя. В первом приближении можно думать, что полимерные клубки в разбавленном растворе являются замкнутыми системами, почти не взаимодействующими между собой. В *полуразбавленном* растворе концентрация полимера все еще мала в том смысле, что большую часть пространства занимает растворитель: *объемная доля* полимера $\varphi = vc$, где v - исключенный объем бусинки, намного меньше единицы. Тем не менее, он достаточно высок, чтобы различные цепи перекрывались и взаимодействовали. Кроссовер между этими двумя режимами происходит при *критической концентрации перекрытия* c^*, которая равна равновесной концентрации внутри отдельного изолированного клубка в избытке растворителя, $c^* \sim N^{-(3\nu-1)}$, где ν – критический показатель для размера цепи при заданных свойствах растворителя (параметре $B(T)$). Например, в режиме хорошего растворителя следует использовать значение ν для блуждания без самопересечений, (1.11).

Интересно, что в полуразбавленном растворе полимера в режиме хорошего растворителя типичный объем, занимаемый одной полимерной цепью, уменьшается с увеличением концентрации – явление, вызванное *частичным экранированием объемных взаимодействий*. Действительно, в пределе сильного разбавления одиночные изолированные цепи имеют размер порядка $R(N) \sim N^{3/5}$, в то время как предел высоких концентраций $\varphi \to 1$ соответствует расплавам полимера с $R(N) \sim N^{1/2}$, согласно теореме Флори. При промежуточных концентрациях φ существует масштаб критической длины $\xi(\varphi)$, который разделяет два конформационных режима. Эта длина имеет значение «эффективного размера ячейки» системы перепутанных полимерных цепей: шар радиуса ξ, в

среднем, пересекается ровно одной полимерной цепью. Фрагменты цепочки, короче, чем ξ, набухают и ведут себя так, как будто они живут в разбавленном растворе: на этом масштабе длины вероятность встретить чужую цепь мала, и данный фрагмент цепочки «не знает», что он принадлежит раствору многих цепей. На масштабе, превышающем ξ, цепочки существенно перекрываются и взаимодействуют; здесь работает теорема Флори. В результате наблюдается следующее поведение:

$$R(s) \sim \begin{cases} s^{3/5} & \text{for } s < \xi^{5/3} = \varphi^{-5/4} \\ s^{1/2} & \text{for } s > \xi^{5/3} = \varphi^{-5/4} \end{cases}, \tag{1.13}$$

где связь между ξ и φ установлена вышеупомянутым фактом, что, в среднем, в шаре радиуса ξ находится ровно одна цепь, и она имеет конформацию набухшего клубка. Масштаб длины ξ известен в литературе как размер *концентрационного блоба* [9].

1.2 Топологические состояния полимерной цепи

Результаты, кратко изложенные в предыдущих пяти подразделах, были хорошо известны еще с 1970-х годов и представляют собой основную догму равновесной физики полимеров. Однако, оказывается, что помимо трех основных классических конформационных состояний полимерных цепей существует другое, достаточно широко распространенное, которое мы будем называть здесь *топологическим* или *регулируемым топологией*, и которое еще понято не полностью.

Прежде всего, отметим, что существует довольно очевидное свойство полимерных цепей, которое мы еще не упомянули: полимерные цепочки не могут проходить друг сквозь друга, и, следовательно, нельзя легко достичь конформации слева, начиная с конформации справа (см. рис. 1.2). Это свойство, называемое *нефантомностью цепочки*, вообще говоря, отсутствует в модели «бусин на нити». Пока мы говорили о равновесных свойствах линейных цепей, можно было считать, что нефантомность не имеет значения: действительно, она не меняет самого фазового пространства (какие конформации разрешены и с какой энергией), она только влияет на то, какие состояния будут близки

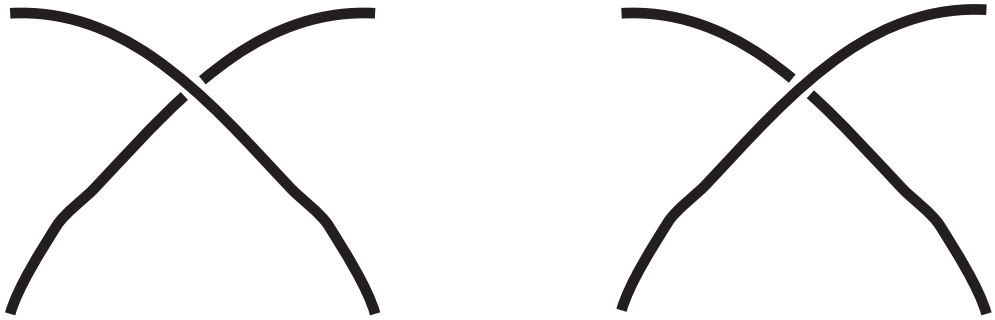

Рисунок 1.2 — Иллюстрация нефантомности цепи: конформации, показанные слева и справа, очень близки в фазовом пространстве; небольшое возмущение координат может превратить одну в другую. Тем не менее, поскольку полимерные цепи являются линейными непроницаемыми объектами, такие небольшие возмущения запрещены.

друг к другу в этом фазовом пространстве. Следовательно, если подождать достаточно долго, чтобы система исследовала все свое фазовое пространство (что является одним из способов определения равновесия), результирующие статистические веса конформаций будут одинаковыми как для фантомных, так и для нефантомных цепей. Отличаться будет только их динамика.

1.2.1 Полимерная цепь в решетке препятствий

Ситуация кардинально меняется, как только цепь перестает быть линейной и замыкается в кольцо. Действительно, конформации нефантомного кольца имеют дополнительный инвариант топологической природы, образованный кольцевой цепью. Если, например, замкнутая полимерная цепь синтезирована в незаузленном состоянии (тривиальный узел), она останется в этом состоянии навсегда. Таким образом, все заузленные конформации, доступные для фантомной цепи, запрещены для нефантомной и незаузленной. Этот факт приводит к радикальному различию между разрешенными конформациями линейных цепей, которые могут исследовать все фазовое пространство, и конформациями

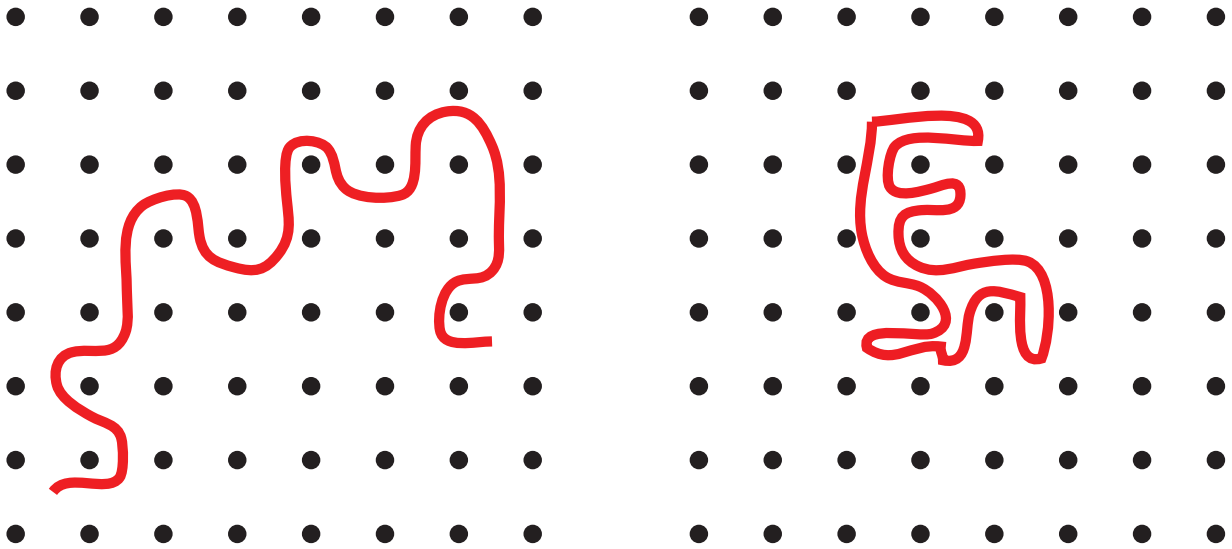

Рисунок 1.3 — Линейная полимерная цепь (слева) и полимерное кольцо (справа) в решетке непроницаемых стенок. Цепи имеют одинаковую длину; отметим разницу в их пространственном размере. Отметим также, что кольцевая конформация может быть описана как двойная сложенная цепь, образующая случайно разветвленную структуру.

кольцевых цепей, которые ограничены той частью фазового пространства, которая определяется заданным значением топологического инварианта. Чтобы понять, как это происходит, рассмотрим пример *полимера в решетке препятствий*, впервые предложенный С. К. Нечаевым и А. Р. Хохловым более 30 лет назад [10] (см. рис. 1.3).

Рассмотрим полимер на плоскости с дополнительным ограничением: существуют препятствия на плоскости, которые полимерная цепь пересечь не может. Предположим для простоты, что эти препятствия расположены в узлах квадратной решетки, как показано на рис. 1.3.

В равновесии конформации линейной полимерной цепочки в такой среде будут иметь точно такую же крупномасштабную статистику, что и в отсутствие препятствий: она будет определяться с помощью (1.5) для идеальных цепей (1.10) и (1.11) для набухших. Единственным эффектом наличия препятствий будет замедление динамики полимера. Ситуация становится совсем другой, если полимерная цепь представляет собой кольцо. Если такая цепочка изначально приготовлена таким образом, что внутри нее нет препятствий, то единственные конформации, доступные для этой цепочки, будут типа рис. 1.3 справа; в этих

конформациях цепь складывается в двойную линию, образуя случайно разветвленную структуру. Очевидно, что типичные конформации линейных цепей (рис. 1.3 слева) и колец (рис. 1.3 справа) радикально отличаются. Они также имеют очень разную статистику: конформации кольца могут быть отождествлены с конформациями *набухших случайно разветвленных полимеров*, радиус инерции которых, как известно, растет пропорционально количеству мономеров в степени $1/4$ в идеальном случае [11, 12], и в степени $1/2$ в случае самонепересекающихся деревьев в трехмерии [13]. Интересно, что число конформаций такого кольца с фиксированной одной точкой можно эффективно свести к задаче случайных блужданий на дереве или в пространстве Лобачевского-Римана [10, 14].

Следует отметить, что по очевидным причинам конформации кольцевых полимеров не могут быть охарактеризованы расстоянием между концами, как обсуждалось выше для линейных цепей. Тем не менее, можно говорить о радиусе инерции цепи

$$S^2(N) = \sum_{i,j} \langle (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2 \rangle. \tag{1.14}$$

Для линейных цепей радиус инерции всегда имеет те же критические показатели, что и расстояние между концами $R(N)$, и отличается от него некоторым префактором. Точно так же (1.14) можно говорить о радиусе инерции фрагмента цепи длины s, $S(s)$. Кроме того, среднее расстояние между двумя мономерными единицами, разделенными контурной длиной s, $R(s)$, может быть использовано для описания статистики фрагментов кольцевых цепей (и с точностью до префактора будет совпадать с радиусом инерции $S(s)$) при условии, что $s \ll N$.

1.2.2 Равновесный расплав колец

Полимер в решетке препятствий является иллюстративным, но немного искусственным примером. Однако легко понять, что явление топологически регулируемых полимерных состояний должно быть достаточно распространенным. Как мы уже видели, кольцевые цепочки могут иметь только те конформации, которые сохраняют начальное топологическое состояние кольца,

что в некоторых ситуациях сильно отличает их от линейных цепочек. Рыхлые конформации линейных полимеров (т. е. идеальные и набухшие клубки), почти не имеют узлов, поэтому крупномасштабные статистические характеристики незаузленных колец асимптотически такие же, как и для линейных цепей с точностью до числового множителя порядка 1. С другой стороны, конденсированные конформации полимерных цепей (равновесная глобула и в расплаве) сильно перепутаны, и, как следствие, конформационная статистика незаузленного кольца и линейных цепей в конденсированных фазах радикально различается.

Как было обсуждено выше, структура расплавов и равновесных глобул аналогична, хотя расплавы представляют собой несколько более простые системы, поскольку не имеют поверхностных эффектов. Таким образом, более 30 лет с момента появления первой публикации [15] архетипической системой для изучения топологических состояний полимерных цепей является расплав *незаузленных и не сцепленных друг с другом полимерных колец*. Рассмотрим набор замкнутых полимерных цепей (колец), которые приготовлены таким образом, что каждое кольцо образует тривиальный узел, при этом разные кольца не сцеплены. Затем приготовим расплав таких цепей (например, выпаривая растворитель) и изучим равновесные конформации цепей. Ясно, что теорема Флори не будет работать для такой системы, поскольку между цепями будет возникать *топологическое отталкивание*.

Чтобы понять это, представьте, что цепи фантомны (могут самопересекаться). Тогда применима теорема Флори, аналогично случаю линейных цепей, и типичные конформации колец будут идеальными. Согласно 1.6, средняя концентрация n мономеров кольца внутри охватываемого им объема очень мала и пропорциональна $n^{-1/2}$. Следовательно, в этот же объем будут проникать другие цепочки и перекрываться с данной. Ясно, что если равновесное фантомное кольцо перекрывается с другими кольцами, оно будет сцеплено по крайней мере с некоторыми из них в типичной конформации. Поэтому, если мы теперь вернемся к поведению нефантомных колец, которые вынуждены сохранять тот факт, что они не сцеплены друг с другом, их конформации должны быть более сжатыми (иными словами, возникает топологическое отталкивание между отдельными кольцами). Хватит ли этого сжатия, чтобы сделать кольца компактными, т. е. чтобы их радиус инерции вел себя как $N^{1/3}$ в трехмерном пространстве? В оригинальной работе [15] Кейтса и Дойча

авторы построили оценку свободной энергии кольца как функции его пространственного размера способом, аналогичным классическому методу Флори для набухших линейных цепей (см. раздел 1.1.3). Согласно этой теории равновесный размер кольца определяется балансом между энтропийными затратами на сжатие (энтропийно наиболее выгодными являются идеальные конформации) и, с другой стороны, внутренней энергией, связанной с топологическим отталкиванием колец и пытающейся сделать кольца более компактными. Энтропийные потери оцениваются в [15] для идеальной цепи, заключенной в поре размера R как $\Delta F_{entr} \sim NTa^2/R^2$. Излишки свободной энергии, связанные с топологическим отталкиванием колец, пропорциональны числу других колец, проникающих в тот же объем, что и исследуемое кольцо, что приводит к члену порядка $\Delta F_{topol} \sim TR^3/Na^3$ (топологическое взаимодействие обусловлено уменьшением фазового пространства из-за нефантомности; поэтому оно по своей природе имеет энтропийную природу, и свободная энергия пропорциональна температуре T). В совокупности эти два вклада составляют свободную энергию следующего вида

$$\frac{\Delta F}{T} \sim \frac{Na^2}{R^2} + \frac{R^3}{Na^3}. \tag{1.15}$$

Минимизация этой свободной энергии по R дает:

$$R \sim N^{2/5}a, \tag{1.16}$$

то есть кольца сжимаются по сравнению с линейными цепями (напомним, что $R \sim aN^{1/2}$ для линейных цепей в расплаве), но конформации все же более рыхлые, чем в компактной жидкоподобной равновесной глобуле, для которой $R \sim N^{1/3}$. Ранние численные работы давали хорошее согласие с критическим показателем $2/5$ [16], но в более поздние годы большая часть данных моделирования, включая как динамику на решетке методом Монте-Карло [17], так и нерешеточную молекулярную динамику [18, 19] убедительно продемонстрировали, что в пределе длинных цепей $N \to \infty$ истинный критический показатель равен фактически $1/3$, то есть кольца становятся компактными. Однако переход к этому поведению очень медленный, и существует широкий диапазон промежуточных длин цепей, для которых топологическое сжатие может быть аппроксимировано критическим показателем $2/5$.

В нескольких теоретических работах [20, 21, 22, 23] были предприняты попытки изменить оригинальный подход [15], чтобы воспроизвести новые численные данные. Все эти попытки имеют некоторые общие черты. Во-первых,

до сих пор нет теории, позволяющей получить гамильтониан для топологических взаимодействий из первых принципов, поэтому все авторы полагаются на предположения типа Флори. Во-вторых, основной физический механизм компактизации, а именно, то, что кольцевые конформации контролируются топологическими взаимодействиями, которые пытаются сделать кольца более компактными, и энтропией, которая стремится их раздуть, является общим во всех имеющихся на сегодня подходах. В-третьих, оптимальные конформации цепочек асимптотически компактны, однако, поправки к асимптотическому поведению $S \sim N^{1/3}$ спадают очень медленно, алгебраически по N с некоторой малой по модулю отрицательной степенью. Важно отметить, что если N измерять в единицах так называемой *длины зацепления* N_e, то кривые $S(N)$ для цепей с различной микроскопической структурой, по-видимому, коллапсируют в единую кривую на масштабах в три порядка от $N/N_e \approx 0{,}1$ до $N/N_e \approx 100$ [19]. Понятие длины зацепления N_e было впервые введено в *теории рептации* для динамики в расплавах линейных цепей [9, 24, 25, 26] как мера длины цепей, при которой эффекты зацеплений становятся существенными. Длина зацепления обычно составляет около 50-500 мономерных единиц; однако вопрос эквивалентности *топологической* длины зацепления (релевантной для конформации равновесного кольца в расплаве) и *динамической* длины зацепления (релевантной для задачи рептационной динамики в расплаве линейных цепей), является на сегодняшний день открытым.

Наконец, как теоретические работы [22, 23], так и симуляции [27, 28], по-видимому, свидетельствуют о том, что конформации колец самоподобны (фрактальны) в том смысле, что различные части длинного кольца ведут себя практически одинаково: конформационная статистика, например, распределение $S(s)$ фрагмента заданной длины s, принадлежащего длинному кольцу длины N, практически не зависит от N, как минимум, вплоть до $s \approx N/2$. В результате компактные конформации очень длинных колец можно рассматривать как фрактальные объекты с фрактальной размерностью $d_f = 3$. Более короткие кольца образуют приблизительно фрактальные структуры с d_f, медленно сходящейся к 3 с ростом длины кольца (причем $d_f \approx 5/2$ является хорошим приближением на промежуточных масштабах). Обратите внимание, что эта структура радикально отличается от статистической конформации равновесных глобул линейных полимеров: для линейных полимеров общий размер глобулы также ведет себя как $S(N) \sim N^{1/3}$, но конформации в целом не явля-

ются фрактальными, поскольку пространственный размер фрагментов цепочки описывается более сложной формулой (1.12).

Давайте теперь выйдем за пределы фрактальной размерности упаковки и обсудим две другие интересные характеристики конформаций кольца: фрактальную размерность поверхности и вероятность возврата. Действительно, для протяженных конформаций полимера с $d_f < 3$ почти все мономерные звенья находятся в контакте с мономерными звеньями, принадлежащими другим полимерным цепям. Это не обязательно верно в случае компактных конформаций, для которых $d_f = d = 3$. Рассмотрим одно очень длинное кольцо в такой конформации. Можно ожидать, что некоторые из его мономеров находятся глубоко в объеме компактной структуры и не подвержены воздействию других цепей, а некоторые, наоборот, находятся вблизи поверхности. Если число поверхностных мономеров растет степенным образом

$$N_{surf} \sim N^{d_s/d}, \tag{1.17}$$

тогда мы будем называть d_s *фрактальной размерностью поверхности* структуры. Например, капля жидкости, равновесная глобула или любая другая структура с конечным поверхностным натяжением в трехмерии будет иметь размерность поверхности $d_s = d - 1 = 2$, соответствующую двумерной поверхности в трехмерном евклидовом пространстве. В свою очередь, между двумя плотными кольцами в расплаве нет поверхностного натяжения (действительно, они образованы химически сходными мономерными звеньями, и, следовательно, внутрицепные и межцепные объемные взаимодействия абсолютно одинаковы), и поэтому нет априорной причины ожидать $d_s = 2$. Компьютерное моделирование показывает, что уплотненные кольцевые конформации обычно имеют очень развитые поверхности (см. рис. 1.4). С другой стороны, хорошо установлено, что оно строго меньше $d = 3$: результаты, полученные различными авторами, дают значения в диапазоне от $d_s = 2.5$ до $d_s = 2.9$, [29]. Существует также теоретический вывод $d_s \approx 2.75$ [30], однако, он опирается на достаточно слабо контролируемые приближения.

Второй структурной характеристикой является *вероятность возврата*, определяемая как вероятность того, что два мономерных звена, разделенные контурным расстоянием s, окажутся близко друг к другу в пространстве («близко» здесь можно определить как «на расстоянии, меньшем, чем расстояние между двумя соседними мономерами вдоль цепи a», хотя соответствующий

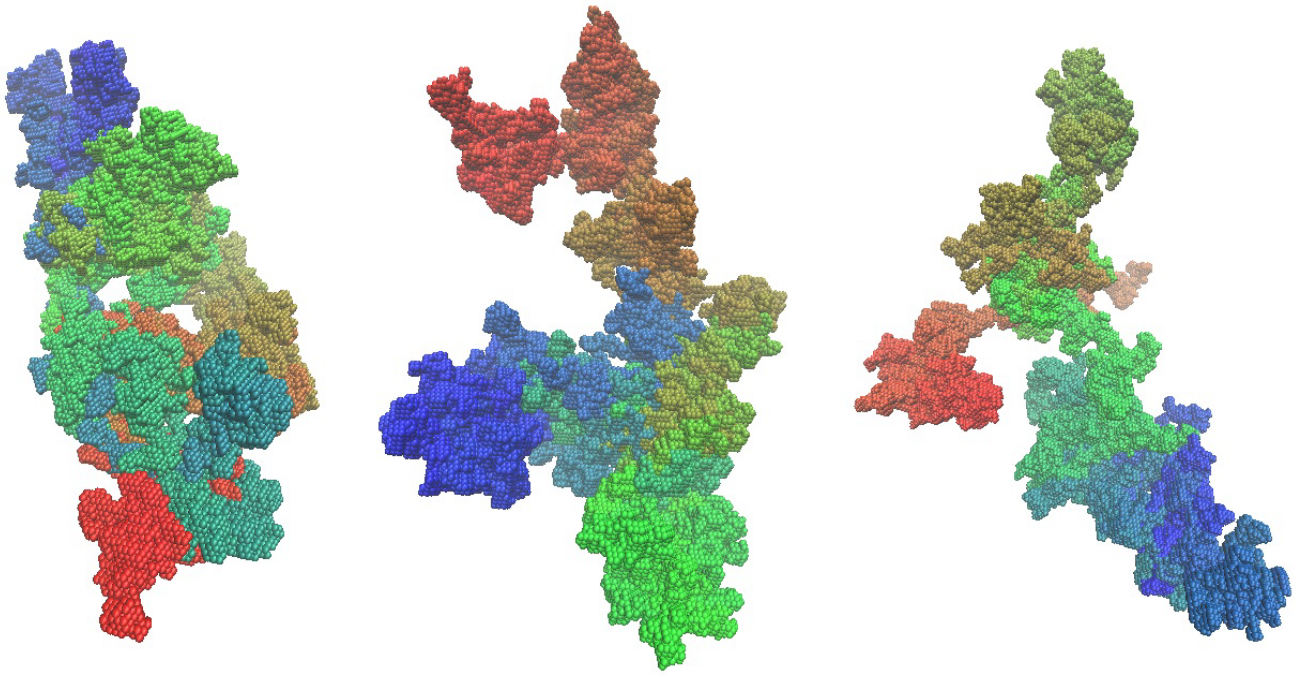

Рисунок 1.4 — Примеры типичных форм плотных топологических состояний длинных кольцевых полимерных цепей. На рисунке представлены конформации линейных полимерных цепей, сгенерированные алгоритмом конформационно-зависимой полимеризации [31, 32]; крупномасштабные статистические свойства конформаций, полученных этим методом, неотличимы от свойств плотных колец в расплаве. Цепи окрашены вдоль по контуру от красного до синего, так что доменная структура идентифицируется из раскраски [5].

критический показатель не зависит от столь точного определения понятия «близости»). Теперь, если эта вероятность возврата $P(s)$ спадает степенным образом для больших s, то можно определить критический показатель α:

$$P(s) \sim s^{-\alpha} \tag{1.18}$$

На самом деле, можно ожидать $\alpha = d/d_f$. Действительно, предположим, что один мономер зафиксирован в начале координат. Тогда объем в пространстве, доступный для другого мономера на контурном расстоянии s от фиксированного пропорционален $R^d(s) \sim s^{d/d_f}$. Если вероятность попадания в каждую из точек объема (включая начало координат) примерно одинакова, получаем

$$P(s) \sim \frac{a^d}{R^d(s)} \sim s^{-d/d_f}. \tag{1.19}$$

Этот результат, однако, верен только для идеальных конформаций полимера, где показатель возврата в точности равен $\alpha = 3/2$ в трехмерии. Для взаимодействующих цепочек вероятность того, что расстояние между мономерами будет близко к нулю, существенно отличается от вероятности того, что оно равно любому другому доступному значению, что нарушает рассуждения, приведенные выше. Для набухших линейных цепочек можно показать, что вероятность возврата равна

$$\alpha = d\nu + \gamma, \;\; \alpha \approx 2.1 \text{ при d=3}, \tag{1.20}$$

где критические показатели ν и γ определены в (1.10). Для компактных кольцевых конформаций показатель возврата оказывается тесно связанным с фрактальной размерностью поверхности d_s. Действительно, рассмотрим фрагмент цепи длины s. Согласно (1.17) (и общему принципу, что компактные кольцевые конформации являются самоподобными фрактальными структурами), он образует компактную область с площадью поверхности $s^{d_s/d}$. Если мы хотим, чтобы мономер этого фрагмента контактировал с мономером вне фрагмента (т.е. на расстоянии контура больше чем s), он должен принадлежать поверхности этого компактного домена. Следовательно, общее количество контактов $n(s)$ мономеров данного домена с остальными можно оценить как

$$n(s) \sim z s^{d_s/d} \sim s \int_s^\infty P(x)dx \sim s^{2-\alpha}, \tag{1.21}$$

где z, типичное число контактов мономера на поверхности, число порядка 1. Следовательно, имеет место следующая связь:

$$\alpha = 2 - \frac{d_s}{d}. \tag{1.22}$$

В результате типичные значения α для конформаций компактного кольца лежат между 1.03 и 1.17, что сильно отличается от значения 1.5, которое наблюдается в расплавах линейных цепей и в равновесных глобулах (для $s < N^{2/3}$). Это нетипично низкое значение показателя вероятности возврата было хорошо подтверждено в компьютерном моделировании расплава полимерных колец [29]. Еще более важно то, что аналогичные значения вероятности возврата наблюдались экспериментально в статистике упаковки хроматина как у прокариот, так и у многих эукариот [33], что привело к гипотезе о том, что хромосомы упакована в домены, напоминающие плотные конформации колец (см. раздел 1.2.5 для более подробной информации).

1.2.3 Расплавы колец и самонепересекающиеся случайно разветвленные структуры

Как упоминалось выше, до сих пор не существует теории, которая бы описывала конформации полимерных колец в расплаве из первых принципов. Тем не менее, появляется все больше численных данных, связывающих свойства расплавов колец со свойствами самонепересекающихся случайно разветвленных структур. Иными словами, не только кольцо в решетке неподвижных препятствий [10], обсуждаемое в разделе 1.2.1, но также и кольцо, окруженное другими подобными кольцами, образует приблизительно двойную структуру со случайно разветвленным скелетом без самопересечений. Этот вывод не является априори очевидным (действительно, можно легко представить одно дерево, образующее широкую открытую петлю, и другое, выступающее через это открытое пространство), но экспериментальные данные, кажется, подтверждают его все больше. Например, Шмрек и Гросберг показали [34], что если натянуть на кольцо в расплаве минимальную поверхность, то его площадь будет расти почти точно линейно с длиной кольца N для $N \gg N_e$, указывая на то, что скелет дерева представляет собой дважды сложенную исходную цепочку. В свою очередь, Роза и Эвераерс [35] представили обширное численное сравнение конформационной статистики для колец и случайно разветвленных полимеров без самопересечений в расплаве и обнаружили, что после правильного масштабирования, можно добиться почти полного сходства в свойствах этих двух систем.

Наиболее многообещающие последние достижения в теории кольцевых расплавов [22, 23, 30] также опираются на аналогию между конформациями колец и конформациями случайно разветвленных деревьев без самопересечений. Однако подчеркнем, что, хотя поведение идеальных случайно разветвленных цепей сравнительно легко изучить, и критический показатель $\nu = 1/4$ для этой системы известен очень давно [11], поведение *взаимодействующих* деревьев само по себе является очень сложным предметом с малым числом точно известных результатов. В последнее время появилось несколько работ с комплексной систематизацией числовых данных [35, 36] и теоретических результатов [37], касающихся поведения случайно разветвленных деревьев в различных условиях.

1.2.4 Быстрый коллапс линейной полимерной цепи: фрактальная глобула

Как описано в предыдущих двух подразделах, топологические состояния, по-видимому, являются особенностью систем кольцевых полимерных цепей, в отличие от линейных цепей. Однако такое утверждение более чем удивительно. Разница в конформационной статистике линейных и кольцевых цепей становится очевидна на масштабе N_e мономерных звеньев, который остается конечным, в то время как общая длина цепочки N стремится к бесконечности. Как относительно короткий фрагмент бесконечно длинной цепочки мог узнать, принадлежит он линейной или замкнутой цепочке?

Чтобы прояснить это кажущееся противоречие, рассмотрим следующий мысленный эксперимент. Давайте возьмем равновесный расплав незацепленных колец и внезапно в момент времени $t = 0$ разрежем все кольца (то есть удалим одну связь на кольцо без изменения координат мономеров). Что произойдет? Со временем система, лишенная своих топологических ограничений, будет релаксировать до состояния равновесного расплава линейных цепей, а цепи примут идеальные конформации. Однако эта релаксация займет довольно долгое время, порядка N^3 (см. раздел 1.5). Между тем, на временах, много меньше, чем это время релаксации, все свойства расплава линейных цепей будут в значительной степени напоминать свойства расплава колец. То есть топологические конформации, которые в равновесии могут существовать только в системах кольцевых цепей, все еще могут наблюдаться в системах линейных полимеров как *долгоживущие метастабильные состояния*, причем время жизни этих состояний бесконечно в термодинамическом пределе.

Первый пример такого метастабильного состояния был предложен почти 30 лет назад в оригинальной статье [39], где авторы рассмотрели промежуточные стадии коллапса линейной цепи из набухшего клубка в равновесную глобулу при резком изменении качества растворителя. Они утверждали, что, поскольку типичные конформации набухших клубков почти не имеют узлов (чтобы определение узла стало математически строгим, необходимо мысленно замкнуть концы полимерной цепи, не добавляя пересечений с остальными участками цепи и не удаляя уже имеющиеся), это свойство должно сохраняться и на ранних стадиях коллапса, при условии, что коллапс происходит достаточно

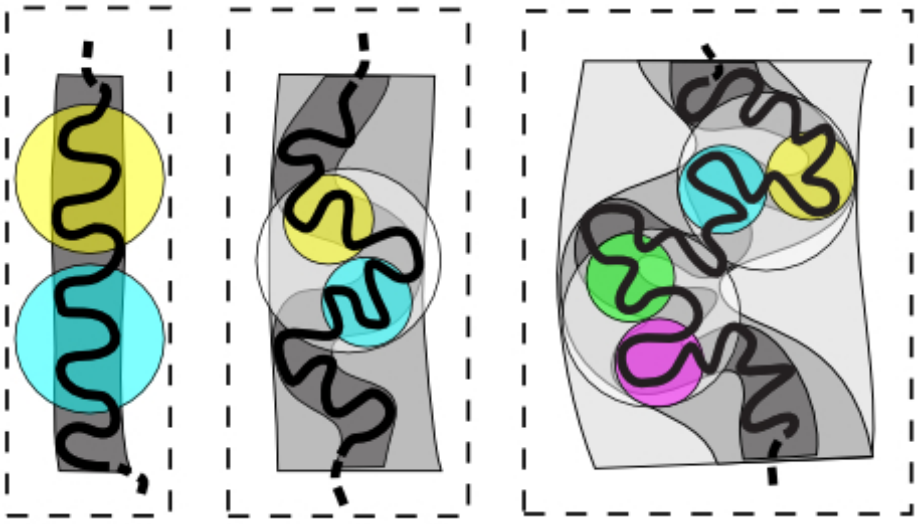

Рисунок 1.5 — Идея, лежащая в основе концепции «мятой» или фрактальной глобулы. Быстро коллапсирующая полимерная цепь образует иерархию складок на различных масштабах. Рисунок взят из [38].

быстро. Формирующаяся незаузленная плотная структура, которую авторы [39] назвали *«мятой» глобулой*, может рассматриваться как иерархия маленьких складок, объединяющиеся во все более и более крупные (см. рис. 1.5). Такая структура, очевидно, сильно напоминает конформацию конденсированного кольца, описанную выше: она фрактальна с фрактальной размерностью $d_f = 3$, в отличие от равновесной глобулы, она имеет четко выраженную доменную структуру (субцепи меньшей длины также образуют компактные фрактальные субглобулы – вплоть до масштаба N_e). И что самое главное, физический механизм формирования этой структуры имеет ту же топологическую природу, что и в случае кольцевого расплава, описанного выше: необходимость сохранения топологии тривиального узла в масштабе всей цепи.

В последние годы [40, 41] было показано, что условия для возникновения механизма, предложенного в [39], достаточно трудно осуществимы на практике: даже в очень плохом растворителе коллапс не настолько быстр для формирования настоящей фрактальной глобулы. Фактически, коллапс происходит как последовательное слияние больших и больших каплеобразных субглобул [42], причем поздние стадии происходят намного медленнее, чем более ранние, так что маленькие субглобулы успевают частично релаксировать, в то время как более крупные еще даже не начали формироваться. В результате на всех стадиях коллапса неравновесная глобула линейной цепи проявляет свойства, промежуточные между равновесной и фрактальной глобулой.

Однако образование «мятой» глобулы почти так, как предсказывалось в [39], оказалось возможным для случая, когда полимерный клубок коллапсирует в сильном центральном потенциале [33, 43]. Проведенное моделирование «мятых» глобул оказалось весьма поучительным для интерпретации новых экспериментальных данных о пространственной упаковке хромосом.

1.2.5 Пространственная упаковка хромосом

Другой способ получить топологически стабилизированное состояние, напоминающее расплав незацепленных колец, в системе линейных цепей состоит в том, чтобы взять в качестве стартового состояния конденсированную фазу, состоящую из незацепленных цепей, и подогреть систему (дать релаксировать к равновесному перепутанному состоянию). По-видимому, это именно то, что происходит с хромосомами в эукариотических клетках. В самом деле, во время митоза (деления соматической клетки) хромосомы отделяются друг от друга, и каждая из них формирует цилиндрическую глобулу с очень правильной и распутанной внутренней структурой. Когда деление завершено, хромосомы высвобождаются во вновь образованное клеточное ядро, которое в т. н. интерфазе (основной стадии клеточного цикла между последовательными делениями) представляет собой концентрированный раствор цепей хромосом.

Вот почему фрактальная глобула была предложена в качестве вероятной модели пространственной укладки хромосом еще в 1993 году [44]. Имеется несколько аргументов, подтверждающих идею о том, что фрактальные конформации компактной глобулы и кольца из расплава многих незацепленных колец могут иметь отношение к структуре хромосом и что хроматин (определенный уровень иерархии в пространственной организации ДНК, содержащий структурные белки, ассоциированные с ДНК; хроматин представляет собой набор хромосом, порядка 10 для эукариот) в целом упакован внутри ядра способом, отличным от равновесного расплава линейных цепей. Поразительное отличие между равновесным расплавом, подчиняющимся теореме Флори, и интерфазным хроматином, состоит в том, что во втором случае каждая хромосома занимает отдельную пространственно разделенную территорию [45], см. рис. 1.6. Аналогичная доменная структура наблюдается в топологически регулиру-

емых полимерных состояниях: равновесном расплаве незацепленных колец и в неравновесном расплаве линейных полимерных цепей (см. рис. 1.4).

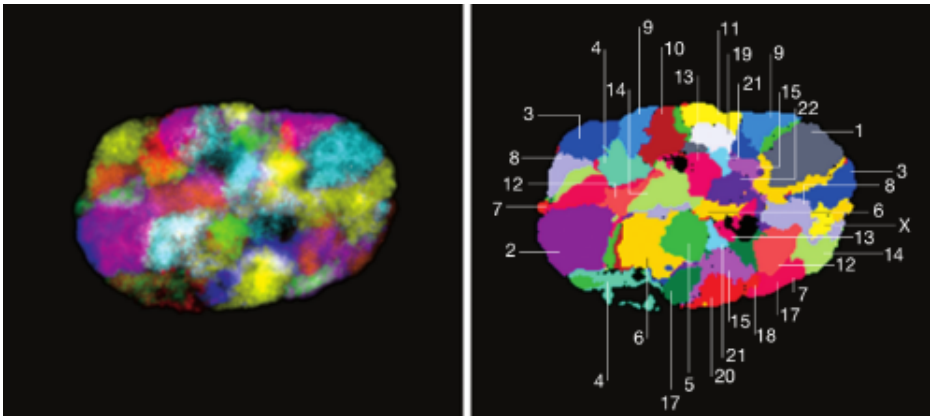

Рисунок 1.6 — Оптическая визуализация, полученная методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), а также карта, локализующая отдельные хромосомы. Можно заметить, что хромосомы не перемешиваются, видна четко выраженная организация в пространственно разделенные домены. Изображение заимствовано из работы [46].

Кроме того, достаточно давно было показано [47], что потенциальные узлы и зацепления в хроматине могут привести к радикальному усложнению многих биологических механизмов, связанных с функционированием ДНК, например, репликации и транскрипции. В результате, работа хромосом была бы чрезвычайно зависима от вспомогательных ферментов (таких как топоизомераза-II).

Идея о том, что упаковку хроматина можно описать как расплав линейных цепей, которые, будучи приготовленными высокоупорядоченными, остаются в метастабильном неравновесном состоянии на биологически релевантных временах, впервые была предложена и проверена в компьютерном моделировании в [48]. В этой работе авторы не только наблюдали образование хромосомных территорий, но и количественно воспроизвели для хромосом зависимость размера фрагментов цепи как функции контурного расстояния $R(s)$, измеряемую в экспериментах FISH [49] методами флуоресцентной гибридизации и оптической микроскопии. Еще один аргумент в пользу топологической стабилизации хроматина можно получить из оценки рептационного времени релаксации (времени обновления рептационной трубки, см. раздел 1.5) для линейных цепей той же длины, что и хромосомы. Расчет показывает, что для млекопитающих типичное время релаксации составляет примерно 500 лет, что на шесть порядков превышает длительность интерфазы (несколько часов) [48]. Дополнительные биологические факторы могут также замедлять релаксацию,

в том числе наличие т. н. теломер на концах хромосом, которые могут подавлять репликации [50], а также тот факт, что некоторые части хроматина эффективно прикреплены к внутренней поверхности ядра (т. н. ламине) [51].

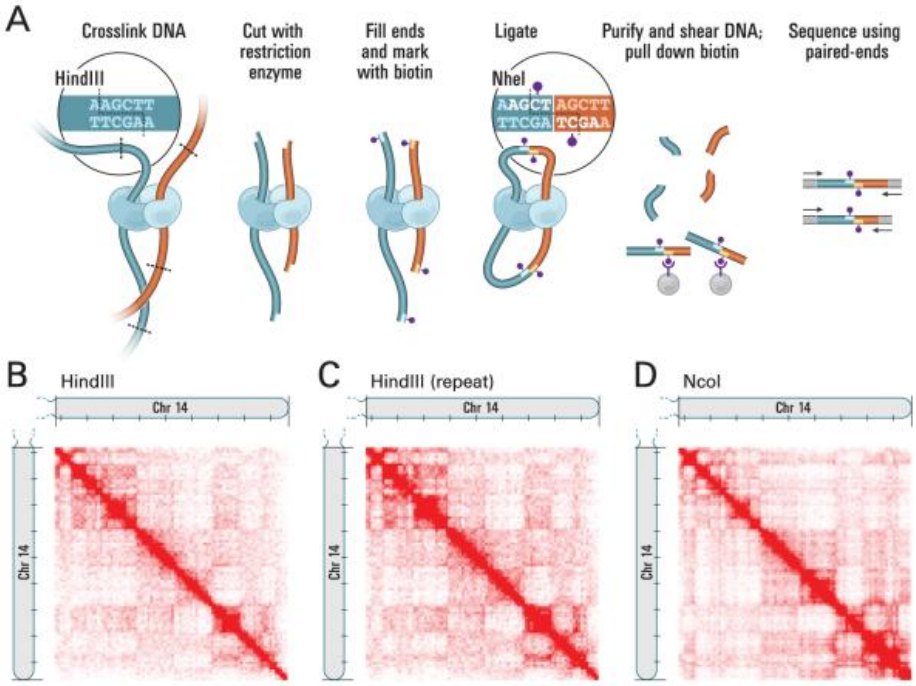

Рисунок 1.7 — A: Схематичное описание последовательных этапов эксперимента Hi-C: 1) сшивание близлежащих участков ДНК в формальдегиде; 2) хроматин разрезается на участки равной длины ферментом рестрикции; 3) образующиеся липкие концы связываются биотином; 4) легирование концов с образованием сшивок; 5) очистка и локализация биотиновых маркеров (по которым в конечном счете и регистрируются контакты); 6) секвенирование (восстановление рестриктных фрагментов на геномной последовательности). B-D: Оригинальные карты контактов 14-ой хромосомы человека в мегабазном разрешении (миллион пар нуклеотидов), полученные с использованием различных ферментов рестрикции. На сегодняшний день получают карты контактов с разрешением вплоть до размера единичных нуклеосом (Micro-C, [52]). Изображение заимствовано из работы [33].

В этом году исполняется 10 лет знаменитой экспериментальной работе [33], которая на сегодняшний день, можно сказать, цитируется почти в каждом исследовании по упаковке хроматина, и уже стала классической. Дело в том, в течение 15 лет фрактальная глобула просуществовала в статусе забавной, но все же весьма умозрительной модели укладки ДНК – вплоть до появления ее эффектного экспериментального подтверждения в этой работе. Этой

статье предшествовали многие другие [53, 54, 55, 56] посвященные разработке и развитию метода Hi-C, который в конечном счете и позволил получить *in vivo* полногеномные карты контактов хроматина, усредненные по большому ансамблю клеток, см. рис. 1.7. По существу, карта контактов (после правильной нормировки) представляет собой матрицу, числа в которой равны вероятности P_{ij} того, что два данных считанных участка хроматина i и j окажутся близко друг к другу в пространстве (в контакте) в типичной конформации. Размер считываемых участков определяет разрешающую способность эксперимента. Считается, что из этих карт при достаточно высоком разрешении можно извлечь почти всю информацию о пространственной упаковке ДНК, необходимую для построения ее трехмерной модели. Что важно, эти карты показали очень богатую тонкую структуру контактов: из нее можно напрямую увидеть, что укладке хромосом присуща иерархическая организация, типичная для фрактальной глобулы, см. рис. 1.5.

Кроме того, неявным отпечатком иерархичности укладки хромосом является зависимость средней вероятности контакта $P(s)$ двух фрагментов цепи, расположенных на фиксированном контурном расстоянии s друг от друга. Чтобы ее получить из оригинальных карт контактов, очевидно, необходимо усреднить значения в экспериментальной матрице вдоль каждой диагонали

$$P(s) = \langle P_{i,i+s} \rangle_i \tag{1.23}$$

где s отвечает номеру диагонали. Эта зависимость для большинства эукариотических клеток в интерфазе в большом интервале масштабов является степенной по s с показателем от 1.0 до 1.2 [33, 57]. Как было обсуждено в разделе 1.2.2, соответствующие показатели для конформаций компактных равновесных колец колеблются между 1.03 и 1.17, что хорошо согласуется с экспериментальными данными по укладке хромосом.

В то же время равновесные конформации линейных цепей в расплаве и равновесных глобул имеют показатель средней вероятности контакта 1.5, реализующийся в эксперименте по почкующимся дрожжам [58]. Такое перепутанное состояние хроматина довольно удивительно с точки зрения биологии, и является исключением, но сам факт идеальности конформаций в дрожжах, по-видимому, достаточно просто может быть объяснен в рамках полимерной физики. Дело в том, что размеры хромосом дрожжей на два порядка меньше человеческих, что дает оценку соответствующего репликационного времени для

дрожжей всего лишь в несколько минут. Этого времени таким «коротким» полимерным цепям в масштабах длительности интерфазы дрожжей вполне хватит, чтобы уравновесить свои конформации.

Последние годы активно обсуждается иерархическая компартментализация хроматина у большинства эукариот (кроме дрожжей), извлеченная из свойств (в т. ч. спектральных) матриц контактов. В частности, становится понятно, что «многоуровневая» укладка отдельных хромосом в домены (компартменты, топологически-ассоциированные домены, петли и др.), по-видимому, скорее не является артефактом шума, а биологически обусловлена в том смысле, что отвечает за активность транскрипции генов внутри соответствующих доменов (см., например, [33, 59]). Эта иерархия в структуре контактов является выражением фрактальной пространственной структуры и может быть дополнительна стабилизирована такими биологическими факторами, как образование сайт-специфических обратимых мостиков и связей [60, 61, 62, 63], скольжение этих связей за счет т. н. механизма экструзии петель [64], а также гетерогенностью хроматинового волокна (которое может находиться в различных эпигенетических состояниях [38]). Таким образом, фрактальная организация генома в пространстве является фундаментальным отражением его функций (а именно, хранения и передачи наследственной информации) – в полном соответствии с наивными предположениями, высказанными при формулировке оригинальной модели фрактальной глобулы [44]. Это замечательный пример в истории науки, когда простая минимальная модель сложного биологического объекта, основанная на физических принципах, оказывается верной.

1.3 Динамика фантомной цепи без гидродинамических взаимодействий

Вначале рассмотрим наиболее важные факторы, которые влияют на динамику полимера в растворителе. Прежде всего, это свойства среды, в которой движется полимер. Мы начнем с самого простого случая, когда полимер находится в вязкой ньютоновской жидкости, которая имеет линейный вязкий отклик на внешнюю силу, и в тепловом равновесии (выполнены условия флуктуационно-диссипативной теоремы). Однако зачастую, особенно в биологических

приложениях, имеет смысл рассматривать полимеры, находящиеся в жидкости с более сложными вязкоупругими свойствами [65]. Действительно, из-за пространственной неоднородности, т. н. молекулярного краудинга и других факторов биологические жидкости, такие как цитоплазма и нуклеоплазма, проявляют механические свойства, отличные от свойств простой ньютоновской жидкости. Типичным примером неньютоновской жидкости в тепловом равновесии является жидкость, в которой пробная частица движется субдиффузионно (с показателем среднеквадратичного смещения меньше $1/2$) в соответствии с так называемым обобщенным уравнением Ланжевена [66]. Мы кратко коснемся этой темы позже в этом разделе. Вероятно, можно наблюдать еще более богатое поведение в динамике и установившихся состояниях полимерных цепей, окруженных неравновесными средами, такими как гранулированное вещество или активное вещество, но пока еще очень мало известно об этом.

Кроме того, со стороны физики полимеров есть несколько факторов, которые знакомы читателю из обсуждения свойств полимерных конформаций в предыдущем разделе. Во-первых, существует связность цепи: тот факт, что мономерные звенья (или бусины), расположенные рядом по цепочке, не могут уходить слишком далеко друг от друга. Во-вторых, существуют объемные взаимодействия: можно ожидать, что набухшая цепь будет двигаться не так, как идеальная. В-третьих, нефантомность цепи имеет решающее значение для понимания динамики расплавов. Помимо этих трех факторов существуют гидродинамические взаимодействия: движущееся мономерное звено возмущает поле растворителя вокруг, и результирующее действие растворителя на другие мономерные звенья. Эти взаимодействия очень медленно затухают с расстоянием, и, как мы увидим в разделе 1.4, они могут существенно повлиять на свойства цепи.

Тем не менее, для начала естественно обсудить простейшую из возможных моделей, которая сохраняет из четырех упомянутых выше факторов лишь цепную связность. Идея модели состоит в том, чтобы рассмотреть идеальную полимерную цепь и позволить независимым тепловым силам, имитирующим присутствие растворителя, воздействовать на ее мономерные звенья.

1.3.1 Стандартная модель Рауза

В терминах стандартной модели «бусин на нити» формальное определение модели Рауза выглядит следующим образом. Как обычно, конформация цепочки определяется дискретным набором координат $\mathbf{r}_n(t), n = 0...N$, которые теперь явно зависят от времени. Уравнение движения Ланжевена для бусинки может быть записано как

$$m\frac{d^2\mathbf{r}_n}{dt^2} = -\xi\frac{d\mathbf{r}_n}{dt} - \frac{\partial}{\partial\mathbf{r}_n}U(\mathbf{r}_0, ..., \mathbf{r}_N) + \mathbf{F}_n, \tag{1.24}$$

где m – масса шарика (бусины), первый член в правой части – сила трения, ξ – коэффициент трения между шариком и растворителем; второе слагаемое, где $U(\mathbf{r}_0, ...\mathbf{r}_N)$ задается (1.4), представляет собой силу, действующую на шарик со стороны всех других шариков цепочки, и $\mathbf{F}_n$ есть случайная тепловая сила. В дальнейшем мы ограничимся режимом $m \ll \xi\tau$, где τ представляет собой некоторое минимальное время, на котором нас будет интересовать решение – тогда инерционный член в левой части (1.24) пренебрежимо мал по сравнению с трением, и уравнение сводится к дифференциальному уравнению первого порядка по времени. Затем, подставив (1.4) в (1.24), мы получим следующую систему $N + 1$ линейных дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \xi\frac{d\mathbf{r}_n}{dt} = k(\mathbf{r}_{n+1} + \mathbf{r}_{n-1} - 2\mathbf{r}_n) + \mathbf{F}_n, & n = 1, ..., N-1 \\ \xi\frac{d\mathbf{r}_0}{dt} = k(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_0) + \mathbf{F}_0 \\ \xi\frac{d\mathbf{r}_N}{dt} = k(\mathbf{r}_{N-1} - \mathbf{r}_N) + \mathbf{F}_N \end{cases}, \tag{1.25}$$

где мы использовали сокращенное обозначение $k = dT/a^2$ для жесткости пружины.

Что касается случайной силы, $\mathbf{F}_n(t)$, естественно предположить, что она нормально распределена

$$\langle\mathbf{F}_n(t)\rangle = 0, \quad \langle\mathbf{F}_n(t)\mathbf{F}_n(t')\rangle = 2dT\xi\delta(t - t'), \tag{1.26}$$

где нулевое среднее соответствует предположению, что растворитель находится в состоянии покоя (нет макроскопического потока и нет гидродинамических взаимодействий), а форма коррелятора силы диктуется флуктуационно-диссипативной теоремой. Более того, естественное первое приближение состоит в

предположении, что случайные тепловые силы, действующие на разные шарики, являются независимыми, и, следовательно,

$$\langle \mathbf{F}_n(t)\mathbf{F}_m(t')\rangle = 2dT\xi\delta(t-t')\delta_{n,m}. \tag{1.27}$$

Физически это предположение о независимости означает, что типичное расстояние между шариками a намного больше, чем корреляционная длина самого растворителя. Обратите внимание, что этого всегда можно достичь при условии, что цепочка достаточно длинная: как мы упоминали в разделе 1.1.1, a является параметром дискретизации, и выбор a является фактически произвольным, при условии, что этот параметр больше, чем персистентая длина l исходной цепи.

Наконец, полезно определить модель Рауза для случая непрерывной цепочки с равномерной гибкостью, о которой шла речь в разделе 1.1.1. Чтобы получить непрерывную версию (1.25), следует заметить, что выражение в правой части (1.25) для $n = 1, ..., N-1$ является ни чем иным, как дискретизированной версией второй производной по n. Поэтому непрерывный аналог уравнения Ланжевена должен быть записан в $\mathbf{r}(s,t)$, где $s \in (0, L)$, следующим образом:

$$\xi\frac{\partial \mathbf{r}(s,t)}{\partial t} = k\frac{\partial^2 \mathbf{r}(s,t)}{\partial s^2} + \mathbf{F}(s,t), \qquad s \in (0,L) \tag{1.28}$$

с коррелятором для случайной силы

$$\langle \mathbf{F}(s,t)\mathbf{F}(s',t')\rangle = 2dT\xi\delta(t-t')\delta(s-s'), \tag{1.29}$$

где первый член в правой части есть ни что иное, как производная от потенциала (1.1). Для простоты изложения мы используем одинаковые обозначения $\xi, k, \mathbf{F}$ для параметров (коэффициент трения, жесткость цепи и тепловая сила, соответственно) как дискретной (1.25), так и непрерывной (1.28) версий модели Рауза. Граничные условия при $s = 0, L$ легко получить из двух последних уравнений (1.25)

$$\left.\frac{\partial \mathbf{r}(s,t)}{\partial s}\right|_{s=0} = \left.\frac{\partial \mathbf{r}(s,t)}{\partial s}\right|_{s=L} = 0. \tag{1.30}$$

Уравнение (1.28) есть уравнение для тепловых флуктуаций однородной струны, и, как таковое, оно идентично знаменитому уравнению Эдвардса-Уилкинсона [67]. Единственное отличие состоит в том, что мы рассматриваем вектор-функцию $\mathbf{r}(s,t)$, а не скалярную, как это обычно делается в теории флуктуирующих поверхностей.

1.3.2 Решение уравнения Рауза. Релаксационные моды

И дискретная (1.25), и непрерывная (1.28) версии уравнения Рауза точно решаются с помощью преобразования Фурье или путем замены переменных на так называемые *нормальные моды*. Начнем с дискретного случая. Чтобы диагонализовать (1.25), мы переходим к нормальным модам $\{\mathbf{r}_n\}_0^N \to \{\mathbf{u}_p\}_0^N$

$$\mathbf{r}_n(t) = \sum_{p=0}^{N} \mathbf{u}_p(t)\alpha_p^{(n)}; \quad \mathbf{u}_p(t) = \sum_{n=0}^{N} \mathbf{r}_n(t)\alpha_p^{(n)}, \tag{1.31}$$

где коэффициенты $\alpha_p^{(n)}$ выбраны следующим образом

$$\alpha_p^{(n)} = \sqrt{\frac{2-\delta_{p,0}}{N+1}} \cos\frac{p\pi(n-1/2)}{N}, \; p = 0,...,N. \tag{1.32}$$

В нормальных координатах $\mathbf{u}_p(t)$ потенциал пружин принимает диагональную форму

$$U(\mathbf{u}_0,\mathbf{u}_1,\mathbf{u}_2,...,\mathbf{u}_N) = \frac{1}{2}\sum_{p=1}^{N} \kappa_p \mathbf{u}_p^2 \tag{1.33}$$

где

$$\kappa_p = 4k\sin^2\frac{p\pi}{2N} \tag{1.34}$$

В результате уравнения Ланжевена (1.25) расцепляются, что приводит к следующему набору уравнений

$$\begin{cases} \xi\dfrac{d\mathbf{u}_0}{dt} &= \mathbf{f}_0, \\ \xi\dfrac{d\mathbf{u}_p}{dt} &= -\kappa_p\mathbf{u}_p + \mathbf{f}_p, \text{ for } p = 1,...,N \end{cases} \tag{1.35}$$

где $\mathbf{f}_p$ обозначает Фурье-образ случайной силы

$$\mathbf{f}_p = \sum_{n=0}^{N} \mathbf{F}_n \alpha_p^{(n)}, \tag{1.36}$$

который, будучи линейной комбинацией нормально распределенных независимых случайных сил, имеет следующий коррелятор

$$\langle \mathbf{f}_p(t)\mathbf{f}_{p'}(t)\rangle = 2dT\xi\delta_{p,p'}\delta(t-t'). \tag{1.37}$$

Нулевая мода $\mathbf{u}_0(t)$, которая описывает положение центра масс цепи,

$$\mathbf{u}_0(t) = \sqrt{\frac{1}{N+1}} \sum_{n=0}^{N} \mathbf{r}_n(t) = \sqrt{N+1}\mathbf{r}_{c.m.}(t) \tag{1.38}$$

подвержена обычному броуновскому движению с явным решением

$$\begin{aligned} &\mathbf{u}_0(t) = \mathbf{u}_0(0) + \xi^{-1} \int_0^t \mathbf{f}_0(\tau) d\tau; \qquad p = 0, \\ &\langle (\mathbf{u}_0(t) - \mathbf{u}_0(0))^2 \rangle = \frac{2dT}{\xi} t \end{aligned} \tag{1.39}$$

(здесь и далее, если не указано иное, угловые скобки $\langle ... \rangle$ обозначают среднее значение по различным реализациям случайной силы). Понятно, что на очень больших временах цепочка в целом движется аналогично своему центру масс. В самом деле, расстояние, пройденное центром масс, согласно (1.39), не ограничено, в то время как цепная связность препятствует перемещению бусинок далеко от центра масс. Поэтому на больших временах цепь как целое движется диффузионно с коэффициентом диффузии, обратно пропорциональным общему количеству шариков, $N + 1$:

$$\langle (\mathbf{r}_{c.m.}(t) - \mathbf{r}_{c.m.}(0))^2 \rangle = \frac{\langle (\mathbf{u}_0(t) - \mathbf{u}_0(0))^2 \rangle}{N+1} = \frac{2dT}{\xi(N+1)} t = 2dDt. \tag{1.40}$$

Физический смысл этого результата совершенно ясен: поскольку силы трения, действующие на шарики, независимы, эффективный коэффициент трения для всей полимерной цепи в $(N + 1)$ раз больше коэффициента трения для одного шарика ξ.

Динамика $\mathbf{u}_0$ дает доминирующий вклад в движение клубка лишь на больших временах. Чтобы понять движение полимера на более коротких временах, а также оценить характерный временной масштаб задачи, на котором обычная диффузия становится доминирующей, необходимо проанализировать динамику всех других нормальных мод. Их динамика описывается системой независимых уравнений Орнштейна-Уленбека (1.35), формальное решение которых имеет вид

$$\mathbf{u}_p(t) - \mathbf{u}_p(0) = \frac{1}{\xi} \int_0^t \mathbf{f}_p(\tau) \exp\left(-\frac{t-\tau}{\tau_p}\right) d\tau; \qquad p \geqslant 1 \tag{1.41}$$

Поскольку правая часть (1.41) является линейной функцией белого шума $\mathbf{f}_p$, она нормально распределена с нулевым средним и дисперсией, которую легко вычислить

$$\left\langle (\mathbf{u}_p(t) - \mathbf{u}_p(0))^2 \right\rangle = \frac{dT}{\kappa_p} \left(1 - \exp\left(-\frac{2t}{\tau_p} \right) \right); \qquad p \geqslant 1 \tag{1.42}$$

где τ_p – время релаксации p-ой моды Рауза,

$$\tau_p = \frac{\xi}{\kappa_p} = \frac{\xi a^2}{4dT} \sin^{-2} \frac{p\pi}{2N}. \tag{1.43}$$

Наименьшее время релаксации

$$\tau_N = \frac{\xi a^2}{4dT} = \tau_0 \tag{1.44}$$

имеет смысл типичного микроскопического времени, необходимого для того, чтобы один шарик сместился на расстояние порядка a. В дальнейшем мы будем обозначать его как τ_0, а не τ_N, чтобы подчеркнуть, что это микроскопическая переменная, независящая от длины цепи N. В свою очередь, переход к простому диффузионному режиму контролируется наибольшим временем релаксации $\tau_{\max}(N)$

$$\tau_{\max}(N) = \tau_1 = \tau_R = N^2 \frac{\xi a^2}{\pi^2 dT} = \frac{4}{\pi^2} N^2 \tau_0, \tag{1.45}$$

мы используем $\tau_{\max}(N)$ для обозначения максимального времени релаксации реальной цепи, в то время как τ_R является ее конкретным значением в рамках модели Рауза.

Для любого заданного $p \geqslant 1$, на временах, превышающих τ_p, среднеквадратичное смещение нормальной моды сходится к своему значению, рассчитанному согласно теореме о равнораспределении энергии

$$\left\langle (\mathbf{u}_p(t) - \mathbf{u}_p(0))^2 \right\rangle_{t\to\infty} = \frac{dT}{\kappa_p} = \frac{a^2}{4} \sin^{-2} \frac{p\pi}{2N}. \tag{1.46}$$

С другой стороны, для $t \ll \tau_p$ среднеквадратичное смещение $\mathbf{u}_p$ растет со временем линейно, как для нормальной диффузии, и эффективный коэффициент диффузии не зависит от p

$$\left\langle (\mathbf{u}_0(t) - \mathbf{u}_0(0))^2 \right\rangle_{t\ll\tau_p} = \frac{2dT}{\xi} t. \tag{1.47}$$

Следовательно, для любого заданного времени $t \in (\tau_0, \tau_1)$ все моды Рауза можно разделить на два класса: моды с относительно малым значением p, такие

что $t \ll \tau_p$, еще не отрелаксировали, их динамика не зависит от p и описывается (1.47), тогда как дисперсия моды с относительно большим p описывается термическим равновесием (1.46).

Прежде чем приступить к более глубокому анализу полученного решения, кратко опишем решение непрерывной версии уравнения Рауза (1.28). В этом случае вместо введения конечного числа нормальных мод $\mathbf{u}_p(t)$ вводится бесконечный ряд мод $\mathbf{y}_p(t)$ следующим образом

$$\mathbf{y}_p(t) = \frac{1}{\sqrt{L}} \int_0^L \mathbf{r}(s,t) \cos \frac{p\pi s}{L} ds; \qquad p = 0, 1, ...$$
$$\mathbf{r}(s,t) = \frac{1}{\sqrt{L}} \mathbf{y}_0(t) + \frac{2}{\sqrt{N}} \sum_{p=1}^{\infty} \mathbf{y}_p(t) \cos \frac{p\pi s}{L} \tag{1.48}$$

Для этих мод получаются очень похожие результаты: нулевая мода, которая описывает движение центра масс цепи, подвержена простой диффузии с коэффициентом диффузии, обратно пропорциональным L. Другие моды снова подчиняются уравнениям Орнштейна-Уленбека (1.35) с решениями (1.41). Единственное отличие состоит в том, что непрерывная модель не имеет четко определенного микроскопического обрезания, и дисперсионное соотношение для релаксационных времен выглядит проще

$$\kappa_p = p^2 \kappa_1; \qquad \tau_p = \frac{\xi}{\kappa_p} = \tau_R p^{-2} \tag{1.49}$$

Можно явно проверить, что (1.34), (1.43) и (1.45) дают (1.49) в пределе $p \ll N$. Иными словами, два подхода приводят к абсолютно одинаковым результатам для динамики цепочки на временах, много превышающих микроскопическое время дискретной модели, $t \gg \tau_0$. Таким образом, непрерывная модель Рауза соответствует одновременному взятию пределов $N \to \infty$ и $a \to 0$ (и, следовательно, $\tau_0 \to 0$), таким образом, что время Рауза τ_R фиксировано.

1.3.3 Динамика одного мономера в рамках стандартной модели Рауза

Рассмотрим теперь более подробно динамику одного мономера в рамках дискретной модели Рауза. Прежде всего обратим внимание, что для любого

заданного времени смещения распределены нормально: они представляют собой линейные комбинации нормально распределенных мод. В результате динамика каждой бусины полностью описывается ее средним

$$\begin{cases} \langle(\mathbf{r}_n(t)-\mathbf{r}_n(0))\rangle &= \sum_p \alpha_p^{(n)}\langle(\mathbf{u}_p(t)-\mathbf{u}_p(0))\rangle; \\ \overline{\langle(\mathbf{r}_n(t)-\mathbf{r}_n(0))\rangle} &= 0, \end{cases} \tag{1.50}$$

где верхняя черта здесь и ниже обозначает усреднение по начальным условиям, распределенным в соответствии с тепловым равновесием, и второе уравнение непосредственно следует из изотропии пространства; и ее среднеквадратичным смещением $x_n(t)$, определенным как

$$x_n^2(t) = \overline{\langle(\mathbf{r}_n(t)-\mathbf{r}_n(0))^2\rangle} = \sum_p (\alpha_p^{(n)})^2 \overline{\langle(\mathbf{u}_p(t)-\mathbf{u}_p(0))^2\rangle}, \tag{1.51}$$

где мы учли попарную ортогональность нормальных координат.

Как уже упоминалось в предыдущем подразделе, на временных масштабах, много превышающих время Рауза (т. е. для $t \gg \tau_R$), в сумме (3.2) доминирует линейно растущий нулевой член, в то время как все другие моды уже насытились. В этом режиме мономер вместе с остальной частью цепи подвержен простой диффузии с коэффициентом диффузии, равным $D/(N+1)$, где D - коэффициент диффузии для свободного шарика, и можно ожидать, что

$$x_n^2(t) \sim \frac{2dT}{\xi N} t, \text{ for } t \gg \tau_1 \tag{1.52}$$

В другом предельном случае $t \ll \tau_0$ смещение рассматриваемого шарика (и всех других шариков цепочки) намного меньше, чем типичное расстояние между шариками a, и, следовательно, упругий член в (1.25) (детерминированная сила в правой части) по существу является константой. В этом случае движение шарика можно описать как движение броуновской частицы, увлекаемой постоянной силой. Поскольку на коротких временных масштабах случайная сила всегда доминирует над постоянной (сравните с (1.47)), то можно ожидать

$$x_n^2(t) \sim t, \text{ for } t \ll \tau_0. \tag{1.53}$$

Однако наиболее интересное поведение наблюдается на промежуточных временных масштабах $\tau_1 \gg t \gg \tau_0$, когда бусины движутся субдиффузионно, что является основной характерной чертой модели Рауза. В этом режиме

часть мод Рауза уже термализована, а часть еще нет, причем число термализованных мод растет со временем. Точное значение $x_n^2(t)$ в этом режиме зависит от n через числовые значения констант $\alpha_p^{(n)}$. Однако, поскольку все эти константы являются фиксированными числами одного и того же порядка $N^{-1/2}$, естественно ожидать, что масштабное поведение x^2 не зависит от n. Наиболее удобно извлечь его, рассматривая переменную, которая имеет простое выражение в терминах нормальных мод. В качестве такой удобной переменной выберем расстояние между концами полимерной цепи $\mathbf{R}(t) = \mathbf{r}_N - \mathbf{r}_0$ и введем

$$X^2(t) = \langle(\mathbf{R}(t) - \mathbf{R}(0))^2\rangle \approx \frac{16}{N} \sum_{p=1,3,5\ldots} \langle(\mathbf{u}_p(t) - \mathbf{u}_p(0))^2. \tag{1.54}$$

Используя (1.42) для динамики нормальных мод и тот факт, что для $t \gg \tau_0$ можно заменить дискретное дисперсионное соотношение (1.43) непрерывным (1.49), получим

$$\begin{aligned} X^2(t) &= \frac{16dT}{N\xi} \sum_{p=1,3,5\ldots} \tau_p \left(1 - \exp\left(-\frac{2t}{\tau_p}\right)\right) \\ &= \frac{16R^2}{\pi^2} \sum_{p=1,3,5\ldots} \frac{1}{p^2} \left(1 - \exp\left(-\frac{2tp^2}{\tau_R}\right)\right), \end{aligned} \tag{1.55}$$

где мы использовали (1.45) для времени Рауза и (1.5) для равновесного расстояния между концами R идеальной цепи. Теперь, если $t \ll \tau_R$, в (1.55) есть много слагаемых, вносящих вклад в сумму, и сумма может быть аппроксимирована интегралом. Следовательно, в этом пределе анализ размерностей сразу дает

$$\begin{aligned} X^2(t) &\sim R^2 \int_1^\infty \left(1 - \exp\left(-\frac{2tp^2}{\tau_R}\right)\right) \frac{dp}{p^2} \\ &\sim R^2 \tau_R^{-1/2} t^{1/2} \int_0^\infty y^{-2}(1 - \exp(-y^2))dy \sim \sqrt{\frac{Ta^2}{\xi}}\sqrt{t}, \end{aligned} \tag{1.56}$$

где интеграл во второй строке сходится к некоторой константе порядка 1. Обратите внимание, что конечный результат не зависит от общей длины цепочки, чего следует ожидать, поскольку наибольшее время релаксации, τ_R, может интерпретироваться как время, за которое два конца цепочки начинают «чувствовать» друг друга. Следовательно, при $t \ll \tau_R$ концы движутся независимо, т. е. каждый из них движется как часть полубесконечной цепи.

Таким образом, на промежуточных временах релаксация расстояния между концами цепи описывается гауссовским субдиффузионным процессом,

дисперсия которого растет как $X^2(t) \sim t^{\alpha}$ с $\alpha = 1/2$. Если стартовать из равновесных начальных условий, то этот процесс также, очевидно, является стационарным во времени. Оказывается, подобный процесс достаточно распространен в природе и является представителем класса дробного броуновского движения [66, 68].

Такое же поведение характерно для мономерной координаты $x_n^2(t)$ в промежуточные моменты времени. Действительно, вместо (1.54) получается следующее выражение

$$x_n^2(t) = \frac{1}{N}\langle(\mathbf{u}_0(t) - \mathbf{u}_0(0))^2\rangle + \frac{4}{N}\sum_{p=1}^{N}\cos^2\frac{p\pi n}{N}\langle(\mathbf{u}_p(t) - \mathbf{u}_p(0))^2\rangle. \qquad (1.57)$$

Поскольку для $\tau_R \gg t \gg \tau_0$ вклад первого слагаемого пренебрежимо мал, а $\cos^2(p\pi n/N)$ - функция, быстро флуктуирующая между нулем и единицей, в результате получается асимптотическое поведение такого же типа, как (1.56) (хотя числовые коэффициенты, конечно, разные).

В заключение рассмотрим релаксационное поведение фрагмента цепи заданной длины s в духе, аналогичном обсуждению $R(s)$ для различных состояний полимера в разделе 1.1. Введем вектор, соединяющий два шарика на контурном расстоянии s, $\mathbf{R}_{n,n+s}(t) = \mathbf{r}_{n+s} - \mathbf{r}_n$, соответствующая дисперсия равна

$$X^2(s,t) = \langle(\mathbf{R}_{n,n+s}(t) - \mathbf{R}_{n,n+s}(0))^2\rangle, \qquad (1.58)$$

где усреднение берется как по положению мономера n, так и по реализациям беспорядка. Обсуждаемый фрагмент цепочки слабо связан с остальной цепью двумя силами упругости в $(n+s)$-ом и $(n-1)$-ом звеньях. В результате, если $s \gg 1$, фрагмент релаксирует почти так же, как и свободная цепь той же длины, максимальное время релаксации которой составляет:

$$\tau_{\max}(s) \approx \tau_R(N = s) = s^2\frac{\xi a^2}{\pi^2 dT}. \qquad (1.59)$$

Теперь поведение $X^2(s,t)$ с точностью до числовых констант совпадает с поведением $X^2(t)$ для цепочки длины $N = s$. Таким образом, для $\tau_{\max}(s) > t > \tau_0$, $X^2(s,t)$ демонстрирует субдиффузионное поведение, подобное (1.56). В свою очередь, для $t > \tau_{\max}(s)$ весь фрагмент длины s движется коллективно.

1.3.4 Скейлинговая интерпретация

Модель Рауза является редким примером точно решаемой модели в динамике полимеров. Однако, как мы подчеркивали в начале этого раздела, это упрощенная модель, которая описывает движение идеальной фантомной цепи в отсутствие гидродинамических взаимодействий. В результате, во многих полимерных системах предсказания модели Рауза не подтверждаются даже качественно и не являются непосредственно применимыми (за исключением разбавленных растворов с относительно короткими цепями в очень вязких растворителях и, что наиболее важно, расплавов и полурастворенных растворов цепочек с $N < N_e$, подробнее см. раздел 1.5). Тем не менее, модель Рауза дает некоторые важные сведения о том, как движутся полимерные цепи вследствие присущей им линейной связности, и большинство из них остаются актуальными в других, более сложных моделях динамики полимеров. Давайте изложим их здесь.

Если рассматривать тепловое движение двух мономерных звеньев цепи, эти мономерные звенья сначала ведут себя как независимо движущиеся частицы. Однако, если мы подождем достаточно долго, мы заметим, что эти два мономерных звена не могут уйти слишком далеко друг от друга и движутся как единый сегмент полимерной цепи. Типичное время перехода от независимого к когерентному движению, которое мы назвали выше $\tau_{\max}(s)$, зависит от контурного расстояния между мономерными единицами s и является монотонно возрастающей функцией s.

Время $\tau_{\max}(N)$, соответствующее всей цепочке, определяет максимальное время релаксации всей цепи: на масштабах времени, превышающих $\tau_{\max}(N)$ цепь движется по существу как единый объект (коллоидная частица). Следовательно, в ньютоновской жидкости она подвергается нормальной диффузии с некоторым эффективным коэффициентом диффузии. На временах, на порядки меньше чем $\tau_{\max}(N)$, цепочка может быть разделена на *динамические блобы*, так что фрагменты цепочки внутри одного и того же блоба движутся когерентно, в то время как динамика разных блобов независима друг от друга. Пространственный размер такого блоба $g(t)$ имеет порядок типичного смещения его центрального мономера за время t, иначе различные блобы не могли бы двигаться независимо. Таким образом, $g(t)$ и соответствующая длина контура

$s_b(t)$ удовлетворяют

$$g(t) \approx x(t), \quad \tau_{\max}(s_b(t)) = t. \tag{1.60}$$

Обратите внимание, что эти простые соображения в сочетании с предположениями о том, что конформация цепи является идеальной и что случайные силы для различных мономерных звеньев статистически независимы, позволяют получить основные результаты модели Рауза, такие как (1.52) и (1.56), [31]. Действительно, независимость случайных сил означает, что эффективный коэффициент диффузии когерентно движущегося домена обратно пропорционален количеству мономерных звеньев в нем. На больших временах это приводит к (1.52), а на промежуточных временах это означает, что

$$x^2(t) \sim D_{\text{eff}} t \sim \frac{D_0}{s_b(t)} t, \tag{1.61}$$

где D_0 – коэффициент диффузии одной бусины.

В свою очередь, тот факт, что мы рассматриваем идеальную цепь, означает

$$g(t) \sim \sqrt{s_b(t)} a \tag{1.62}$$

Подстановка этих двух формул в (1.60) дает

$$s_b(t) \sim \sqrt{\frac{D_0 t}{a}}; \quad \tau_{\max}(s_b) \sim \frac{a}{D_0} s_b^2 = \tau_0 s_b^2 : \quad x^2(t) \sim a^2 \sqrt{\frac{t}{\tau_0}}, \tag{1.63}$$

где мы снова вводим типичное микроскопическое время $\tau_0 \sim a/D_0$. Сравнивая (1.63) с (1.44) и (1.56), мы видим, что получили, с точностью до числовых констант, правильную промежуточную асимптотику смещения мономера. При обобщении модели Рауза на системы с топологическими взаимодействиями полезно иметь в виду эту скейлинговую интерпретацию.

1.3.5 Обобщение скейлинга на случай произвольной фрактальной цепи

Как обсуждалось выше, стандартная модель Рауза предполагает, что мономерные звенья цепи взаимодействуют только с ближайшими соседями вдоль

по цепи. Из нашего обсуждения равновесных конформаций в разделе 1.1 мы знаем, что обычно это не так. Мономеры обычно взаимодействуют друг с другом посредством сил, которые зависят от расстояния в пространстве, независимо от того, соседствуют они вдоль цепи или нет (объемные взаимодействия). Эти силы могут быть легко добавлены к уравнениям Рауза (1.25) путем замены потенциальной энергии в (1.24) потенциалом, учитывающим объемные взаимодействия, U_{vol} в терминах (1.7). Однако в результате все уравнения такой модифицированной модели Рауза становятся сцепленными друг с другом, и точно решить такую систему уравнений невозможно.

Тем не менее можно надеяться на некоторый прогресс, по крайней мере, в случае набухших полимерных клубков, если действовать методом скейлинга, представленном в разделе 1.3.4. Действительно, как обсуждалось в разделе 1.1.3, существует важное сходство между идеальными и набухшими полимерными цепями: обе являются фрактальными объектами, то есть расстояние между концами (и радиус инерции) субцепи длины s задается степенным законом по s

$$R(s) = as^{1/d_f} \tag{1.64}$$

с фрактальной размерностью d_f, равной 2 для идеальных клубков, и $d_f = 1/\nu \approx (d+2)/d$ для набухших клубков. Поэтому можно ожидать, что рассуждения, представленные в разделе 1.3.4, могут быть применены и к набухшим цепям. Единственное изменение будет в связи между размером динамического блоба и количеством мономеров в нем, (1.62) должен быть заменен на

$$g(t) \sim s_b^{\nu}(t)a = s_b^{1/d_f}(t)a. \tag{1.65}$$

Это уравнение приводит к *обобщенной модели Рауза*, которая дает следующие предсказания для набухших цепей. Во-первых, коэффициент диффузии всей цепи по-прежнему обратно пропорционален количеству мономерных звеньев. Во-вторых, максимальное время релаксации фрагмента цепи длины s равно

$$\tau_{\max}(s) \sim s^{(d_f+2)/d_f}\tau_N \tag{1.66}$$

а максимальное время релаксации для всей цепи (аналог времени Рауза для идеальных цепей) ведет себя как $\tau_{\max}(N) \sim N^{(d_f+2)/d_f} \sim N^{11/5}$ для набухших цепей в трехмерном пространстве. В-третьих, в промежуточные моменты времени, намного превышающие микроскопическое время τ_N и значительно меньшие, чем

это максимальное время релаксации,

$$x^2(t) \sim a^2 \left(\frac{t}{\tau_N}\right)^{2/(d_f+2)} \sim a^2 \left(\frac{t}{\tau_N}\right)^{6/11}, \tag{1.67}$$

где последнее выражение соответствует набухшему состоянию при $d = 3$. Важно отметить, что движение набухшей цепи, вообще говоря, больше не является гауссовским процессом, поэтому этой оценки второго момента, хотя и важной, недостаточно для полного определения процесса.

Идея такого обобщения модели Рауза, очевидно, восходит к де Жену [9]. Недавно было предложено [31] использовать аналогичные рассуждения для описания динамики топологически регулируемых состояний полимерных цепей (фрактальная глобула, плотные состояния колец и т. д.). Действительно, достаточно точно установлено, что в больших масштабах конформации полимеров в этих состояниях являются фрактальными с фрактальной размерностью $d_f = 3$. Это позволяет использовать те же рассуждения, что и выше, для получения следующих предсказаний

$$x^2(t) \sim t^{2/5}; \;\; \tau_{\max}(s) \sim s^{5/3}, \tag{1.68}$$

что, по-видимому, достаточно хорошо согласуются с экспериментальными данными по динамике хромосом [69, 70, 71, 72, 73], а также с некоторыми численными результатами [31].

Отметим, что при всей привлекательности этот подход не лишен противоречий. Действительно, для идеальных и набухших цепей в разбавленных растворах хорошо известно, что нефантомность цепочек, которой пренебрегает модель Рауза, не оказывает существенного влияния на динамику. В то же время свойства топологических состояний являются прямыми следствиями этой нефантомности. Предположение о том, что можно использовать обобщенную модель Рауза для описания динамики этих состояний, основано на гипотезе о том, что единственный эффект, вызванный нефантомностью – это изменение фрактальной размерности упаковки цепей, а топологические взаимодействия не влияют на динамику цепочки никоим образом, кроме сохранения постоянной фрактальной размерности 3. Эта гипотеза, хотя и правдоподобная, по крайней мере в некоторых случаях, является несколько произвольной (для альтернативных моделей динамики плотных колец см. [23, 74]).

1.4 Гидродинамические взаимодействия и модель Зимма

1.4.1 Роль гидродинамических взаимодействий

В предыдущих разделах мы обсуждали динамику одной фантомной полимерной цепи в предположении, что цепь помещена в неподвижный растворитель, который не возмущается движением этой цепи. Ясно, что в большинстве случаев такое предположение неверно: хотя на мономерное звено действует сила трения, в соответствии с третьим законом Ньютона, существует сопутствующая сила, действующая на окружающую жидкость. Эта сила, если жидкость не является бесконечно вязкой, заставляет жидкость двигаться, нарушая предположение о неподвижности.

Насколько велик этот эффект? Рассмотрим следующую вспомогательную задачу (см. рис. 1.8). Рассмотрим бесконечное трехмерное пространство, половина которого (нижняя половина на рис. 1.8) заполнена чистой вязкой жидкостью, а другая половина (верхняя половина на рисунке) содержит точечные препятствия с некоторой концентрацией c. Предположим теперь, что все препятствия движутся вправо с некоторой постоянной скоростью v. В стационарном режиме скорость жидкости u будет зависеть от расстояния z до плоскости, разделяющей чистый растворитель и растворитель с движущимися препятствиями. Ясно, что $u(+\infty) = v$, $u(-\infty) = 0$, а между ними существует область некоторой характерной ширины h, где скорость плавно меняется от одного предельного значения к другому. Распределение этой скорости удовлетворяет одномерному уравнению Навье-Стокса

$$\eta \frac{d^2 u(z)}{dz^2} = \xi c (u(z) - v), \tag{1.69}$$

где η - вязкость растворителя. Размерный анализ этого уравнения сразу приводит к оценке

$$h \sim \sqrt{\frac{\eta}{c\xi}}. \tag{1.70}$$

Теперь рассмотрим идеальный полимерный клубок в рамках модели «бусин на нити». Пространственный размер этого клубка определяется (1.5), а

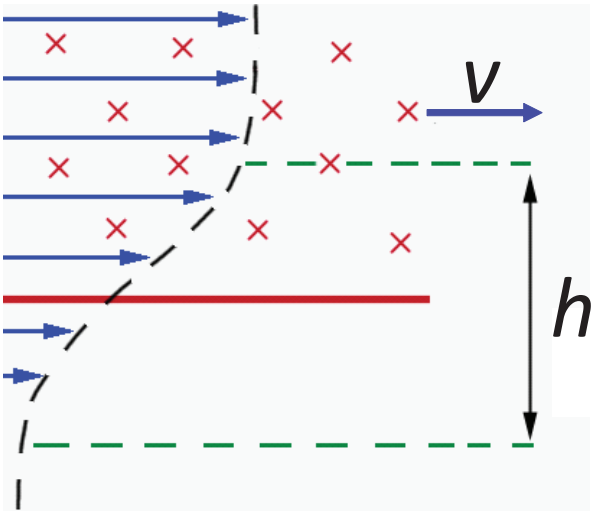

Рисунок 1.8 — Иллюстрация вспомогательной задачи, обсуждаемой в тексте. Нижнее полупространство (под красной линией) заполнено чистой жидкостью. В верхнем полупространстве имеются препятствия с концентрацией c, движущиеся с постоянной скоростью v.

концентрация шариков внутри клубка – (1.6). Предположим, что все шарики начинают двигаться вместе с некоторой скоростью v. Будет ли связь между ними достаточной для того, чтобы жидкость внутри клубка увлекалась вместе с полимером (случай т. н. «непротекаемости» клубка) или типичная скорость жидкости много меньше, чем скорость шариков? Понятно, что для ответа на этот вопрос следует сравнить размер клубка R с толщиной переходного слоя $h(s)$. Если $R \gg h(s)$, растворитель должен двигаться вместе с полимером, тогда как, если $R \ll h(s)$, жидкость едва возмущается его движением. Легко проверить, что для достаточно длинных цепочек реализуется первый вариант

$$N \gg (\eta a/\xi)^{1/(1-\nu)} \tag{1.71}$$

где $\nu = 1/2$ для идеальных цепей, $\nu \approx 3/5$ для набухших клубков, и растворитель внутри клубка увлекается полимером.

Этот результат, конечно, входит в довольно существенное противоречие с предположениями модели Рауза. Он означает, что длинные полимерные цепи в разбавленных растворах находятся в режиме, в котором преобладают гидродинамические эффекты, и нужна отдельная теория, учитывающая их. В то же время модель Рауза оказывается более актуальной для полуразбавленных и концентрированных растворов, где гидродинамические взаимодействия экранируются способом, подобным тому, что был описан в разделе 1.1.4. Ниже мы

представим некоторые скейлинговые и качественные рассуждения, учитывающие «непротекаемость» полимерного клубка.

1.4.2 Скейлинговые рассуждения

Когда мы обсуждали роль объемных взаимодействий в раузовской динамике полимеров, оказалось очень полезным использовать скейлинговые рассуждения, выходящие за рамки стандартной модели Рауза (см. раздел 1.3.5), и обсудить, какие из этих результатов согласуются с экспериментом. Давайте попробуем проделать то же самое для учета гидродинамических взаимодействий.

Рассмотрим движение цепи как целого. Во-первых, модель Рауза предсказывает, что на больших временах полимер диффундирует коллективно (т.е. смещения мономерных звеньев относительно друг друга становятся незначительными по сравнению со смещением центра масс). Понятно, что это утверждение должно оставаться справедливым и в нашем случае. Во-вторых, в модели Рауза силы трения между мономерами и растворителем независимы, и, следовательно, общий коэффициент диффузии был обратно пропорционален количеству шариков. Это неверно при наличии гидродинамических взаимодействий. Однако в случае «непротекаемости» полимерного клубка очень легко получить коэффициент для коллективной диффузии. Действительно, клубок движется вместе с захваченным растворителем, и может рассматриваться как непроницаемый шар. Коэффициент диффузии такого шара определяется известным соотношением Эйнштейна-Стокса:

$$D \sim \frac{T}{\eta R} \sim \frac{T}{\eta a N^{\nu}}, \tag{1.72}$$

результат, который очень хорошо согласуется с экспериментальными данными по коэффициенту диффузии в разбавленных растворах длинных полимерных цепей.

Теперь, на временах, меньше времени релаксации всей цепочки $\tau_{\max}$ (что в случае движущегося растворителя еще предстоит определить), блобная картина, представленная в разделе 1.3.5 остается справедливой. Единственным отличием будет коэффициент диффузии блоба, который теперь обратно пропорционален его пространственному размеру, а не числу мономерных звеньев

в нем. Подставляя

$$D_{\text{eff}} = \frac{D_0}{g/a} \tag{1.73}$$

в (1.60), (1.61) и (1.62), мы получим следующие результаты для времени релаксации блоба и смещения мономера:

$$x^2(t) \sim a^2 \left(\frac{t}{\tau_N}\right)^{2/3}; \quad \tau_{\max}(s) \sim \tau_N s^{3\nu} \tag{1.74}$$

Таким образом, максимальное время релаксации всей цепи, так называемое *время Зимма*, равно

$$\tau_{\max}(N) = \tau_Z = \tau_N N^{3\nu}. \tag{1.75}$$

Эти скейлинговые аргументы работают в пределе увлекаемого растворителя как для идеальных, так и для набухших клубков. Количественная теория динамики полимера с учетом движущегося растворителя была впервые разработана Б. Зиммом в 1956 году и называется моделью Зимма [75]. Подход состоит в том, чтобы учесть скорость растворителя явным образом в выражении для силы трения, действующей на каждый мономер. Но поскольку скорость растворителя обусловлена движением всех остальных мономеров цепи, это приводит к эффективному каплингу мономеров друг с другом (*гидродинамическим взаимодействиям*). В итоге уравнение Ланжевена модифицируется таким образом, что сила трения, действующая на мономер, выражается через свертку правой части уравнения Рауза (1.28) с тензором Озеена $\hat{\mathbf{H}}_{nm} \equiv \hat{\mathbf{H}}(\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_m)$, зависящим от парных пространственных расстояний между мономерами

$$\frac{d\mathbf{r}_n}{dt} = \sum_m \hat{\mathbf{H}}(\mathbf{r}_n - \mathbf{r}_m) \left(-\frac{\partial U\left(\mathbf{r}_0,\ldots,\mathbf{r}_N\right)}{\partial \mathbf{r}_m} + \mathbf{F}_m\right). \tag{1.76}$$

Поскольку такое уравнение не допускает точного аналитического решения, зачастую тензор Озеена усредняют по равновесной гауссовской конформации полимерной цепи. Важно, что результаты, полученные скейлинговыми рассуждениями в этом разделе полностью согласуются с предсказаниями количественной модели Зимма.

1.5 Динамика нефантомной цепи и теория рептаций

1.5.1 Зацепления и границы применимости различных теорий

Наш обзор классических моделей полимерной динамики был бы неполным без некоторого обсуждения того, как зацепления влияют на движение полимерных цепей. Для начала давайте обсудим ситуацию с качественной точки зрения. Каковы на самом деле эффекты зацепления отдельных макромолекул друг за друга? В качестве примера рассмотрим расплав очень длинных линейных цепей и попытаемся понять, как одна выбранная цепочка движется в таком расплаве. Мы можем заметить, что, поскольку цепочки являются непроницаемыми линейными объектами (нефантомными), они играют роль своеобразных препятствий для данной, как в примере с решеткой препятствий в разделе 1.2.1. Так, если одна из окружающих цепей образует плотную петлю или узел вокруг выбранной цепочки, это сильно уменьшает ее возможные направления движения: выбранная цепочка может легко проскользнуть через петлю, но едва ли может двигаться в перпендикулярном направлении.

Важно отметить две вещи в этом примере. Во-первых, эффекты зацепления являются следствием присутствия *других цепей* вблизи выбранной цепочки, и поэтому они должны усиливаться с увеличением концентрации. В разбавленном режиме эти эффекты пренебрежимо малы: концентрация внутри одного полимерного клубка чрезвычайно мала (1.6), а сегменты цепи, которые находятся далеко друг от друга вдоль по контуру, редко встречаются в пространстве. Когда концентрация полимера в растворе увеличивается, сегменты начинают встречаться друг с другом чаще, перекрываться и образовывать зацепления.

Во-вторых, далеко не каждый контакт двух сегментов представляет собой зацепление. Зацепление – это не просто пара цепей, соприкасающихся друг с другом, так что между ними возникает сила трения, это существенно анизотропное ограничение движения цепи. Чтобы сформировать такое ограничение, цепочки должны быть достаточно длинными: длина цепочки N должна превышать некоторое критическое значение N_e, известное как *длина зацепления*. Значение N_e зависит от микроскопической химической природы макромолекул,

но эксперименты и компьютерное моделирование показывают, что обычно в расплавах полимеров это значение находится где-то между 50 и 500.

В режиме промежуточной концентрации полуразбавленных растворов длина цепочек, необходимых для образования зацепления, превышает N_e для расплавов и растет с дальнейшим уменьшением концентрации. Напомним, что, как мы обсуждали в разделе 1.1.5, полуразбавленные растворы можно рассматривать как расплавы *концентрационных блобов*, так что поведение на масштабах длины, меньших, чем размер блоба, аналогично разбавленным растворам, а на больших масштабах длины поведение похоже на расплав. Следовательно, можно сказать, что цепь в полуразбавленном растворе должна содержать, как минимум, N_e блобов для того, чтобы образовались зацепления. Используя (1.13) для количества мономеров в одном блобе, можно получить, что зацепления в полуразбавленных растворах образуются для цепочек длиннее, чем $\sim N_e\varphi^{-5/4}$ мономерных единиц (φ здесь объемная доля полимера в растворе).

Это соображение позволяет нам сформулировать границы применимости различных теорий. Динамика изолированных цепей в избытке растворителя правильно описывается моделью Зимма, за исключением очень коротких цепей и/или очень вязкой жидкости, когда режим «непротекаемости» клубка еще не достигнут. По мере увеличения концентрации полимера в растворе цепи начинают перекрываться, переходя из разбавленного в полуразбавленный раствор. В полуразбавленном растворе объемные взаимодействия (включая гидродинамические взаимодействия) экранируются в больших масштабах, и крупномасштабная динамика цепей в полуразбавленных растворах достаточно хорошо описывается моделью Рауза, пока зацепления не начнут играть роль при дальнейшем увеличении концентрации. Таким образом, релаксация небольших фрагментов цепей, меньших, чем размер концентрационного блоба $s \leqslant \varphi^{-5/4}$, хорошо описывается моделью Зимма для набухших цепей, промежуточные масштабы $N_e\varphi^{-5/4} \geqslant s > \varphi^{-5/4}$ релаксируют в соответствии с моделью Рауза, и на очень больших масштабах $s > N_e\varphi^{-5/4}$ зацепления становятся важными. Наконец, в полимерных расплавах, где $\varphi = 1$, режим Зимма исчезает (т. к. исчезает сам растворитель, а значит, и гидродинамические взаимодействия), релаксация цепей и фрагментов цепей короче, чем N_e, происходит по модели Рауза, а на динамику более длинных цепочек влияют зацепления.

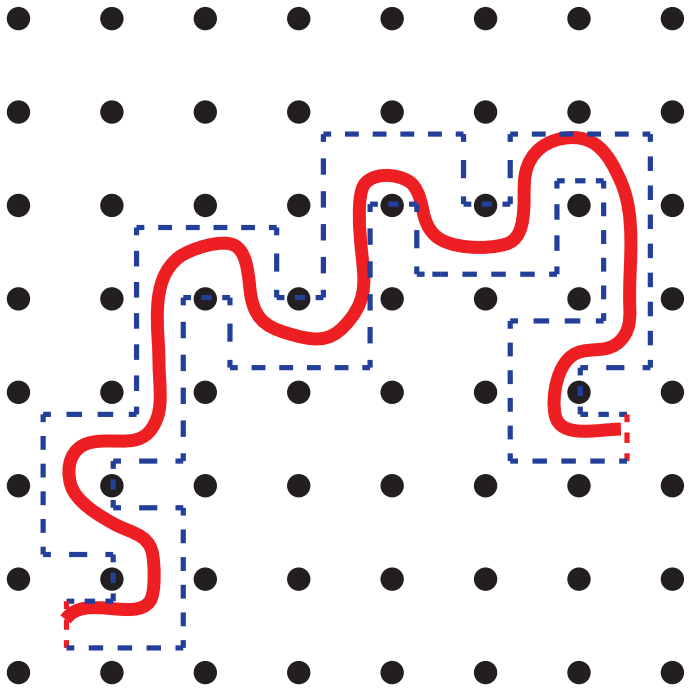

Рисунок 1.9 — Линейная цепь движется в решетке препятствий. Препятствия образуют эффективную трубку, показанную синей пунктирной линией, которую цепь может покинуть только диффузионным перемещением своих концов, но не средних частей.

Для описания динамики длинных линейных цепей необходим новый подход, учитывающий роль зацеплений. Формулировка такого подхода, известного как теория рептаций, является одним из величайших достижений физики полимеров 1970-х годов. Она разработана по большей части, П.-Ж. де Женом [76], С. Ф. Эдвардсом и М. Дои [24]. В следующем подразделе мы дадим очень краткий обзор этой теории.

1.5.2 Модель рептаций

Чтобы получить представление о полимерной динамике при наличии топологических ограничений, давайте еще раз вернемся к примеру цепи в решетке препятствий, обсуждаемому в разделе 1.2.1. Из рис. 1.9 сразу становится очевидно [76], что движение цепи ограничено «трубкоподобной» областью, очерченной пунктирной линией. Точнее, в то время как цепь может свободно перемещаться

вдоль этой области, крупномасштабное движение средних частей цепи в перпендикулярном направлении полностью подавляется препятствиями. Поэтому цепи ничего не остается, кроме как двигаться, перемещая свои складки вдоль по трубке, подобно змее. Это рептационное движение цепи заканчивается на конце трубки, который отмечен красным на рис. 1.9.

Динамика длинных цепей в расплаве очень похожа на динамику цепочки в решетке препятствий: зацепления с другими цепями образуют массив неподвижных препятствий, которые цепочка не может пройти насквозь, в то время как вдали от этих препятствий движение свободно и локально хорошо описывается моделью Рауза. Можно думать о цепочке, движущейся в рептационной трубке, как о цепи Рауза, ограниченной длинной извилистой цилиндрической полостью.

Отметим, однако, что, хотя зацепления и являются долгоживущими, они не являются «замороженными»: они существуют только до того момента, пока сегмент одной из двух цепей проскальзывает над второй. Время, за которое происходит это явление, известное как обновление трубки, аналогично релаксационному времени Рауза в полимерных системах без зацеплений. На временах, в разы превышающих время обновления трубки, цепь может перемещаться на расстояние, превышающее ее собственный размер, а в смещении отдельных мономерных звеньев преобладает диффузия цепи как целого. В свою очередь, на меньших временах зацепления играют роль эффективных поперечных связей, способных передавать напряжение. В результате, полимерные расплавы, будучи вязкими жидкостями по отношению к низкочастотным возмущениям (на больших временах), ведут себя как упругие твердые объекты, реагируя на высокочастотную внешнюю силу (на малых временах) – свойство, известное как вязкоупругость полимерных расплавов.

Оценить характерное время обновления рептационной трубки τ^* можно следующим образом. Чтобы обновить трубку, полимер должен проползти сквозь нее диффузно, поэтому

$$\tau^* \sim \frac{\Lambda^2}{D_{\text{tube}}} \tag{1.77}$$

где Λ - длина трубки, а D_{tube} – коэффициент диффузии для движения цепи вдоль трубки. Поскольку в пределах трубки модель Рауза еще работает, коэффициент диффузии задается как (1.40), $D_{\text{tube}} \sim T\xi^{-1}N^{-1}$. Длину трубки можно оценить следующим образом. Трубка состоит из сегментов N/N_e между

последовательными зацеплениями, каждый из этих сегментов имеет пространственный размер $aN_e^{1/2}$, поскольку, в соответствии с теорема Флори, цепи в расплаве имеют идеальные конформации. Следовательно,

$$\Lambda \sim \frac{N}{N_e} a N_e^{1/2} \tag{1.78}$$

и

$$\tau^* \sim \frac{Ta^2}{\xi}\frac{N^3}{N_e} \sim \tau_R \frac{N}{N_e} \tag{1.79}$$

Теперь рассмотрим смещение мономера во времени, $x^2(t)$. В рептационной динамике есть четыре важных временных масштаба вместо двух в модели Рауза, и, следовательно, пять важных режимов с различным поведением $x^2(t)$. Этими важными масштабами являются: микроскопическое время τ_0, определяемое (1.44); максимальное время релаксации фрагмента цепи длины N_e,

$$\tau_{\max}(N_e) = \tau_0 N_e^2; \tag{1.80}$$

время Рауза τ_R; и время обновления трубки τ^*, определенное выше.

Время $\tau_{\max}(N_e)$ играет решающую роль, потому что это масштаб времени, когда цепь начинает ощущать наличие зацеплений (препятствий): до этого смещения мономера слишком малы, чтобы ощущать этот факт. Таким образом, на более коротких временах зацепления не дают вклад, и динамика неотличима от раузовской:

$$\begin{aligned} x^2(t) &\sim a^2 \frac{t}{\tau_0} && \text{при } t < \tau_0 \\ x^2(t) &\sim a^2 \left(\frac{t}{\tau_0}\right)^{1/2} && \text{при } \tau_0 < t < \tau_{\max}(N_e) \end{aligned} \tag{1.81}$$

На больших временах полимер движется как цепочка Рауза в криволинейном цилиндре. Если ввести криволинейную координату вдоль оси трубки, смещение вдоль этой координаты все равно будет пропорционально квадратному корню из времени, как во второй строке (1.81). Но и сама рептационная трубка имеет форму случайной броуновской траектории, что отражает тот факт, что полимерные цепи в расплаве принимают идеальные конформации. Поэтому,

возвращаясь из этой вспомогательной криволинейной системы координат в исходную декартову систему отсчета, можно получить

$$\begin{aligned} x^2(t) &\sim a^2 N_e \left(\left(\frac{t}{\tau_{\max}(N_e)} \right)^{1/2} \right)^{1/2} \\ &\sim a^2 N_e^{1/2} \left(\frac{t}{\tau_0} \right)^{1/4} \quad \text{при } \tau_{\max}(N_e) < t < \tau_R \end{aligned} \tag{1.82}$$

Для больших времен все моды Рауза релаксировали, но трубка еще не обновлена. Следовательно, мономер (как и вся цепь) совершает нормальную диффузию вдоль трубки, среднеквадратичное смещение растет линейно с t в криволинейной системе координат и пропорционально $t^{1/2}$ во внешней декартовой системе координат:

$$x^2(t) \sim a^2 \left(\frac{N_e}{N} \right)^{1/2} \left(\frac{t}{\tau_0} \right)^{1/2} \quad \text{при } \tau_R < t < \tau^* \tag{1.83}$$

Наконец, на временах много больше, чем время обновления трубки, зацепления не играют роль, и цепь нормально диффундирует в пространстве вместе со своим центром масс

$$x^2(t) \sim a^2 \frac{N_e}{N^2} \frac{t}{\tau_0} \quad \text{при } t > \tau^* \tag{1.84}$$

с эффективным коэффициентом диффузии, пропорциональным $N_e N^{-2}$ вместо N^{-1} как в модели Рауза. Обратим внимание, что префакторы в формулах (1.82), (1.83) и (1.84) могут быть легко получены из условия, что различные режимы должны гладко сшиваться друг с другом.

1.5.3 Роль зацеплений в топологических полимерных состояниях

В свете топологических состояний полимерных систем, которым посвящена данная диссертация, возникает естественный вопрос: какова роль зацеплений в динамике этих состояний? В настоящее время этот вопрос остается открытым, поскольку несколько конкурирующих теоретических подходов дают разные ответы, а результаты компьютерного моделирования являются довольно противоречивыми. Давайте кратко рассмотрим аргументы различных сторон в этой дискуссии.

С одной стороны, напомним, что само существование топологических состояний обусловлено нефантомностью полимерных цепей. Если позволить цепям свободно проходить друг через друга, расплав незацепленных колец – исконно топологический объект – быстро релаксирует до состояния, в котором конформации колец будут идеальными и практически неотличимыми от конформаций линейных цепей в расплаве. Таким образом, представляется очевидным, что зацепления и топологические взаимодействия должны также играть важную роль в динамике таких состояний.

С другой стороны, можно утверждать, что роль топологических взаимодействий в таких системах, на самом деле, заключается в том, чтобы заставить систему находиться в состоянии, в котором как можно меньше зацеплений. Результирующие конформации являются компактными, фрагменты цепи образуют небольшие компактные области (см. рис. 1.4), и неясно, как на самом деле могут образовываться зацепления, по крайней мере в традиционном смысле этого слова, в таких конформациях. В конечном итоге можно утверждать, что роль топологических взаимодействий в таких состояниях состоит в том, чтобы эффективно действовать как внешняя сжимающая сила (энтропийной природы), которая поддерживает конформацию цепи компактной, и она по сути не накладывает анизотропных ограничений на динамику цепи, в отличие от рептационной трубки в расплавах линейных цепей.

В последнее время было предложено несколько конкурирующих теорий для описания динамики топологических состояний. Одна группа авторов [31], разработала раузовскую модель динамики фрактальных состояний, используя идеи скейлинга, представленные в разделе 1.3.5. Другие авторы [23, 74] предлагают две разные теории, подобные теории рептаций линейных цепей, для описания динамики незацепленных колец. Все эти подходы предсказывают степенное поведение $x^2(t) \sim t^{\alpha}$ смещения мономера в наиболее интересном промежуточном временном режиме, но с очень разными значениями α: $\alpha = 0.4$ для обобщенной раузовской динамики и $\alpha \sim 0.26{-}0.28$ для «рептационных» теорий.

Ситуация дополнительно осложняется тем фактом, что в компьютерном моделировании возникают критические показатели около 0.4 [31] и около 0.28 [19], что вызывает подозрение, что существует некоторый управляющий параметр, наподобие N_e в расплавах линейных цепочек, который разделяет области раузообразной и «рептационной» динамики.

1.6 Выводы к первой главе

1. Равновесные состояния линейной гомополимерной цепи хорошо описываются в рамках модели, включающей в себя полимерную связность и объемные взаимодействия. Связность является неотъемлемым свойствам полимерной цепи, определяющей многие ее равновесные свойства. Роль объемных взаимодействий зависит от концентрации полимера в системе;
2. В расплаве объемные взаимодействия экранированы, тогда как в разбавленном растворе (в случае отталкивания) они отвечают за стабилизацию конформации полимера в состоянии со статистикой самонепересекающегося случайного блуждания. В концентрированных и полуразбавленных растворах возникает разделение масштабов: небольшие сегменты цепи ведут себя как цепи в разбавленном растворе, тогда как на больших масштабах объемные взаимодействия экранируются и статистика цепи соответствует идеальной;
3. Существует особый класс полимерных состояний, стабилизированных топологическими взаимодействиями. Роль этих взаимодействий сводится к выделению определенных состояний в фазовом пространстве с данным значением глобального топологического инварианта цепи и имеет энтропийную природу. Таким образом, эти взаимодействия являются дальнодействующими, распространяются на весь масштаб цепи и не могут быть экранированы. Топологически стабилизированные состояния не могут быть описаны существующими классическими моделями и принципиально не сводимы к короткодействующим объемным взаимодействиям;
4. Примерами топологических состояний являются конформации колец в расплаве многих незацепленных незаузленных колец, коллапсированное одиночное кольцо (фрактальная глобула), коллапсированное состояние длинной линейной полимерной цепи (метастабильное, но долгоживущее). Все эти состояния являются приблизительно фрактальными компактными объектами и имеют фрактальную размерность близкую к $d_f = 3$ в трехмерном пространстве;

5. Экспериментальные данные показывают, что некоторые свойства упаковки хроматина (такие как наличие хромосомных территорий, фрактальная размерность, средняя вероятность контакта между парой мономеров) в большинстве эукариотических и прокариотических клеток схожи с характеристиками полимерных конформаций, стабилизированных топологией;
6. Большинство динамических свойств полимерной цепи определяются фактом связности мономерных звеньев. В разбавленных и концентрированных (на малых масштабах) растворах для достаточно длинных цепей играют роль гидродинамические взаимодействия, передатчиком коротких является растворитель;
7. В плотных полимерных системах, помимо линейной связности, важную роль для динамики цепи играет ее нефантомность. Запрет на пересечение с сегментами, окружающими данный фрагмент цепи, создает эффективную рептационную трубку, внутри которой данный фрагмент может двигаться. Перемещения вдоль трубки (рептации) являются очень медленными, с чем связана большая вязкость полимерных расплавов и отличает их от низкомолекулярных жидкостей;
8. Оценка рептационного времени для человеческого хроматина дает значение, на шесть порядков превышающее время жизни клетки, и является свидетельством его термодинамической неравновесности. Данное обстоятельство позволяет интерпретировать наблюдаемые топологические свойства хроматина с точки зрения коллапсированного состояния длинной линейной полимерной цепи.

Глава 2. Описание топологических состояний в гауссовском приближении

Как обсуждалось в предыдущей главе, топологически стабилизированные полимерные конформации в расплавах незацепленных полимерных колец и фрактальных глобул являются неплохими моделями для описания пространственной структуры эукариотических хромосом. Тем не менее, несмотря на значительные усилия, гамильтониан, способный описывать такие системы, остается пока неизвестным. В этой главе мы предлагаем использовать свойство фрактальности топологических конформаций – так, поджимание колец в расплаве, вызванное необходимостью сохранения глобального топологического инварианта, вынуждает кольцо образовывать иерархию складок с фрактальной размерностью $d_f = 3$ в трехмерном пространстве. Однако мы начнем с рассмотрения наиболее общего случая и будем описывать конформации фрактального полимера полным графом гауссовых пружинок – системой с квадратичным гамильтонианом по всем координатам – и покажем, что, настраивая поведение констант взаимодействия, можно получить равновесные конформации *с любой наперед заданной фрактальной размерностью* $d_f \geqslant 2$. Поскольку такая система является гауссовской по построению, конформации такого полимера подобны траекториям субдиффузионной дробной броуновской частицы. Более того, можно явно продемонстрировать, что квадратичный гамильтониан полимерных взаимодействий эквивалентен *действию дробной броуновской частицы*. Этот факт дает дополнительный способ задания дробного броуновского движения в терминах интегралов по путям со специальной мерой.

Глава организована следующим образом. В параграфе 2.1 мы рассматриваем отображение конформаций фрактального полимера на самоподобные случайные блуждания. В параграфе 2.2 мы строим гамильтониан, который генерирует конформации гауссовского полимера, и показываем, что такое описание идентично теории дробного броуновского движения. Параграф 2.3 посвящен обобщению ядра с памятью, полученного в [77], где мы устанавливаем его связь с действием дробной броуновской частицы в субдиффузионном режиме. В последнем параграфе 2.4 мы обсуждаем статистику реальных топологических состояний и границы применимости гауссовской модели.

Результаты данной главы представлены в публикации

K. E. Polovnikov, S. Nechaev, M. V. Tamm. Effective Hamiltonian of topologically stabilized polymer states // Soft Matter – 2018. – Vol. 14 – P. 6561.

2.1 Дробное броуновское движение как конформация фрактальной полимерной цепи

Статистические свойства длинных ($N \gg 1$) полимерных цепей нечувствительны к конкретному механизму гибкости цепей (см. раздел 1.1), что оставляет нам свободу выбора микроскопической модели цепочки. В этом разделе мы используем модель «бусин на нити» с попарными взаимодействиями между бусинами (шариками). Конформация цепочки характеризуется координатами всех $N+1$ бусин, $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, ..., \mathbf{x}_N\}$. Типичное расстояние между бусинами – это флуктуирующая переменная со средним квадратом a^2, поэтому типичная общая длина цепочки составляет $L = Na$. Предположим, что потенциальная энергия $U(\mathbf{X})$ объемных взаимодействий между шариками является суммой парных взаимодействий $V(\mathbf{x}_n, \mathbf{x}_{n'})$. Статистическую сумму $P(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m)$ цепи с k-ым и m-ым шариками, фиксированными в $\mathbf{x}_k$ и $\mathbf{x}_m$ соответственно, можно выразить в терминах евклидова фейнмановского интеграла по путям (мера Винера на вероятностном языке) [24] с действием

$$P(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m) = \int \mathcal{D}\{\mathbf{X}\}\, e^{-S\{\mathbf{X}\}}; \quad S = \frac{D}{2a^2}\sum_{n=0}^{N-1}(\mathbf{x}_{n+1} - \mathbf{x}_n)^2 + \sum_{n=0}^{N}\sum_{n'=n+2}^{N} V(\mathbf{x}_n, \mathbf{x}_{n'}) \tag{2.1}$$

где интеграл берется по всевозможным конформациям, $\mathcal{D}\{\mathbf{X}\} = \prod_{n\neq k,m} d\mathbf{x}_n$, а D – размерность пространства.

В отсутствие объемных взаимодействий статистическая сумма (2.1) удовлетворяет уравнению диффузии, где $\mathbf{x} = \mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m$ и $s = |k-m|$ играют роль координаты и времени соответственно. Следовательно, равновесная плотность распределения расстояния между бусинами такое же, как и для обычного броуновского движения

$$P(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m, s) = \left(\frac{D}{2\pi s a^2}\right)^{D/2} \exp\left(-\frac{D(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2}{2sa^2}\right) \tag{2.2}$$

Распределение (2.2) означает, что конформации идеальных полимерных цепочек являются фрактальными с $d_f = 2$, аналогично броуновским траекториям.

Давайте обобщим эту аналогию на случай произвольной фрактальной размерности d_f. А именно, спросим, можно ли выбрать парные взаимодействия $V\left(\mathbf{x}_n, \mathbf{x}'_n\right)$ в (2.1) таким образом, чтобы результирующие равновесные парные расстояния имели бы нормальное распределение с некоторой заданной фрактальной размерностью d_f:

$$P(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m, s) = \left(\frac{D}{2\pi a^2 s^{2/d_f}}\right)^{D/2} \exp\left(-\frac{D(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2}{2a^2 s^{2/d_f}}\right) \tag{2.3}$$

Плотность (2.3) задает случайный процесс, известный как дробное броуновское движение, B_H, с $H = 1/d_f$, приращения которого являются интегралами от приращений обычного броуновского движения, взвешенных со специальным нелокальным алгебраической ядром [78]. Это существенно немарковский процесс в том смысле, что корреляции его приращений (положительные для $H > 1/2$ и отрицательные для $H < 1/2$) затухают очень медленно, по степенному закону. Коль скоро дробное броуновское движение линейно по обычному броуновскому, оно является гауссовским (2.3). Следовательно, это пример гауссовского процесса с медленно затухающей алгебраической памятью. Важно отметить, что дробное броуновское движение имеет стационарные и самоподобные приращения. Это дает право использовать его для описания фрактальных полимерных конформаций.

Существует несколько способов построения стохастического формализма в духе Ланжевена, который бы генерировал процесс со статистикой (2.3). Однако, если дополнительно учесть требование, что результирующий процесс должен удовлетворять флуктуационно-диссипативной теореме, мы получим так называемое дробное уравнение Ланжевена в пределе доминирования вязкости над инерционными членами [79, 80, 81]:

$$\begin{gathered}\xi_H \int_0^t d\tau K(t-\tau)\frac{d\mathbf{r}(\tau)}{d\tau} = \mathbf{F}_H(t); \qquad \langle \mathbf{F}_H(t_1)\mathbf{F}_H(t_2)\rangle = \xi_H K(t_1 - t_2); \\ K(t_1 - t_2) = \frac{2(1-H)(1-2H)}{|t_1 - t_2|^{2H}}\end{gathered} \tag{2.4}$$

В следующем параграфе мы докажем, что для длинных полимерных цепей ($N \gg 1$) парный потенциал:

$$V(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m) = a_{km}\left(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m\right)^2 \tag{2.5}$$

может быть использован для построения полимерных цепей с равновесным распределением парного расстояния мономер-мономер (2.3) с любой фрактальной

размерностью $d_f \geqslant 2$, при условии, что коэффициенты a_{km} зависит только от химического расстояния между мономерами $|k-m| = s$ и асимптотически убывают при $s \to \infty$ как

$$a_s \sim c\, s^{-\gamma}; \quad \gamma \in (2,3) \tag{2.6}$$

и $c > 0$. Результирующая крупномасштабная фрактальная размерность связана со степенью спадания γ как

$$d_f = \frac{2}{\gamma - 2} \tag{2.7}$$

Если $\gamma > 3$, то есть коэффициенты в (2.5) затухают быстрее, чем s^{-3}, статистика соответствующей полимерной цепи остается идеальной на больших масштабах, а парное расстояние распределено как (2.2). Значение $\gamma = 3$ является критическим и приводит к логарифмическим поправкам в (2.2)[1].

Квадратичные взаимодействия в (2.5) можно интерпретировать как набор гармонических пружин различной жесткости, соединяющих каждую пару мономеров, что показано на рис. 2.1. Поэтому имеет смысл включить явным образом гармонические взаимодействия ближайших соседей (т. е. первое слагаемое в действии (2.1)) в определение V, так что $a_{k,k+1} = D/(2a^2)$. Потенциал, напоминающий (2.5), ранее появлялся в различных контекстах. В частности, гауссовские сети [82, 83, 84] часто используются для описания трехмерных структур белков. Похожий иерархический вариационный подход для учета объемных взаимодействий набухших полимерных цепей был рассмотрен в работе [85]. Взаимодействия вида (2.5) индуцируют специальную релаксацию нормальных мод, предложенную в рамках так называемой «бета-модели» [86] *ad hoc* в контексте динамики хроматина, представляющей собой, по сути, обобщенный раузовский скейлинг, который был рассмотрен в предыдущей главе.

Используя гармонический потенциал (2.5), в разделе 2.3 мы предложим альтернативную форму задания действия длинных дробных броуновских траекторий, $N \to \infty$, которая заключается в модификации «кинетического» члена в (2.1):

$$\tilde{P}(\mathbf{x},\mathbf{y}) = \int \mathcal{D}\{\mathbf{X}\}\, e^{\tilde{S}}; \qquad \tilde{S} = \int_0^\infty d\xi \int_0^\infty d\xi'\, \frac{\partial \mathbf{X}(\xi)}{\partial \xi} \frac{\partial \mathbf{X}(\xi')}{\partial \xi'} \varphi(|\xi - \xi'|) \tag{2.8}$$

[1] Отметим, что данные результаты для фрактальной размерности d_f не зависят от размерности пространства D.

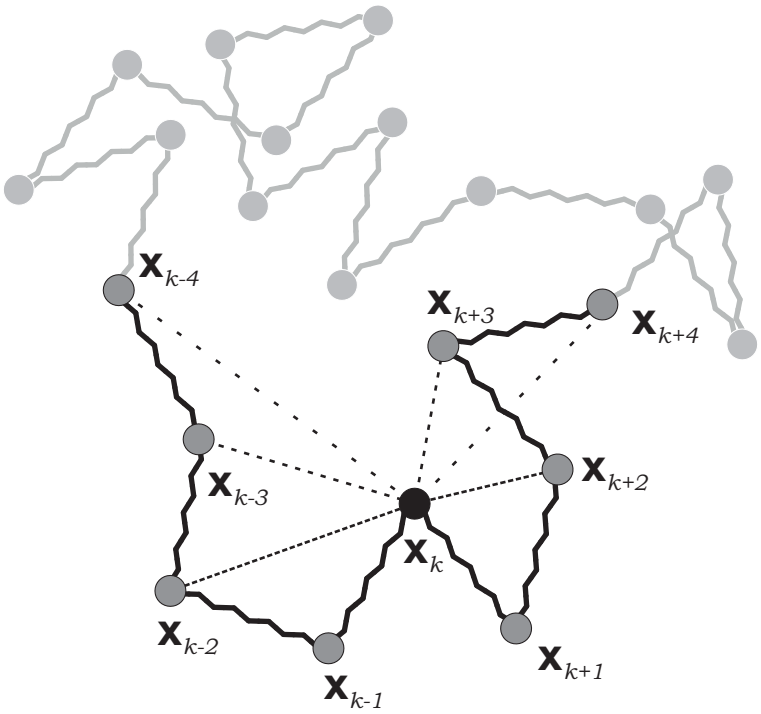

Рисунок 2.1 — Схематичное изображение парных взаимодействий (2.5) $V_{\mathbf{x}_k,\mathbf{x}_m}$ для k-го мономера ($\mathbf{x}_k$) с соседними мономерами цепи с координатами $\mathbf{x}_{k\pm1}, \mathbf{x}_{k\pm2}, \mathbf{x}_{k\pm3}, \ldots$. Константы жесткости пружинок a_{km} спадают алгебраически, что показано уменьшением штриха пунктира с увеличением контурного расстояния между парой мономеров.

где функция $\varphi(|\xi-\xi'|)$ – ядро с алгебраически затухающей памятью. Ясно, что $\varphi(s) = \delta(s)$ соответствует обычному броуновскому движению с $H = 1/2$. Действие вида (2.8) выводилось ранее для частного случая дробного броуновского движения с $H = 1/4$ в работе [77], где было показано, что (2.8) с $\varphi(s) = s^{-1/2}$ задает статистику флуктуаций одного выделенного мономера идеальной цепи. Здесь мы обобщаем этот результат и показываем, что для любого $0 < H < 1/2$ соответствующий ансамбль дробных броуновских траекторий можно генерировать с помощью действия (2.8) с $\varphi(s) \sim s^{-2H}$.

2.2 Гауссовская цепь с дальнодействующими квадратичными взаимодействиями

Здесь мы докажем [1] результаты, изложенные выше, которые связывают поведение потенциала (2.5) и (2.6) с фрактальной статистикой дробного

броуновского движения (2.3). Чтобы упростить описание, возьмем достаточно длинную кольцевую цепочку из $N \gg 1$ мономеров, $\mathbf{x}_N \equiv \mathbf{x}_0$ (поскольку цепочки фантомные, для $|k-m| \ll N$ распределение $\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m$ не зависит от граничных условий, и замкнутость цепочки не приводит к потере общности). Также для определенности предположим, что N нечетно, $N = 2n+1$. Потенциал (2.5) в этом случае примет следующий вид

$$V(\{\mathbf{X}\}) = \psi(\mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, ..., \mathbf{x}_{N-1}) = \sum_{m<k} a_s (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2 \tag{2.9}$$

где $s = s(k,m)$ – кратчайшая контурная длина между мономерами k и m

$$s(k,m) = \min\left(|k-m|, N - |k-m|\right) \tag{2.10}$$

Это расстояние $s(k,m)$ является симметричной и циркулярно периодической функцией

$$s(k,m) = s(m,k);\ s\left(k+i \mod N, m+i \mod N\right) = s(k,m) \tag{2.11}$$

что означает, что существует ровно n независимых различных значений $a(s),\ s = 1, 2, ..., n$. Обратим внимание, что идеальное полимерное кольцо соответствует взаимодействиям только ближайших соседей, $a(1) = D/2a^2, a(s) = 0$ при $s > 1$. Далее, пусть

$$a(0) = 2\sum_{s>0} a(s) \tag{2.12}$$

тогда (2.9) можно переписать

$$V(\{\mathbf{X}\}) = \psi(\mathbf{x}_0, \mathbf{x}_1, ..., \mathbf{x}_{N-1}) = a(0)\sum_{m=0}^{N-1} x_m^2 - 2\sum_{m<k} a(s(k,m)) x_m x_k = \langle \mathbf{X}|\mathbb{A}|\mathbf{X}\rangle \tag{2.13}$$

где матричные элементы $\mathbb{A}$ зависят только от расстояния между мономерами $s(k,m)$. Структура этой матрицы обладает свойствами симметричной циркулянтной матрицы [87]. Например, для $n = 3,\ N = 7$ матрица $\mathbb{A}$ имеет

следующий вид

$$\mathbb{A} = -\begin{bmatrix} -a_0 & a_1 & a_2 & a_3 & a_3 & a_2 & a_1 \\ a_1 & -a_0 & a_1 & a_2 & a_3 & a_3 & a_2 \\ a_2 & a_1 & -a_0 & a_1 & a_2 & a_3 & a_3 \\ a_3 & a_2 & a_1 & -a_0 & a_1 & a_2 & a_3 \\ a_3 & a_3 & a_2 & a_1 & -a_0 & a_1 & a_2 \\ a_2 & a_3 & a_3 & a_2 & a_1 & -a_0 & a_1 \\ a_1 & a_2 & a_3 & a_3 & a_2 & a_1 & -a_0 \end{bmatrix}, \tag{2.14}$$

где, вообще говоря, $a_{1,2,3}$ - произвольные положительные числа, а a_0 задается как (2.12).

Известно, что собственные векторы циркулянта $\mathbf{A}_p$, $\mathbb{A}|\mathbf{A}_p\rangle = \omega_p|\mathbf{A}_p\rangle$ имеют следующий вид [87]

$$\mathbf{A}_p^{(k)} = \frac{1}{\sqrt{N}} \exp\left(\frac{2\pi i p k}{N}\right); \quad k = 0, 1...N-1, \tag{2.15}$$

и собственные значения ω_p равны

$$\omega_p = a(0) - \sum_{s=1}^{n} a(s)\left(\exp\left(\frac{2\pi i p s}{N}\right) + \exp\left(\frac{2\pi i p (N-s)}{N}\right)\right) = \\ = 2\sum_{s=1}^{n} a(s)\left(1 - \cos\left(\frac{2\pi p s}{N}\right)\right) \tag{2.16}$$

Важно отметить, что $\omega_0 = 0$ имеет вырождение 2, а другие собственные значения: $\omega_p = \omega_{N-p}$. Более того, константы жесткости $a(s)$ должны спадать быстрее, чем $1/s$, чтобы выражения в (2.2) сходились. Физически это означает, что сети с сильным парным притяжением узлов коллапсируют в точку в термодинамическом пределе $N \to \infty$. В Приложении A мы рассматриваем частный случай спадания $a(s)$ степенного вида $a(s) = cs^{-\gamma}$ и показываем, что в этом случае собственные значения при $p \ll N$ асимптотически ведут себя как

$$\omega_p \sim \begin{cases} \Gamma(1-\gamma)\left(\frac{p}{N}\right)^{\gamma-1} & \text{for } 2 < \gamma < 3 \\ \frac{1}{\gamma-3}\left(\frac{p}{N}\right)^2 & \text{for } \gamma > 3 \end{cases}, \tag{2.17}$$

где мы сохраняем только расходящиеся коэффициенты при $\gamma \to 3$. Таким образом, для $\gamma > 3$ матрица взаимодействий имеет обычный спектр Рауза (с

точностью до γ-зависимого префактора), что означает, что в равновесии цепь неотличима от идеальной цепи (т. е. гауссовой цепи с фрактальной размерностью 2), а существование взаимодействий ближайших соседей $a(s)$ при $s > 1$ просто ренормирует персистентную длину цепи. Между тем, если $2 < \gamma < 3$, возникает существенно отличное поведение.

Равновесные свойства упругой гауссовой сети легче всего анализировать в терминах нормальных релаксационных мод, $\mathbf{u}_p = \langle \mathbf{X} | \mathbf{A}_p \rangle$, $p = 0..N-1$

$$\begin{aligned} \mathbf{u}_p &= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{k=0}^{N-1} \mathbf{x}_k \exp\left(\frac{2\pi i p k}{N}\right), \\ \mathbf{x}_k &= \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_{p=0}^{N-1} \mathbf{u}_p \exp\left(-\frac{2\pi i p k}{N}\right) \end{aligned} \tag{2.18}$$

В новых координатах потенциал (2.13) может быть диагонализован

$$V(\{\mathbf{X}\}) = \sum_{m=0}^{N-1} \langle \mathbf{A}_m | \mathbf{u}_m^* \sum_{p=0}^{N-1} \omega_p \mathbf{u}_p | \mathbf{A}_p \rangle = \sum_{m=0}^{N-1} \sum_{p=0}^{N-1} \mathbf{u}_m^* \omega_p \mathbf{u}_p \langle \mathbf{A}_m | \mathbf{A}_p \rangle = \sum_{p=0}^{N-1} \omega_p \left| \mathbf{u}_p \right|^2 \tag{2.19}$$

где в последнем уравнении мы использовали, что $\langle \mathbf{A}_m | \mathbf{A}_p \rangle = \delta_{m,p}$. В равновесии среднее значение слагаемых в (2.19) подчиняется теореме о равнораспределении, поэтому

$$\overline{\mathbf{u}_p^* \mathbf{u}_{p'}} = \frac{D \delta_{pp'}}{\omega_p} \tag{2.20}$$

где черта над выражением обозначает усреднение по равновесному ансамблю.

Теперь, чтобы показать, что в равновесии парное расстояние между мономерами $\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m$ для $1 \ll s(k,m) \ll N$ дается распределением дробной броуновской частицы (2.3), необходимо доказать следующие два утверждения: (i) равновесная мера является гауссовской, и (ii) дисперсия растет как степень s.

Утверждение (i) прямо следует из того факта, что статистический вес всей конформации $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_0, .., \mathbf{x}_{N-1}\}$ является гауссовской плотностью

$$P_N(\mathbf{X}) = \frac{1}{Z_N} \exp\left\{ -\langle \mathbf{X} | \mathbb{A} | \mathbf{X} \rangle \right\}. \tag{2.21}$$

где Z_N – статистическая сумма всей цепи, а гамильтониан задается как (2.13). Поскольку гамильтониан трансляционно инвариантен, мы получаем

$$P(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m, s) = \frac{1}{Z_N} \int \exp\{-\langle \mathbf{X}|\mathbb{A}|\mathbf{X}\rangle\} \prod_{i\neq k,m} d\mathbf{x}_i = \\ = \left(\frac{D}{2\pi\sigma_{km}}\right)^{D/2} \exp\left(-\frac{D(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2}{2\sigma_{km}^2}\right) \quad (2.22)$$

где дисперсия $\sigma_{km}^2 = \overline{(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2} \equiv \sigma^2(s)$ является некоторой функцией длины контура $s(k,m)$. Переписав эту дисперсию в терминах нормальных мод (2.18), получим

$$\sigma^2(s) = \frac{1}{N}\overline{\left|\sum_{p=0}^{N-1} \mathbf{u}_p \left(e^{\frac{-2\pi i p k}{N}} - e^{\frac{-2\pi i p m}{N}}\right)\right|^2} = \frac{4D}{N}\sum_{p=1}^{n} \omega_p^{-1}\left(1 - \cos\left(\frac{2\pi p s(k,m)}{N}\right)\right) \quad (2.23)$$

В (2.23) мы использовали вырождение спектра и теорему о равнораспределении (2.20).

Чтобы доказать утверждение (ii), обратим внимание, что асимптотическое поведение (2.23) для $s \gg 1$ определяется поведением ω_p для $p \ll N$ и типичное p имеет порядок N/s. Используя выражение (2.17), получим

$$\sigma^2(s) \sim \frac{1}{N}\sum_{p=1}^{n}\left(\frac{p}{N}\right)^{1-\bar\gamma}\left(1 - \cos\left(\frac{2\pi p s(k,m)}{N}\right)\right) \sim \int_0^{\pi} x^{1-\bar\gamma}(1-\cos xs)dx = \\ = s^{\bar\gamma-2}\int_0^{\pi s} y^{1-\bar\gamma}(1-\cos y)dy \quad (2.24)$$

где $\bar\gamma$ равна

$$\bar\gamma = \begin{cases} \gamma \ \text{ for } 2 < \gamma < 3 \\ 3 \ \text{ for } \gamma > 3 \end{cases} \quad (2.25)$$

Интеграл в правой части сходится для всех $\bar\gamma$, а при $s \gg 1$ лишь слабо зависит от своего верхнего предела, что позволяет извлечь ведущую асимптотику

$$\sigma_s^2 \sim \begin{cases} s^{\gamma-2} \ \text{ for } 2 < \gamma < 3 \\ s \ \text{ for } \gamma > 3 \end{cases} \quad (2.26)$$

Таким образом, если $a(s)$ спадает медленнее, чем s^{-3}, конформации равновесия цепи имеют фрактальную размерность $d_f = 2/(\gamma - 2)$, тогда как для более

быстрого спадания $a(s)$ полимерная цепь принимает идеальную конформацию, эквивалентную обычной броуновской траектории, и наличие дополнительных членов в потенциале (дополнительные гармонические взаимодействия между бусинами) просто перенормируют жесткость цепи. Следовательно, конформация равновесия цепи в пространстве произвольной размерности имеет статистику дробного броуновского движения с показателем Херста

$$H = \frac{\bar{\gamma}}{2} - 1 = \begin{cases} \gamma/2 - 1 \ \text{ for } 2 < \gamma < 3 \\ 1/2 \ \text{ for } \gamma > 3 \end{cases} \tag{2.27}$$

Этот результат получен только для случая, когда коэффициенты $a(s)$ спадают строго по степенному закону. Для решения задачи в более общем случае мы численно оценили поведение (2.2) и (2.23) для нескольких конкретных зависимостей $a(s)$, в частности, вида

$$a(s) = \begin{cases} c_1 s^{-\gamma_1} \ \text{ for } s < s^* \\ c_2 s^{-\gamma_2}, \quad \text{for } s > s^* \end{cases}, \tag{2.28}$$

Соответствующие результаты показаны на рис. 2.2. Видно, что в этом случае цепочка в целом уже не является фрактальной. Разделение масштабов хорошо заметно: для $s \ll s^*$ поведение σ^2 контролируется показателем γ_1, а для $s \gg s^*$ – показателем γ_2. Это означает, (i) что крупномасштабное поведение σ^2 зависит только от крупномасштабного поведения $a(s)$ в соответствии с (2.26), а также (ii) что можно использовать гамильтониан (2.13) для построения полимерных конформаций с различным фрактальным поведением на различных масштабах. Последнее может быть полезно, например, для описания гетеро- и эухроматина (эпигенетических состояний хроматина – см., например, [38, 63, 88]).

Интерпретация траектории дробной броуновской частицы как конформации полимера специфического типа предлагает очень естественный физический способ определения спектра спектральной плотности $f(p)$ этого случайного процесса. С точки зрения аналогии с полимерными конформациями $f(p)$ связана с энергией, запасенной в p-ой моде, поэтому теорема о равнораспределении сразу дает связь с собственными значениями ω_p матрицы взаимодействия $\mathbb{A}$:

$$f(p) = \overline{\mathbf{u}_p^* \mathbf{u}_p} \sim \omega_p^{-1}. \tag{2.29}$$

Имея в виду (2.17) и (2.27), можно получить

$$f(p) \sim \left(\frac{N}{p}\right)^{2H+1}. \tag{2.30}$$

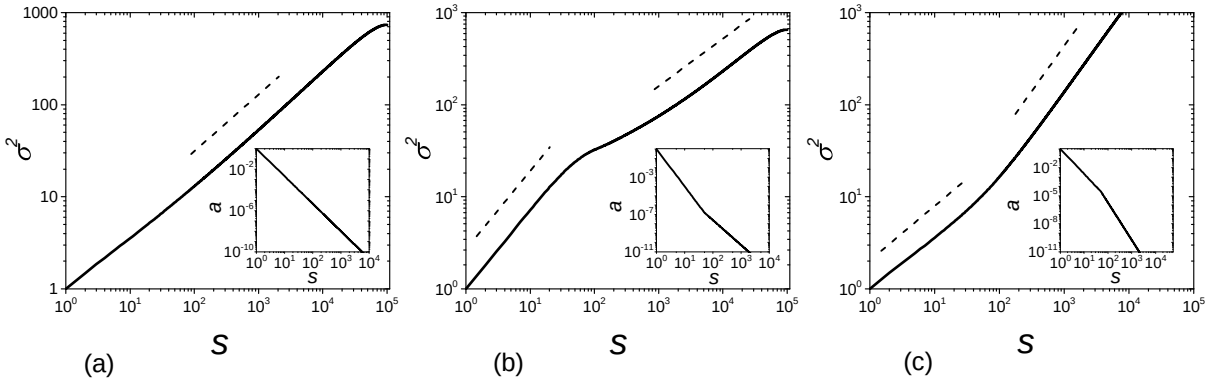

Рисунок 2.2 — Поведение среднего квадрата парного расстояния $\sigma^2(s),\ s = 1, 2, ..., n$, определенного в (2.23) для кольцевой цепи с $n = 10^5$ для трех случаев: (а) однородное спадание $a(s) = s^{-8/3}$; (б),(в): комбинация двух степенных законов (2.28), (б): $\gamma_1 = 4$, $\gamma_2 = 8/3$, $s^* = 100$, (в): $\gamma_1 = 8/3$, $\gamma_2 = 4$, $s^* = 100$. Штриховые линии соответствуют $\sigma^2(s) \sim s^{2/3}$ (короткий штрих) и $\sigma^2(s) \sim s$ (длинный штрих). Кривые нормированы таким образом, чтобы $\sigma^2(s) = 1$ при $s = 1$.

что является хорошо известным результатом для дробных броуновских траекторий [89].

2.3 Действие дробной броуновской частицы

В этом разделе мы обсудим, как можно интерпретировать квадратичные взаимодействия с алгебраически убывающими коэффициентами в терминах действия с ядром, зависящим от «памяти» частицы (2.8). Статистическая сумма полимерной цепи с квадратичными взаимодействиями (2.13) равна

$$Z_N = \int \mathcal{D}\{\mathbf{X}\}\, e^{-S}; \quad S = \langle \mathbf{X}|\mathbb{A}|\mathbf{X}\rangle\,, \tag{2.31}$$

где интегрирование ведется по $\mathcal{D}\{\mathbf{X}\} = \prod_{k=0}^{N} d\mathbf{x}_k$, а S – евклидово действие движущейся частицы $\tilde{S}$.

Дискретизируя выражение в (2.8), можно записать

$$\begin{aligned}\tilde{S} &= \int_0^N d\xi \int_0^N d\xi' \frac{\partial \mathbf{X}(\xi)}{\partial \xi}\frac{\partial \mathbf{X}(\xi')}{\partial \xi'}\varphi(|\xi-\xi'|) \approx \sum_{k,m}^{N}(\mathbf{x}_k-\mathbf{x}_{k-1})(\mathbf{x}_m-\mathbf{x}_{m-1})\varphi_{k,m} \\ &= \sum_{k,m}^{N}\left(\varphi_{k,m}-\varphi_{k,m+1}-\varphi_{k+1,m}+\varphi_{k+1,m+1}\right)\mathbf{x}_k\mathbf{x}_m\end{aligned} \tag{2.32}$$

Мы видим, что два выражения (2.21) и (2.32) совпадают при условии, что

$$a_{km} = -\left(\varphi_{k,m}-\varphi_{k,m+1}-\varphi_{k+1,m}+\varphi_{k+1,m+1}\right) \tag{2.33}$$

для всех k,m. При $1 \ll |k-m| < n$ это эквивалентно

$$a(s=|k-m|) = (\varphi(s-1)+\varphi(s+1)-2\varphi(s)) \simeq \frac{\partial^2\varphi(s)}{\partial s^2} \tag{2.34}$$

Как мы показали в предыдущем разделе, крупномасштабная статистика цепочки зависит только от асимптотики $a(s)$ при больших s. Таким образом, она нечувствительна к конкретным деталям поведения $a(s)$ или $\varphi(s)$ при малых s. Предполагая, что для $s \to \infty$

$$a(s) \sim s^{-\gamma}, \quad \gamma \in (2,3), \tag{2.35}$$

дискретную разность в (2.34) можно аппроксимировать непрерывной производной. Таким образом, мы приходим к выводу, что (2.35) эквивалентно

$$\varphi(s) \simeq \frac{s^{2-\gamma}}{(\gamma-2)(\gamma-1)}, \quad \gamma \in (2,3) \tag{2.36}$$

Итак, мы показали, что (2.31) можно переписать в виде действия от корреляторов скоростей с алгебраически спадающим ядром («памятью»)

$$\tilde{S} = \frac{1}{2H(2H+1)}\int_0^N d\xi \int_0^N d\xi' \frac{\partial \mathbf{X}(\xi)}{\partial \xi}\frac{\partial \mathbf{X}(\xi')}{\partial \xi'}\varphi(|\xi-\xi'|); \quad \varphi(s) \simeq \frac{1}{s^{2H}} \tag{2.37}$$

Действие вида (2.37) с $\varphi(s) \sim s^{-2H}$ при больших s, где $H \in (0,1/2)$, генерирует равновесный ансамбль траекторий, которые асимптотически эквивалентны дробному броуновскому движению с показателем Херста H. В частности, для $H = 1/4$ мы получаем действие, порождающее траектории флуктуирующего мономера в цепочке Рауза [77], а случай $H = 1/3$ соответствует показателю

Херста фрактальной глобулы. Для $H = 1/2$ алгебраическое представление исчезает, поскольку ядро коллапсирует $\varphi(s) \simeq \delta(s)$, и мы получаем кинетическое действие для обычного броуновского движения.

Интересно, что обсуждаемое представление действия можно связать с дробным уравнением Ланжевена (2.4) с помощью анализа флуктуационно-диссипативного равновесия. Действительно, левая часть (2.4) соответствует силе трения $\mathbf{F}$, действующей на дробную броуновскую частицу. В состоянии равновесия средняя энергия частицы сохраняется, и работа, выполняемая этой силой, равна интегралу от действия $\tilde{S}$ вдоль траектории движения частицы. Для частицы, переходящей из $\mathbf{x}_1$ в $\mathbf{x}_2$ за время t, выражение (2.37) принимает вид

$$\tilde{S} = 2\int_0^t dt' \int_0^{t'} dt'' \frac{\partial \mathbf{x}(t')}{\partial t'} \frac{\partial \mathbf{x}(t'')}{\partial t''} \varphi(t'-t'') = -\int_{\mathbf{x}_1}^{\mathbf{x}_2} \mathbf{F}\, d\mathbf{x} \tag{2.38}$$

Дифференцируя (2.38), можно получить выражение для силы $\mathbf{F}$

$$\mathbf{F}(t) = -\int_0^t dt' K_\alpha(t-t') \frac{\partial \mathbf{x}(t')}{\partial t'}; \quad K_\alpha(t-t') \sim \frac{1}{|t-t'|^{2H}}, \tag{2.39}$$

которое с точностью до числовых коэффициентов идентично (2.4).

Таким образом, аналогия между конформацией полимерной цепочки и траекторией субдиффузионной дробной броуновской частицы (i) порождает описание в виде действия, учитывающего ориентационные корреляции (типа скорость-скорость), с алгебраически затухающим ядром и (ii) предлагает «сетевую» микроскопическую модель для дробного броуновского процесса. Это действие может использоваться для расчета работы, выполняемой силой трения вдоль траектории, в соответствии с дробным уравнением Ланжевена. Обратим внимание, что в равновесии потери энергии на трении, в среднем, компенсируются действием дробного шума, который возникает из суммирования по «эффективным» корреляциям между скоростью частицы в данной точке t и скоростями этой частицы в прошлом $t' < t$ и в будущем $t' > t$ (артефакт, привнесенный аналогией с полимерной цепью).

2.4 Отклонения от нормальной статистики реальных полимерных цепей

Выше мы показали, что гамильтониан топологических взаимодействий, которые вынуждают полимерное кольцо в окружении многих других колец коллапсировать во фрактальную глобулу с $d_f = 3$, может быть аппроксимирован квадратичной формой по координатам мономеров со специальным алгебраическим спаданием жесткости пружинок как функции контурного расстояния. Действительно, такой гамильтониан воспроизводит фрактальные полимерные состояния с правильной фрактальной размерностью. Но насколько он отвечает реальным топологическим взаимодействиям? От этого вопроса можно перейти к более простому: насколько сильно реальное распределение парных расстояний в топологических полимерных конформациях отклоняется от гауссовского?

Для разреженных полимерных систем с объемными взаимодействиями, таких как набухший полимерный клубок, казалось бы, ответ очевиден – отклонения должны быть заметными. Однако, как было обсуждено в первой главе, эффекты нефантомности полимерных цепей (индуцирующие топологические взаимодействия) проявляются лишь в достаточно плотных системах, когда вероятность образования зацепления между сегментами цепи становится достаточно существенной. В то же время, в плотных системах работает теорема Флори, утверждающая, что объемные взаимодействия на больших масштабах экранированы, а цепи, в отсутствие каких-либо других взаимодействий, идеальны. Таким образом, объемные взаимодействия способны вызывать отклонения от гауссовости в плотных системах лишь на малых масштабах, порядка размера концентрационного блоба. Топологические взаимодействия простираются на весь масштаб системы (поскольку они «следят» за сохранением *глобальноого* топологического инварианта), поэтому они принципиально не могут экранироваться – эффект этого дальнодействия мы и наблюдаем в том, что фрактальная глобула имеет фрактальную размерность $d_f = 3$. Это обстоятельство делает поставленный в конце предыдущего параграфа вопрос снова актуальным: можно ли ожидать, что конформации цепей, стабилизированных топологическими взаимодействиями, остаются гауссовскими?

Рассмотрим следующий эксперимент: возьмем полимерную цепь длины N с фрактальной размерностью d_f и зафиксируем начальное звено цепи в нача-

ле координат. Будем прикладывать растягивающую силу к свободному концу, переводя цепочку из энтропийно выгодного состояния с $R_0 = aN^{1/d_f}$ в энтропийно невыгодное с $R > R_0$, и проследим за реакцией системы. Тогда изменение энтропии при растяжении на единицу длины будет характеризовать силу, которую необходимо приложить, $f(R) = -T\partial S/\partial R$. В свою очередь, энтропия цепочки есть ни что иное, как логарифм от числа возможных траекторий цепи с заданным R. Поскольку все траектории имеют одинаковый статистический вес, их число пропорционально вероятности свободной цепи (без приложенной силы) иметь расстояние между концами R. Значит, с точностью до константы, не зависящей от расстояния, $S(R) = \log P(R)$. Таким образом, вычисляя каким-нибудь образом зависимость силы от растяжения $f(R)$ в пределе $R \gg R_0$, мы можем оценить хвост плотности распределения расстояния между концами фрактальной цепи по формуле

$$T \log P(R) \sim -\int f(R) dR \tag{2.40}$$

Зависимость $f(R)$ можно определить с помощью простых скейлинговых рассуждений. Действительно, при растяжении цепочки из параметров задачи $R_0 = aN^{1/d}$, f и T можно составить единственный безразмерный параметр $x = R_0 f/T = aN^{1/d_f} f/T$. Интересующий нас случай сильного растяжения соответствует $x \gg 1$. При этом совершенно ясно, что существует участок цепи конечной длины g, такой что работа силы f по его растяжению порядка энергии тепловых флуктуаций T: $g = (T/(fa))^{d_f}$. Сегменты цепи длины g (блобы) почти не чувствуют растягивающей силы, а значит, их размер D равен размеру невозмущенного сегмента $D \sim ag^{1/d_f} \sim T/f$. Поскольку цепь сильно вытянута, она представляет собой вытянутую цепь блобов, поэтому ее размер $R \sim D(N/g) \sim aN\,(fa/T)^{d_f - 1}$. Откуда мы получаем выражение для силы

$$f(R) \sim R^{\frac{1}{d_f - 1}} \tag{2.41}$$

Из (2.40) и (2.41) следует хвост плотности распределения расстояния между концами для больших $R \gg R_0$

$$P(R) \sim \exp\left(-R^{\delta}\right), \quad \delta = \frac{d_f}{d_f - 1} \tag{2.42}$$

Таким образом, из (2.42) видно, что распределение расстояния между концами фрактальной полимерной цепи отлично от нормального во всех случаях, кроме

идеального $d_f = 2$. В частности, для фрактальной глобулы, $d_f = 3$, хвост плотности распределения убывает заметно медленнее нормального, $P(R) \sim \exp\left(-R^{3/2}\right)$.

Этот вывод подтверждают и численные результаты. Мы провели анализ парных распределений расстояний в топологических состояниях, полученных в расплаве *длинных* линейных цепей из незаузленных начальных состояний [31] (сырые данные с компьютерного моделирования были любезны переданы А. Гавриловым). Мы видим из рис. 2.3, что сегменты цепей остаются нормально распределенными на масштабах длин до нескольких N_e – на этих масштабах цепь не чувствует наличия топологии. При увеличении длины сегмента асимптотика плотности распределения заметно отклоняется от гауссовского хвоста (красная кривая), демонстрируя поведение с $\delta = 3/2$ (зеленая кривая) в полном соответствии со скейлингом, приведенным выше. Отметим, что недавно появившееся комплексное компьютерное моделирование расплавов колец и случайно-разветвленных структур в пространствах различной размерности также указывает на имеющиеся отклонения парных распределений от нормальных в подобных системах [36].

По итогам этой главы можно заключить, что гауссовская модель, представленная в настоящей главе, является *разумным нулевым приближением* гамильтониана топологических взаимодействий и, по-видимому, хорошо описывает реальные топологические конформации на промежуточных масштабах: действительно, на малых масштабах существенный вклад вносят объемные взаимодействия, а на очень больших – эффективный гамильтониан переоценивает топологическое отталкивание. Тем не менее, на промежуточных масштабах следствия гауссовской модели хорошо согласуются с экспериментом. Так, вероятность контакта и в моделировании расплава незацепленных колец, и в хромосомных картах Hi-C ведет себя как $s^{-\alpha}$, где α близка к 1 справа. В то же время, с точки зрения эффективного гамильтониана вероятность контакта дается нормировкой нормального распределения парного расстояния между сегментами цепи, разделенными контурным расстоянием s, см. (2.3), и с точностью до числовых коэффициентов ведет себя как $P(s) \propto s^{-3/d_f}$, что дает $\alpha = 1$ для $d_f = 3$. Кроме этого, как будет показано в следующей главе, гауссовская модель дает результат для динамики мономерного звена в цепи с фрактальной размерностью $d_f = 3$, отлично согласующийся как с результатами эксперимен-

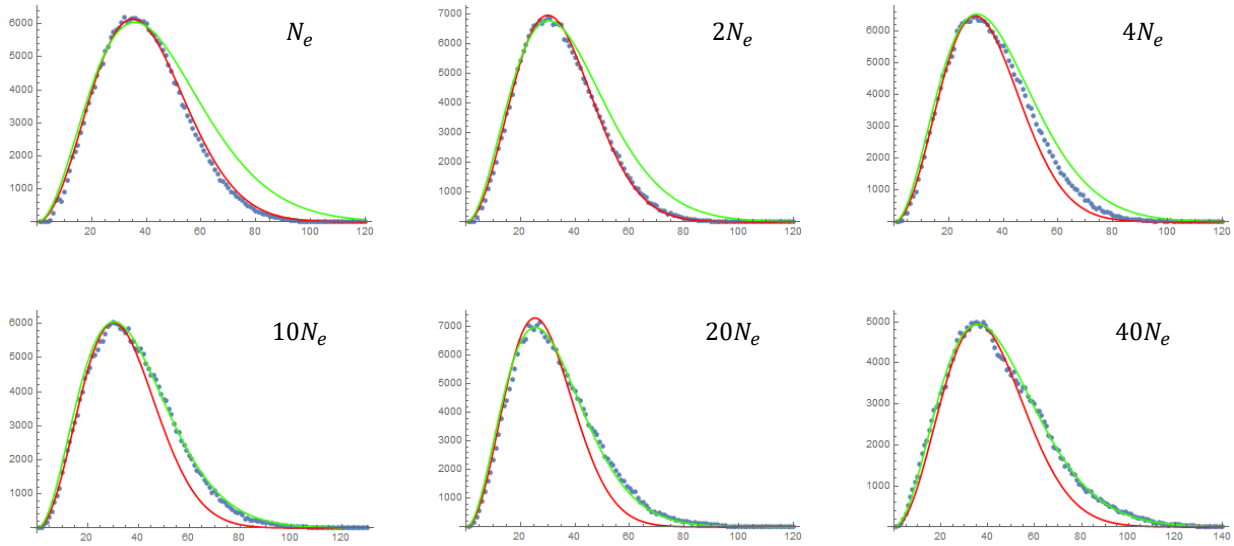

Рисунок 2.3 — Плотности распределения парных расстояний $P(|\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m| = x)$, рассчитанные на данных по компьютерному моделированию расплава длинных линейных цепей [31] из незаузленного начального состояния, для различных $|k-m| = N_e,\ 2N_e,\ 4N_e,\ 10N_e,\ 20N_e,\ 40N_e$. Синими точками отмечены данные моделирования, красная кривая – лучшая аппроксимация распределением Максвелла, $f_M(x) \propto x^2 \exp(-x^2/a)$, зеленая кривая – распределением $f_{NM}(x) \propto x^2 \exp(-x^{3/2}/a)$.

та по динамике локусов в бактериальных клетках [72], так и с моделированием динамики отдельных мономеров в топологических системах [31, 88].

2.5 Выводы ко второй главе

1. Фрактальные полимерные цепи с фрактальной размерностью $d_f \geqslant 2$ могут быть описаны эффективным квадратичным гамильтонианом с константами жесткости, алгебраически зависящими от контурного расстояния между звеньями. Показатель спадания констант жесткости определяет фрактальную размерность цепи в равновесии;

2. Модель с квадратичным гамильтонианом навязывает гауссовость конформации цепи. В частности, плотность парных расстояний между мономерами задается распределением Гаусса с дисперсией, определяемой фрактальной размерностью;
3. Гауссовские состояния фрактальной полимерной цепи статистически эквивалентны конформациями дробного броуновского движения. Из предложенного эффективного гамильтониана для полимерных цепей следует унифицированное действие дробной броуновской частицы с «памятью», учитывающей медленно убывающие ориентационные корреляции в таком немарковском процессе;
4. Топологически стабилизированные полимерные состояния являются приблизительно фрактальными с $d_f = 3$. Гауссовская модель неплохо описывает такие состояния на промежуточных масштабах: на малых существенную роль играют объемные взаимодействия, тогда как на больших гауссовская модель переоценивает топологическое сжатие. В то же время рассматриваемая модель является аналитически решаемой и в состоянии объяснить некоторые статические и динамические характеристики фрактальной глобулы, измеряемые в компьютерном моделировании и экспериментах по хроматину.

Глава 3. Динамика фрактальных цепей в вязких и вязкоэластичных средах

На динамику полимерных цепей в растворителе, очевидно, влияют как взаимодействия мономеров в самом полимере, так и свойства растворителя. В первой главе мы рассмотрели классические модели динамики полимерной цепи: (i) простейшую модель динамики фантомной цепи без гидродинамических взаимодействий (модель Рауза), (ii) модель динамики фантомной цепи в растворителе с гидродинамическими взаимодействиями (модель Зимма) и (iii) модель рептаций, учитывающую нефантомность цепи, в плотных полимерных системах. Этого набора далеко не достаточно для описания реальных полимерных систем – в лучшем случае при грамотном использовании удается комбинированно применять несколько классических моделей для описания динамики на различных пространственно-временных масштабах (как в случае концентрированных растворов).

В частности, огромные трудности вызывает динамика в топологических полимерных состояниях. Мы не будем здесь обсуждать причины этих трудностей, которые подробно рассматривались в первой главе. Заметим, однако, что, по существу, важным отличием таких состояний является то, что будучи достаточно плотными (для того чтобы считаться идеальными цепями, согласно теореме Флори), они демонстрируют важную не сводимую к эффектам конечного размера неидеальность, при этом сохраняя свойство фрактальности. Другими словами, можно предположить, что описание динамики кольцевых цепей в расплаве других колец, по сравнению с динамикой линейных цепей в расплаве, должно быть адаптировано, во-первых, к тому факту, что кольца имеют другую фрактальную размерность и, во-вторых, что кольца «не умеют» рептировать. Поскольку динамика линейных цепей на малых временах хорошо описывается моделью Рауза, нужна *обобщенная микроскопическая модель Рауза*, которая бы учитывала, что фрактальная размерность движущейся цепи отлична от $d_f = 2$. Такую аналитическую модель можно построить на базе предложенного в предыдущей главе эффективного гамильтониана.

Важным упрощением модели Рауза является предположение о линейном вязком отклике растворителя на внешнее возмущение. Это случай так называемой ньютоновской жидкости, в которой скорость частицы в данный момент

времени пропорциональна действующей на нее в данный момент силе трения. Однако при интерпретации биологических данных необходимо учитывать, что, вообще говоря, ни нуклеоплазма, ни цитоплазма не являются обычными ньютоновскими жидкостями – а демонстрируют вязкоупругий отклик, наподобие полимерных расплавов. Таким образом, модель динамики хроматина должна учитывать как фрактальную упаковку полимерной цепи, так и вязкоупругие свойства среды. В настоящей главе мы обсудим, на какие наблюдаемые характеристики влияют эти факторы в отдельности, на какие вместе, и как из результатов эксперимента по динамике хроматиновых локусов можно получить информацию о свойствах среды и фрактальной размерности хроматина.

Глава организована следующим образом. В параграфе 3.1 мы обсуждаем скейлинговые оценки, устанавливающие связь между экспонентой среднеквадратичного смещения мономера фрактальной полимерной цепи, фрактальной размерностью, параметром вязкоэластичности среды, а также поведением автокорреляционной функции и характерными временами релаксации напряжений в системе. В параграфе 3.2 мы формулируем обобщенную модель Рауза для динамики фрактальной полимерной цепи в вязкоэластичной среде и сравниваем ее результаты с предсказаниями скейлинговой теории. В параграфе 3.3 мы обсуждаем результаты аналитической и скейлинговой моделей в контексте экспериментальных данных по динамике хроматина.

Результаты данной главы представлены в публикации *K. E. Polovnikov, M. Gherardi, M. Cosentino-Lagomarsino, M. V. Tamm.* Folding and cytoplasm contribute jointly to chromosome dynamics // Physical Review Letters – 2018. – Vol. 120 – P. 088101.

3.1 Скейлинговые оценки, учитывающие фрактальную размерность цепи и вязкоупругость среды

Рассмотрим полимерную цепь чья конфигурация описывается функцией $\mathbf{x}_n(t)$ где $n \in \{0, 1, ..N\}$ – это дискретная координата вдоль цепи, и предположим, что в равновесном состоянии конформация цепи является фрактальной, т. е.

$$\mathbf{x}_{nm}^2 \equiv \langle (\mathbf{x}_n(t) - \mathbf{x}_m(t))^2 \rangle = A s^{2/d_f} \ , \tag{3.1}$$

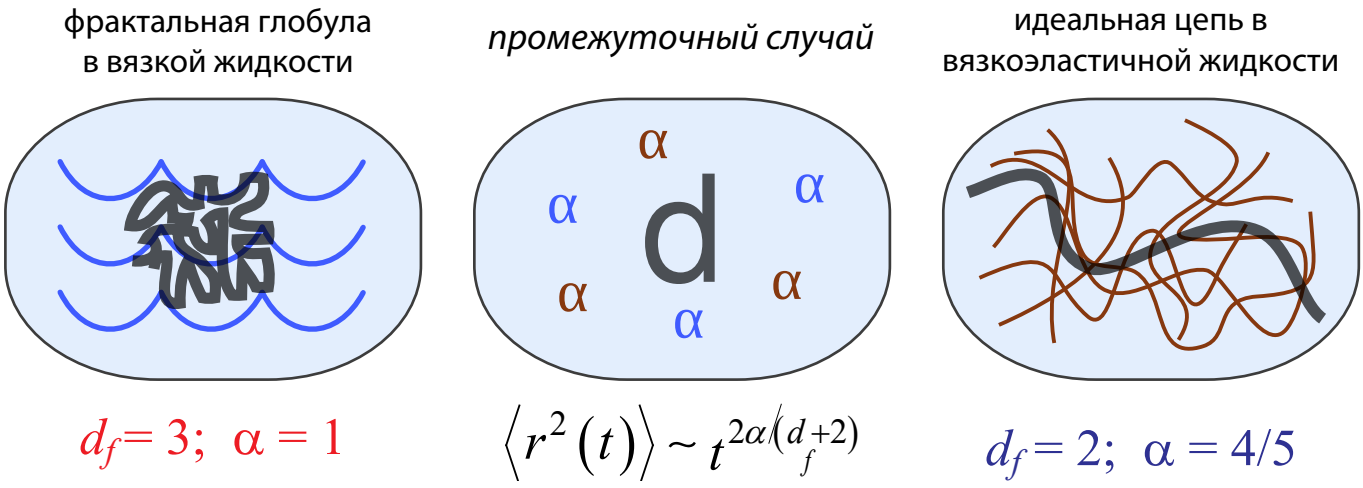

Рисунок 3.1 — Три эскиза демонстрируют различные сценарии наблюдаемой динамики полимера, чья конфигурация имеет типичную фрактальную размерность d_f, и находящегося в вязкоупругой среде с субдиффузионным показателем α. Средняя панель иллюстрирует наиболее общий случай, изучаемый в данной главе. Левая панель: предельный случай компактного фрактала ($d_f = 3$) в простой ньютоновской жидкости. Правая панель: предельный случай идеального полимера ($d_f = 3$) в вязкоупругой среде. Скейлинговый анализ дает субдиффузионный показатель $2\alpha/(d_f + 2)$ для среднеквадратичного смещения $\langle r^2(t)\rangle$ в рамках обобщенной динамики Рауза. Следовательно, невозможно определить, какой из двух предельных случаев реализуется, наблюдая лишь за одиночным смещением отдельных сегментов.

где $s \equiv |n - m|$ – контурное расстояние между локусами, и d_f - фрактальная размерность упаковки (для длинных цепей и далеко от концов префактор A в (3.1) становится независимым от n, m). Крупномасштабный предел модели Рауза соответствует идеальным полимерным цепям с $d_f = 2$, в то время как компактная фрактальная глобула имеет $d_f = 3$. Для сложных бактериальных и эукариотических хромосом существуют также эффекты (i) частичной релаксации к равновесию [48], (ii) частичного коллапса [33], (iii) петлевых структур, образующихся за счет протеинов-сшивок и активных ферментов [90, 91, 92], и (iv) разветвленной суперспирализованной структуры [93], которые могут привести к фрактальной организации хроматина лишь в некотором ограниченном диапазоне масштабов с d_f между 2 и 3. Движение одного локуса цепи может быть охарактеризовано среднеквадратичным смещением

$$\mathbf{r}^2(t) \equiv \langle (\mathbf{x}_n(t + t_0) - \mathbf{x}_n(t_0))^2 \rangle_{t_0} \sim t^{2/z} \ , \tag{3.2}$$

где z – это так называемый динамический показатель, а усреднение выполняется как по начальным условиям, так и по t_0. Стандартный скейлинговый подход [31] состоит в том, чтобы вывести связь между z и фрактальной размерностью d_f для фрактального объекта в простой жидкости, предполагая, что за время t из-за распространения механического напряжения в цепи, область пространственного размера $x(t) \sim t^{1/z}$ ведет себя как единый мономер. При отсутствии гидродинамических взаимодействий коэффициент диффузии этой когерентной области должен зависеть от количество мономеров, участвующих в движении $D_{\text{eff}} \sim n(x(t))^{-1} \sim x^{-d_f}$. Следовательно, среднеквадратичное смещение этой области $D_{\text{eff}}\, t \sim t^{1-d_f/z}$, что приводит к $2/z = 1 - d_f/z$, то есть, $z = 2 + d_f$. Мы пользовались похожими рассуждениями в разделе 1.3.5 при выводе динамики мономера фрактальной глобулы.

Важно отметить, что этот обобщенный скейлинг Рауза опирается на предположение о том, что динамика хромосомной цепи не сдерживается топологическими зацеплениями, однако, до конца неясно, верно ли это в случае хромосом [48]. Правильное описание режима, в котором доминируют зацепления, нуждается в обобщении модели рептаций для линейных полимерных расплавов.

Теперь рассмотрим полимер, мономеры которого находятся в вязкоупругой среде (цитоплазме или нуклеоплазме), характеризующейся показателем $\alpha \leqslant 1$, т. о. изолированная одиночная частица движется в такой среде субдиффузионно со среднеквадратичным смещением $\mathbf{r}_0^2(t) \sim D_\alpha t^\alpha$. Наиболее простым предположением может быть то, что эффекты неидеальности упаковки полимера и свойств окружающей среды на движение мономера могут быть факторизованы, то есть $\mathbf{r}^2(t) \sim t^{2\alpha/z}$. Рассмотрим когерентное движение двух мономеров, разделенных контурной длиной s. На небольших временах их смещения по существу независимы, но начиная с типичного времени, которое мы обозначим $t^*(s)$, они становятся сильно связанными. Это $t^*(s)$ дает оценку времени, которое необходимо для распространения упругого напряжения между двумя мономерами в данном состоянии. Его можно оценить как время, за которое каждый мономер преодолевает расстояние, сравнимое с пространственным расстоянием между ними: $(t^*)^{\alpha/z} \sim s^{1/d_f}$. Следовательно,

$$t^* \sim s^{z/(\alpha d_f)} = s^{(2+d_f)/(\alpha d_f)}. \tag{3.3}$$

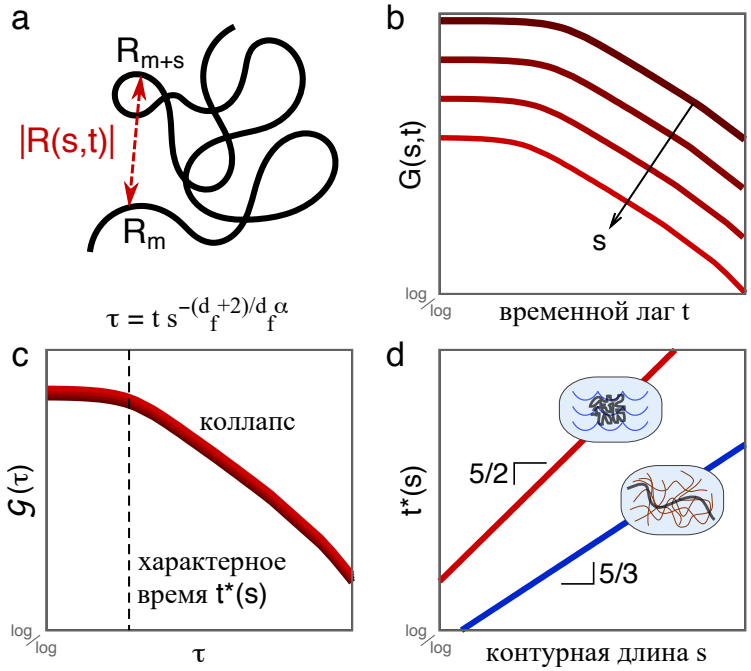

Рисунок 3.2 — Скейлинговые результаты для мономер-мономерных корреляций. A: Наши расчеты количественно определяют распространение напряжений при флуктуациях пространственного расстояния между мономерами на контурном расстоянии s. B: Эскиз для затухания (в логарифмическом масштабе) корреляционной функции $G(s,t) = \langle (\mathbf{x}_n(t) - \mathbf{x}_m(t))\,(\mathbf{x}_n(0) - \mathbf{x}_m(0)) \rangle$, для различных значений s. C: Наш скейлинговый анализ предсказывает коллапс $G(s,t)$ на общую кривую $\mathcal{G}$ при нормировке времени на характерное значение $t^*(s) \sim s^{(2+d_f)/(\alpha d_f)}$. Для каждого значения s, t^* соответствует фиксированному значению τ на этом графике. D: характерное время t^* является степенной функцией s; график в двойном логарифмическом масштабе, который различает два предельных сценария, проиллюстрированных в 3.1.

Характерный временной масштаб $t^*(s)$ может быть измерен из двухточечной корреляционной функции [94].

Заметим, что предположение о том, что эффекты среды и упаковки цепи могут быть факторизованы пока ни на чем не основывалось. Следующая теория скейлинга доказывает, что это действительно так (рис. 3.2). Смещение мономера и расстояние между мономерами должно быть масштабно инвариантно до тех пор, пока смещение не станет порядка пространственного размера данного сегмента цепи. Следовательно, среднеквадратичное смещение одного

локуса $\mathbf{r}^2(t)$ и двухточечная корреляционная функция, определяемая как

$$G(s,t) \equiv \langle (\mathbf{x}_n(t+t_0) - \mathbf{x}_m(t+t_0))\,(\mathbf{x}_n(t_0) - \mathbf{x}_m(t_0))\rangle_{t_0}, \tag{3.4}$$

даются универсальными скейлинговыми соотношениями

$$\mathbf{r}^2(t) = Bt^{2/z}, \;\; G(s,t) = As^{2/d_f}\mathcal{G}(ts^{-b}) \tag{3.5}$$

на временах $t \lesssim N^{z/d_f}$. Эти выражения связывают показатели z, d_f и b между собой. Действительно, скейлинговая гипотеза означает, что существует некоторое число a, такое что все безразмерные величины инвариантны относительно одновременного преобразования $s \to \gamma s$, $t \to \gamma^a s$. В частности, для комбинации $G(s,t)/\mathbf{r}^2(t)$ эта инвариантность означает $2a/z - 2/d_f = a - b = 0$, что приводит к $z = bd_f$.

Предположим [2], что вязкоупругость среды описывается дробным уравнением Ланжевена [65, 94], так что динамика мономеров задается уравнением

$$\xi_\alpha \int_0^t dt' K_\alpha(t-t') \frac{d\mathbf{x}_i(t')}{dt'} = \mathbf{F}_i(t) + \mathbf{F}_i^{\text{polym}}(t), \tag{3.6}$$

где ξ_α – обобщенный коэффициент трения, $\mathbf{F}_i$ – случайная тепловая сила, действующая на i-ый мономер, $\mathbf{F}_i^{\text{polym}}$ – консервативная сила, действующая на i-ый мономер со стороны мономеров окружающей цепи, [1]. Такое представление трения в левой части (3.6) является общим выражением линейности результирующей силы в момент времени t по смещениям частицы в предыдущие моменты времени $t' < t$, что аналогично соотношению между деформацией и напряжением в теории упругости. Вязкоупругие свойства среды могут быть описаны спаданием релаксационного модуля K_α без характерного масштаба (алгебраически) на больших временах, что означает, что среда (материал) «помнит» о деформациях во все предыдущие моменты времени

$$K_\alpha(t) = \frac{(2-\alpha)(1-\alpha)}{t^\alpha}, \tag{3.7}$$

где коэффициенты ядра выбраны таким образом, чтобы упростить выражение для результирующего коэффициента диффузии. Заметим, что для ньютоновской жидкости (3.7) асимптотически коллапсирует к стандартному броуновскому ядру $K_\alpha(t) \to \delta(t)$ при $\alpha \to 1$. Можно также показать [79], что из флуктуационно-диссипативной теоремы следует, что тепловой шум $\mathbf{F}_i(t)$ в

правой части (3.6) должен удовлетворять $\langle \mathbf{F}_i(t)\mathbf{F}_i(t')\rangle = 2Dk_BT\xi_\alpha K_\alpha(|t-t'|) = C_\alpha(t-t')$, где D – размерность пространства.

Дополнительный ингредиент, который позволяет рассчитать z и b и играет роль, аналогичную предположению об отсутствии гидродинамических взаимодействий в модели Рауза, это предположение о том, что тепловые силы, действующие на разные мономеры, некоррелированы $\langle \mathbf{F}_i(t)\mathbf{F}_j(t')\rangle = \delta_{i,j}\, C_\alpha(t-t')$. В результате, эффективный коэффициент диффузии коллективного движения группы мономеров обратно пропорционален количеству мономеров в этой группе. Действительно, центр масс субцепи из n мономеров $\mathbf{x}_{\text{c.m.}}(T) = n^{-1}\sum_{i=1}^{n}\mathbf{x}_i(t)$ подчиняется дробному уравнению Ланжевена (3.6), где случайная сила $\mathbf{x}_{\text{c.m.}}(T) = n^{-1}\sum_{i=1}^{n}\mathbf{F}_i(t)$ имеет амплитуду в $\sqrt{n}$ раз меньше, чем сила, действующая на один мономер, $\langle \mathbf{F}_{\text{c.m.}}(t)\mathbf{F}_{\text{c.m.}}(t')\rangle = n^{-1}C_\alpha(\ -\ ')$. Поэтому на коротких временах, когда смещение субцепи не превышает своего пространственного размера, и, следовательно, случайная сила доминирует над детерминированной консервативной, $\mathbf{F}^{\text{polym}}_{\text{c.m.}}$, центр масс субцепи движется субдиффузионно с эффективным коэффициентом диффузии $D^{\text{eff}}_\alpha = D_\alpha/n$. В свою очередь, количество мономеров, движущихся коллективно к моменту времени t, можно оценить как $n \sim (|\mathbf{r}(t)|)^{d_f} \sim t^{d_f/z}$. Следовательно,

$$\mathbf{r}^2(t) \sim t^{2/z} \sim D^{\text{eff}}_\alpha t^\alpha \sim (D_\alpha t^{-d_f/z})t^\alpha, \tag{3.8}$$

что дает

$$z = \frac{2+d_f}{\alpha};\ b = \frac{2+d_f}{\alpha d_f}, \tag{3.9}$$

что является прямым обобщением [94] для случая фрактального неидеального полимера и [31] для случая вязкоупругой окружающей среды.

3.2 Аналитические результаты в рамках гауссовской модели

Чтобы подкрепить представленные в предыдущем разделе скейлинговые аргументы и получить точные выражения для конечных N, мы рассмотрим микроскопическую модель упаковки фрактальной полимерной цепи с эффективным гамильтонианом, предложенным в предыдущей главе 2.2. Напомним,

что, будучи микроскопическим обобщением модели Рауза, описание в терминах эффективного гамильтониана порождает гауссовские состояния с нормальными модами $\mathbf{u}_p(t),\ p = 0, ..., N-1$:

$$\mathbf{u}_p(t) = \sqrt{\frac{1+\delta_{0,p}}{N}} \sum_{n=1}^{N} \mathbf{x}_n(t) \cos \frac{p\pi(n-1/2)}{N} \ . \tag{3.10}$$

В стандартной гауссовской модели эволюция нормальных мод определяется уравнениями Орнштейна-Уленбека

$$\frac{d\mathbf{u}_p}{dt} = -t_p^{-1}\mathbf{u}_p + \mathbf{f}_p; \quad t_p = t_{\min} \sin^{-2}\left(\frac{\pi}{2}\frac{p}{N}\right) \ , \tag{3.11}$$

где $t_{\min} = \frac{\xi a^2}{4Dk_BT}$ это минимальное время, необходимое для диффузии мономера на расстояние порядка расстояния до ближайшего соседа.

Как было показано в предыдущей главе, крупномасштабные равновесные свойства полимерной цепи с дополнительно введенными дальнодействующими квадратичными взаимодействиями определяются асимптотическим поведением края спектра матрицы (2.17) $p \ll N$. Другими словами, эффективный гамильтониан обобщает поведение раузовского спектра в низкочастотной области, что соответствует формальной замене степени 2 в (3.11) некоторой степени β, которая связана с показателем спадания матричных коэффициентов следующим образом

$$\beta = \gamma - 1; \quad 1 < \beta \leqslant 2 \tag{3.12}$$

Мы здесь используем обозначение, адаптированное в так называемой бета-модели из работы [86], в которой чисто формальным образом был рассмотрен случай произвольной степени в зависимости собственных значений от номера моды.

С точки зрения непрерывного уравнения Рауза это соответствует замене консервативной силы в (1.28) дробной производной порядка β (дробному лапласиану $-(-\Delta)^{\beta/2}$ в смысле Ритца [95]). Введение вязкоупругой среды в эту модель соответствует замене производной по времени первого порядка в уравнении (1.28) на дробную производную $\left(\frac{\partial^\alpha}{\partial t^\alpha}\right.$ в смысле Капуто [96]$\left.\right)$, см. уравнение (3.6). Как результат, обобщенные нормальные моды теперь вместо (3.11) удовлетворяют следующему уравнению (см. Приложение Б)

$$\int_0^t dt' K_\alpha(t-t') \frac{d\mathbf{u}_p(t')}{dt} = -\tilde{t}_p^{-\alpha}\mathbf{u}_p(t) + \mathbf{f}_p(t) \tag{3.13}$$

где ядро $K_\alpha(t)$ задается (3.7) и

$$\tilde{t}_p = \tilde{t}_{\min} \sin^{-\beta/\alpha} \frac{p\pi}{2N} \tag{3.14}$$

с $\tilde{t}_{\min}$, имеющим значение микроскопического времени, необходимого для диффузии мономера на расстояние порядка своего размера в вязкоупругой среде,

$$\tilde{t}_{\min} = \left(\frac{\xi_\alpha a^2}{4Dk_BT} \right)^{1/\alpha} \tag{3.15}$$

и корреляции случайной силы равны

$$\langle \mathbf{f}_p(t) \mathbf{f}_{p'}(t') \rangle = 2Dk_BT\xi_\alpha^{-1} K_\alpha(t-t')\delta_{p,p'}. \tag{3.16}$$

Связь между уравнением (3.13) и рассмотренными выше скейлинговыми аргументами проистекает из того факта, что независимо от значения показателя вязкоупругости α, гауссовская модель на больших временах дает сходимость к состоянию равновесия с фрактальной размерностью $d_f = 2/(\beta-1)$, см. (2.26). Кроме того, смещение одного мономера (см. Приложение Б) ведет себя как

$$\mathbf{r}^2(t) \sim t^{\alpha(\beta-1)/\beta}, \text{ т. е. } z = \frac{2\beta}{\alpha(\beta-1)} = \frac{2+d_f}{\alpha} \tag{3.17}$$

в полном согласии с уравнением (3.9).

Наконец, решение уравнения (3.13) позволяет напрямую вычислять асимптотику скейлинговой функции $\mathcal{G}(\tau)$, определенной уравнением (3.5) для $N \to \infty$. Важно, что в рамках аналитической модели этот расчет можно проводить с учетом поправок на конечные размеры в пределе длинных цепей. Действительно (см. Приложение В), общий вид скейлинговой функции $\mathcal{G}(\tau, \varepsilon)$, где $\varepsilon = s/N \ll 1$, может быть записан следующим образом

$$\mathcal{G}(\tau,\varepsilon) \sim \sum_{k=1}^{\infty} (-1)^{k+1} \frac{\pi^{2k}}{(2k)!} \int_\varepsilon^1 x^{2k-\beta} E_\alpha\left(-\tau^\alpha x^\beta\right) dx, \tag{3.18}$$

где $\tau = (\Gamma(3-\alpha))^{-1/\alpha} \left(t/\tilde{t}_{\min}\right) s^{-\beta/\alpha}$ и $E_\alpha(x)$ – функция Миттаг-Леффлера

$$E_\alpha(x) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{x^j}{\Gamma(1+\alpha j)}, \tag{3.19}$$

которая сводится к простой экспоненте для $\alpha = 1$. Важно отметить, что (3.18) выводит нас за рамки приближенного уравнения (3.5), так как оно дает оценку

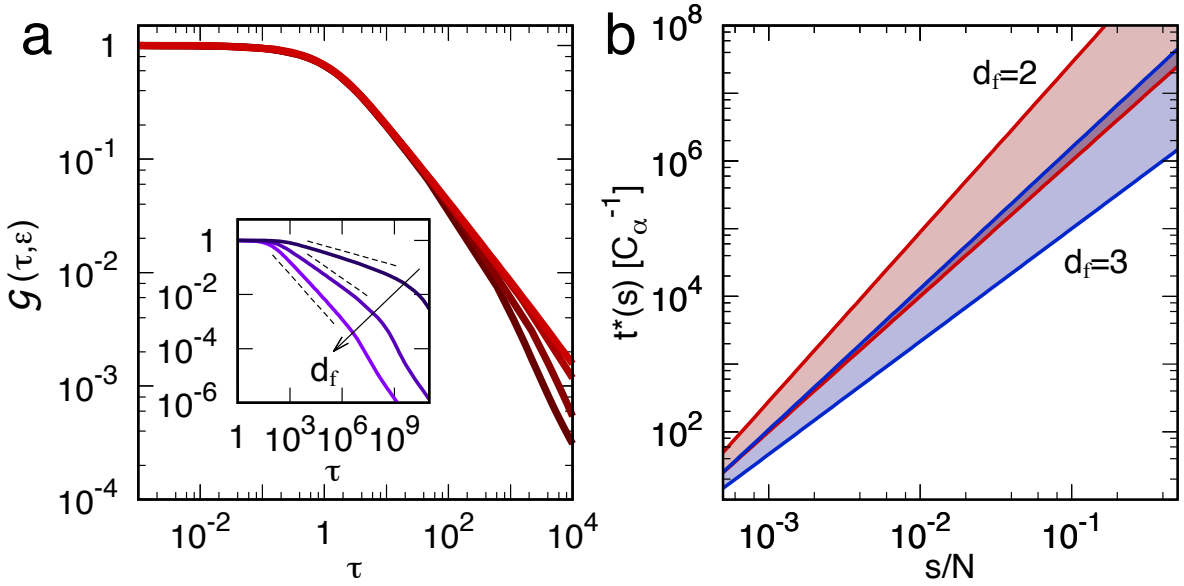

Рисунок 3.3 — Аналитические результаты для фрактальной цепи, описываемой эффективным квадратичным гамильтонианом, в вязкоэластичной среде соответствуют скейлинговым ожиданиям. A: Коллапс двухточечной корреляционной функции $\mathcal{G}(\tau,\varepsilon)$, определяемой уравнением (3.18) как функции аргумента τ. Красные кривые соответствуют $d_f = 3$, $\alpha = 0.9$ и различным значениям s. Вставка: изменение наклона общей кривой $\mathcal{G}$ с изменением фрактальной размерности полимера ($d_f = 4/3,\ 2,\ 3$ (увеличивается в направлении стрелки) при фиксированной $\alpha = 0.9$. Пунктирные линии – скейлинг (3.22). B: Зависимость $t^*(s)$ (построена в единицах C_α^{-1}) для $d_f = 2$ (красный) и $d_f = 3$ (синий). Закрашенные области двух цветов соответствуют экспериментально релевантному промежутку, $0.8 \leqslant \alpha \leqslant 1$.

для небольшого, но конечного значения ε, в то время как скейлинговая теория описывает только случай бесконечно длинных цепочек ($\varepsilon = 0$). Интегралы в уравнении (3.18) можно выразить через обобщенную функцию Райта порядка 2-2

$$ {}_2\psi_2\left[z\middle|\begin{matrix}(a_1,\alpha_1) & (a_2,\alpha_2)\\ (b_1,\beta_1) & (b_2,\beta_2)\end{matrix}\right] = \sum_{k=0}^{\infty}\frac{\Gamma(a_1+\alpha_1 k)\Gamma(a_2+\alpha_2 k)}{\Gamma(b_1+\beta_1 k)\Gamma(b_2+\beta_2 k)}\frac{z^k}{k!}\,, \tag{3.20} $$

асимптотики которой известны [97]; это позволяет выделить следующие три режима (см. Приложение B):

1) В пределе малых времен $\tau \ll 1$ имеем

$$ \mathcal{G}(\tau,\,\varepsilon) \sim 1 - A\exp\left(-\tau^{\alpha}\right) \tag{3.21} $$

2) На промежуточных временных масштабах $\varepsilon^{-\beta/\alpha} \gg \tau \gg 1$, то есть на временах, много меньше времени релаксации всей цепи, скейлинговая функция не зависит от ε. В этом режиме корреляции затухают алгебраически

$$\mathcal{G}(\tau,\varepsilon) \sim \tau^{-\alpha(3\beta^{-1}-1)} \text{ для } 3/2 \leqslant \beta \leqslant 2. \tag{3.22}$$

Эти два ε-независимых режима, видимые на рис. 3.2, находятся в полном согласии со скейлингом. Действительно, выражения (3.21), (3.22) имеют форму, предписанную уравнениями (3.5) и (3.9), и кроссовер при $\tau = t^* s^{-\beta/\alpha} \sim 1$ приводит к оценке $t^* \sim s^{\beta/\alpha} = s^{(d_f+2)/d_f\alpha}$, совпадающей с (3.3).

3) Наконец, для небольших, но конечных ε возникает третий режим $\tau \gg \varepsilon^{-\beta/\alpha}$. Он соответствует релаксации всей цепи и сродни поведению одночастичных корреляционных функций в ньютоновской (для $\alpha = 1$) и вязкоупругой (для $\alpha < 1$) средах

$$\begin{aligned} \mathcal{G}(\tau,\varepsilon) &\sim \varepsilon^{1-2\beta}\tau^{-1}\exp\left(-\tau\varepsilon^{\beta}\right) && \text{для } \alpha = 1 \\ \mathcal{G}(\tau,\varepsilon) &\sim \varepsilon^{1-2\beta}\tau^{-\alpha} && \text{для } \alpha < 1 \end{aligned} \tag{3.23}$$

3.3 Обсуждение результатов в контексте экспериментальных данных по динамике хромосом

Рассмотренный в этой главе подход, объединяющий гауссовскую модель фрактальных полимерных состояний и формализм дробного уравнения Ланжевена для учета вязкоупругости растворителя, представляет строительный блок для описания движения как хроматина эукариот, так и бактериальных хромосом [98, 99]. Представляется, что разработанный подход мог бы быть легко обобщен на случай активного шума, вызванного процессами, происходящими в окружающей среде (например, диффузией активных частиц [100]).

Сценарий распространения упругих волн, предложенный в этой главе, обобщает недавно предложенный подход учета влияния вязкоэластичности на динамику идеальной полимерной цепи [94]. Наиболее существенным результатом этого обобщения является то, что совместное измерение *in vivo* двух функций $\mathbf{r}^2(t)$ и $G(s,t)$ позволяет разделить эффекты фрактальности цепочки и внешней среды. Действительно, два независимых измерения показателей

z (из одночастичного среднеквадратичного смещения) и b (из двухчастичных корреляционных функций) позволяют восстановить значения d_f и α по следующим соотношениям

$$d_f = \frac{z}{b}; \quad \alpha = \frac{2b + z}{bz} \ . \tag{3.24}$$

Важно отметить, что данный метод позволяет определить динамический показатель α непосредственно из динамики полимера, без дополнительного зондирования среды одиночной частицой. Если принять за типичную фрактальную размерность прокариотического хроматина $d_f \approx 2.5$ и за типичный параметр вязкоупругости $\alpha \approx 0.78$ для бактериальной цитоплазмы [101], тогда (B.5) дает $b \approx 2.3$ для показателя времени релаксации и $2/z \approx 0.35$ для экспоненты среднеквадратичного смещения одного звена, что попадает в диапазон значений, наблюдаемых экспериментально в бактериях [65]. Прямое экспериментальное измерение двухчастичной автокорреляционной функции для сегментов различной длины могло бы обеспечить более глубокое понимание механизмов распространения напряжений в хромосомах.

Предлагаемая здесь модель предполагает, что фрактальная размерность d_f полимерной цепи и показатель α, управляющий вязкоупругими свойствами окружающей среды, постоянны, что, как правило, не так. Например, части хромосомы, которые находятся в различных эпигенетических состояниях, могут складываться и двигаться по-разному; кроме того, и d_f, и α должны зависеть от текущей фазы клеточного цикла. Более того, необходимо отметить, что наши результаты, а также результаты работы [94] получены в предположениях экранирования гидродинамических взаимодействия и того, что реакция вязкоупругой среды локальна в пространстве. Учитывая, что реальная среда, в которой находятся хромосомы, является концентрированным полимерным раствором, возможно, гидродинамические взаимодействия играют роль в некотором масштабе длин, что является интересной темой для дальнейшего теоретического исследования.

3.4 Выводы к третьей главе

1. Стандартная модель Рауза динамики идеальной цепи может быть обобщена (i) на неидеальные полимерные цепи с фрактальной размерностью, отличной от $d_f = 2$, а также (ii) на растворитель, проявляющий вязкоупругие свойства. В рамках гауссовской модели такое описание математически соответствует обобщенному дробному уравнению Ланжевена с дробной производной по времени и дробным лапласианом;
2. Наличие вязкоупругой среды не меняет равновесной фрактальной размерности цепи, но замедляет передачу упругих напряжений (увеличивает характерные времена релаксации), а также динамику цепи;
3. Эффекты упаковки гауссовской конформации и вязкоупругости растворителя факторизуются: показатель среднеквадратичного смещения мономера равен произведению показателя для одиночной пробной частицы в данном растворителе и показателя для мономера той же цепи в ньютоновской жидкости;
4. Предельный случай, соответствующий $d_f = 3$ и ньютоновской жидкости $\alpha = 1$, отвечает экспериментальным данным по динамике хроматиновых локусов в бактериях с показателем 0.4. Однако тот же результат имеет место для идеальной цепи в вязкоэластичной среде ($d_f = 2, \alpha = 0.8$);
5. Двухточечная автокорреляционная функция содержит полную информацию о параметрах системы и ее измерение позволило бы совместно определить как фрактальную размерность хроматина, так и параметр вязкоупругости окружающей среды (нуклеоплазмы эукариот или цитоплазмы прокариот).

Глава 4. Анализ тонкой структуры карт контактов: вероятности многочастичных контактов и кластерный анализ

Современные экспериментальные методы «записи» конформации хроматина (в особенности Hi-C) [33, 53] позволяют описать полимерную конформацию путем определения полной коллекции *in vivo* парных контактов полимерной цепи с самой собой (см. раздел 1.2.5). Эти данные, представляемые в виде матриц смежности, усредненных по большому ансамблю клеток (реализаций графа), оказались чрезвычайно полезными для нашего понимания конформаций хромосом в различных условиях. Существует широкий спектр теорий, используемых для рационализации существующих данных Hi-C [27, 39, 43, 44, 62, 64], однако все эти модели сходятся в том, что в широком диапазоне масштабов длин упаковка хроматина является приблизительно фрактальной с фрактальной размерностью d_f, лежащей в интервале $2 \leqslant d_f \leqslant 4$; типичное значение $d_f = 3$ соответствует кривой, компактно заполняющей трехмерное пространство и являющейся наиболее очевидным кандидатом на *истинную* фрактальную размерность в пределе бесконечно длинных цепей.

Дополнительные свидетельства, касающиеся конформации хроматина, могут быть получены при рассмотрении *тройных* и многочастичных контактов, которые содержат информацию о свойствах упаковки, вообще говоря, не сводимую к информации от двухлокусных контактов. В последние годы произошел мощный прогресс в разрешающей способности эксперимента Hi-C [102, 103], что позволяет ожидать, что в скором времени получится собрать достаточную статистику по тройным контактам. Поэтому остро необходимы теоретические результаты, позволяющие разобраться в этих данных. В этой главе мы вычисляем вероятности контакта трех и более звеньев фрактальной полимерной цепи в рамках гауссовской модели, которую можно использовать в качестве базовой для анализа данных эксперимента. В частности, мы предлагаем экспериментально измерить двухпетлевой корреляционный фактор (отношение вероятности контакта трех звеньев к произведению вероятностей образования двух независимых петель) в качестве важной статистической характеристики конформации хроматина, и предоставляем конкретные теоретические результаты для значения этого фактора.

Отдельный интерес представляет изучение тонкой *кластерной структуры* карт контактов. Действительно, с одной стороны, видимая на усредненных по ансамблю клеток картах иерархическая организация есть отражение вложенной (ультраметрической) структуры кластеров и является абсолютно естественной в контексте иерархии складок фрактальной глобулы. С другой стороны, контакты в таких картах принадлежат одновременно многим конформациям хроматина из различных клеток и неясно, насколько иерархия является выражением свойств каждой клетки в отдельности. Последнее время начинают появляться данные Hi-C конформаций, полученных из индивидуальных клеток – однако, что естественно, число контактов в индивидуальных матрицах гораздо меньше, чем в популяции, и зачастую близко к т. н. перколяционному пределу. Эта разреженность сигнала вызывает определенные сложности для алгоритмов поиска кластеров в такой сети. В данной работе мы предлагаем новый способ поиска кластеров в разреженных матрицах и показываем, что наличие одиночных контактов неизбежно ведет к теоретико-числовым особенностям, которые не связаны со свойствами изучаемых конформаций. Мы реализуем свой алгоритм на симуляционных картах контактов, полученных в результате коллапса линейной полимерной цепи с кинетическим подшиванием звеньев и без него. В первом случае, оказывается, полученные структуры имитируют иерархическую укладку в пространстве, тогда как во втором конформация цепи подобна однородной полимерной капле без внутренней структуры (равновесная глобула). Понимание различия в кластерной организации равновесной и фрактальной глобулы представляется важным для интерпретации экспериментальных данных по укладке хроматина.

Глава организована следующим образом. В параграфе 4.1 мы обсуждаем вероятности тройных и многочастичных контактов во фрактальных полимерных цепях и приложение этих результатов для интерпретации появляющихся экспериментальных данных. В параграфе 4.2 мы рассматриваем компьютерную модель коллапса гомополимерной цепи с кинетическим подшиванием звеньев и без него и обсуждаем иерархию организации кластеров в полученных картах контактов.

Результаты данной главы представлены в следующих публикациях:

1. *K. E. Polovnikov, S. Nechaev, M. V. Tamm.* Many-body contacts in fractal polymer chains and fractional Brownian trajectories // accepted to Physical Review E – 2019.

2. *A. M. Astakhov, S. K. Nechaev, K. E. Polovnikov.* Statistical Properties of a Polymer Globule Formed during Collapse with the Irreversible Coalescence of Units // Polymer Science (Series C) – 2018. – Vol. 60 – P. 25.

4.1 Многочастичные контакты фрактальных полимерных цепей

Какова вероятность того, что броуновская траектория посетит одну и ту же точку (дискретного) пространства несколько раз? Какое количество точек (дискретного) пространства посещено ровно n раз одной полимерной цепью? Эти вопросы имеют большое значение для классической физики полимеров [9, 24, 25, 26]. Действительно, известно, что конформации идеальных полимерных цепей и броуновских траекторий изоморфны: время броуновского движения аналогично длине вдоль контура для полимера. В результате точки в пространстве, посещенные n раз броуновской траекторией, соответствуют многочастичным взаимодействиям в полимерной цепочке. Ответы на поставленные выше вопросы (при условии, что пространство должным образом дискретизовано), по сути, довольно просты: поскольку броуновское движение является марковским процессом, каждая новая петля независима от предыдущих. В результате вероятность образования т. н. «розетки» $P_n(t_1, ..., t_n)$ для траектории в последовательные моменты времени $t_1 < t_2 < ... < t_n$, равна $\prod_{j=1}^{n-1} P_2(t_{j+1} - t_j)$, где $P_2(t_{j+1} - t_j)$ – вероятность двухчастичного контакта (образования одной петли). Однако эта простая факторизация больше не верна для случая дробного броуновского движения с $d_f \neq 2$, см. рис. 4.1. Приращения дробного броуновского движения имеют медленно убывающие во времени корреляции, и вероятность, скажем, второй петли будет существенно зависеть от того, сформирована ли первая петля, в какой момент и какова была ее длина. В этом разделе мы изучаем эти петлевые корреляции и явно вычисляем результирующие многопетлевые вероятности для фрактальных полимеров с $d_f > 2$.

4.1.1 Вероятность парных контактов

Помимо фундаментального интереса к этим результатам в контексте дробного броуновского движения и физики полимеров, вероятности взаимодействия многих звеньев имеют большое значение для биофизических приложений. В главе 2 мы предложили использовать траектории дробного броуновского движения в качестве простой микроскопической модели полимерных конформаций с фрактальной размерностью $d_f > 2$

$$P((\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m) = \mathbf{y}) = \int d\mathbf{X}\mathcal{P}(\mathbf{X})\delta(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m - \mathbf{y}) = \\ = \left(\frac{D}{2\pi a^2 s^{2/d_f}}\right)^{D/2} \exp\left(-\frac{D\mathbf{y}^2}{2a^2 s^{2/d_f}}\right); \quad s = |k-m| \quad (4.1)$$

в т. ч. конформаций в топологически стабилизированных состояниях. Технически, наше вычисление многопетлевых вероятностей основано на построении ансамбля дискретизированных дробных броуновских траекторий с мерой Гиббса, задаваемой эффективным гамильтонианом (2.13)

$$\mathcal{P}(\mathbf{X}) \propto \exp(-V(\mathbf{X})); \quad V(\mathbf{X}) = \sum_{i<j} A_{ij} \left(\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j\right)^2 \quad (4.2)$$

Нас интересует [3] вероятность образования контакта n звеньев или, в терминах случайного блуждания, вероятность того, что дробное броуновское блуждание посетит одну и ту же «ячейку» дискретного пространства n раз. В простейшем случае $n = 2$ вероятность того, что два шарика, разделенных химическим расстоянием s, окажутся в одной и той же точке пространства, может быть получена из (4.1)

$$P_2(s) = P((\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m) = \mathbf{0}) = \left(\frac{D}{2\pi a^2 s^{2/d_f}}\right)^{D/2} = \left(\frac{D}{2\pi\left\langle(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2\right\rangle}\right)^{D/2} \quad (4.3)$$

Этот результат с точностью до числовой постоянной можно легко оценить из следующего скейлингового аргумента. Пусть звено k зафиксировано в данной точке пространства, тогда звено m исследует объем порядка

$$V(s) \sim \left\langle(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2\right\rangle^{D/2} \quad (4.4)$$

Если вероятности посещения всех точек этого объема одинаковы, можно ожидать (с точностью до числовой постоянной) образование петли с вероятностью $P_2(s) \sim V(s)^{-1}$ в полном согласии с (4.3).

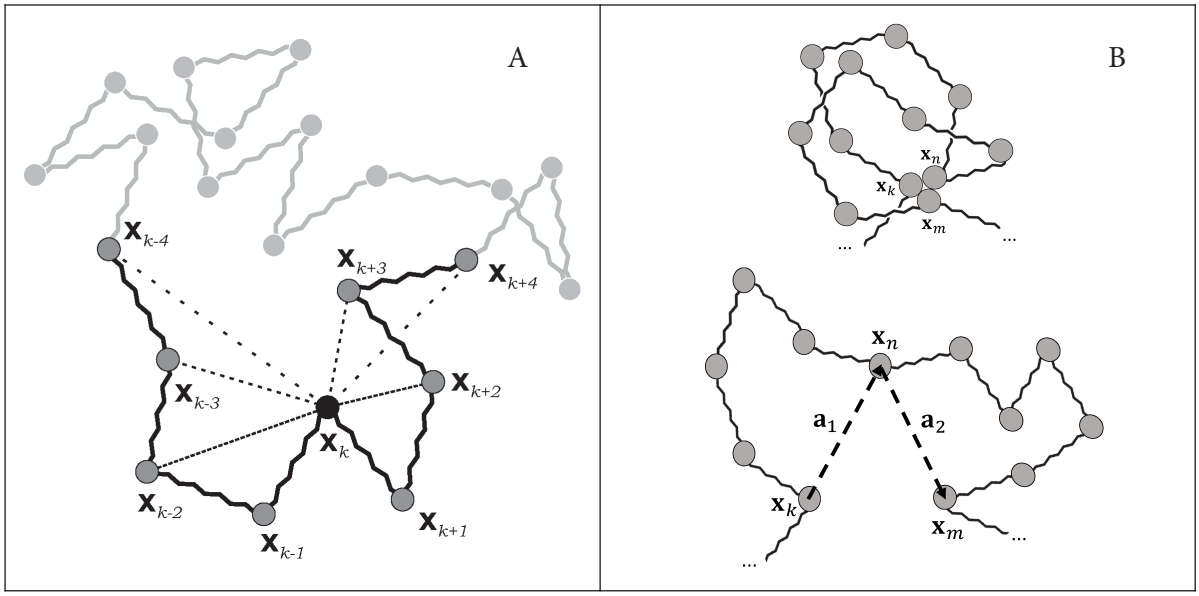

Рисунок 4.1 — A: Схематическое изображение эффективных парных взаимодействий $V_{\mathbf{x}_k,\mathbf{x}_m}$ k-го мономера ($\mathbf{x}_k$) с соседними мономерами цепочки с координатами $\mathbf{x}_{k\pm1}, \mathbf{x}_{k\pm2}, \mathbf{x}_{k\pm3}, ...$, (4.2). Упругие постоянные a_{km} спадают алгебраически с $|k-m|$. B (сверху): тройной контакт, сформированный звеньями $\mathbf{x}_k$, $\mathbf{x}_n$, $\mathbf{x}_m$. Петли $k-n$ и $n-m$, в общем случае, являются зависимыми и эффективный объем двух петель меньше суммы объемов, занимаемых петлями в отдельности. B (внизу): типичная форма сегмента в ансамбле фрактальных гауссовских конформаций с данной d_f.

Стандартное броуновское движение является марковским процессом. Соответственно, вероятность формирования множества контактов есть произведение вероятностей формирования последовательных петель. В частности, вероятность формирования «двухпетлевой розетки» (см. рис. 4.1) с петлями длин s_1,s_2 равна

$$P_3^{\mathrm{BM}}(s_1,s_2) = P_2^{\mathrm{BM}}(s_1)P_2^{\mathrm{BM}}(s_2) \tag{4.5}$$

Выражение (4.5) перестает быть верным в случае немарковского дробного броуновского движения. Можно ожидать, что в этом случае

$$P_3(s_1,s_2) = P_2(s_1)P_2(s_2)f_2(s_1,s_2), \tag{4.6}$$

где $P_2(s_{1,2})$ задается (4.3), и $f_2(s_1,s_2)$ некоторая неизвестная корреляционная функция петель. В следующем разделе мы вычислим $f_2(s_1,s_2)$ явным образом.

4.1.2 Вероятность тройных контактов

Тройные контакты образованы двумя последовательными петлями, которые, в общем случае, коррелируют из-за «памяти», характерной для дробного броуновского движения [3]. Следовательно, разложение соответствующей вероятности в произведение двух вероятностей парных контактов (4.5) неверно. Однако можно написать явное выражение для P_3, интегрируя по траекториям с эффективным гамильтонианом (4.2)

$$P_3(k,n,m) = \frac{\int P(\mathbf{X})\delta(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)\delta(\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m)D\mathbf{X}}{\int P(\mathbf{X})D\mathbf{X}} = \\ = \frac{1}{(2\pi)^{2D}} \int d\mathbf{q} \int d\mathbf{q}'\, G(\mathbf{q},\mathbf{q}',k,n,m) \quad (4.7)$$

где функция Грина $G(\mathbf{q},\mathbf{q}',k,n,m)$ равна

$$G(\mathbf{q},\mathbf{q}',k,n,m) = \\ = \frac{1}{Z_N} \int \prod_{i=1}^{N} d\mathbf{x}_i \exp\left(-\frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^{N} a_{ij}\mathbf{x}_i\mathbf{x}_j + \mathrm{i}\mathbf{q}\left(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n\right) + \mathrm{i}\mathbf{q}'\left(\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m\right) \right) \quad (4.8)$$

здесь Z_N – полная статистическая функция цепочки с одним звеном, фиксированным в начале координат

$$Z_N = \int P(\mathbf{X})\delta(\mathbf{x}_0)D\mathbf{X} = \int \prod_{i=1}^{N} d\mathbf{x}_i \exp\left(-\frac{1}{2} \sum_{i,j=0}^{N} a_{ij}\mathbf{x}_i\mathbf{x}_j \right), \quad (4.9)$$

матрица $\mathbb{A} = ||a_{ij}||$ связана с коэффициентами гамильтониана (4.2) соотношением

$$a_{ij} = \begin{cases} -4A_{ij}, & i \neq j \\ 2\sum\limits_{j} A_{ij} & i = j \end{cases} \quad (4.10)$$

и мы использовали преобразование Фурье δ-функции, чтобы получить последнее выражение (4.7). Функция Грина (4.8) является N-мерным гауссовским интегралом с линейным членом $\mathbf{BX}$, где компоненты вектора $\mathbf{B}$ имеют вид

$$\mathbf{b}_j = \mathrm{i}\mathbf{q}(\delta_{jk} - \delta_{jn}) + \mathrm{i}\mathbf{q}'(\delta_{jn} - \delta_{jm}) \quad (4.11)$$

Таким образом, она равна

$$G(\mathbf{q},\mathbf{q}',k,n,m)=\exp\left(\frac{1}{2}\mathbf{B}^T\mathbb{A}^{-1}\mathbf{B}\right) \tag{4.12}$$

Введем $\mathbf{A}_p$ и ω_p $(p=1,2,...N)$ – собственные векторы и собственные значения матрицы взаимодействия $\mathbb{A}$ и скалярные произведения в L_2

$$\boldsymbol{\beta}_p=\langle\mathbf{B}|\mathbf{A}_p\rangle\,; \tag{4.13}$$

Квадратичная форма в (4.37) может быть переписана как

$$\begin{aligned}\log G(\mathbf{q},\mathbf{q}',k,n,m)&=\frac{1}{2}\sum_{m=1}^{N}\langle\mathbf{A}_m|\boldsymbol{\beta}_m^*\sum_{p=1}^{N}\omega_p^{-1}\boldsymbol{\beta}_p|\mathbf{A}_p\rangle=\\&=\frac{1}{2}\sum_{m=1}^{N}\sum_{p=1}^{N}\boldsymbol{\beta}_m^*\omega_p^{-1}\boldsymbol{\beta}_p\langle\mathbf{A}_m|\mathbf{A}_p\rangle=\frac{1}{2}\sum_{p=1}^{N}\omega_p^{-1}\left|\boldsymbol{\beta}_p\right|^2\end{aligned} \tag{4.14}$$

Подставляя (4.11) в (4.13), можно выразить β в терминах компонент собственных векторов $\mathbf{A}$, что дает

$$P_3(k,n,m)=\frac{1}{(2\pi)^{2D}}\int d\mathbf{q}\int d\mathbf{q}'\exp\left(-\frac{1}{2}\sum_{p=1}^{N}\omega_p^{-1}\left|\mathbf{q}\left(a_p^k-a_p^n\right)+\mathbf{q}'\left(a_p^n-a_p^m\right)\right|^2\right) \tag{4.15}$$

где a_p^i обозначает i-ую компоненту вектора $\mathbf{A}_p$. Правая часть (4.15) является двойным гауссовским интегралом, поэтому его можно вычислить явно

$$P_3(k,n,m)=\frac{1}{(2\pi)^D}\frac{1}{(\det\Sigma)^{D/2}} \tag{4.16}$$

где элементы матрицы Σ есть

$$\begin{aligned}\sigma_{11}&=\sum_{p=1}^{N}\omega_p^{-1}\left|a_p^k-a_p^n\right|^2;\quad\sigma_{22}=\sum_{p=1}^{N}\omega_p^{-1}\left|a_p^n-a_p^m\right|^2;\\\sigma_{12}&=\sigma_{21}=\sum_{p=1}^{N}\omega_p^{-1}\left(a_p^k-a_p^n\right)\left(a_p^n-a_p^m\right);\end{aligned} \tag{4.17}$$

и степень $D/2$ в правой части (4.16) связана с тем фактом, что $\mathbf{q},\mathbf{q}'$ являются D-мерными векторами. Интересно, что элементы матрицы Σ имеют смысл среднеквадратичных расстояний между соответствующими звеньями. Действительно, выражая эти расстояния в виде сумм по нормальным координатам

$\mathbf{u}_p = \langle \mathbf{X}|\mathbf{A}_p\rangle$ и используя теорему о равнораспределении, которая определяет средние амплитуды нормальных мод в равновесии (подробнее см. главу 2), можно получить $\langle \mathbf{u}_p\mathbf{u}_s\rangle = D\omega_p^{-1}\delta_{ps}$ и, следовательно,

$$\left\langle (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)^2 \right\rangle = D\sigma_{11};\ \left\langle (\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m)^2 \right\rangle = D\sigma_{22}; \left\langle (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)\,(\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m) \right\rangle = D\sigma_{12} \tag{4.18}$$

Это соответствие позволяет записать вероятность тройного контакта в форме, предложенной уравнением (4.6)

$$P_3(k,n,m) = P_2(k,n)P_2(n,m)f_2(k,n,m) \tag{4.19}$$

где $P_2(k,n)$ – вероятность двойного контакта (4.3), а коррелятор $f_2(k,n,m)$ равен

$$f_2(k,n,m) = (1-r^2)^{-3/2};\quad r(k,n,m) = \frac{\left\langle (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)\,(\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m) \right\rangle}{\sqrt{\left\langle (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)^2 \right\rangle \left\langle (\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m)^2 \right\rangle}} \tag{4.20}$$

Этот результат справедлив для любой гауссовской полимерной цепи с взаимодействиями (4.4). В частности, для идеальной цепочки (обычного броуновского движения) векторы $(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)$ и $(\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m)$ не коррелированы, поэтому $r = 0$, и мы возвращаемся к выражению (4.5).

В случае, когда мономеры разделены значительным контурным расстоянием, т.е. когда $s_1 = |n-k| \gg 1$ и $s_2 = |m-n| \gg 1$, важно поведение края спектра ($p \ll N$). Кроме того, следует различать случаи $s_{1,2} \sim N$ и $s_{1,2} \ll N$. В первом случае релевантными являются только несколько первых собственных значений, и поведение не является универсальным, то есть, например, поведение линейных цепей и колец отличается. В то же время для $1 \ll s_{1,2} \ll N$ важны не только несколько первых собственных значений, но асимптотическая форма края спектра. В частности, если для $p \ll N$ спектр имеет вид $\omega_p \sim (p/N)^{2/d_s}$ (где d_s называется спектральной размерностью графа), тогда результирующая равновесная конформация является самоподобной (фрактальной) с мономер-мономерным распределением, задаваемым (4.1), и фрактальной размерностью d_f, связанной со спектральной следующим образом

$$2^{-1} = d_s^{-1} - d_f^{-1} \tag{4.21}$$

Это результат, полученный для эффективного гамильтониана (4.2) со степенными коэффициентами убывания (2.6) во второй главе (см. (2.26)). Коррелятор

$r(k,n,m)$) в этом случае зависит от одной переменной $\chi = s_1/s_2 = |n-k|/|m-n|$

$$r(\chi) = \frac{1}{2}\left(\left(\chi^{1/2} + \chi^{-1/2}\right)^{\alpha} - \chi^{\alpha/2} - \chi^{-\alpha/2}\right); \quad \alpha = 2/d_f \tag{4.22}$$

Как и следовало ожидать, $r(\chi)$ является симметричной функцией $r(\chi) = r(1/\chi)$ и отрицательна для всех ненулевых χ, что вполне естественно для субдиффузионного дробного броуновского движения ($d_f > 2$). Если $d_f = 2$, $r(\chi) \equiv 0$, как и должно быть для обычного броуновского движения. Рисунок 4.2 слева показывает зависимость $r(\chi)$. Хорошо видно, что корреляция наиболее выражена (абсолютное значение коэффициента является наибольшим) для петель одинакового размера, соответствующее значение равно $r(1) = 2^{\alpha-1} - 1$. Если длины петель сильно различаются $\chi \gg 1$, коэффициент корреляции сходится к нулю по степенному закону

$$r(\chi) \sim -\frac{1}{2}\chi^{-\alpha/2}; \quad \chi \gg 1 \tag{4.23}$$

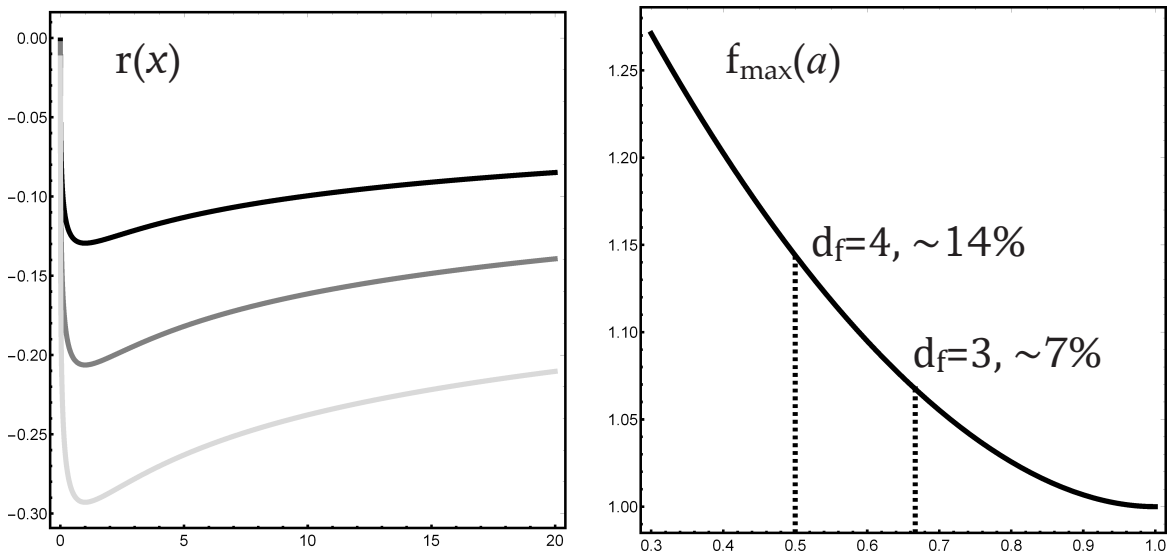

Рисунок 4.2 — Слева: коэффициент корреляции $r(\chi)$ между двумя петлями длин s_1 и s_2 как функция отношения их размеров $\chi = s_1/s_2$, (4.22) для различных значений d_f: 2.5 (черный), 3 (серый), 4 (светло-серый); Справа: максимальное увеличение вероятности двойных петель $f_{max}(\alpha)$ для случая одинаковых размеров петель $s_1 = s_2$ по сравнению с некоррелирующими петлями (4.27).

Подводя итог, полная вероятность тройного контакта в случае дробной броуновской траектории движения равна

$$P_3(s_1,s_2) = \left(\frac{D}{2\pi a^2}\right)^D (s_1 s_2)^{-D/d_f} f(s_1,s_2) = P_3^{\text{naive}} \times f(s_1,s_2) \tag{4.24}$$

где

$$f(s_1,s_2) = (1 - r^2(s_1/s_2))^{-D/2} \tag{4.25}$$

s_1, s_2 – контурные длины петель, a есть характерная микроскопическая длина.

$$P_3^{\text{naive}} = \left(\frac{D}{2\pi a^2}\right)^D (s_1 s_2)^{-D/d_f} \tag{4.26}$$

является произведением вероятностей образования одиночных (независимых) петель. Обратите внимание, что «наивное» выражение для вероятности всегда недооценивает вероятность тройного контакта, потому что оно пренебрегает эффективным притяжением петель. Наибольшее увеличение вероятности тройного контакта достигается для петель одинакового размера и равно

$$f_{\max}(\alpha) = 2^{-\alpha D/2}(1 - 2^{\alpha-2})^{-D/2} \tag{4.27}$$

что означает, например, что в трехмерном пространстве $D = 3$ в случае $\alpha = 2/3$ ($d_f = 3$), который является наиболее интересным с точки зрения физики полимеров, число «розеток», состоящих из двух петель одинакового размера, должно быть примерно на 7% больше, чем можно было бы ожидать из предположения некоррелированности петель. Примечательно, что f_{max} довольно быстро растет с фрактальной размерностью (рис. 4.2 справа), достигая примерно 14% для $d_f = 4$, случай идеальных случайно разветвленных полимеров [11, 12, 37]. В свою очередь, для «розеток», образованных петлями существенно разного размера, корреляционный фактор равен

$$f(\chi) = 1 + \frac{D}{8}\chi^{-\alpha} + o\left(\chi^{-\alpha}\right) \tag{4.28}$$

Мы надеемся, что с развитием метода Hi-C станет возможным экспериментально измерить этот фактор избыточной вероятности образования тройных контактов. Наше теоретическое предсказание получено в рамках гауссовской модели, однако, в системе с ближним отталкиванием можно ожидать, что образование тройных петель будет подавлено, а не усилено. Таким образом, если описанное здесь эффективное притяжение петель действительно наблюдается экспериментально, это будет хорошим новым аргументом в поддержку гауссовского формализма. Кроме того, уравнения (4.27) и (4.28) допускают новые альтернативные способы измерения α и, следовательно, эффективной фрактальной размерности d_f упаковки хроматина, которую можно было бы сравнить с результатами, полученными различными методами.

4.1.3 Многочастичные контакты

Кратко обсудим обобщение разработанного выше формализма для вычисления вероятностей многочастичных контактов. Вероятность P_k образования «розетки», состоящей из $(k-1)$-ой петли, закрепленных набором звеньев с номерами $\{n_1, n_2, \ ..., n_k\}$ можно записать как

$$P_k(n_1, ..., n_k) = \frac{\int P(\mathbf{X}) \prod_{i=1}^{k-1} \delta(\mathbf{y}_i) D\mathbf{X}}{\int P(\mathbf{X}) D\mathbf{X}} = \\ = \frac{1}{(2\pi)^{D(k-1)}} \int \prod_{i=1}^{k-1} d\mathbf{q}_i \exp\left(- \sum_p \frac{1}{4N\varkappa_p} \left| \sum_{i=1}^{k-1} \mathbf{q}_i \left(e^{\frac{2i\pi p n_i}{N}} - e^{\frac{2i\pi p n_{i+1}}{N}} \right) \right|^2 \right) \quad (4.29)$$

где мы ввели обозначение $\mathbf{y}_i = \mathbf{x}_{n_i} - \mathbf{x}_{n_{i+1}}$. Действуя так же, как в разделе выше, можно выразить интеграл в правой части (4.29) следующим образом (что является прямым обобщением (4.16))

$$P_k(n_1, ..., n_k) = \left(\frac{1}{2\pi} \right)^{D(k-1)/2} (\det \Sigma_{k-1})^{-D/2} \quad (4.30)$$

где Σ_{k-1} – ковариационная матрица векторов, соединяющих последовательные мономеры в кластере: $(\Sigma_{k-1})_{ij} = \langle \mathbf{y}_i \mathbf{y}_j \rangle$. Эти выражения могут быть далее упрощены, например, для вероятности четырехчастичных контактов

$$P_4(n_1,...n_4) = P_2(n_1,n_2) P_2(n_2,n_3) P_2(n_3,n_4) f_3(n_1,n_2,n_3,n_4) \quad (4.31)$$

где функция f_3 равна

$$f_3(n_1,n_2,n_3,n_4) = \left(1 - r_{12}^2 - r_{23}^2 - r_{13}^2 + 2r_{12}r_{23}r_{13}\right)^{-D/2}; \quad r_{ij} = \frac{\langle \mathbf{y}_i \mathbf{y}_j \rangle}{\sqrt{\langle \mathbf{y}_i^2 \rangle \langle \mathbf{y}_j^2 \rangle}} \quad (4.32)$$

Заметим, что результат (4.30) является нормировочным множителем многомерного нормального распределения для $k-1$ -мерного вектора $\{\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_1, ..., \mathbf{a}_{k-1}\}$. Это обстоятельство является следствием квадратичной природы эффективного гамильтониана, использовавшегося для генерации конформаций полимера, что, в свою очередь, индуцировало нормальность для каждой из петель $\mathbf{a}_i$.

4.2 Состояния, полученные коллапсом цепи с кинетическим сшиванием звеньев

В данном разделе мы рассматриваем структуру карт контактов, полученных в результате «протяженного во времени» коллапса гомополимерной цепи в условиях, имитирующих, например, радиационное облучение полимера. А именно, после скачкообразного ухудшения качества растворителя при последовательном формировании глобулярной фазы, мономеры, оказавшиеся рядом в пространстве, с некоторой вероятностью могут слипнуться (образовать необратимую «сшивку»). В результате, в процессе коллапса возникает растущая стабильная сеть связей, предотвращающая пространственное «перетекание» частей макромолекулы и слипание их друг с другом (см. Приложение Г). Типичная финальная структура полимера, приготовленного в таких условиях, имеет явно выраженный иерархический вид, что позволяет высказать гипотезу о биологической релевантности механизма необратимого сшивания в процессе коллапса цепи при формировании топологически ассоциированных доменов (ТАДов) неактивного хроматина.

4.2.1 Коллапс полимера с необратимым сшиванием звеньев

Вначале сравним зависимости радиуса инерции субцепи $R_g(s)$ и вероятности контакта мономеров $P_{cont}(s)$, где s – расстояние между мономерами вдоль по цепи, для случая коллапса с необратимым сшиванием и без него, рис. 4.3. На всех зависимостях $R_g(s)$ можно выделить характерный для равновесной глобулы гауссов участок малых длин субцепей, где $R_g(s) \sim s^{1/2}$, однако на бóльших длинах субцепей мы наблюдаем существенно различное поведение:

– В случае обычного коллапса без сшивания имеется плавное насыщение зависимости $R_g(s)$, связанное с выходом субцепей на поверхность глобулы, – точно такое же, как во многих других экспериментах по коллапсу длинных цепей (см., например, [40]);

– В случае коллапса со сшиванием на больших размерах петель наблюдается зависимость

$$R_g \sim s^{1/4} \tag{4.33}$$

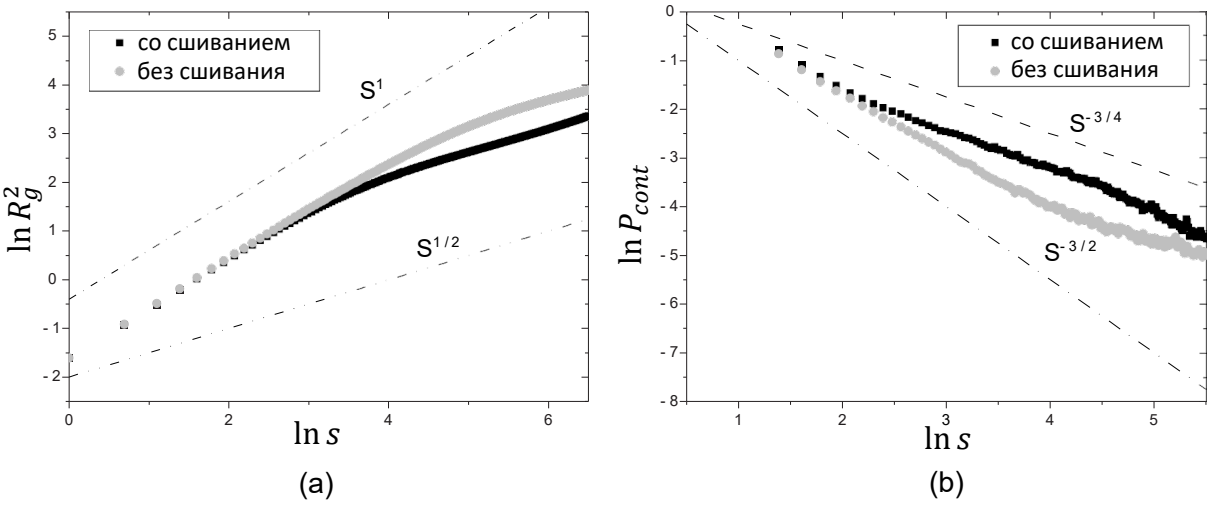

Рисунок 4.3 — Зависимости квадрата радиуса инерции субцепи (a) и вероятности контакта от расстояния между мономерами вдоль по цепи (b) в логарифмических координатах для цепи $N = 10^4$ со сшиванием (черная) и без сшивания (серая).

Структура, образованная последовательным сшиванием мономеров, оказавшихся рядом в пространстве в процессе коллапса после резкого понижения температуры ниже θ-точки, схематически изображена на рис. 4.4. Оттенками серого показаны сшивки, сформированные в разные моменты времени. Очевидно, что на бóльших временах между собой сшиваются мономеры, находящиеся на бóльшем расстоянии вдоль цепи. Фактически, процесс коллапса со сшиванием представляет собой развернутое во времени иерархическое слипание, типичное для любой ренормализационной процедуры. В работе [10] было показано, что зависимость $R_g(s) \sim s^{1/4}$ наблюдается для кольцевых полимеров без объемных взаимодействий, образующих незацепленные (стягиваемые в точку) петли в решетке топологических препятствий. Образовывая сшивки, мы фиксируем топологию цепи преимущественно в виде деревообразной структуры – см. 4.4. Отметим, что в иерархическом коллапсе зависимость $R_g \sim s^{1/4}$ проявляется лишь на больших длинах цепей: в длинных петлях топология фиксирована сшивками, однако такие петли могут достаточно легко проникать друг в друга из-за относительно несущественной роли объемных взаимодействий на этих масштабах.

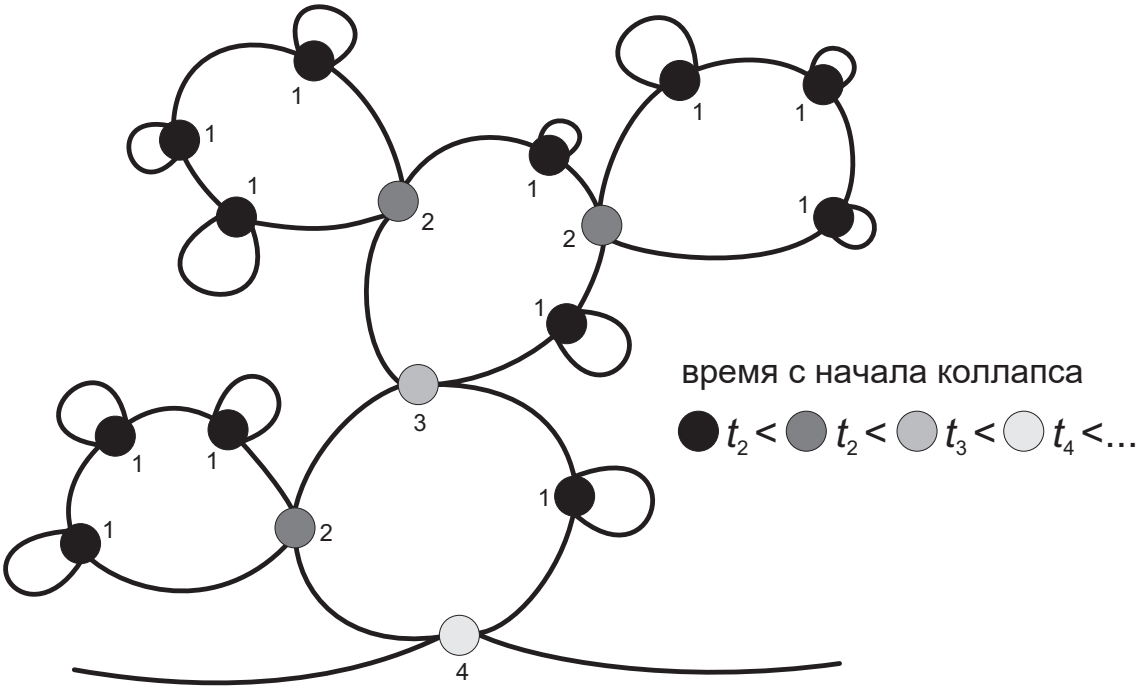

Рисунок 4.4 — Деревообразная структура, образованная последовательным сшиванием мономеров, оказавшихся рядом в пространстве в процессе коллапса. Оттенками серого показаны сшивки, образованные в разные моменты времени.

На зависимости вероятность контакта от расстояния вдоль по цепи, рис. 4.3б, в случае коллапса со сшиванием для относительно малых длинах субцепей, наблюдается зависимость

$$P_{cont} \sim s^{-3/4} \tag{4.34}$$

Такая зависимость была получена экспериментально внутри топологически-ассоциированных доменов (ТАДов) [104]. Оба скейлинговых показателя, $1/4$ в (4.33), и $-3/4$ в зависимости (4.34) отвечают объекту с фрактальной размерностью $d_f = 4$ и, разумеется, такое поведение в трехмерном пространстве возможно только в ограниченном интервале масштабов. Для более детального рассмотрения эффектов исключенного объема мы рассмотрели также цепи длиной $N = 10^5$ звеньев. Было проведено моделирование с теми же параметрами сшивания, что и для $N = 10^4$, результаты были дополнительно усреднены по пяти независимым реализациям. Можно видеть, что в данном случае (см. рис. 4.5) в широком интервале масштабов проявляется зависимость $R_g \sim s^{1/3}$, характерная для фрактальной глобулы.

Для объяснения наблюдаемого поведения, оценим длину субцепи, s_0, такую, что в цепи, разбитой на участки длины s_0, примерно половина из них

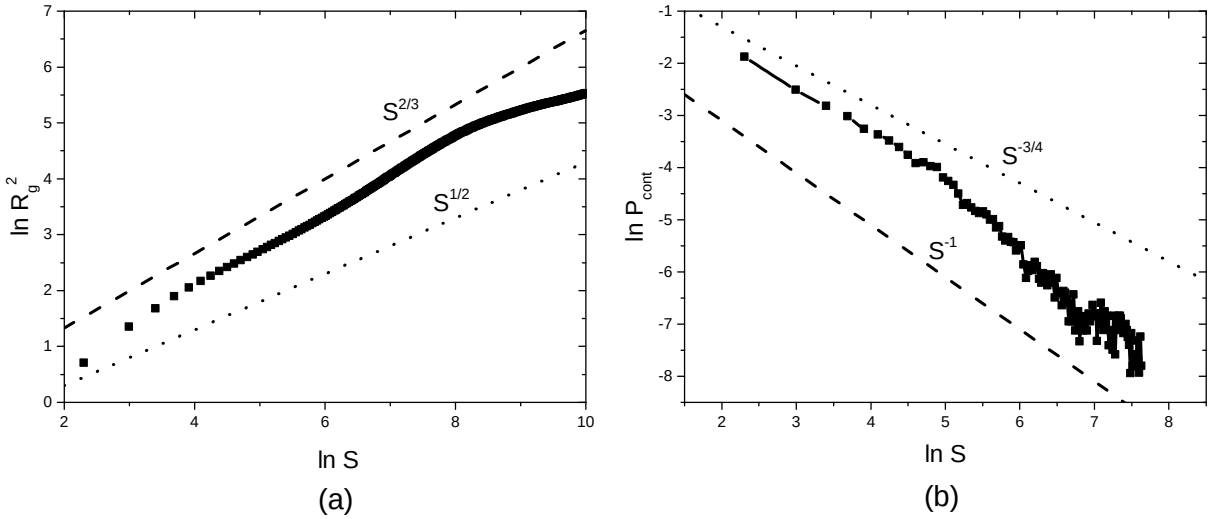

Рисунок 4.5 — Зависимости квадрата радиуса инерции субцепи и вероятности контакта от расстояния между мономерами вдоль по цепи в логарифмических координатах для цепи с кинетическим сшиванием для $N = 10^5$.

будет «внутри» глобулы, а половина будет иметь выход на поверхность (в предположении, что все участки являются глобулами). Грубую оценку s_0 можно получить из такого соотношения: $N^{2/3} \approx (N/s_0)s_0^{2/3}/4$: мы считаем все суб-глобулы сферическими и приравниваем общую поверхность глобулы половине площади половины суб-глобул. Для цепи $N = 10^5$ такие соображения позволяют оценить точку перегиба на графике R_g (выход цепи на поверхность). Естественно, на масштабах, меньших s_0 и больших g^*, на котором цепь всегда ведет себя как гауссов клубок, блобы в достаточно сшитой цепи не будут перемешиваться друг с другом, а скейлинг вида $R_g \sim s^{1/4}$ будет невозможен ввиду того, что значительная часть субцепей окружена полимером.

4.2.2 Выделение кластерной структуры в матрицах контактов

Для сравнения конфигураций, образуемых при коллапсе с необратимым сшиванием и без, мы проанализировали кластеризацию контактов вблизи главной диагонали на картах, аналогичных «индивидуальным Hi-C картам» [4]. По определению, карта контактов некоторой полимерной конфигурации – это матрица смежности контактного графа, т. е. симметричная матрица A, у которой на пересечении i строки и j столбца стоит $A_{ij} = 1$, если мономеры i и j нахо-

дятся в контакте, и $A_{ij} = 0$ в обратном случае. В данной работе мы считаем, что два мономера находятся в контакте, если расстояние между ними меньше радиуса обрезки $R_{cut} = 2\sigma$.

Для определения кластеров на карте контактов нами использовалась процедура выделения серий последовательностей участков (субкластеров) вблизи диагонали с различными критическими значениями плотности контактов, r. Процедура состоит в следующем. На первом этапе выделяются все такие последовательности мономеров $x_t, x_{t+1}, x_{t+2}, ..., x_{t+s-1}$ длины s вдоль цепи, для которых плотность контактов внутри выделенной области

$$\rho_t^{(s)} = \frac{1}{s^2} \sum_{i=t}^{s} \sum_{j=t}^{s} A_{ij} \tag{4.35}$$

больше ожидаемого значения плотности для последовательности данного размера

$$\rho^{(s)} = \frac{1}{N-s} \sum_{i=1}^{N-s} \rho_t^{(s)} \tag{4.36}$$

и, кроме того, больше некоторого критического значения r ($r < 1$), задающего номер серии (уровень вложенности кластеров: более плотные вложены в более рыхлые). Действительно, эти последовательности сильно перекрываются, особенно, для карт с хорошей кластеризацией. На втором этапе мы объединяем обнаруженные субкластеры в изолированные домены, производя операцию «OR»: если данный мономер x_i принадлежит хотя бы одной из «первичных» последовательностей $\rho_t^{(s)}$, $t \leqslant i < t + s$, то $f^{(r)}(x_i) = 1$, иначе $f^{(r)}(x_i) = 0$. Таким образом, вектор $f^{(r)}$ задает разбиение цепи на кластеры на данном уровне критической плотности r. При этом точные границы кластеров $\{l_j\}$ и $\{r_j\}$ определяются условиями (i) $f^{(r)}(l_j) = f^{(r)}(r_j) = 0$, (ii) $\forall k : \; l_j < k < r_j, \; f^{(r)}(k) = 1$.

На рис. 4.6 приведены аннотированные карты контактов для цепи из $N = 10^4$ мономеров со сшиванием (a) и без (b). Для карт, соответствующих коллапсу со сшиванием, характерна *выраженная линейчатая структура*. Кроме того, контакты последовательно сшитых цепей заметно сильнее кластеризуются вблизи главной диагонали. Эти особенности являются следствием искусственного ограничения числа степеней свободы цепи: динамически более вероятные контакты находятся внутри уже образовавшихся на предыдущем шаге плотных кластеров. Таким образом, последовательное сшивание навязывает формирование иерархической структуры кластеров различных уровней вложенности. С

другой стороны, для коллапса без сшивания контакты в каждой конфигурации образуются на всех масштабах и не приводят к столь сильной структурированности.

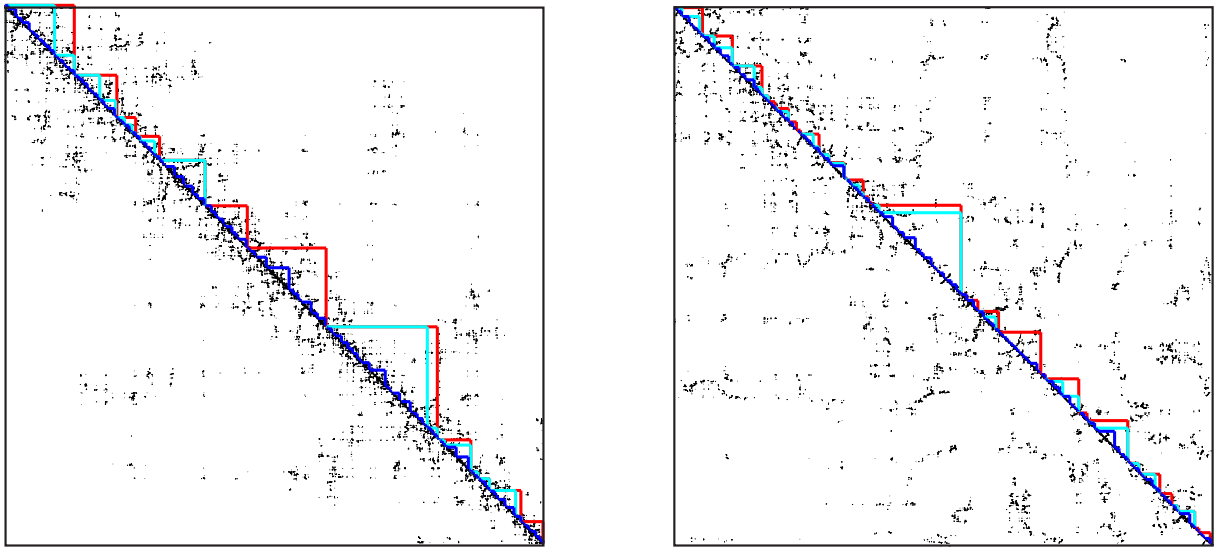

Рисунок 4.6 — Кластеризация контактов для $N = 10^4$ (a) коллапса со сшиванием и (b) без сшивания. Во всех случаях приведен начальный участок цепи длины $N = 5 \times 10^3$. Три цвета соответствуют различным уровням вложенности кластеров: красный $r = 2/3$, сине-зеленый $r = 5/7$ и синий $r = 3/4$. Чем выше r, тем выше плотность контактов внутри кластеров и выше уровень иерархии.

Количественные различия в разметках карт иллюстрируются зависимостями среднего размера кластера, $\langle L_r \rangle$, и числа кластеров, N_r, от параметра плотности r на рис. 4.7. При малых значениях критической плотности, $r < 2/3$, выделяется лишь один большой кластер размера системы, N. Это связано с высокой средней плотностью карт: последовательности «начального уровня иерархии» $\{x_i\}_t^{t+s-1}$ при низких r сильно перекрываются и объединяются в единый кластер. Можно сказать, что значение $r = 2/3$ соответствует перколяционному порогу в смысле перекрывания последовательностей и критической плотности образования бесконечного кластера контактов для карт данной плотности. При дальнейшем увеличении критической плотности цепь скачкообразно разбивается на кластеры.

Из рис. 4.7 видно, что при $2/3 < r < 3/4$ в случае коллапса без сшивания формирующиеся кластеры приблизительно в два раза меньше, а их число больше, чем для коллапса со сшиванием. Действительно, в последнем случае

из-за иерархического механизма образования сшивок контакты сильнее кластеризованы, что приводит к высоким плотностям (выше r для каждого уровня вложенности) контактов внутри больших кластеров. Как было отмечено выше, при коллапсе без дополнительной фиксации сшивок контакты образуются менее регулярно (на всех масштабах) и, как следствие, кластерная структура оказывается «замытой».

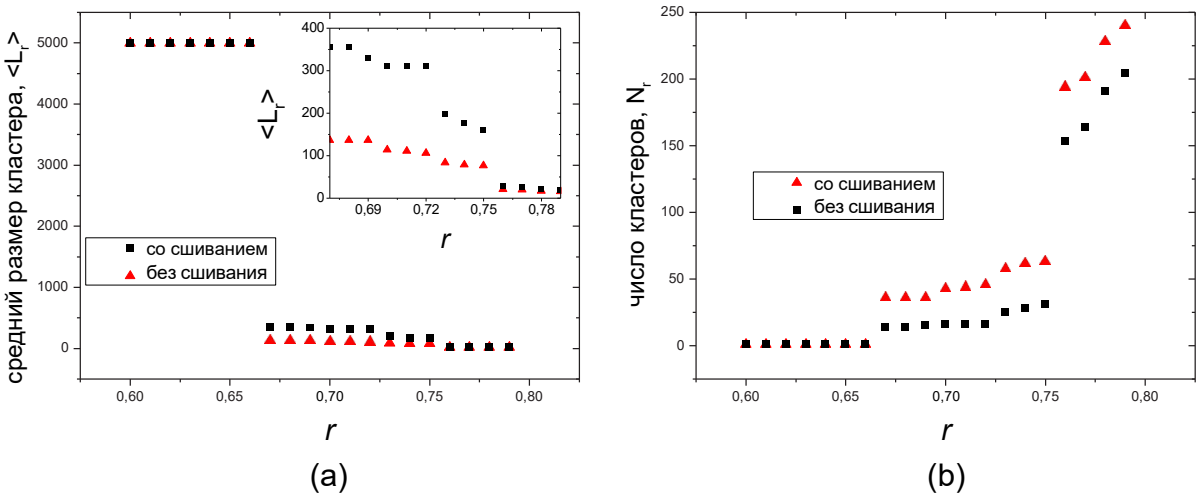

Рисунок 4.7 — Зависимости среднего размера кластера $\langle L_r \rangle$ (слева) и полного числа аннотированных кластеров N_r (справа) как функций параметра плотности r для цепи длины $N = 10^4$. Представлены значения для коллапса со сшиванием (черные квадраты) и коллапса без сшивания (красные треугольники). При коллапсе без сшивания образуются конфигурации с большим количеством маленьких кластеров, в то время как для коллапса со сшиванием той же плотности контактов соответствуют кластеры значительно большего типичного размера.

При дальнейшем увеличении параметра плотности $r > 3/4$ мы видим еще один резкий переход как по среднему размеру кластера, так и по их количеству. А именно, средний размер кластера $\langle L_r \rangle$ для коллапса со сшиванием становится сравним с флуктуационным размером, соответствующим коллапсу без сшивания. Другими словами, кластеризация сшитого полимера на малых масштабах $s_{cr} \sim 10$ похожа на кластеризацию цепочки без сшивания. Тот же эффект можно видеть на зависимостях среднего радиуса инерции для сшитого полимера как при коротких $N = 10^4$, рис. 4.3а, так и длинных цепях $N = 10^5$, рис. 4.5а. Действительно, на достаточно малых масштабах превалируют процессы экранировки исключенного объема и цепь с иерархическими сшивками не чувствует навязанной ей кластерной организации. В результате в обоих случаях сегменты

цепи имеют броуновскую статистику, $\langle R_g^2 \rangle \sim s$. Длину s_{cr} естественно связывать с характерной длиной зацепления $s_{cr} \sim N_e$, на меньших масштабах цепь не чувствительна к топологическим ограничениям и, как следствие, трехмерные конформации сегментов длины $< s_{cr}$ для случаев сшивания и классического коллапса становятся неразличимыми.

4.2.3 Роль дискретности в индивидуальных картах контактов

Интересно, что разработанный метод разделения цепи на кластеры ярко показывает универсальность описания иерархических отношений в терминах «ультраметрики», т.е. иерархии вложенных кластеров. По построению, ранжирование кластеров производится по плотности: более рыхлые кластеры содержат плотные, отвечающие следующему уровню иерархии. При переходе к следующему уровню вложенности кластеров, т.е. при распаде кластеров на более мелкие, происходит естественное «вымывание» субкластеров некоторой критической плотности r_{cr}, соответствующей переходу, а оставшиеся последовательности, объединение которых определяет разметку цепи на кластеры, имеют плотность заведомо выше r_{cr}. Оказывается, последовательность переходных значений $r_{cr} = \{2/3, 3/4, 4/5, ...\}$ является универсальной для разных карт, что видно из ступенчатого поведения зависимостей на рис. 4.7a-b. Наличие такого универсального дискретного набора переходных значений $r_{cr}^{(i)}$ связано с теоретико-числовыми особенностями в хвосте распределения плотностей контактов внутри последовательностей размеров от 2 до максимального L вблизи диагонали. Возникающая фрактальная структура является одной из инкарнаций так называемой функции Томэ или «попкорна», см. рис. 4.8 и [105], $g(x)$, известная также как функция Римана, имеет много других имен: функция дождевых капель, функция облака, модифицированная функция Дирихле, функция линейки и т.д. Это одна из простейших теоретико-числовых функций, обладающая нетривиальной фрактальной структурой (другой известный пример – всюду непрерывная, но нигде не дифференцируемая функция Вейерштрасса). Функция Томэ определяется на открытом интервале $x \in (0, 1)$ согласно следующему

правилу:

$$g(x) = \begin{cases} \frac{1}{q} & \text{если } x = \frac{p}{q}, \text{ и } (p,q) \text{ взаимно просты} \\ 0 & \text{если } x \text{ иррационально} \end{cases} \tag{4.37}$$

Функция Томэ разрывна в каждой рациональной точке, обращается в нуль и непрерывна во всех иррациональных точках.

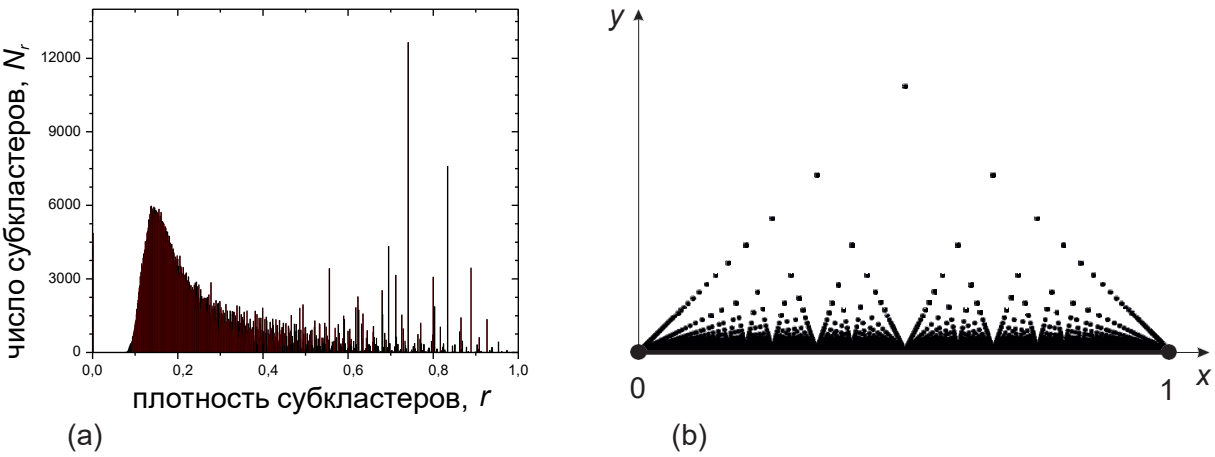

Рисунок 4.8 — (a) Зависимость числа субкластеров N_r от плотности r. (b) Функция Томэ (4.37)

Начиная с точки «перколяции субкластеров», $r \geqslant 2/3$, распределение имеет ультраметрическую структуру, типичную для статистики экстремальных событий. Аналогичные распределения возникают в ряде других задач, например, в спектральной статистике ансамбля экспоненциально взвешенных графов [105, 106], в задаче о профиле растущей ткани под действием экспоненциального деления клеток [107], в распределении частоты возникновения определенных подграфов в сети белок-белковых взаимодействий дрозофилы [108], в ряде клинических данных [109], и т.д. Не вдаваясь в математические обсуждения подобных распределений, отметим, что все они имеют характерные черты т. н. функции Томэ и могут быть регуляризованы с помощью модулярной η-функции Дедекинда вблизи вещественной оси [105].

Очевидное наблюдение заключается в том, что вследствие дискретной природы полимерной цепи и контактов в кластерах *индивидуальных* карт, значения плотности (4.35) в разбивке карты контактов по кластерам с постепенно уменьшающейся плостностью, могут принимать лишь дискретные рациональные значения. По теоретико-числовым причинам, не связанным с физикой формирования карт, некоторые значения плотности встречаются в карте чаще других – эти значения задают переходные $r_{cr}^{(i)}$; при их достижении пропадает

относительно большое число субкластеров, и разметка карты существенно меняется. Действительно, приведенное отношение меньшего натурального числа a к большему b, равное $\frac{a}{b} = \frac{p}{q}$, $\gcd(p,q) = 1$ встречается на отрезке $a, b \in [1, L]$ число раз, равное $\left[\frac{L}{q}\right]$, где символ [...] обозначает целую часть числа. Таким образом, значения плотности с меньшим знаменателем (после сокращения) будут встречаться чаще. Необходимо иметь в виду, что распределение числа контактов в субкластерах является неравномерным, однако степень «вырожденности» (т.е. частота встречаемости), определяющийся законом $\frac{1}{q}$, тем не менее сохранится. Для достаточно больших плотностей r_{cr} разумно предположить, что вероятность образования плотного субкластера размера Z с небольшим числом «пустот» имеет пуассоновское распределение e^{-cS}, где $S = Z^2$ – площадь субкластера, а $c \ll 1$ определяет среднюю концентрацию «пустот» (ниже будем считать ее постоянной для разных плотностей субкластеров $r > r_{cr}$). Вводя обозначение $f = e^{-c} \approx 1 - c$ (при $0 < c \ll 1$) учтем, что число контактов np встретится в субкластере площади $Z^2 = nq$ с вероятностью f^{nq}, что в пределе $f \to 1$ дает распределение $1/q$:

$$g\left(\frac{p}{q}\right) = \sum_{n=1}^{L^2/q} f^{nq} \sim \left(\log\frac{1}{f}\right)^{-1} \frac{1}{q} = \frac{1}{cq} \tag{4.38}$$

Таким образом, значения критической плотности r_{cr}, определяющие *резкое* уменьшение среднего размера кластера и их числа, отвечают главной последовательности пиков $\frac{k}{k+1}$, $k = 2, 3, 4, ...$ в распределениях типа функции Томэ. Высоты пиков характеризуют число субкластеров данной плотности в цепи, 4.8. Для значений плотности, отвечающих промежуточным пикам, изменение $\langle L_r \rangle$ и N_r менее выражено, поскольку соответствующие субкластеры встречаются реже в индивидуальных картах контактов.

4.3 Выводы к четвертой главе

1. Карты контактов Hi-C предоставляют большие возможности для анализа статистических свойств конформации хроматина, не ограничивающиеся вероятностью парных контактов;

2. Средняя вероятность тройных контактов и корреляционный фактор двух петель, формирующих контактный кластер, могут быть получены из карт контактов достаточного разрешения;
3. Ненулевой корреляционный фактор отражает зависимость последовательных петель, что является следствием неидеальности конформации. Его экспериментальное определение из данных по тройным контактам позволило бы рассчитать фрактальную размерность хроматина, пользуясь нашими результатами в рамках гауссовской модели;
4. Тонкая структура экспериментальных карт демонстрирует иерархическую кластерную организацию контактных доменов. Тенденция к образованию этой иерархии в картах контактов является более выраженной для конформаций, характеризующихся иерархичной пространственной упаковкой. Так, индивидуальные карты контактов, полученные в результате коллапса гомополимерной цепи с кинетическим подшиванием звеньев, имеют большие стабильные кластеры, в то время как в случае классического коллапса без подшивания образующиеся кластеры менее стабильны;
5. Теоретико-числовая особенность иерархии образующихся кластеров не связана со свойствами исследуемых конформаций, а является отражением дискретности индивидуальных карт контактов: плотность контактов внутри домена является рациональным числом.

Заключение

В настоящей работе предложен новый подход к описанию фрактальных полимерных цепей с произвольной фрактальной размерностью $d_f \geqslant 2$. В частности, показано, что такого рода фрактальные состояния могут быть получены для цепей, описываемых эффективным квадратичным гамильтонианом, при этом константы жесткости (коэффициенты квадратичной формы) должны алгебраическим образом зависеть от контурного расстояния между звеньями. Соответствующий показатель степени, описывающий скорость спадания коэффициентов квадратичной формы, определяет фрактальную размерность цепи в равновесии. Квадратичная модель по построению означает, что конформации цепей являются гауссовыми, т.е. парные, тройные и т.д. распределения координат мономеров описываются многомерными нормальными распределениями. Все конформационные статистические свойства цепи в рамках такой модели могут быть описаны единственным параметром – фрактальной размерностью. Поскольку топологически стабилизированные полимерные состояния являются приблизительно фрактальными с $d_f = 3$, предложенная эффективная модель удовлетворительно описывает такие состояния на промежуточных масштабах. При этом для описания топологически стабилизированных состояний на малых масштабах (порядка одного куновского сегмента) существенную роль играют объемные взаимодействия, в то время как на больших масштабах (порядка десяти длин зацепления и больше) существенное значение играют отклонения реальных распределений от нормального, в результате чего гауссова модель переоценивает топологическое сопротивление сильному растяжению цепей.

Мы показали, что конформации фрактальной гауссовской цепи с квадратичным гамильтонианом статистически эквивалентны траекториям дробного броуновского движения. Благодаря этому нам удалось получить два ранее неизвестных математических формализма описания траекторий дробного броуновского движения с параметром Херста, меньшим $1/2$: во-первых, собственно, на языке квадратичного гамильтониана, описывающего притяжение точек траектории друг к другу, и во-вторых, через функционал действия для дробной броуновской частицы, описывающий дальнодействующие корреляции ее скорости.

Мы показали, что стандартная модель Рауза динамики идеальной цепи может быть обобщена (i) на неидеальные полимерные цепи с фрактальной размерностью, отличной от $d_f = 2$, а также (ii) на случай динамики в вязкоупругой среде, т.е. в среде, в которой движение пробной точечной частицы является субдиффузионным. В частности, в рамках предложенной нами модели с квадратичным гамильтонианом обобщенная раузовская динамика математически описывается дробным уравнением Ланжевена с дробным лапласианом. Это уравнение можно решить аналитически методами преобразований Фурье и Лапласа. Таким образом, установлено, что вязкоупругость среды не меняет равновесной фрактальной размерности цепи, однако, уменьшает скорость распространения упругих напряжений, увеличивает характерные времена релаксации и замедляет динамику цепи. Эффекты конформационной статистики (фрактальной размерности) цепи и вязкоупругости растворителя факторизуются: показатель среднеквадратичного смещения мономера равен произведению показателя для пробной точечной частицы в данном вязкоупругом растворителе и показателя для мономера цепи той же фрактальной размерности в обычной вязкой среде, в которой пробная точечная частица совершает простую диффузию. Из литературы известны результаты исследования динамики одиночных мономерных звеньев цепи, например, для динамики хроматиновых локусов в бактериях, теломер эукариотических хромосом и т.д. Мы показали, что такие данные не позволяют однозначно разделить эффекты конформационной статистики и динамических свойств растворителя: одни и те же результаты могут быть интерпретированы и как динамика фрактальной глобулы в вязкой среде, так и как динамика идеальной полимерной цепи в вязкоупругом растворителе. Однако, нами показано, что двухточечная динамическая корреляционная функция содержит полную информацию о параметрах системы и ее измерение позволит совместно определить как фрактальную размерность хроматина, так и параметр вязкоупругости окружающей среды (нуклеоплазмы эукариот или цитоплазмы прокариот). Нами получены явные выражения для обеих этих величин через параметры двухточечной корреляционной функции.

Эксперименты по определению конформации хромосом (Hi-C) предоставляют широкие возможности для анализа статистических свойств конформаций хроматина, не ограничивающиеся усредненной вероятностью парных контактов. В частности, в литературе появляются первые данные об экспериментальном измерении тройных контактов. Ожидается, что в ближайшем будущем

экспериментальная техника позволит строить карты таких тройных контактов с достаточно высоким разрешением. В настоящей работе мы получили явные выражения для вероятностей тройных контактов во фрактальной цепи, описываемой предложенным нами гамильтонианом. Показано, что в случае неидеальных цепей вероятность тройных и многочастичных контактов не может быть факторизована в произведение вероятностей парных контактов и получено явное выражение для дополнительного корреляционного фактора. Ожидается, что этот корреляционный фактор в ближайшее время может быть напрямую измерен экспериментально, что позволит оценить корректность гауссова приближения, а также независимо рассчитать фрактальную размерность хроматина.

В настоящее время получено большое количество данных о Hi-C картах парных контактов хромосомных локусов в индивидуальных клетках, без популяционного усреднения. В настоящей работе предложены новые подходы к анализу таких индивидуальных карт, эти подходы отработаны на картах, полученных в компьютерном эксперименте по коллапсу одиночной цепи за счет образования необратимых ковалентных сшивок. Показано, что в таких картах можно выделить иерархическую кластерную организацию контактных доменов. Тенденция к образованию этой иерархии в картах контактов является более выраженной для конформаций, характеризующихся иерархичной пространственной упаковкой.

Таким образом, по результатам настоящей диссертации можно сделать следующие **выводы**:

1. В рамках предложенной нами гауссовой модели фрактальной полимерной цепи с произвольной фрактальной размерностью больше двух удобно описывать топологические полимерные состояния такие, например, как конформации незацепленных колец в расплаве и конформации хромосом в живых клетках. Получаемые в этой модели конформации статистически эквивалентны траекториям дробного броуновского движения.
2. Блуждание дробной броуновской частицы описано с помощью функционала действия, отражающего алгебраически спадающие со временем корреляции скоростей частицы.
3. В рамках фрактальной гауссовой модели построена теория обобщенной раузовской динамики полимерной цепи. В частности, получено и реше-

но дробное уравнение Рауза-Ланжевена для неидеальной фрактальной цепи в вязкоупругой среде. Вычислены спектр времен релаксации, динамическая экспонента среднеквадратичного смещения мономерного звена и динамическая корреляционная функция расстояния между звеньями фрактальной цепи, движущейся в вязкоупругой среде. Показано, каким образом анализ динамической корреляционной функции позволяет установить фрактальную размерность цепи и динамическую экспоненту вязкоупругой среды.

4. В рамках той же гауссовой модели вычислены вероятности тройных и многочастичных контактов, а также коэффициент корреляции петель для цепи произвольной фрактальной размерности.
5. Предложен новый метод поиска кластеров (контактных доменов) вблизи диагонали картах контактов индивидуальных полимерных конформаций. Показано, что иерархическая кластерная организация контактных доменов существует не только в усредненных, но и в индивидуальных картах.

Благодарности

Автор выражает благодарность научному руководителю М. В. Тамму, а также С. К. Нечаеву и И. И. Потемкину за научное руководство, бесценную поддержку, творческую атмосферу, а также различную помощь организационного характера. Также автор выражает признательность В. А. Аветисову, А. М. Астахову, А. А. Гаврилову, М. С. Гельфанду, А. С. Горскому, А. Ю. Гросбергу, М. Джерарди, В. А. Иванову, М. Козентино-Лагомарсино, П. И. Косу, Р. Метцлеру, Л. А. Мирному, Г. С. Ошанину, А. А. Полоцкому, И. Рабину и А. Черствому за полезные научные обсуждения по теме диссертации. Неявными соавторами успеха, связанного с настоящей работой, являются важные игроки в жизни диссертанта: жена, родители, друзья. Кроме того, данной работе не суждено было бы появиться без влияния А. Н. Ильиной, В. Л. Ильина, Ю. Р. Эйделанд, Е. М. Шамаховой и других учителей Тридцатки, у которых диссертанту повезло учиться. Ко всем этим замечательным людям автор испытывает глубокую признательность.

Список литературы

[1] K. E. Polovnikov, S. Nechaev, and M. V. Tamm. — "Effective Hamiltonian of topologically stabilized polymer states". — In: *Soft Matter* 14 (2018), p. 6561.

[2] K. E. Polovnikov et al. — "Fractal folding and medium viscoelasticity contribute jointly to chromosome dynamics". — In: *Physical Review Letters* 120 (2018), p. 088101.

[3] K. E. Polovnikov, S. Nechaev, and M. V. Tamm. — "Many-body contacts in fractal polymer chains and fractional Brownian trajectories". — In: *Physical Review E* 99 (2019), p. 032501.

[4] A. M. Astakhov, S. K. Nechaev, and K. E. Polovnikov. — "Statistical Properties of a Polymer Globule Formed during Collapse with the Irreversible Coalescence of Units". — In: *Polymer Science (Series C)* 60 (2018), p. 25.

[5] M.V. Tamm and K. E. Polovnikov. — "Dynamics of polymers: classic results and recent developments". — In: *Order, Disorder and Criticality. Advanced Problems of Phase Transition* 5.3 (2018).

[6] P.G. De Gennes. — "Exponents for the excluded volume problem as derived by the Wilson method". — In: *Physics Letters A* 38.5 (1972), p. 339—340.

[7] P.J. Flory. — "The configuration of real polymer chains". — In: *The Journal of Chemical Physics* 17.3 (1949), p. 303—310.

[8] P.J. Flory. — *Principles of polymer chemistry.* — Cornell University Press, 1953.

[9] P.G. De Gennes. — *Scaling concepts in polymer physics.* — Cornell University Press, 1979.

[10] A.R. Khokhlov and S.K. Nechaev. — "Polymer chain in an array of obstacles". — In: *Physics Letters A* 112.3-4 (1985), p. 156—160.

[11] B.H. Zimm and W.H. Stockmayer. — "The dimensions of chain molecules containing branches and rings". — In: *The Journal of Chemical Physics* 17.12 (1949), p. 1301—1314.

[12] M. Daoud and J.F. Joanny. — "Conformation of branched polymers". — In: *Journal de physique* 42.10 (1981), p. 1359—1371.

[13] G. Parisi and N. Sourlas. — "Critical behavior of branched polymers and the Lee-Yang edge singularity". — In: *Physical Review Letters* 46.14 (1981), p. 871.

[14] S.K. Nechaev. — "Topological properties of a two-dimensional polymer chain in the lattice of obstacles". — In: *Journal of Physics A: Mathematical and General* 21.18 (1988), p. 3659.

[15] M.E. Cates and J.M. Deutsch. — "Conjectures on the statistics of ring polymers". — In: *Journal de physique* 47.12 (1986), p. 2121—2128.

[16] M. Müller, J.P. Wittmer, and M.E. Cates. — "Topological effects in ring polymers: A computer simulation study". — In: *Physical Review E* 53.5 (1996), p. 5063.

[17] T. Vettorel, A.Y. Grosberg, and K. Kremer. — "Statistics of polymer rings in the melt: a numerical simulation study". — In: *Physical biology* 6.2 (2009), p. 025013.

[18] J.D. Halverson et al. — "Molecular dynamics simulation study of nonconcatenated ring polymers in a melt. I. Statics". — In: *The Journal of chemical physics* 134.20 (2011), p. 204904.

[19] J.D. Halverson et al. — "Molecular dynamics simulation study of nonconcatenated ring polymers in a melt. I. Dynamics". — In: *The Journal of chemical physics* 134.20 (2011), p. 204905.

[20] T. Sakaue. — "Ring polymers in melts and solutions: scaling and crossover". — In: *Physical review letters* 106.16 (2011), p. 167802.

[21] T. Sakaue. — "Statistics and geometrical picture of ring polymer melts and solutions". — In: *Physical Review E* 85.2 (2012), p. 021806.

[22] S. Obukhov et al. — "Melt of polymer rings: The decorated loop model". — In: *EPL (Europhysics Letters)* 105.4 (2014), p. 48005.

[23] T. Ge, S. Panyukov, and M. Rubinstein. — "Self-similar conformations and dynamics in entangled melts and solutions of nonconcatenated ring polymers". — In: *Macromolecules* 49.2 (2016), p. 708—722.

[24] M. Doi and S.F. Edwards. — *The Theory of Polymer Dynamics.* — Oxford University Press, 1986.

[25] A.Yu. Grosberg and A.R. Khokhlov. — *Statistical Physics of Macromolecules.* — AIP-Press, 1994.

[26] M. Rubinstein and R.H. Colby. — *Polymer Physics.* — Oxford University Press, 2003.

[27] A. Rosa and R. Everaers. — "Ring polymers in the melt state: the physics of crumpling". — In: *Physical review letters* 112.11 (2014), p. 118302.

[28] M.V. Imakaev et al. — "Effects of topological constraints on globular polymers". — In: *Soft matter* 11.4 (2015), p. 665—671.

[29] J.D. Halverson et al. — "From a melt of rings to chromosome territories: the role of topological constraints in genome folding". — In: *Reports on Progress in Physics* 77.2 (2014), p. 022601.

[30] A.Y. Grosberg. — "Annealed lattice animal model and Flory theory for the melt of non-concatenated rings: towards the physics of crumpling". — In: *Soft Matter* 10.4 (2014), p. 560—565.

[31] M.V. Tamm et al. — "Anomalous diffusion in fractal globules". — In: *Physical review letters* 114.17 (2015), p. 178102.

[32] Леонид Игоревич Назаров. — *Статистическая теория структуры хроматина : дис. ... канд. физ.-мат. наук : 02.00.06.* — М., 2017.

[33] E. Lieberman-Aiden et al. — "Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome". — In: *Science* 326.5950 (2009), p. 289—293.

[34] J. Smrek and A.Y. Grosberg. — "Minimal surfaces on unconcatenated polymer rings in melt". — In: *ACS Macro Letters* 5.6 (2016), p. 750—754.

[35] A. Rosa and R. Everaers. — "Computer simulations of melts of randomly branching polymers". — In: *The Journal of Chemical Physics* 145.16 (2016), p. 164906.

[36] A. Rosa and R. Everaers. — "Beyond Flory theory: Distribution functions for interacting lattice trees". — In: *Physical Review E* 95.1 (2017), p. 012117.

[37] R. Everaers et al. — "Flory theory of randomly branched polymers". — In: *Soft matter* 13.6 (2017), p. 1223—1234.

[38] L.I. Nazarov et al. — "A statistical model of intra-chromosome contact maps". — In: *Soft matter* 11.5 (2015), p. 1019—1025.

[39] A.Y. Grosberg, S.K. Nechaev, and E.I. Shakhnovich. — "The role of topological constraints in the kinetics of collapse of macromolecules". — In: *Journal de physique* 49.12 (1988), p. 2095—2100.

[40] R.D. Schram, G.T. Barkema, and H. Schiessel. — "On the stability of fractal globules". — In: *The Journal of Chemical Physics* 138.22 (2013), p. 224901.

[41] A. Chertovich and P. Kos. — "Crumpled globule formation during collapse of a long flexible and semiflexible polymer in poor solvent". — In: *The Journal of Chemical Physics* 141.13 (2014), p. 134903.

[42] G. Bunin and M. Kardar. — "Coalescence model for crumpled globules formed in polymer collapse". — In: *Physical Review Letters* 115.8 (2014), p. 088303.

[43] L.A. Mirny. — "The fractal globule as a model of chromatin architecture in the cell". — In: *Chromosome Research* 19.1 (2011), p. 37—51.

[44] A. Grosberg et al. — "Crumpled globule model of the three-dimensional structure of DNA". — In: *EPL (Europhysics Letters)* 23.5 (1993), p. 373.

[45] T. Cremer and C. Cremer. — "Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells". — In: *Nature reviews genetics* 2.4 (2001), p. 292.

[46] A. Bolzer et al. — "Three-dimensional maps of all chromosomes in human male fibroblast nuclei and prometaphase rosettes". — In: *PLoS Biology* 3.5 (2005), e157.

[47] J.L. Sikorav and G. Jannink. — "Kinetics of chromosome condensation in the presence of topoisomerases: a phantom chain model". — In: *Biophysical Journal* 66.3 (1994), p. 827—837.

[48] A. Rosa and R. Everaers. — "Structure and dynamics of interphase chromosomes". — In: *PLoS Computational Biology* 4.8 (2008), e1000153.

[49] J.M. Bridger and E.V. Volpi. — *Fluorescence in situ hybridization (FISH): protocols and applications.* — Totowa: Humana Press, 2010.

[50] C.W. Greider and E.H. Blackburn. — "A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis". — In: *Nature* 337.6205 (1989), p. 331.

[51] S.V. Ulianov, Y.Y. Shevelyov, and S.V. Razin. — "Lamina–associated chromatin in the context of the mammalian genome folding". — In: *Biopolymers and Cell* 32.5 (2016), p. 327—333.

[52] O. Wiese, D. Marenduzzo, and C.A. Brackley. — "Nucleosome positions alone determine micro-domains in yeast chromosomes". — In: *BioRxiv* (2018), p. 456202.

[53] J. Dekker et al. — "Capturing chromosome conformation". — In: *Science* 295.5558 (2002), p. 1306—1311.

[54] Z. Zhao et al. — "Circular chromosome conformation capture (4C) uncovers extensive networks of epigenetically regulated intra-and interchromosomal interactions". — In: *Nature Genetics* 38.11 (2006), p. 1341.

[55] M. Simonis et al. — "Nuclear organization of active and inactive chromatin domains uncovered by chromosome conformation capture–on-chip (4C)". — In: *Nature Genetics* 38.11 (2006), p. 1348.

[56] J. Dostie et al. — "Chromosome Conformation Capture Carbon Copy (5C): a massively parallel solution for mapping interactions between genomic elements". — In: *Genome Research* 16.10 (2006), p. 1299—1309.

[57] Y. Zhang et al. — "Spatial organization of the mouse genome and its role in recurrent chromosomal translocations". — In: *Cell* 148.5 (2006), p. 908—921.

[58] Z. Duan et al. — "A three-dimensional model of the yeast genome". — In: *Nature* 465.7296 (2010), p. 363.

[59] A. Gonzalez-Sandoval and S.M. Gasser. — "On TADs and LADs: spatial control over gene expression". — In: *Trends in Genetics* 32.8 (2016), p. 485—495.

[60] C.C. Fritsch and J. Langowski. — "Anomalous diffusion in the interphase cell nucleus: the effect of spatial correlations of chromatin". — In: *The Journal of Chemical Physics* 2.133 (2016), 07B602.

[61] C.C. Fritsch and J. Langowski. — "Chromosome dynamics, molecular crowding, and diffusion in the interphase cell nucleus: a Monte Carlo lattice simulation study". — In: *Chromosome research* 19.1 (2011), p. 63—81.

[62] M. Barbieri et al. — "Complexity of chromatin folding is captured by the strings and binders switch model". — In: *PNAS* 109.40 (2012), p. 16173–16178.

[63] S.V. Ulianov et al. — "Active chromatin and transcription play a key role in chromosome partitioning into topologically associating domains". — In: *Genome Research* 26.1 (2016), p. 70–84.

[64] G. Fudenberg et al. — "Formation of chromosomal domains by loop extrusion". — In: *Cell Reports* 15.9 (2016), p. 2038–2049.

[65] S.C. Weber, A.J. Spakowitz, and J.A. Theriot. — "Bacterial chromosomal loci move subdiffusively through a viscoelastic cytoplasm". — In: *Physical review letters* 104.23 (2010), p. 238102.

[66] R. Metzler et al. — "Anomalous diffusion models and their properties: non-stationarity, non-ergodicity, and ageing at the centenary of single particle tracking". — In: *Physical Chemistry Chemical Physics* 16.44 (2014), p. 24128–24164.

[67] P.L. Krapivsky, S. Redner, and E. Ben-Naim. — *A kinetic view of statistical physics*. — Cambridge University Press., 2010.

[68] R. Metzler and J. Klafter. — "The random walk's guide to anomalous diffusion: a fractional dynamics approach". — In: *Physics Reports* 339.1 (2000), p. 1–77.

[69] I. Bronstein et al. — "Transient anomalous diffusion of telomeres in the nucleus of mammalian cells". — In: *Physical Review Letters* 103.1 (2009), p. 018102.

[70] K. Burnecki et al. — "Universal algorithm for identification of fractional Brownian motion. A case of telomere subdiffusion". — In: *Biophysical Journal* 103.9 (2009), p. 1839–1847.

[71] E. Kepten, I. Bronshtein, and Y. Garini. — "Improved estimation of anomalous diffusion exponents in single-particle tracking experiments". — In: *Physical Review E* 87.5 (2013), p. 052713.

[72] A. Javer et al. — "Short-time movement of E. coli chromosomal loci depends on coordinate and subcellular localization". — In: *Nature Communications* 4 (2013), p. 3003.

[73] A. Javer et al. — "Persistent super-diffusive motion of Escherichia coli chromosomal loci". — In: *Nature Communications* 5 (2014), p. 3854.

[74] J. Smrek and A.Y. Grosberg. — "Understanding the dynamics of rings in the melt in terms of the annealed tree model". — In: *Journal of Physics: Condensed Matter* 27.6 (2013), p. 064117.

[75] B.H. Zimm. — "Dynamics of polymer molecules in dilute solution: viscoelasticity, flow birefringence and dielectric loss". — In: *The Journal of Chemical Physics* 24.2 (1956), p. 269–278.

[76] P.G. De Gennes. — "Reptation of a polymer chain in the presence of fixed obstacles". — In: *The Journal of Chemical Physics* 55.2 (1956), p. 572–579.

[77] S. F. Burlatskii and G. S. Oshanin. — "Probability distribution for trajectories of a polymer chain segment". — In: *Theor. Math. Phys.* 75 (1988), p. 659.

[78] B. B. Mandelbrot and J. W. Van Ness. — "Fractional Brownian motions, fractional noises and applications". — In: *SIAM Rev.* 10 (1968), p. 422.

[79] R. Kubo. — "The fluctuation-dissipation theorem". — In: *Rep. Prog. Phys.* 29 (1966), p. 1.

[80] P. Hanggi, P. Talkner, and M. Borkovec. — "Reaction-rate theory: fifty years after Kramers". — In: *Rev. Mod. Phys.* 62 (1990), p. 251.

[81] W. Deng and E. Barkai. — "Ergodic properties of fractional Brownian-Langevin motion". — In: *Phys. Rev. E* 79 (2009), p. 1.

[82] I. Bahar, A. R. Atilgan, and B. Erman. — "Direct evaluation of thermal fluctuations in proteins using a single-parameter harmonic potential". — In: *Folding Des.* 2 (1997), p. 173.

[83] T. Haliloglu, I. Bahar, and B. Erman. — "Gaussian dynamics of folded proteins". — In: *Phys. Rev. Lett.* 79 (1997), p. 3090.

[84] W. Min et al. — "Observation of a power-law memory kernel for fluctuations within a single protein molecule". — In: *Phys. Rev. Lett.* 94 (2005), p. 198302.

[85] S. Burlatsky. — "Growth rate of a percolating cluster". — In: *Sov. Phys. JETP* 89 (1985), p. 974.

[86] A. Amitai and D. Holcman. — "Polymer model with long-range interactions: analysis and applications to the chromatin structure". — In: *Phys. Rev. E* 88 (2013), p. 052604.

[87] R. M. Gray. — "Toeplitz and circulant matrices: a review". — In: *Found. Trends Commun. Inf. Theory* 2 (2006), p. 3.

[88] D. Jost et al. — "Modeling epigenome folding: formation and dynamics of topologically associated chromatin domains". — In: *Nucleic Acids Res.* 42 (2014), p. 9553.

[89] I. S. Reed, P. C. Lee, and T.-K. Truong. — "Spectral representation of fractional Brownian motion in n dimensions and its properties". — In: *IEEE Trans. Inf. Theory* 41 (1995), p. 1439.

[90] M. Nicodemi and A. Pombo. — "Models of chromosome structure". — In: *Current opinion in cell biology* 28 (2014), p. 90.

[91] M.V. Imakaev, G. Fudenberg, and L.A. Mirny. — "Modeling chromosomes: Beyond pretty pictures". — In: *FEBS letters* 589 (2015), p. 3031.

[92] V.F. Scolari and M.C. Lagomarsino. — "Combined collapse by bridging and self-adhesion in a prototypical polymer model inspired by the bacterial nucleoid". — In: *Soft matter* 11 (2015), p. 1677.

[93] F. Benedetti et al. — "Models that include supercoiling of topological domains reproduce several known features of interphase chromosomes". — In: *Nucleic acids research* 42 (2013), p. 2848.

[94] T.J. Lampo, A.S. Kennard, and A.J. Spakowitz. — "Physical modeling of dynamic coupling between chromosomal loci". — In: *Biophysical journal* 110 (2016), p. 338.

[95] A. Lischke et al. — "What is the fractional Laplacian?" — In: *arXiv preprint* arXiv:1801.09767 (2018).

[96] A.A.A. Kilbas, H.M. Srivastava, and J.J. Trujillo. — *Theory and applications of fractional differential equations*. — Elsevier Science Limited, 2006.

[97] R.B. Paris. — "Asymptotic Expansion of n-dimensional Faxen-type Integrals". — In: *European Journal of pure and applied mathematics* 3 (2010), p. 1006.

[98] A. Zidovska, D.A. Weitz, and T.J. Mitchison. — "Micron-scale coherence in interphase chromatin dynamics". — In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (2013), p. 15555.

[99] R. Bruinsma et al. — "Chromatin hydrodynamics". — In: *Biophysical journal* 106 (2014), p. 1871.

[100] H. Vandebroek and C. Vanderzande. — "Dynamics of a polymer in an active and viscoelastic bath". — In: *Physical Review E* 92 (2015), p. 060601.

[101] I. Golding and E.C. Cox. — "Physical nature of bacterial cytoplasm". — In: *Physical review letters* 96 (2006), p. 098102.

[102] P. Olivares-Chauvet et al. — "Capturing pairwise and multi-way chromosomal conformations using chromosomal walks". — In: *Nature* 540 (2016), p. 296.

[103] A.M. Oudelaar et al. — "Single-cell chromatin interactions identify regulatory hubs in dynamic compartmentalized domains". — In: *bioRxiv* (2018), p. 307405.

[104] A.L. Sanborn et al. — "Chromatin extrusion explains key features of loop and domain formation in wild-type and engineered genomes". — In: *PNAS* 112 (2015), E6456.

[105] S.K. Nechaev and K. Polovnikov. — "Rare-event statistics and modular invariance". — In: *Physics-Uspekhi* 61 (2018), p. 99.

[106] V. Avetisov, P.L. Krapivsky, and S. Nechaev. — "Native ultrametricity of sparse random ensembles". — In: *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical* 49 (2015), p. 035101.

[107] S. Nechaev and K. Polovnikov. — "From geometric optics to plants: the eikonal equation for buckling". — In: *Soft Matter* 13 (2017), p. 1420.

[108] M. Middendorf, E. Ziv, and C.H. Wiggins. — "Inferring network mechanisms: the Drosophila melanogaster protein interaction network". — In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102 (2005), p. 3192.

[109] V. Trifonov et al. — "Fractal-like distributions over the rational numbers in high-throughput biological and clinical data". — In: *Scientific Reports* 1 (2011), p. 191.

[110] S. Plimpton. — "Fast parallel algorithms for short-range molecular dynamics". — In: *Journal of computational physics* 117 (1995), p. 1.

Приложение А

Асимптотика спектральной плотности матрицы взаимодействий

Рассмотрим цепочку с гамильтонианом (2.13) и коэффициентами, которые ведут себя как $a(s) = cs^{-\gamma}$. Проанализируем спектр (2.2) матрицы $\mathbb{A}$ для физически интересного диапазона показателей $\gamma > 2$. В непрерывном пределе плотность спектра $\mathbb{A}$ имеет вид

$$\omega_p = 2^\gamma c \left(\frac{N}{\pi p}\right)^{1-\gamma} \int_{2\pi p/N}^{\pi p} x^{-\gamma} \left(1 - \cos(x)\right) dx \approx$$
$$\approx 2^\gamma c \left(\frac{N}{\pi p}\right)^{1-\gamma} \left\{ I(\gamma, p/N) - o\left(p^{1-\gamma}\right) \right\} \quad \text{(A.1)}$$

где интеграл I равен

$$I(\gamma, p/N) = \int_{2\pi p/N}^{\infty} x^{-\gamma} \left(1 - \cos(x)\right) dx =$$
$$= \frac{1}{\gamma - 1} \left(\frac{2\pi p}{N}\right)^{1-\gamma} - \Re\left[i^{\gamma-1} \, \Gamma\left(1 - \gamma, \frac{2\pi p i}{N}\right)\right] \quad \text{(A.2)}$$

и Γ – аналитическое продолжение неполной Γ -функции:

$$\Gamma(s, z) = \Gamma(s) - \Gamma(s) z^s \exp(-z) \sum_{k=0}^{\infty} \frac{z^k}{\Gamma(s + k + 1)} =$$
$$= \Gamma(s) - \frac{1}{s} z^s + \frac{1}{s+1} z^{s+1} - \frac{1}{s+2} z^{s+2} + o\left(z^{s+2}\right) \quad \text{(A.3)}$$

Используя ряд (A.3), можно переписать вещественную часть в (A.2) следующим образом:

$$\Re\left[i^{\gamma-1} \, \Gamma\left(1 - \gamma, \frac{2\pi p i}{N}\right)\right] = \Gamma(1 - \gamma) \cos\frac{\pi(\gamma - 1)}{2} + \frac{1}{\gamma - 1} \left(\frac{N}{2\pi p}\right)^{\gamma-1} +$$
$$+ \frac{1}{3 - \gamma} \left(\frac{2\pi p}{N}\right)^{3-\gamma} + o\left(\left(\frac{\pi p}{N}\right)^{4-\gamma}\right) \quad \text{(A.4)}$$

Собрав выражения (A.4) и (A.2), мы получаем

$$\frac{\omega_p}{c} = -2^\gamma \left(\frac{\pi p}{N}\right)^{\gamma-1} \Gamma(1 - \gamma) \cos\frac{\pi(\gamma - 1)}{2} - \frac{8}{3 - \gamma} \left(\frac{\pi p}{N}\right)^2 + o\left(\left(\frac{\pi p}{N}\right)^3\right) \quad \text{(A.5)}$$

что дает следующую асимптотику в пределе $p/N \to 0$:

$$\omega_p \sim \begin{cases} 2^{\gamma}\,\Gamma(1-\gamma)\cos\frac{\pi(3-\gamma)}{2}\left(\frac{\pi p}{N}\right)^{\gamma-1} & \text{при } 2<\gamma<3 \\ \frac{8}{\gamma-3}\left(\frac{\pi p}{N}\right)^{2} & \text{при } \gamma>3 \end{cases} \tag{A.6}$$

Приложение Б

Дробное уравнение Ланжевена для фрактальной полимерной цепи и смещение одного звена

Рассмотрим поведение фрактальной цепи с эффективным гамильтонианом (2.13) в вязкоупругой среде, в которой координаты мономеры подчиняются дробному уравнению Ланжевена, определяемому уравнением (3.6) основного текста. Тогда обобщенная консервативная сила запишется в виде дробного лапласиана $\mathbf{F}_{\text{polym}} = -(-\Delta)^{\beta/2}$, что связано с обобщенным спектральным поведением матрицы взаимодействий $\mathbb{A}$ [95]. Соответствующее уравнение на нормальные моды имеет вид

$$\xi_\alpha \int_0^t dt' K_\alpha(t-t') \frac{d\mathbf{u}_p(t')}{dt} = -\tilde{\kappa}_p \mathbf{u}_p(t) + \tilde{\mathbf{F}}_p(t) \tag{Б.1}$$

где собственные значения $\tilde{\kappa}_p \sim (p/N)^\beta, 1 < \beta = \gamma - 1 \leqslant 2$ и

$$\langle \tilde{\mathbf{F}}_p(t) \tilde{\mathbf{F}}_q(t') \rangle = 6 k_B T \xi_\alpha K_\alpha(t-t') \delta_{p,q}, \tag{Б.2}$$

а коэффициент вязкоупругого трения ξ_α имеет размерность масса$\times$(время)$^{\alpha-2}$.

Для решения этой обобщенной задачи Орнштейна-Уленбека, необходимо проанализировать корреляционные функции p-ой нормальной моды $C_p(t) = \langle \mathbf{u}_p(t) \mathbf{u}_p(0) \rangle$, которые удовлетворяет уравнению

$$\xi_\alpha \int_0^t dt' K(t-t') \frac{dC_p(t')}{dt} = -\tilde{\kappa}_p C_p(t), \tag{Б.3}$$

где мы использовали тот факт, что среднее значения шума равно нулю, $\langle \tilde{\mathbf{F}}_p(t) \rangle = 0$. Решением этого интегрального уравнения являются собственные функции дробного дифференциального оператора D^α (в смысле Капуто [96]), которые имеют следующий вид

$$C_p(t) = C_p(0) E_\alpha \left[-c_\alpha \left(\frac{t}{\tilde{t}_p} \right)^\alpha \right] \tag{Б.4}$$

где $E_\alpha(x)$ – функция Миттаг-Леффлера [96]:

$$E_\alpha(x) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{x^j}{\Gamma(1+\alpha j)}, \tag{Б.5}$$

а характерные времена равны

$$\tilde{t}_p = \left(\frac{\xi_\alpha}{\tilde{\kappa}_p}\right)^{1/\alpha}, \tag{Б.6}$$

при этом $c_\alpha = 1/\Gamma(3-\alpha)$ – некоторая числовая константа порядка 1. На временах много больше, чем $\tilde{t}_p$, средние значения нормальных координат $\langle \mathbf{u}_p(t)\rangle$ сходятся к нулю, а их средние квадраты $\langle \mathbf{u}_p^2(t)\rangle$ сходятся к своим равновесным значениям, продиктованным теоремой о равнораспределении энергии, $3T\tilde{\kappa}_p^{-1}$.

Теперь средний квадрат смещения мономера

$$\mathbf{r}^2(t) \equiv \langle (\mathbf{x}_n(t) - \mathbf{x}_n(0))^2 \rangle \tag{Б.7}$$

для данного n является взвешенной суммой $C_p(t)$ с некоторыми коэффициентами порядка 1. Предположим, что начальные условия взяты из равновесных распределений нормальных координат, и, следовательно, средние по начальным условиям совпадают со средними по равновесному ансамблю

$$\overline{\mathbf{u}_p^2(0)} = \overline{C_p(0)} = \lim_{t\to\infty} \langle \mathbf{u}_p^2(t)\rangle = 3T\tilde{\kappa}_p^{-1}, \tag{Б.8}$$

где черта обозначает усреднение по начальным условиям. В случае, если сумма $\overline{C_p(t)}$ в $\mathbf{r}^2(t)$ управляется слагаемыми с $1 \ll p \ll N$ (что верно для времен $\tilde{t}_N \ll t \ll \tilde{t}_1$), ее можно заменить на интеграл

$$\mathbf{r}^2(t) = \sum_{p=1}^{N} 2(\overline{C_p(0)} - \overline{C_p(t)}) \left(\alpha_p^{(n)}\right)^2 \sim \int_1^N (\overline{C_p(0)} - \overline{C_p(t)}) dp = \\ = \int_1^N \frac{3T}{\tilde{\kappa}_p} \left(1 - E_\alpha\left[-c_\alpha \left(\frac{t}{\tilde{t}_p}\right)^\alpha\right]\right) dp \tag{Б.9}$$

После подстановки соотношения

$$\tilde{\kappa}_p \sim \frac{12T}{a^2}\left(\frac{\pi}{2}\frac{p}{N}\right)^\beta \tag{Б.10}$$

которое справедливо в пределе $p \ll N$, можно обезразмерить интеграл следующей подстановкой

$$x = \left(\frac{t}{\tilde{t}_p}\right)^\alpha; \quad p = \frac{2}{\pi}\left(\frac{\xi_\alpha a^2}{12 c_\alpha T}\right)^{1/\beta} N x^{1/\beta} t^{-\alpha/\beta}, \tag{Б.11}$$

что ведет к

$$\mathbf{r}^2(t) = Na^2 \left(\frac{T}{\xi_\alpha a^2}\right)^{1-1/\beta} t^{\alpha-\alpha/\beta} \times (\text{некоторый безразмерный интеграл}) \tag{Б.12}$$

Таким образом, уравнение (Б.12) означает, что показатель, определяющий временную зависимость $r^2(t)$, есть произведение динамического показателя для *свободной частицы в вязкоупругой жидкости* α и показателя $(\beta-1)\beta^{-1}$ для *фрактальной цепи в обычной ньютоновской жидкости* (в частности, для $\beta=2$ мы получаем экспоненту $\alpha/2 \leqslant 0.5$ для среднего квадрата смещения звена идеального полимера в вязкоупругой среде [94]).

Приложение В

Автокорреляционная функция парного расстояния между звеньями

Рассмотрим автокорреляционную функцию расстояния между звеньями $\mathbf{x}_{nm}(t) = \mathbf{x}_n(t) - \mathbf{x}_m(t)$:

$$\mathbf{x}_{nm}(t)\mathbf{x}_{nm}(0) = \sum_{p=0}^{N} \mathbf{u}_p(t)\mathbf{u}_p(0)(\alpha_p^{(n)} - \alpha_p^{(m)})^2 \tag{В.1}$$

В равновесии произведения нормальных мод усредняются как по начальному состоянию, так и по шуму, поэтому, комбинируя (Б.4), (Б.5), (Б.8), можно получить

$$\langle\overline{\mathbf{u}_p(t)\mathbf{u}_p(0)}\rangle = \overline{C_p(t)} = \overline{C_p(0)}E_\alpha\left[-c_\alpha\left(\frac{t}{\tilde{t}_p}\right)^\alpha\right] \tag{В.2}$$

Подставив Фурье-коэффициенты, имеем

$$\langle\overline{\mathbf{x}_{nm}(t)\mathbf{x}_{nm}(0)}\rangle \sim$$
$$\sim a^2 N^{-1}\sum_{p=1}^{N}\sin^{-\beta}\left(\frac{\pi p}{2N}\right)\sin^2\left(\frac{\pi p|n-m|}{2N}\right)\sin^2\left(\frac{\pi p(n+m)}{2N}\right)\overline{C_p(t)} \tag{В.3}$$

За исключением звеньев, очень близких к концу цепи, то есть $(n+m) \ll N$ или $(2N-n-m) \ll N$, множитель $\sin^2\left(\frac{\pi p(n+m)}{2N}\right)$ – быстро осциллирующая функция p, и при замене суммирования на интегрирование мы аппроксимируем ее $1/2$. Основной вклад в оставшуюся сумму

$$\langle\overline{\mathbf{x}_{nm}(t)\mathbf{x}_{nm}(0)}\rangle \sim a^2 N^{-1}\sum_{p=1}^{N}\sin^{-\beta}\left(\frac{\pi p}{2N}\right)\sin^2\left(\frac{\pi p|n-m|}{2N}\right)\overline{C_p(t)} \tag{В.4}$$

вносит первый полупериод второго множителя, $1 \leqslant p \leqslant \frac{N}{|n-m|}$. В этом интервале $\frac{p}{N} \leqslant \frac{1}{|n-m|} \ll 1$ и первый синус можно заменить на $(\pi p/2N)^{-\beta}$. Переходя от суммирования к интегрированию по переменной $\lambda = p/N$ и раскладывая второй синус в ряд Тейлора, получим

$$\langle\overline{\mathbf{x}_{nm}(t)\mathbf{x}_{nm}(0)}\rangle = G(s,t) \sim \frac{a^2}{2}\left(\frac{2}{\pi}\right)^\beta\sum_{k=1}^{\infty}(-1)^{k+1}\frac{\pi^{2k}}{(2k)!}s^{2k}I_\alpha(k,s,t) \tag{В.5}$$

где, аналогично основному тексту, мы ввели $s = |n - m|$ и обозначение $G(s,t)$ для корреляционной функции. $I_\alpha(k,s,t)$ в правой части (B.5) обозначает интеграл

$$I_\alpha(k,s,t) = \int_{N^{-1}}^{s^{-1}} \lambda^{2k-\beta} E_\alpha\left(-c_\alpha \lambda^\beta \left(\frac{t}{\tilde{t}_{\min}}\right)^\alpha\right) d\lambda \tag{B.6}$$

Отметим, что для $k \geqslant 1$ эти интегралы сходятся для всех $\beta < 3$.

Чтобы изучить поведение корреляционной функции на коротких временах, мы разложим функцию Миттаг-Леффлера в (B.6) в ряд Тейлора [96]. Изменение порядка суммирования и интегрирования приводит к следующим рядам для интегралов в пределе $N \to \infty$

$$I_\alpha(k,s,t) = s^{\beta-1-2k} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\Gamma(\alpha n+1)(2k+\beta(n-1)+1)} \left(-c_\alpha \frac{\left(t/\tilde{t}_{\min}\right)^\alpha}{s^\beta}\right)^n \tag{B.7}$$

Подставляя это представление в (B.5), получим

$$G(s,t) \sim a^2 s^{\beta-1} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{\Gamma(\alpha n+1)} \left(-c_\alpha \frac{\left(t/\tilde{t}_{\min}\right)^\alpha}{s^\beta}\right)^n \times \\ \times \sum_{k=1}^{\infty} (-1)^{k+1} \frac{\pi^{2k}}{(2k)!} \frac{1}{2k+\beta(n-1)+1} \tag{B.8}$$

Видно, что в точке $t = 0$ корреляционная функция

$$G(s, t=0) = \langle \mathbf{x}_{nm}^2(0) \rangle \sim a^2 s^{\beta-1} \tag{B.9}$$

не зависит от α, т. е. равновесное состояние имеет фрактальную размерность $d_f = 2/(\beta-1) = 2/(\gamma-2)$ в полном соответствии с вычислением равновесной дисперсии расстояния между звеньями для эффективного гамильтониана (см. главу 2 и уравнение (2.26)).

Кроме того, временная зависимость корреляционной функции в пределе $N \to \infty$ является скейлинговой функцией безразмерной переменной

$$\tau = (c_\alpha)^{1/\alpha} \frac{t}{\tilde{t}_{\min}} s^{-\beta/\alpha}. \tag{B.10}$$

Для $\tau \ll 1$ первых членов ряда достаточно для оценки, и корреляционная функция может быть выражена в виде

$$G(s,t)_{\tau \ll 1} \sim \frac{a^2 s^{\beta-1}}{\Gamma(\alpha+1)} \left[\exp\left(-\tau^\alpha\right) + f(\beta)\Gamma(\alpha+1) - 1\right] \tag{B.11}$$

где

$$f(\beta) = \sum_{k=1}^{\infty} (-1)^{k+1} \frac{\pi^{2k}}{(2k)!} \frac{1}{2k - \beta + 1} \tag{B.12}$$

Для анализа поведения (B.5) на больших временах $\tau \gtrsim 1$ становится важным тот факт, что длина цепи N не бесконечна. Полезно ввести $\varepsilon = s/N$ и переписать интеграл (B.6)

$$I_\alpha(k, s, \tau) = \frac{1}{\beta} \left(\frac{1}{\tau^\alpha s^\beta} \right)^{g(k)} \left[\gamma_\alpha \left(g(k), \tau^\alpha \right) - \gamma_\alpha \left(g(k), \varepsilon^\beta \tau^\alpha \right) \right] \tag{B.13}$$

где $g(k) = (2k + 1)\beta^{-1} - 1$ и

$$\gamma_\alpha(a, z) = \int_0^z x^{a-1} E_\alpha(-x) dx \tag{B.14}$$

При $\alpha = 1$ эта функция сводится к стандартной неполной Г-функции (напомним, что $E_1(-x) = \exp(-x)$).

Сначала рассмотрим ньютоновскую жидкость $\alpha = 1$. В этом случае известно, что для больших z:

$$\gamma(a, z) \sim \Gamma(a) - z^{a-1} \exp(-z) \tag{B.15}$$

Для $\varepsilon^{-\alpha/\beta} \gg \tau \gg 1$ интеграл в (B.6) контролируется верхним пределом, что приводит к

$$I_1(k, s, \tau) \sim \frac{\Gamma(g(k))}{\beta} \left(\frac{1}{\tau s^\beta} \right)^{g(k)} - \frac{\exp(-\tau)}{\beta \tau} \frac{1}{s^{2k+1-\beta}} \tag{B.16}$$

В этом промежуточном режиме мы можем пренебречь экспоненциально убывающим слагаемым в (B.16) и оставить только член с $k = 1$ в ряде по k, что приводит к следующему выражению для $G(s, \tau)$

$$G(s,\tau)_{\frac{1}{\varepsilon} \gg \tau \gg 1} \sim a^2 \Gamma \left(\frac{3 - \beta}{\beta} \right) s^{\beta - 1} \tau^{-3\beta^{-1}+1} \tag{B.17}$$

В свою очередь, для $\tau \gg 1/\varepsilon \gg 1$ интеграл I_1 не зависит от s

$$I_1(k, s, \tau) \sim \frac{1}{\beta \tau \varepsilon^\beta} N^{-\beta g(k)} \exp\left(-\varepsilon^\beta \tau\right) = \frac{\tau_N}{\beta t N^{\beta(g(k)-1)}} \exp\left(-\frac{t}{\tau_N N^\beta} \right) \tag{B.18}$$

что приводит к следующей асимптотике для автокорреляционной функции

$$G(s,t)_{\tau \gg \varepsilon^{-\beta}} \sim \frac{a^2 \tau_N}{t} N^{2\beta - 1} \exp\left(-\frac{t}{\tau_N N^\beta} \right) \left(1 - \cos \frac{\pi s}{N} \right) \tag{B.19}$$

Чтобы рассмотреть вязкоэластичный случай $\alpha < 1$, перепишем $\gamma_\alpha(a,z)$ в терминах обобщенной функции Райта [96]

$$\gamma_\alpha(a,z) = z^s {}_2\psi_2 \left[-z \middle| \begin{matrix} (a,1) & (1,1) \\ (1,\alpha) & (1+a,1) \end{matrix} \right] \tag{B.20}$$

где, по определению,

$${}_p\psi_q \left[z \middle| \begin{matrix} (a_1,\alpha_1) & (a_2,\alpha_2) & \cdots (a_p,\alpha_p) \\ (b_1,\beta_1) & (b_2,\beta_2) & \cdots (b_q,\beta_q) \end{matrix} \right] = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\prod_{r=1}^{p} \Gamma(a_r + \alpha_r k)}{\prod_{r=1}^{q} \Gamma(b_r + \beta_r k)} \frac{z^k}{k!} \tag{B.21}$$

Применяя известные результаты для асимптотики обобщенной функции Райта [97], можно получить следующее приближение для $I_\alpha(k,s,\tau)$ в промежуточные моменты времени $\varepsilon^{-\beta/\alpha} \gg \tau \gg 1$

$$\begin{aligned} I_\alpha(k,&s,\tau) \sim \frac{1}{\beta} s^{\beta-1-2k} \times \\ &\times \left[\tau^{-\alpha g} A_1(g) + \tau^{-\alpha} A_2(g) + +2\tau^{-1} \exp\left(- \left| \cos\frac{\pi}{\alpha} \right| \tau \right) \cos\left(\frac{\pi}{\alpha} - \tau \sin\left(\frac{\pi}{\alpha} \right) \right) \right] \end{aligned} \tag{B.22}$$

где

$$\begin{cases} A_1(g) &= \dfrac{\pi}{\sin(\pi g)} \dfrac{1}{\Gamma(1-\alpha g)} \\ A_2(g) &= \dfrac{1}{(g-1)\Gamma(1-\alpha)} \end{cases} \tag{B.23}$$

(мы опускаем зависимость от k для краткости выражений).

В ньютоновском случае $\alpha = 1$ второй коэффициент $A_2(g)$ равен нулю для всех k, но для $\alpha < 1$ и A_1, и A_2 не пренебрежимо малы, и относительная значимость соответствующих членов в (B.22) зависит от β. В результате существуют два различных асимптотических режима, зависящих от β: для $2 \geqslant \beta > 3/2$ (что является физически наиболее интересным случаем) главный член равен $\tau^{-\alpha g(1)}$, в то время как для $3/2 > \beta > 1$ доминирующий член есть просто $\tau^{-\alpha}$. Обратите внимание, что данный интервал β соответствуют очень плотным конформациям с фрактальной размерностью $d_f > 4$, и неудивительно, что соответствующие глобулы движутся по существу как точечные частицы.

В результате на промежуточных временах и для $2 \geqslant \beta > 3/2$, автокорреляционная функция имеет вид

$$G(s,\tau)_{\varepsilon^{-\beta/\alpha} \gg \tau \gg 1} \sim a^2 s^{\beta-1} \frac{\Gamma(x)\Gamma(1-x)}{\Gamma(1-\alpha x)} \left(\frac{1}{\tau} \right)^{\alpha w} ; \quad w = g(1) = 3\beta^{-1} - 1 \tag{B.24}$$

В свою очередь, для $3/2 > \beta > 1$

$$G(s,\tau)_{\varepsilon^{-\beta/\alpha}\gg\tau\gg 1} \sim a^2 s^{\beta-1}\frac{f(2\beta)}{\Gamma(1-\alpha)}\frac{1}{\tau^\alpha} \tag{B.25}$$

В конце концов, в пределе больших времен $\tau \gg \varepsilon^{-\beta/\alpha}$ существует единый режим для всех $0 < \alpha < 1$

$$G(s,t)_{\tau\gg\varepsilon^{-\beta/\alpha}} \sim \frac{a^2 N^{2\beta-1}}{\Gamma(1-\alpha)t^\alpha}\, q(\beta,\varepsilon) \tag{B.26}$$

где $q(\beta,x)$ есть

$$q(\beta,x) = \sum_{k=1}^{\infty}\frac{(-1)^{k+1}(\pi x)^{2k}}{(2k)!}\frac{x^{2\beta-2k-1}-1}{2k+1-2\beta} = \\ = x^{2\beta-1}f(2\beta) - \sum_{k=1}^{\infty}\frac{(-1)^{k+1}(\pi x)^{2k}}{(2k)!}\frac{1}{2k+1-2\beta} \tag{B.27}$$

В пределе $\varepsilon \ll 1$ можно оставить только слагаемое с $k = 1$ в последней сумме и асимптотика $q(\beta,x)$ при $x \to 0$ опять зависит от диапазона значений β

$$\begin{aligned} q(\beta,x)_{x\ll 1} &\sim \tfrac{x^2}{2\beta-3} && \text{для } 3/2 < \beta \leqslant 2 \\ q(\beta,x)_{x\ll 1} &\sim x^{2\beta-1}f(2\beta) && \text{для } 1 < \beta < 3/2 \end{aligned} \tag{B.28}$$

где f определяется (B.12).

Приложение Г

Описание метода коллапса с кинетическим подшиванием

Для исследования процесса коллапса цепей со сшиванием использовался метод броуновской динамики без явного растворителя. Парные невалентные взаимодействия задавались потенциалом Леннард-Джонса с $\sigma = 1$. Химические связи между соседними мономерами (и вновь образованные сшивки) моделировались гармоническим потенциалом с $k_{spring} = 200$, $L_0 = 0.9$. Протокол компьютерного эксперимента состоял из двух основных шагов, описанных ниже:

1. Приготавливалось исходное состояние системы, для чего полимерные цепи, сгенерированные как случайное блуждание без самопересечений, некоторое время уравновешивались в клубковом состоянии в режиме хорошего растворителя ($\varepsilon_{LJ}/kT = 0.1$), затем качество растворителя резко понижалось путем увеличения ε_{LJ}/kT до 1.
2. Формирование сшивок в процессе коллапса осуществлялось следующим образом: каждые τ шагов моделирования рассматривались все пары мономеров, находящиеся друг от друга на расстоянии меньшем $R_{cut} = 2$, и между данными парами мономеров создавалась связь с вероятностью P.

Если бы вероятность P была бы константой, не зависящей от времени, а число контактов увеличивалось бы с течением времени, эффективная интенсивность образования сшивок также увеличивалась бы со временем, что в конце концов, привело бы к образованию «замороженных» конформаций. Нас же интересовали достаточно «мягкие» структуры, способные в конце коллапса образовывать глобулу близкую к сферической. Поэтому, вероятность P была выбрана достаточно малой и уменьшалась в процессе коллапса. Изменение $P(t)$ со временем t было подобрано так, чтобы зависимость количества сшивок от времени была бы практически линейной – см. рис. Г.1а, а среднее количество новых сшивок, образованных за все время коллапса, было бы порядка 10% от изначального количества связей (длины цепи). Рассматривались цепи длиной 10^4 и 10^5 звеньев, режим сшивания (зависимость $P(t)$) был одинаковым в обоих случаях. Для моделирования использовался пакет LAMMPS [110].

Для цепей из $N = 10^4$ звеньев были проведены компьютерные эксперименты по коллапсу с последовательным «зашиванием». Результаты сравнивались с тем, что получается в процессе коллапса без образования сшивок. Матрица сшивок для одной из реализаций для цепи длиной 10^4 звеньев представлена на рис. Г.1б. Видно, что бóльшая часть сшивок расположена близко к главной диагонали (т.е. образуется между мономерами, находящимися на достаточно близком расстоянии вдоль по цепи). Это связано с тем, что наиболее интенсивное образование сшивок происходит на начальном этапе коллапса. Из рис. Г.1б можно видеть, что плотность сшивок неоднородна вдоль цепи, и более сшитыми оказываются участки, которые уже были плотными структурами (блобами) на предыдущих этапах сшивания.

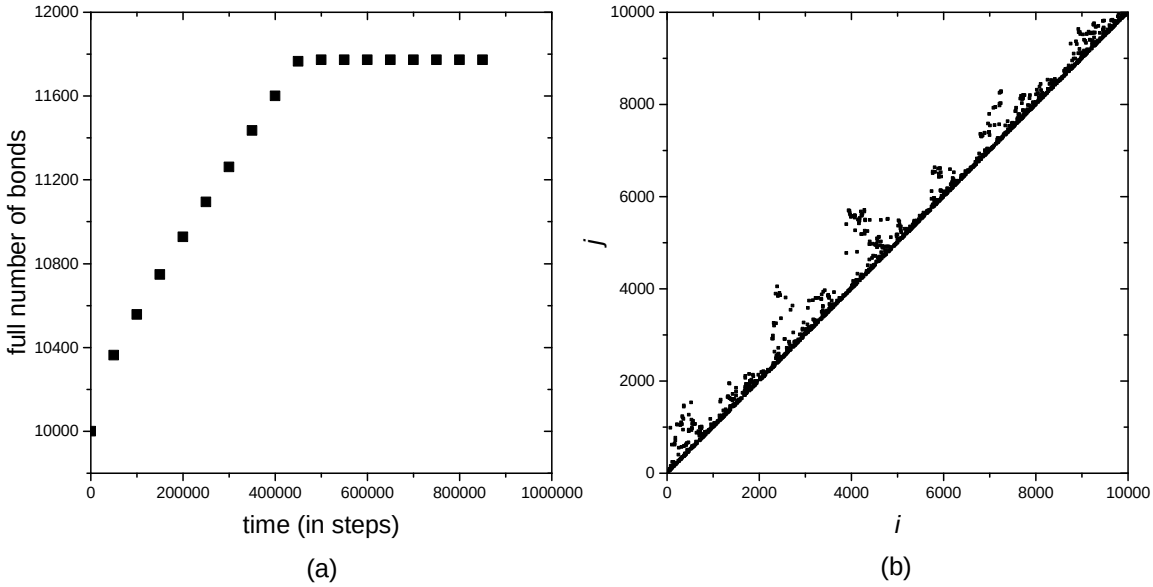

Рисунок Г.1 — (a) Зависимость общего количества связей от времени; (b) Пример матрицы связей (сшивок) для $N = 10^4$.