

# Пространственные расстояния внутри скомканного полимера со случайными петлями<sup>1)</sup>

Б. Славов, К. Половников<sup>2)</sup>

Сколковский институт науки и технологий, 121205 Москва, Россия

Поступила в редакцию 15 июня 2023 г.

После переработки 29 июня 2023 г.

Принята к публикации 30 июня 2023 г.

В качестве минимальной модели организации хромосом была предложена модель скомканного полимера, дополнительно свернутого в случайные петли. Как петли влияют на пространственные расстояния в таком полимере? В данной работе мы исследуем статистику внутрицепочечных расстояний  $R(s)$  на разных масштабах контурной длины  $s$  в ансамбле полимерных конфигураций с замороженным беспорядком петель. Мы описываем эффект петель, аналитически решая модель скомканной полимерной цепи, которая долгое время предлагалась как нулевая модель организации хроматина. Как мы показываем, цепочка компактизуется при добавлении петель и имеет характерную впадину на  $R(s)$  на масштабе длины в несколько размеров петель  $\lambda$ . Количественно сравнивая  $R(s)$  с поведением функции вероятности контакта  $P_c(s)$ , вычисленной нами ранее [1, 2], мы дополнительно демонстрируем нарушение известного приближения среднего поля между двумя наблюдаемыми величинами. Последний результат является ярким отражением негауссовости полимерного ансамбля, вызванным беспорядком петель. В совокупности наши теоретические выводы прокладывают путь к количественному анализу параметров хромосом с петлями из данных микроскопии *in vivo* и предостерегают исследователей от использования гауссовых методов анализа усредненных по популяции экспериментальных данных (например, Hi-C).

DOI: 10.31857/S1234567823150107, EDN: hyftlk

**Введение.** Полимеры хромосомной ДНК организованы в петли, которые выполняют как структурную, так и генную регуляторную роль внутри клеточного ядра [3, 4]. Сворачивание в хроматиновые петли обеспечивает эффективное уплотнение хромосом человека длиной 10 см внутри ядра микронного размера. Однако количественные оценки этого уплотнения в петли отсутствуют.

Экструзия петель с помощью когезинового мотора, как полагают, представляет собой ведущий механизм, ответственный за создание коротких петель. Предсказанная теоретически на основе полимерного моделирования данных Hi-C [5], экструдирующая способность когезина позже была независимо продемонстрирована при визуализации одиночных молекул двумя группами [6, 7], что позволяет предположить, что когезин действительно может составлять основной источник коротких петель в интерфазных хромосомах. Сворачивание в петли посредством активной экструзии петель в настоящее время признано одним из наиболее фундаментальных физических

механизмов в хромосомах, облегчающим их распутывание [8–10], генную регуляцию и репарацию ДНК [11–13], необходимо для конденсации и сегрегации хромосом при входе в митоз [9, 14], а также может играть важную роль при выходе из митоза [10]. Однако отсутствие аналитической модели полимера, свернутого в короткие случайные петли по механизму экструзии петель, ограничивает нашу способность интерпретировать экспериментальные данные.

Одной из основных трудностей теоретического описания трехмерной организации хромосом является неидеальная укладка хромосомного полимера с сильным эффектом “памяти” вдоль по конформации. Действительно, и микроскопия, и данные Hi-C показывают, что размеры сегментов  $R(s)$  и функция вероятности контакта  $P_c(s)$  на масштабах  $s < 3$  Мб ведут себя примерно как  $R(s) \sim s^{1/3}$  и  $P_c(s) \sim s^{-1}$ , соответственно. Такие зависимости разительно отличаются от предсказаний модели идеальной цепи ( $R(s) \sim s^{1/2}$  и  $P_c(s) \sim s^{-3/2}$ ) и соответствуют модели скомканной глобулы [15, 16], которая описывает конфигурации топологически стабилизированных полимеров. В контексте хроматина скомканная глобула была теоретически предположена в [17, 15]. Как показывают самые последние данные Hi-C [18, 19], возмущение

<sup>1)</sup>См. дополнительный материал к данной статье на сайте нашего журнала [www.jetpletters.ac.ru](http://www.jetpletters.ac.ru)

<sup>2)</sup>e-mail: [kipolovnikov@gmail.com](mailto:kipolovnikov@gmail.com)

когезиновых петель в клетке расширяет масштабы смятой глобулы в  $P_c(s)$  до более коротких масштабов длины,  $s \approx 50$  кб, что предполагает, что петли, опосредованные когезином, образуются поверх незацепленных цепочек [20–24]. Хотя сворачивание в петли как теоретическая идея укладки хромосом не нова (см. [20, 21, 22, 23, 24] и, совсем недавно, [25, 26]), как это сворачивание количественно влияет на пространственные расстояния в скомканном полимере, до сих пор являлось открытым вопросом.

В данной работе в рамках недавно предложенной аналитической модели фрактального полимера, свернутого в случайные петли, мы количественно исследуем внутрицепочечные пространственные расстояния в скомканном полимере с короткомасштабными случайными петлями. Как и в предыдущих работах [2, 1, 26], мы придерживаемся подхода “вмороженного” беспорядка, т.е. рассматриваем ансамбль равновесных полимерных конфигураций, каждая из которых характеризуется фиксированной последовательностью случайно расположенных петель. Кроме того, мы демонстрируем негауссовость, присутствующую такому ансамблю из-за беспорядка петель. Путем сравнения средних расстояний  $R(s)$  в полимере с функцией вероятности контакта  $P_c(s)$  в рамках модели мы получаем измеряемые характеристики негауссовости хромосом, доступные в микроскопии и Hi-C экспериментах. В теоретическом плане подчеркиваем, что связь между  $R(s)$  и  $P_c(s)$ , вытекающая из приближения среднего поля и широко используемая в литературе по физике полимеров, нарушается из-за складывания в случайные петли.

**Фрактальный полимер сложенный в случайные петли.** Чтобы разделить эффект фрактальности и эффект петель, начнем с модели “бусинки на нити” гибкой полимерной цепи с фрактальной размерностью  $d_f$ , т.е. средний квадрат размера сегмента длины  $s$  равен

$$R_0^2(s) = b^2 s^{2/d_f}, \quad (1)$$

где  $b$  – масштаб одной бусинки (см. рис. 1а). В отсутствие каких-либо взаимодействий между бусинками, кроме гармонических соединений вдоль цепочки, статистика остается идеальной при  $d_f = 2$  [27]. Топологические взаимодействия в скомканной глобуле в трех измерениях сворачивают цепочку в компактный объект с фрактальной размерностью  $d_f = 3$  [15, 17]. В целом, для описания субдиффузионного полимера любой фрактальной размерности  $d_f \geq 2$  в [28] был предложен квадратичный гамильтониан, который отображает фрактальные конформации полимера в траектории дробной броуновской частицы

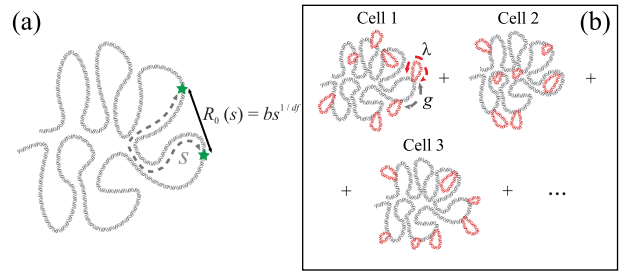


Рис. 1. (Цветной онлайн) Иллюстрация модели. (а) – Фрактальная цепь с фрактальной размерностью  $d_f$ . (б) – Ансамбль фрактальных петель, сложенных в случайные конфигурации петель со средней длиной  $\lambda$  и разделенных промежутками средней длины  $g$ . Петли фиксированы для каждой цепочки и показаны красным. Как пространственные расстояния между мономерами меняются в присутствии таких петель?

(fBm). Такой подход предлагает аналитическую основу для изучения различных аспектов структуры и динамики хромосом вследствие их фрактальности [29, 30]. В дальнейшем, как и в наших предыдущих работах [2, 1], для возможности аналитического исследования модели мы будем использовать эту гауссовую модель фрактальных цепочек, изоморфную траекториям fBm [28]. Хотя экспериментальные наблюдения говорят в пользу частного случая скейлинга скомканной глобулы с  $d_f = 3$  [18, 31], мы решаем модель в общем случае для произвольного  $d_f$ .

Далее, рассмотрим ансамбль фрактальных цепочек, свернутых в последовательности петель и промежутков (линейных сегментов), см. рис. 1б. Петли в каждой цепочке расположены случайным образом и имеют случайную длину, взятую из экспоненциального распределения со средним  $\lambda$  и разделены промежутками средней длины  $g$ . Следуя подходу вмороженного беспорядка, мы предполагаем, что каждая цепь в ансамбле находится в *тепловом равновесии* вместе со своим набором петель и промежутков. Фрактальная статистика (1) рассматривается как неотъемлемое свойство цепи, связанное со специфическими взаимодействиями в полимере (например, с крупномасштабными топологическими ограничениями), которые не разрушаются короткомасштабными петлями. На самом деле, длина зацепления скомканной хромосомы может измениться при добавлении петель, как это недавно было показано в [2]. Кроме того, предполагается, что каждая цепь в ансамбле разбита на (i) остов с фрактальной размерностью  $d_f$  и (ii) *независимо* флуктуирующие мосты (петли). Последнее предположение соответствует нетопологическому связыванию когезином, что подробно обсуждается в [1].

Вектор  $\mathbf{R}(s)$  между двумя точками, разделенными контурной длиной  $s$ , может быть вычислен для каждой из четырех основных диаграмм, которые классифицируют взаимное расположение бусинок на цепочке относительно оснований случайных петель (см. рис. 2). Далее вклад каждой из диаграмм взве-

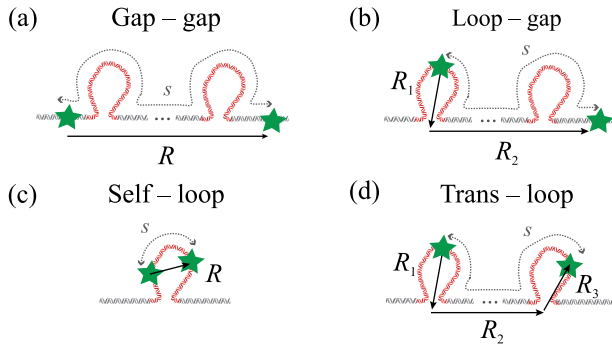


Рис. 2. (Цветной онлайн) Диаграммы зависимости среднего пространственного расстояния между бусинками  $R(s)$  от контурного расстояния  $s$ : (a) – обе бусинки принадлежат промежуткам; (b) – одна бусинка сидит в петле, другая – в промежутке; (c) – обе бусинки принадлежат одной петле; (d) – бусинки принадлежат разным петлям

шивается соответствующим образом и усредняется по распределению петель и промежутков между ними (см. дополнительные материалы). Как показано на рис. 2, каждую реализацию вектора  $\mathbf{R}$  можно разложить на независимые вклады внутренних векторов. Например, для межпетлевой диаграммы, изображенной на рис. 2d,  $\mathbf{R} = \mathbf{R}_1 + \mathbf{R}_2 + \mathbf{R}_3$ , где  $\mathbf{R}_1$  и  $\mathbf{R}_3$  описывают расстояния внутри моста и  $\mathbf{R}_2$  лежит вдоль остова. Таким образом,  $\mathbf{R}_2(s_2)$  следует статистике беспетлевого остова (1) с контурной длиной  $s_2$ , а векторы  $\mathbf{R}_1(L_1, s_1)$  и  $\mathbf{R}_3(L_3, s_3)$  соответствуют точкам на расстояниях  $s_1$  и  $s_3$  от оснований двух fВм-мостов размеров  $L_1$  и  $L_3$  и фрактальной размерностью  $d_f$  (см. ниже).

**Свободные гауссовы цепочки.** В качестве обобщения идеальных гауссовых цепей в данной работе используются *фрактальные* гауссовские цепочки с  $d_f \geq 2$ , такие, что распределение вектора между мономерами при заданной контурной  $s$  остается гауссовым

$$P_{\text{eq}}(\mathbf{R} | s) = \left( \frac{3}{2\pi R_0^2(s)} \right)^{3/2} \exp\left( -\frac{3R^2}{2R_0^2(s)} \right), \quad (2)$$

где дисперсия  $R_0^2(s)$  – это средний квадрат расстояния из (1). Поведение (2) определяет дробное броуновское движение (fВм), процесс, приращения

которого представляют собой интегралы по приращениям обычного броуновского движения, взвешенные с нелокальным алгебраическим ядром памяти [32]. Поскольку fВм является линейной комбинацией гауссовских процессов, он является гауссовым (2), однако сильно немарковским (корреляции вдоль траектории затухают алгебраически медленно). Немарковость и стационарность fВм позволяют использовать его для описания произвольных фрактальных полимерных цепей и для вывода эффективного нелокального гамильтониана таких состояний, как это сделано в [28, 30].

**Гауссовы мосты.** Для равновесного *идеального* гауссова моста размера  $L$  плотность вероятности вектора  $\mathbf{R}$  между двумя узлами, разделенными контурным расстоянием  $s$  ( $s < L$ ), определяется выражением

$$P_{\text{bridge}}(\mathbf{R} | s, L) = \left( \frac{3}{2\pi R_{\text{bridge}}^2(s | L)} \right)^{3/2} \exp\left( -\frac{3R^2}{2R_{\text{bridge}}^2(s | L)} \right), \quad (3)$$

где (см. [27])

$$R_{\text{bridge}}^2(s | L) = \frac{b^2 s(L-s)}{L}. \quad (4)$$

Используя эффективный гамильтониан для фрактальных гауссовых цепочек [28, 30], последнее уравнение можно обобщить для произвольной фрактальной размерности (см. вывод в [2]):

$$R_{\text{bridge}}^2(s | L) = R_0^2(s) \left( 1 - \frac{(R_0^2(L) + R_0^2(s) - R_0^2(L-s))^2}{4R_0^2(s)R_0^2(L)} \right), \quad (5)$$

где  $R_0^2(s)$  определяется как (1), т.е. среднее квадратичное расстояние для свободной цепи фрактальной размерности  $d_f$ . В частном случае  $d_f = 2$  этот общий результат сводится к (4).

**Вклады различных диаграмм для полимера с петлями.** Каждая диаграмма ( $i$ ) ( $i = a, b, c, d$ ) определяется набором параметров  $\{A\}_i$ , таких как длина петель, плотность петель и т.д. Распределение  $\mathbf{R}$  определяется средним квадратом расстояния  $R_{(i)}^2(s | \{A\}_i)$  (см. (2)). Среднее значение любой функции  $F$  определяется как среднее значение  $F(\mathbf{R})$ , параметризованное радиус-вектором  $\mathbf{R}$  между  $s$ -разделенными узлами полимера. Нас интересуют следующие три функции: вероятность контакта  $P_c(s)$ , средний квадрат расстояния  $R^2(s)$  и плотность вероятности  $x$ -координаты  $\rho(x | s)$  между узлами.

Каждое из них можно вычислить соответствующим образом, используя следующие функции от  $\mathbf{R}$ :

$$\begin{aligned} F_c(\mathbf{R}) &= \delta(\mathbf{R}), \\ F_R(\mathbf{R}) &= \mathbf{R}^2, \\ F_\rho(\mathbf{R} | x) &= \delta((\mathbf{R})_x - x). \end{aligned} \quad (6)$$

Среднее значение функции  $F(\mathbf{R})$  для каждой диаграммы имеет вид

$$F_{(i)}(s | \{A\}_i) = \int_{\mathbb{R}^3} F(\mathbf{R}) \cdot P_{(i)}(\mathbf{R} | s, \{A\}_i) d\mathbf{R}, \quad (7)$$

где  $P_{(i)}(\mathbf{R} | s, \{A\}_i)$  – нормальная плотность вероятности вектора  $\mathbf{R}$  между парой мономеров для диаграммы  $(i)$  (см. рис. 1). Уравнение (7) для интересующих нас функций считается напрямую:

$$\begin{aligned} F_c &\rightarrow F_{(i)}(s | \{A\}_i) = \left( \frac{3}{2\pi R_{(i)}^2(s | \{A\}_i)} \right)^{3/2}, \\ F_R &\rightarrow F_{(i)}(s | \{A\}_i) = R_{(i)}^2(s | \{A\}_i), \\ F_\rho &\rightarrow F_{(i)}(x, s | \{A\}_i) = \\ &= \sqrt{\frac{3}{2\pi R_{(i)}^2(s | \{A\}_i)}} \exp\left(-\frac{3x^2}{2R_{(i)}^2(s | \{A\}_i)}\right). \end{aligned} \quad (8)$$

Наконец, каждая функция  $F(s)$  (вероятность контакта, среднее квадратичное расстояние и плотность вероятности координаты  $x$ ) усредняется по всем возможным конфигурациям полимера (беспорядок петель) и результат может быть выражен следующим образом:

$$F(s) = \sum_{i=a,b,c,d} \langle F_{(i)}(s | \{A\}_i) \rangle, \quad (9)$$

где скобки  $\langle \dots \rangle$  обозначают усреднение по всевозможным значениям параметров.

Кратко повторим, какой порядок усреднения мы предполагаем. Во-первых, в рамках замороженного беспорядка мы классифицируем четыре типа взаимного расположения мономеров (см. рис. 1). Каждая замороженная конфигурация петель и промежутков обеспечивается соответствующим набором параметров  $\{A\}_i$ , который в равновесии дает гауссово распределение  $\mathbf{R}_{(i)}(s | \{A\}_i)$ . На данном этапе у нас есть четыре различных  $F_{(i)}(s | \{A\}_i)$ , четыре значения некоторой функции  $F(\mathbf{R})$ , усредненные по соответствующему распределению Гаусса. Во-вторых, нам нужно усреднить эти значения по всем возможным геномным позициям, разделенным контурной длиной  $s$ . Наконец, мы выполняем усреднение по распреде-

лению петель и промежутков. В результате для каждой диаграммы  $(i)$  имеем следующее выражение:

$$\begin{aligned} \langle F_{(i)}(s | \{A\}_i) \rangle &= \\ &= \int_{\{A\}_i} F_{(i)}(s | \{A\}_i) \cdot \mathcal{W}_i(\{A\}_i | s) d\{A\}_i, \end{aligned} \quad (10)$$

где  $\mathcal{W}_i(\{A\}_i | s)$  – окончательный статистический вес диаграммы  $(i)$ . Мы вычисляем  $\mathcal{W}_i$  и  $\langle F_{(i)} \rangle$  явно в дополнительных материалах.

**Среднеквадратичные расстояния между узлами скомканного полимера с петлями.** Используя (10) и (8) с (9), можно получить окончательную усредненную вероятность контакта  $P_c(s)$ , среднее квадратичное расстояние  $R^2(s)$  и плотность распределения  $\rho(x | s)$   $x$ -координаты вектора между мономерами, разделенными контурной длиной  $s$  (полные выражения см. в дополнительных материалах).

Рисунок 3 показывает зависимости  $R^2(s)$ , вычисленные численно для различной плотности пе-

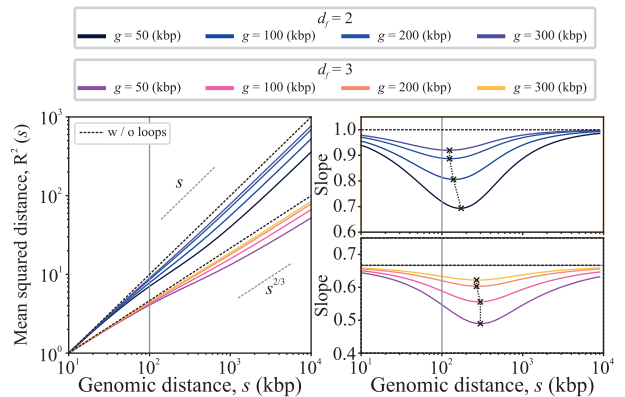


Рис. 3. (Цветной онлайн) Среднеквадратичное расстояние  $R^2(s)$  для скомканного полимера с петлями с двумя значениями фрактальной размерности  $d_f = 2, 3$ , средней длиной петель  $\lambda = 100$  кбп и различной средней длиной промежутков  $g$ . Каждая кривая нормирована так, что  $R^2(s = 10) = 1$ . Полимер без петель является просто фрактальной цепью,  $R^2 \propto s^{2/d_f}$  (пунктирные черные линии). Вторая колонка: логарифмический наклон  $d \ln R^2(s) / d \ln s$ . Для  $d_f = 2$  и  $d_f = 3$  горизонтальные пунктирные линии соответствуют кривым  $s$  и  $s^{2/3}$ , соответственно

тель. Рассматриваются две фрактальные размерности:  $d_f = 2$  (идеальное состояние) и  $d_f = 3$  (скомканное состояние). Как и ожидалось, на усредненные пространственные расстояния наличие петель не влияет на малых масштабах, а на больших масштабах они несколько короче по сравнению со случа-

ем без петель. На масштабе  $s \sim \lambda$  вклад диаграммы рис. 2с минимален, что приводит к максимальному провалу логарифмического наклона. Ясно, что на малых  $s \ll \lambda$  и больших  $s \gg \lambda$  масштабах типичное пространственное расстояние определяется диаграммой рис. 2а, поэтому кривая  $R^2(s)$  в итоге восстанавливает исходный наклон фрактальной цепочки без петель,  $\propto s^{2/d_f}$ .

Рассматривая количественные различия в организации цепочек с петлями при различных фрактальных размерностях (см. рис. 3), видно, что влияние петель более выражено при  $d_f = 2$ . Подобное влияние петель на фрактальную цепочку ранее наблюдалось и для  $P_c(s)$  [2]. Однако, в отличие от наклонов  $P_c(s)$ , положение провала в случае  $d_f = 3$  сдвинуто от типичного размера петли  $\lambda$  почти в три раза. В случае идеальной цепи  $d_f = 2$ , характеризующемся отсутствием линейных корреляций между узлами полимера вдоль цепи, положение минимального наклона ближе к фактической длине петли  $\lambda$ . Интуитивно эту разницу можно понять следующим образом: так как из-за отрицательных корреляций в цепочке для  $d_f = 3$  больше петель заполняет объем данной петли, эффективная длина петли увеличивается. Интересно, что положение провала в скомканном состоянии удивительно устойчиво к изменениям плотности петель. Это наблюдение облегчает извлечение размеров петель из данных микроскопии.

**Негауссовость полимера, сложенного в петли.** Ранее было высказано предположение, что функция вероятности контакта  $P_c(s)$  полимера и пространственное расстояние  $R(s)$ , вообще говоря, не являются независимыми и могут быть связаны друг с другом в приближении среднего поля [27]. Аргумент основан на среднеполевом приближении, согласно которому вероятность найти концевой мономер сегмента длины  $s$  в непосредственной близости от данного мономера обратно пропорциональна объему, занимаемому сегментом

$$P_c(s) \sim \frac{1}{V(s)} \sim R^{-3}(s). \quad (11)$$

Обратим внимание, что плотность вероятности фрактальных гауссовых цепей (2) автоматически дает тот же результат для произвольной фрактальной размерности  $d_f$ . Действительно, в пределах радиуса контакта  $a \ll R_0$  вероятность контакта может быть аппроксимирована как  $P_c \sim a^3 P_{\text{eq}}(\mathbf{0}) \sim R^{-3}$ , т.е. как нормировочный коэффициент распределения Гаусса. В случае фрактального полимера с  $d_f = 3$  приближение среднего поля дает  $P_c \sim s^{-1}$ , что приводит к логарифмической расходимости типичного

числа соседей одного мономера. На самом деле известно, что настоящие скомканные цепи (например, незаузленные кольца) не являются гауссовыми и имеют показатель вероятности контакта несколько больше 1 [33].

В модели скомканного полимера с петлями мы начинаем с гауссовых цепей, т.е. каждая отдельная реализация представляет собой гауссов остов с присоединенными фиксированными гауссовыми мостами. Как мы уже обсуждали, приближение среднего поля  $P_c \sim R^{-3}$  применимо для гауссовых цепей. Однако сохраняется ли это соотношение для конечных  $P_c(s)$  и  $R^2(s)$  после усреднения по распределению петель и промежутков? Оказывается, среднеполевая оценка перестает работать после процедуры усреднения по замороженному беспорядку.

Чтобы выявить негауссовость, вызванную беспорядком петель, мы сначала сравним поведение функции вероятности контакта  $P_c(s)$  с предсказанием среднего поля согласно (11). На рисунке 4а для  $d_f = 2$  и рис. 4б для  $d_f = 3$  показаны существенные количественные различия между кривыми  $P_c(s)$  и  $(R^2(s))^{-3/2}$ .

Аналогично поведению функции  $R^2(s)$  (см. рис. 3), статистика контактов на малых и больших масштабах следует беспетлевому режиму  $\propto s^{-3/d_f}$ , что делает промежуточные масштабы  $s \sim \lambda$  наиболее интересными для анализа. Сразу можно отметить отсутствие характерного провала на кривой  $(R^2(s))^{-3/2}$  в обоих случаях (идеальном,  $d_f = 2$ , и скомканном,  $d_f = 3$ ). Кроме того, пик кривой  $R^2(s)^{-3/2}$  смещен вправо по сравнению с пиком  $P_c(s)$ , который точно соответствует типичной длине петли  $\lambda$ . Последнее является следствием смещения наклона исходной кривой  $R(s)$ , которое обсуждалось выше (рис. 3).

Кроме того, негауссовость ансамбля полимеров с петлями может быть зафиксирована прямым вычислением плотности вероятности  $(\mathbf{R})_x$  для различной контурной длины  $s$  (рис. 5). Поскольку ширина распределения зависит от  $s$ , мы дополнительно нормируем  $x$ . Как видно из рис. 5, после перемасштабирования сами кривые плотности трудно отличить от гауссовского распределения, характеризующего беспетлевую цепочку. С этой целью мы дополнительно строим двойной логарифм плотности: если случайная переменная  $\xi$  с нулевым средним имеет нормальное распределение,  $\rho \propto \exp(-\xi^2/(2\sigma^2))$ , то двойной логарифм этой плотности дает константу,  $\ln \ln(\rho(0)/\rho) = 2$ . Как и ожидалось, это в точности случай полимера без петель (пунктирные линии на рис. 5), что соответствует фрактальной (fBm) гаус-

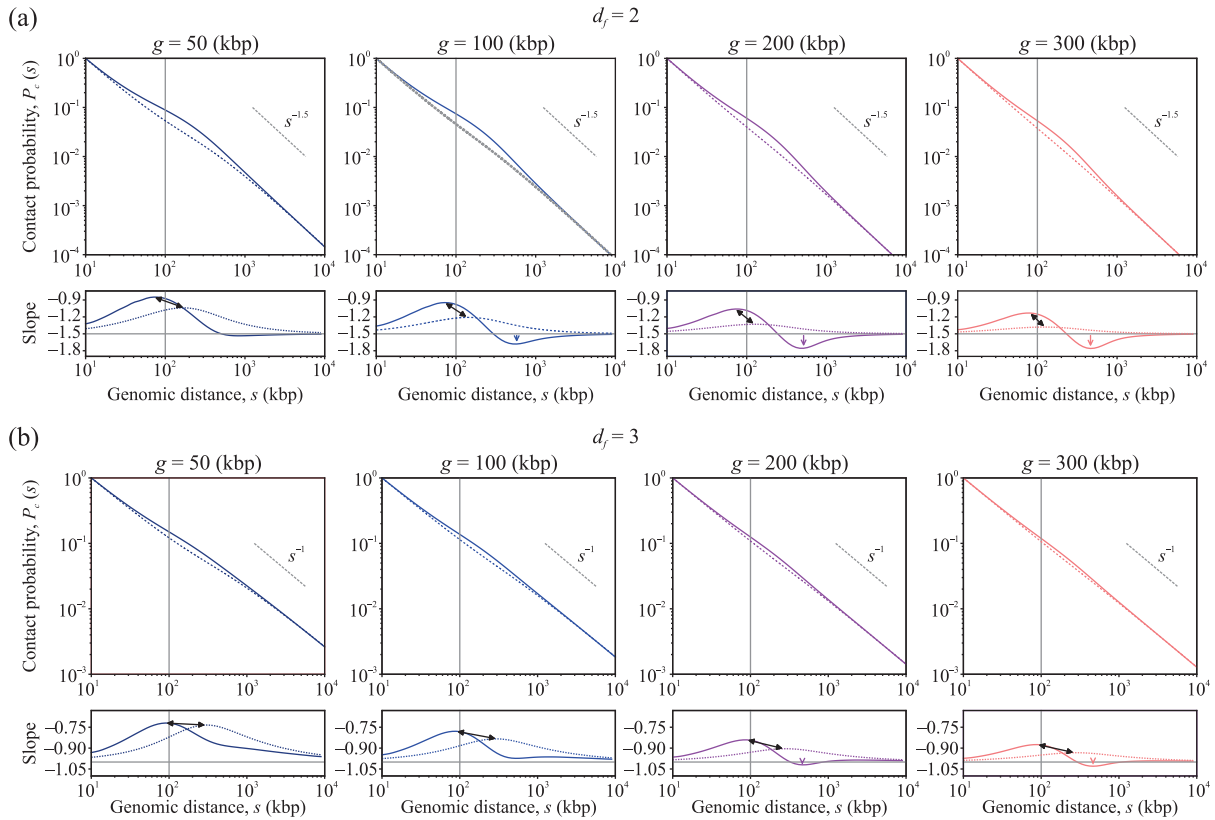


Рис. 4. (Цветной онлайн) Вероятность контакта  $P_c(s)$  по сравнению с  $(R^2(s))^{-3/2}$  (пунктирная линия) для скомканного полимера с петлями с фрактальной размерностью  $d_f = 2$  (а) и  $d_f = 3$  (б), средняя длина петель  $\lambda = 100$  кбп и различной средней длиной промежутков  $g$ . Черные стрелки соединяют пики обеих кривых, а красные стрелки указывают на характерные провалы  $P_c(s)$

совой цепи. Однако добавление петель меняет значение двойного логарифма на всех масштабах  $s$ . Примечательно, что интервал значений нормированного  $x$ , для которых  $\ln \ln(\rho(0)/\rho) \approx 2$ , растет с ростом  $s$ . Другими словами, с ростом длины сегмента  $s$  отличие от распределения Гаусса все больше вытесняется в область хвостов распределения. Поскольку диаграмма рис. 2а играет основную роль при больших значениях  $s$ , возникает соблазн представить весь полимер в этом масштабе как фрактальную гауссову свободную цепь длины  $s_{\text{eff}} = s \cdot g/(\lambda + g)$ . Действительно, как видно из рис. 5,  $(\mathbf{R})_x$  точно следует распределению Гаусса, если значение  $x$  не превышает нескольких стандартных отклонений. Это согласуется с нашим анализом выше приближения среднего поля между  $P_c(s)$  и  $R(s)$  (рис. 4).

**Выводы.** В данной работе мы проанализировали влияние петель в модели скомканного полимера с точки зрения среднего квадрата расстояния  $R^2(s)$  и вероятности контакта  $P_c(s)$ . Эти функции поддаются экспериментальному измерению, и часто считается, что они связаны в приближении среднего поля как

$P_c \sim R^{-3}$ . Хотя это соотношение оправдано для гауссовой цепи (и вообще, для fBm-подобного полимера), мы показываем, что беспорядок петель на полимере разрушает гауссовость полимера, а также связь между двумя наблюдаемыми в приближении среднего поля. В частности, может показаться разумным думать про полимер с петлями на больших масштабах как про свободную полимерную цепь с некоторой эффективной длиной (как показано на диаграмме рис. 2а). Однако следует с осторожностью пользоваться этой интуицией при интерпретации экспериментальных данных по полимерным системам с петлями. Хотя это справедливо для типичных расстояний и, следовательно, дает правильные оценки для  $P(s)$  и  $R(s)$ , плотность вероятности вектора расстояния ставится гауссовой только на масштабах, сильно превышающих размер петли.

Мы также показываем, что кривая  $R^2(s)$  пригодна для измерения типичной длины петли  $\lambda$  из экспериментов (FISH) по положению минимума ее логарифмической производной. Это значение оказывается устойчивым к вариациям плотности петель в

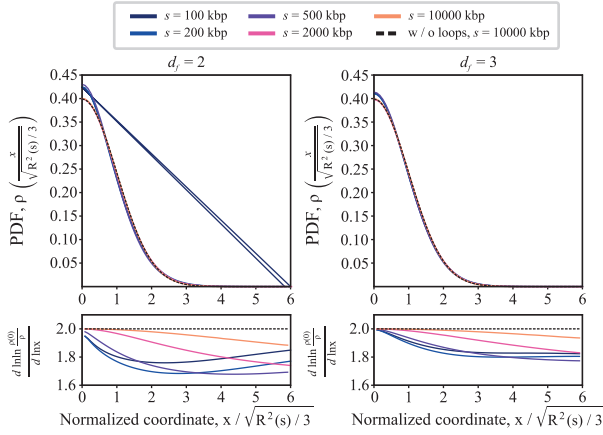


Рис. 5. (Цветной онлайн) Плотность распределения нормированной  $x$ -координаты вектора  $\mathbf{R}$  между узлами, разделенными разной контурной длиной  $s$ . Левая панель соответствует фрактальной размерности  $d_f = 2$ , правая панель –  $d_f = 3$ . Длины петель и промежутков фиксированы и равны  $\lambda = g = 100$  кбп. Нормирование  $x$  производится по его среднеквадратичному значению  $\sqrt{R^2(s)/3}$ , где  $R^2(s)$  – средний квадрат расстояния между  $s$ -разделенными узлами полимера с петлями

скомканном состоянии ( $d_f = 3$ ). Как правило, для обеих наблюдаемых,  $P_c(s)$  и  $R^2(s)$ , эффект петель более выражен для идеальной цепи ( $d_f = 2$ ), поскольку дополнительное уплотнение за счет петель менее заметно в уже скомканном состоянии. Однако, несмотря на меньшую амплитуду, положение провала в скомканном состоянии более устойчиво и, следовательно, облегчает получение  $\lambda$  из экспериментов.

Стоит отметить, что наша теоретическая модель использует распределение Гаусса для кривой  $R^2(s)$  только при установлении связи (5) между средним квадратом расстояния в свободной цепи (остов) и мостом (петля). Как только эта связь установлена, окончательное выражение для  $R^2(s)$  не зависит от явного вида распределения  $\mathbf{R}$ . Однако вычисление вероятности контакта  $P_c(s)$  дополнительно опирается на соотношение Гаусса  $F_{(i)}(s | \{A\}_i) \propto (R_{(i)}^2(s | \{A\}_i))^{-3/2}$  для каждой конкретной конфигурации цепочки со случайными петлями.

Наконец, представленная здесь теория позволяет выйти за рамки существующих аналитических моделей полимеров с петлями, которые ограничивались петлями на идеальной цепи с фрактальной размерностью  $d_f = 2$  [26]. Как показали недавние эксперименты Hi-C [18] и FISH [31] на клетках без когезина, хромосомы без петель представляют собой скомканные объекты, характеризующиеся фрактальной размерностью  $d_f \approx 3$ . Допуская произвольную фрактальную размерность  $d_f \geq 2$ , наша теория позволяет ко-

личественно оценить соотношение между фрактальной укладкой цепи и случайными петлями, наложенными поверх фрактала. С растущим качеством данных FISH мы ожидаем, что наша модель предложит надежную оценку параметров петель из пространственных расстояний внутри полимера с петлями.

Мы благодарим Леонида Мирного, Сергея Нечаева, Мехрана Кардара, Хьюго Брандао, Витторе Сколари и Сергея Белана за полезные обсуждения по теме статьи.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант # 21-73-00176).

Кирилл Половников выражает признательность LPTMS (CNRS-Université Paris-Saclay) и Институту Кюри (Париж), где была проделана часть работы.

1. K. Polovnikov and B. Slavov, Phys. Rev. E **107**, 054135 (2023).
2. K. Polovnikov, B. Slavov, S. Belan, M. Imakaev, H. V. Brandão, and L. A. Mirny, bioRxiv (2023).
3. L. Mirny and I. Solovei, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. **22**, 439 (2021).
4. E. J. Banigan and L. Mirny, Curr. Opin. Cell Biol. **64**, 124 (2020).
5. G. Fudenberg, N. Abdennur, M. Imakaev, A. Goloborodko, and L. Mirny, Harbor symposia on quantitative biology **82**, 45 (2017).
6. T. Terakawa, S. Bisht, J. M. Eeftens, C. Dekker, C. H. Haering, and E. C. Greene, Science **358**, 672 (2017).
7. M. Ganji, I. A. Shaltiel, S. Bisht, E. Kim, A. Kalichava, C. H. Haering, and C. Dekker, Science **360**, 102 (2018).
8. E. Orlandini, D. Marenduzzo, and D. Michieletto, Proceedings of the National Academy of Sciences **116**, 8149 (2019).
9. A. Goloborodko, J. F. Marko, and L. A. Mirny, Biophys. J. **110**, 2162 (2016).
10. E. Hildebrand, K. Polovnikov, B. Dekker, Y. Liu, D. Lafontaine, A. Fox, Y. Li, S. Venev, L. Mirny, and J. Dekker, bioRxiv (2022).
11. J. Dixon, S. Selvaraj, F. Yue, A. Kim, Y. Li, Y. Shen, M. Hu, J. Liu, and B. Ren, Nature **485**, 376 (2012).
12. C. Arnould, V. Rocher, A.-L. Finoux, T. Clouaire, K. Li, F. Zhou, P. Caron, P. Mangeot, E. Ricci, R. Mourad, J. Haber, D. Noordermeer, and G. Legube, Nature **590**, 660 (2021).
13. A. Piazza, H. Bordelet, A. Dumont, A. Thierry, J. Savocco, F. Girard, and R. Koszul, Nat. Cell Biol. **23**, 1176 (2021).
14. S. Brahmachari and J. Marko, Proceedings of the National Academy of Sciences **116**, 24956 (2019).
15. A. Grosberg, S. Nechaev, and E. Shakhnovich, Journal de physique **49**, 2095 (1988).

16. L. Mirny, *Chromosome Res.* **19**, 37 (2011).
17. A. Grosberg, Y. Rabin, S. Havlin, and A. Neer, *Europhysics Letters* **23**, 373 (1993).
18. T. Hsieh, C. Cattoglio, E. Slobodyanyuk, A.S. Hansen, X. Darzacq, and R. Tjian, *BioRxiv* (2021).
19. S. Rao, S.-C. Huang, B.-G. St Hilaire et al. (Collaboration), *Cell* **171**, 305 (2017).
20. C. Münkkel, R. Eils, S. Dietzel, D. Zink, C. Mehring, G. Wedemann, T. Cremer, and J. Langowski, *J. Mol. Biol.* **285**, 1053 (1999).
21. R.K. Sachs, G. Van Den Engh, B. Trask, H. Yokota, and J.E. Hearst, *Academy of Sciences* **92**, 2710 (1995).
22. M. Bohn and D. Heermann, *Phys. Rev. E* **76**, 051805 (2007).
23. O. Shukron and D. Holcman, *Phys. Rev. E* **96**, 021503 (2017).
24. J. Mateos-Langerak, W. Bohn, M. de Leeuw, O. Giromus, E. Manders, P. Verschure, M. Indemans, H. Gierman, D. Heermann, R. van Driel, and S. Goetze, *PNAS* **106**, 3812 (2009).
25. S. A. Belan and D.E. Starkov, *JETP Lett.* **115**, 763 (2022).
26. S. Belan and V. Parfenyev, *arXiv:2301.03856* (2023).
27. A.Y. Grosberg and A.R. Khokhlov, *Statistical Mechanics of Macromolecules*, AIP, Woodbury, NY. (1994), p. 350.
28. K. Polovnikov, S. Nechaev, and M.V. Tamm, *Soft Matter* **14**, 6561 (2018).
29. K. Polovnikov, M. Gherardi, M. Cosentino-Lagomarsino, and M. Tamm, *Phys. Rev. Lett.* **120**, 088101 (2018).
30. K. Polovnikov, S. Nechaev, and M. V. Tamm, *Phys. Rev. E* **99**, 032501 (2019).
31. B. Bintu, L. Mateo, J.-H. Su, N. Sinnott-Armstrong, M. Parker, S. Kinrot, K. Yamaya, A. Boettiger, and X. Zhuang, *Science* **362**, eaau1783 (2018).
32. B. Mandelbrot and J. Van Ness, *SIAM review* **10**, 422 (1968).
33. A. Grosberg, *Soft Matter* **10**, 560 (2014).