Письма в ЖЭТФ, том 122, вып. 1, с. 71 – 76

Статистика парных расстояний для раузовского полимера в присутствии быстрой экструзии петель[1)]

И. С. Никитин[+*], Н. Г. Маснев[+], С. А. Белан[+* 2)]

[+]Институт теоретической физики имени Л. Д. Ландау РАН, 142432 Черноголовка, Россия

[*]Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Факультет физики, 101000 Москва, Россия

Поступила в редакцию 7 мая 2025 г.
После переработки 29 мая 2025 г.
Принята к публикации 3 июня 2025 г.

Рассматривается модель раузовского полимера, дополненная механизмом экструзии петель. В основе модели лежит кинетическое уравнение, справедливое при условии, что скорость экструзии достаточно велика, а результирующий ансамбль петель достаточно разреженный. В рамках однопетлевого приближения диаграммных вычислений разработан полуаналитический метод определения среднего квадрата физического расстояния между парой участков цепи как функции контурного расстояния между ними. Построен график среднего квадрата физического расстояния и его логарифмической производной для различных значений степени неравновесности петель. Произведено сравнение результатов со случаем вмороженного беспорядка разреженных петель.

DOI: 10.31857/S0370274X25070103, EDN: NKTHCW

Введение. Идеальный полимер с ансамблем случайных петель является продуктивной теоретической моделью, которая воспроизводит особенности статистики контактов, наблюдаемые в экспериментальных данных метода определения конформации хромосом для генома высших эукариот [1–3]. Кроме того, эта модель использовалась для извлечения аналитических предсказаний относительно статистики парных внутрихромосомных расстояний для тех же типов клеток [4]. Успех данной модели объясняется тем, что она учитывает процесс экструзии петель молекулярными моторами – молекулярный механизм, влияющий на пространственную организацию хроматина на субмегабазном масштабе генетических расстояний [5–9]. Как было достаточно давно высказано в качестве гипотезы [10–12], а затем подтверждено экспериментально [13–17], белковые комплексы, такие как когезин и конденсин, связываясь с ДНК способны в присутствии АТФ создавать динамически растущие петли хроматина.

К настоящему моменту большинство имеющихся в литературе теоретических результатов, полученных в рамках обсуждаемой модели, относится к случаю вмороженного беспорядка петель [1–4]. Предположение о статистической равновесности ансамбля петель оправдано, если типичное время, необходимое моторному комплексу для экструзии петли заданной характерной контурной длины, мало по сравнению со временем ее релаксации [2]. Для теоретического описания результатов измерений статистики конформации хромосом в более широком диапазоне потенциально возможных условий проведения эксперимента требуется разработка моделей с неравновесными петлями. В данной статье мы представляем анализ статистики парных расстояний для идеальной (раузовской) цепи в присутствии быстрого процесса экструзии. А именно, мы определяем среднеквадратичное физическое расстояние между парой точек цепи в зависимости от контурного расстояния между ними.

Формулировка модели. В рамках простейшей феноменологической модели стохастической динамики полимера, известной как модель Рауза [18], полимер представляется как цепь из большого числа $N \gg 1$ гармонически взаимодействующих бусинок в сильно вязкой среде, подверженных тепловому шуму. Динамика промежуточных бусинок подчиняется уравнению Ланжевена в форме

$$\frac{d\mathbf{r}_n}{dt} = \gamma(\mathbf{r}_{n+1} + \mathbf{r}_{n-1} - 2\mathbf{r}_n) + \frac{1}{\zeta}\boldsymbol{\xi}_n(t), \qquad (1)$$

в то время как для бусинок на концах цепи справедливо

$$\dot{\mathbf{r}}_1 = \gamma(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) + \frac{1}{\zeta}\boldsymbol{\xi}_1(t) \qquad (2)$$

и

$$\dot{\mathbf{r}}_N = \gamma(\mathbf{r}_{N-1} - \mathbf{r}_N) + \frac{1}{\zeta}\boldsymbol{\xi}_N(t). \qquad (3)$$

[1)]См. дополнительный материал к данной статье на сайте нашего журнала www.jetpletters.ru

[2)]e-mail: sergb27@yandex.ru

Здесь $\mathbf{r}_n$ – это позиция n-й бусинки в трехмерном пространстве, $\boldsymbol{\xi}_n(t)$ – это ланжевеновская сила, $\gamma = k/\zeta$ – кинетический коэффициент, заданный отношением коэффициента жесткости гармонического взаимодействия k к коэффициенту вязкого трения ζ. Тепловые силы характеризуются нулевым средним значением $\langle \xi_{n\alpha}(t)\rangle = 0$ и парной корреляционной функцией

$$\langle \xi_{n\alpha}(t_1)\xi_{m\beta}(t_2)\rangle = 2\kappa\zeta^2\delta_{\alpha\beta}\delta_{nm}\delta(t_1-t_2), \qquad (4)$$

где $\kappa = k_BT/\zeta$ – коэффициент тепловой диффузии бусинки (k_B – постоянная Больцмана, T – температура термостата), δ_{nm} и $\delta_{\alpha\beta}$ – символы Кронекера с латинскими индексами n и m, нумерующими бусинки, и греческими индексами α и β, обозначающими декартовы компоненты векторов.

Упругие силы в уравнениях (1)–(3) имеют энтропийное происхождение [19]. Отметим, что модель Рауза не учитывает объемное и гидродинамическое взаимодействие между участками полимерной цепи, а также топологические эффекты.

Нарастим теперь сложность модели, добавив механизм экструзии петель. Будем считать, что моторные комплексы садятся на раузовскую цепь с рейтом $k_{\rm on}$ в рассчете на одну бусинку и проводят в связанном состоянии экспоненциально распределенные случайные интервалы времени [20].

В реальных условиях активность вытягивающего петлю моторного комплекса может блокироваться при его столкновении с другими присутствующими на хроматине моторными единицами или белками CTCF, играющими роль направленных барьеров для процесса экструзии [7, 21].

В отсутствии взаимодействия с другими моторными комплексами и барьерами средняя контурная длина петли, производимой отдельным моторным комплексом за время его связывания с цепью, равна $\lambda = v_0k_{\rm off}^{-1}$, где v_0 – это скорость экструзии, а $k_{\rm off}$ – рейт отсоединения отдельно взятого моторного комплекса от цепи. С другой стороны, среднее контурное расстояние между участками связывания двух соседних комплексов, присутствующих на цепи в статистически-стационарном режиме, может быть выражено как $d = k_{\rm off}/k_{\rm on}$. Здесь $k_{\rm on}$ обозначает темп присоединения моторных комплексов к цепи. Обратите внимание, что как λ, так и d являются безразмерными величинами, определяющими среднее количество бусин. Следовательно, безразмерное отношение

$$\varphi = \frac{\lambda}{d} \qquad (5)$$

может быть использовано для количественной оценки степени разреженности ансамбля петель. В дальнейшем мы будем предполагать выполненным что условие $\varphi \ll 1$, что позволяет пренебречь взаимодействием между моторными комлексами. Кроме того, в нашей модели будут отсутствовать барьеры, которые могли бы помешать росту петель.

С учетом сделанных предположений, мы можем использовать λ в качестве оценки для фактического среднего размера петли. Тогда плотность вероятности случайной контурной длины петли $l = 0, 2, 4, \ldots$ дается формулой

$$\rho(l) = \frac{2}{\lambda+2}\left(\frac{\lambda}{\lambda+2}\right)^{\frac{l}{2}}. \qquad (6)$$

Дискретная величина l принимает только четные значения, так как мы подразумеваем симметричность процесса экструзии [22]: новые бусинки добавляются к петле с одинаковой скоростью с обеих сторон от ее базы.

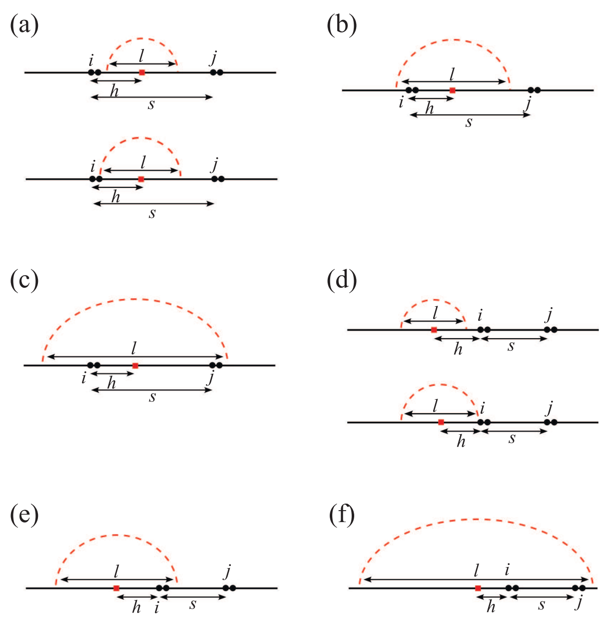

Рис. 1. (Цветной онлайн) Шесть видов диаграмм, вносящих вклад в ответственный за экструзию член кинетического уравнения (13) на парную корреляционную функцию $\mu(s)$. Каждая диаграмма соответствует определенному слагаемому в разложении (15)

Далее, введем время $\tau_{\rm relax} = \frac{\lambda^2}{\pi^2\gamma}$, требуемое для релаксации к статистически стационарной конформации петли контурного размера λ, характерную длительность связывания моторного комплекса с цепью $\tau_{\rm ext} = k_{\rm off}^{-1}$, и средний интервал времени $\tau_{\rm free} = (\lambda k_{\rm on})^{-1}$ между последовательными присоединениями моторных комплексов к сегменту цепи длины λ. Безразмерный параметр

$$\sigma \equiv \frac{\tau_{\text{relax}}}{\tau_{\text{ext}}} \tag{7}$$

характеризует степень отклонения создаваемых моторными комплексами петель от равновесной конфигурации, в то время как безразмерный параметр

$$\epsilon \equiv \frac{\tau_{\text{relax}}}{\tau_{\text{free}}} = \frac{\lambda}{d}\sigma \tag{8}$$

служит мерой неравновесности произвольным образом выбранного сегмента цепи длины λ.

Кинетическое уравнение. Рассмотрим совместную функцию плотности вероятности $\mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t)$ набора координат $\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N$, которая содержит в себе полную статистическую информацию о конформации цепи. В пределе сильно неравновесных редких петель, реализующемся при условии малости двух параметров $\sigma \gg 1$ и $\varphi \ll 1$, возможно записать замкнутое кинетическое уравнение на указанную функцию распределения. В самом деле, рассмотрим промежуточный масштаб времени Δt, который намного превосходит τ_{ext}, но при этом мал в сравнении τ_{relax}. Возможность выбора такого масштаба обеспечена условием $\sigma \gg 1$. Тогда, с одной стороны, событие связывания моторного комплекса и последующей экструзии могут рассматриваться как практически мгновенные на фоне маштаба Δt, а с другой, изменение функции распределения $\mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t)$ за время Δt относительно мало. Само же это изменение складывается из эффекта тепловой диффузии бусинок, их смещения под действием гармонического ваимодействия, а также реконфигурации цепи вледствие процесса экструзии. В обсуждаемом пределе быстрой экструзии и редких петель, т.е., $\sigma \gg 1$ и $\varphi \ll 1$, на масштабах времени $t \gtrsim \Delta t$ последний эффект можно промоделировать как мгновенное стягивание в точку присоединения моторного комплекса l ближайших к этой точке бусинок. Таким образом, мы приходим к следующему кинетическому уравнению

$$\begin{aligned}
\partial_t \mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t) = \kappa \sum_{n=1}^{N} \Delta_{r_n} \mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t) - \gamma \sum_{n=2}^{N-1} \boldsymbol{\nabla}_{r_n} [(\mathbf{r}_{n+1} - 2\mathbf{r}_n + \mathbf{r}_{n-1}) \mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t)] + \\
+ \gamma \nabla_{r_N} [(\mathbf{r}_{N-1} - \mathbf{r}_N) \mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t)] + \gamma \boldsymbol{\nabla}_{r_1} [(\mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1) \mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t)] - \\
- k_{\text{on}} N \mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t) + k_{\text{on}} \sum_{n=1}^{N} \sum_{l=0,2,4,...} \rho(l) \prod_{i \in [-l/2, +l/2] \setminus \{0\}} \delta(\mathbf{r}_{n+i} - \mathbf{r}_n) \int \mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t) \prod_{j \in [-l/2, +l/2] \setminus \{0\}} d^3 \mathbf{r}_{n+j},
\end{aligned} \tag{9}$$

которое учитывает усреднение как по тепловому шуму, так и по статистике процесса экструзии.

Если в уравнении (9) положить k_{on} равным нулю, то оно сведется к уравнению Фоккера–Планка на плотность распределения координат бусинок в стандартной модели Рауза [18], которое может быть выведено из уравнений Ланжевена (1)–(3). Последние два члена в правой части уравнения (9) описывают быстрое изменение конформации цепи при присоединении к ней и последующей работы моторного комплекса. Более конкретно, предпоследний член в правой части представляет собой отрицательный поток вероятности из точки конфигурационного пространства цепи, соответствующей ее конфигурации непосредственно в момент присоединения очередного моторного комплекса. Последнее слагаемое описывает положительный поток вероятности в точку, соответствующую новой конформации, сформированной к моменту отсоединения моторного комплекса. Двойное суммирование учитывает все возможные варианты места посадки моторного комплекса и результирующей контурной длины петли. Легко проверить, проинтегрировав обе части уравнения (9) по координатам всех бусинок, что нормировка функции $\mathcal{P}(\mathbf{r}_1, ..., \mathbf{r}_N; t)$ остается неизменной в ходе ее эволюции.

Средний квадрат расстояния. Целью данной работы является вычисление среднего квадрата расстояния

$$\langle \mathbf{R}^2(s) \rangle \equiv \langle (\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i)^2 \rangle, \tag{10}$$

между парой бусинок i и j как функции контурного расстояния $s = j - i$ между ними в статистически-стационарном режиме. Здесь и далее мы предполагаем, что $1 \ll i$, $i \le j$ и $N - j \gg 1$. Так как $\mathbf{r}_j - \mathbf{r}_i = \sum_{k=i}^{j-1} \Delta \mathbf{r}_k$, где $\Delta \mathbf{r}_k$ – это вектор, соединяющий соседние бусинки k и $k+1$, мы можем выразить эту метрику как

$$\langle \mathbf{R}^2(s) \rangle = \sum_{k_1=i}^{j-1} \sum_{k_2=i}^{j-1} \langle \Delta \mathbf{r}_{k_1} \Delta \mathbf{r}_{k_2} \rangle = b^2 \sum_{k_1=i}^{j-1} \sum_{k_2=i}^{j-1} \mu(|k_2 - k_1|) = b^2 s \mu(0) + 2b^2 \sum_{m=1}^{s-1} (s - m) \mu(m). \tag{11}$$

Выше мы ввели обозначение

$$\mu(|k_2 - k_1|) = \frac{1}{b^2}\langle \Delta \mathbf{r}_{k_1} \Delta \mathbf{r}_{k_2} \rangle \tag{12}$$

для парной корреляционной функции вектора, соединяющего пары соседних бусинок и предположили статистическую однородность цепи вдоль ее контура. Здесь $b^2 = 3\kappa/\gamma$ – это средний квадрат расстояния между соседними бусинками статистически равновесной цепи Рауза в отсутствии экструзии.

Чтобы найти $\mu(s)$, умножим кинетическое уравнение (9) на $\frac{1}{b^2\gamma}\Delta \mathbf{r}_i \Delta \mathbf{r}_j$ и интегрируем обе части по полному набору координат. Для статистически-стационарного режима $\partial_t \mathcal{P} = 0$, так что мы приходим к следующей системе уравнений

$$\begin{cases} 4 - 4\left(\mu(0) - \mu(1)\right) - \frac{k_{\text{on}}}{\gamma} N\mu(0) + \frac{k_{\text{on}}}{\gamma} \sum\limits_{n=1}^{N} \sum\limits_{l=0,2,4,\ldots} \rho(l) G(0|l,n) = 0, \\ -2 + 2(\mu(0) - 2\mu(1) + \mu(2)) - \frac{k_{\text{on}}}{\gamma} N\mu(1) + \frac{k_{\text{on}}}{\gamma} \sum\limits_{n=1}^{N} \sum\limits_{l=0,2,4,\ldots} \rho(l) G(1|l,n) = 0, \\ 2(\mu(s-1) - 2\mu(s) + \mu(s+1)) - \frac{k_{\text{on}}}{\gamma} N\mu(s) + \frac{k_{\text{on}}}{\gamma} \sum\limits_{n=1}^{N} \sum\limits_{l=0,2,4,\ldots} \rho(l) G(s|l,n) = 0, \quad \text{для} \quad s \geq 2, \end{cases} \tag{13}$$

где

$$G(s|l,n) = \frac{1}{b^2} \int \prod_{k=1}^{N} d^3\mathbf{r}_k \Delta \mathbf{r}_i \Delta \mathbf{r}_j \prod_{m_1 \in [-l/2, +l/2] \setminus \{0\}} \delta(\mathbf{r}_{n+m_1} - \mathbf{r}_n) \int \mathcal{P}(\mathbf{r}'_1, ..., \mathbf{r}'_N; t) \prod_{m_2 \in [-l/2, +l/2] \setminus \{0\}} d^3\mathbf{r}'_{n+m_2}. \tag{14}$$

В отсутствии экструзии, $k_{\text{on}} = 0$, мы сразу находим $\mu(s) = \delta_{s,0}$, что отражает известный факт статистической независимости векторов $\Delta \mathbf{r}_1, \Delta \mathbf{r}_2, ..., \Delta \mathbf{r}_{N-1}$ для равновесной раузовской цепи, и согласно (11) приводит к очевидному ответу $\langle R^2(s) \rangle = b^2 s$.

Диаграммное представление. Последнее слагаемое в правой части уравнений (13) может быть представлено как сумма вкладов

$$\frac{k_{\text{on}}}{\gamma} \sum_{n=1}^{N} \sum_{l=0,2,4,\ldots} \rho(l) G(s|l,n) = \mathcal{G}_a(s) + \mathcal{G}_b(s) + \\ + \mathcal{G}_c(s) + \mathcal{G}_d(s) + \mathcal{G}_e(s) + \mathcal{G}_f(s), \tag{15}$$

соответствующих различным сценариям расположения бусинки, которая находится в основании созданной моторным комплексом петли, относительно бусинок i, $i+1$, j и $j+1$. Эти сценарии схематически показаны на рис. 1 в форме диаграмм. В дополнительных материалах мы показываем, что вклады диаграмм (a) и (d) линейно выражаются через корреляционную функцию $\mu(s)$. Все остальные вклады (диаграммы (b), (c), (e) и (f) на рис. 1) в силу структуры выражения (14) равны нулю. Таким образом

$$\frac{k_{\text{on}}}{\gamma} \sum_{n=1}^{N} \sum_{l=0,2,4,\ldots} \rho(l) G(s|l,n) = \mathcal{G}_a(s) + \mathcal{G}_d(s). \tag{16}$$

Численное решение. Перейдем к матричной форме записи

$$\hat{A} \cdot \boldsymbol{\mu} = \mathbf{h}, \tag{17}$$

где $\boldsymbol{\mu}$ представляют собой значения функции $\mu(s)$ в дискретных точках $s = 0, 1, 2, \ldots$, т.е. $\boldsymbol{\mu} = (\mu(0), \mu(1), \mu(2), ..., \mu(s_{\max}))^T$, $\mathbf{h} = (-4, 2, 0, ..., 0)^T$ – это вектор свободных коэффициентов, а $\hat{A}$ – квадратная матрица размерности $s_{max} + 1 \gg \lambda$, элементы которой $a_{s,k}$ приведены в дополнительных материалах. Индексы s и k нумеруют строки и столбцы соответственно. Система из большого числа сцепленных уравнений (13) может быть решена численными методами.

Результаты. Как видно из формул (S39), (S40) и (S66) в файле с дополнительными материалами, амплитуда обусловленных экструзией вкладов в коэффициенты системы уравнений (17) определяется степенью неравновесности петель ε и средней длиной петли λ. На графиках 2 и 3 представлено численное решение для среднего квадрата физического расстояния $\langle R^2(s) \rangle$ и его логарифмической производной $\frac{d \log_{10} \langle R^2(s) \rangle}{d \log_{10} s/\lambda}$ для трех значений этого параметра ε при фиксированном среднем размере петли λ.

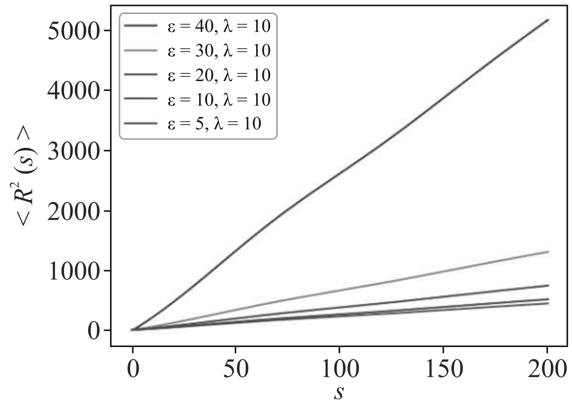

Рис. 2. (Цветной онлайн) Средний квадрат физического расстояния $\langle R^2(s)\rangle$ как функция контурного расстояния s между парой бусинок раузовской полимерной цепи в присутствии быстрой экструзии петель для различных значений степени неравновесности петель ε

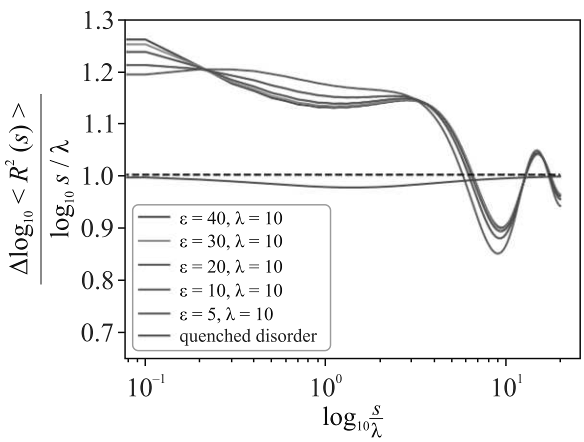

Рис. 3. (Цветной онлайн) Логарифмическая производная среднего квадрата расстояния между парой участков идеальной полимерной цепи в зависимости от контурного расстояния между ними в модели быстрой экструзии при средней длине петли $\lambda = 10$. Разные кривые соответствуют разным значениям степени неравновесности петель ε. В численном счете использовалось значение $s_{\max} = 200$

В модели идеальной цепи с вмороженным беспорядком петель, как было показано в работе [4], средний квадрат физического расстояния как функция контурного расстояния в однопетлевом приближении дается формулой

$$\langle R^2(s)\rangle = b^2 s\left(1+\frac{\lambda}{d}f\left(\frac{s}{\lambda}\right)\right), \qquad (18)$$

где $f(z) = \frac{2}{3}\left(z^{-1}(1-e^{-z})+\mathcal{E}_3(z)\right) - 1$, и $\mathcal{E}_n(z) = \int_1^{+\infty} x^{-n}e^{-zx}dx$ – это экспоненциальная интегральная функция. Соответствующий график логарифмической производной дается одной из кривых на рис. 3. Во избежание путаницы заметим, что фигурирующая в формуле (18) величина d обозначает расстояние между базами соседних петель, а не расстояние между местами посадки соседних моторных комплексов. Это различие однако не существенно в обсуждаемом пределе редких петель, в котором и справедливо приведенное выражение.

Из рисунка 3 видим, что случаи вмороженного беспорядка и быстрой экструзии качественно отличаются. В первом случае график логарифмической производной демонстрирует единственный экстремум: минимум на масштабе контурной длины порядка λ. Во втором случае при не слишком малых ε также присутствует локальный минимум на этом масштабе, однако, помимо этого, имеется также минимум на масштабе порядка 10λ, за которым следует максимум на несколько большем контурном расстоянии. Данное отличие потенциально может позволить оценить степень неравновесности хроматина на основе экспериментальных данных.

Заключение. На основе кинетического уравнения на функцию распределения координат бусинок раузовской полимерной цепи в присутствии механизма активной экструзии петель проведено вычисление среднего квадрата физического расстояния как функции контурного расстояния между парой бусинок. Построен график среднеквадратичного расстояния и логарифмической производной среднеквадратичного расстояния.

Отметим, что раузовский полимер – это простейшая модель стохастической динамики полимерной цепи. В целом, как показали предыдущие работы [1–3], модель идеальной цепи с беспорядком петель способна качественно правильно описать ключевые статистически-стационарные особенности измеряемых характеристик конформации хроматина. Между тем, анализ экспериментальных данных говорит о том, что для большого числа типов клеток более релевантной может являться модель, где равновесный полимер в отсутствии процесса экструзии представляет собой фрактальную глобулу [2, 19, 23]. Будучи дополненной механизмом экструзии петель такая модель может стать более точным инструментом моделирования эффектов экструзии в конформационной статистике хроматина. Упрощенный вариант такой модели с вмороженным беспорядком петель был недавно использован для вычисления среднего квадрата физического расстояния между парой точек глобулы с произвольной фрактальной размерностью [24]. Заметим также, что при характерных для интерфазных клеток значениях $\lambda \approx 100\,\mathrm{kbp}$ приходящийся на расстояния $s \approx 10\lambda$ минимум на графике логарифмической производной (см. рис. 3) относится к весьма большим генетическим масштабам, где как раз и могут становится важными эффекты связанные с неидеальностью хроматина. Кроме того, на этих мастшабах на конформационную статистику влияет также компартмелизация – эффект, не учитываемый ипользуемой здесь моделью.

На данный момент аналитические или полуаналитические результаты, касающиеся конформационной статистики идеальной полимерной цепи, представлены в трех работах [25–27]. Они, однако, отличаются от данной статьи с точки зрения рассмариваемых физических пределов, а также характером задаваемых в них вопросов. Наш анализ сфокусирован на пределе быстрой экструзии, тогда как авторы работ [25–27] рассматривали умеренные значения скорости экструзии. Далее, результаты, касающиеся среднего квадрата физического расстояния, представленные в работе [25], относятся к паре участков цепи, расположенных в пределах одной петли, либо к паре участков, один из которых соответствует в точности базе петли, а другой находится вне нее. Эти результаты, таким образом, соответствуют не статистически-стационарной конформации произвольно взятого сегмента цепи, а конформации петлевого участка в определенный момент времени после присоединения моторного комплекса. То же отличие относится и к работам [26, 27]. В силу указанных различий полученные нами теоретические предсказания касательно среднего квадрата физического расстояния между произвольной парой точек статистически-стационарной идеальной цепи в режиме быстрой экструзии не могут быть сравнены с теми, что представлены в приведенных ссылках. Отметим также, что наш анализ основан на решении уравнения Фоккер–Планка, в то время как результаты работы [25] получены на основе скейлинговых аргументов.

Финансирование работы. Работа была поддержана Российским научным фондом (проект # 22-72-10052).

Конфликт интересов Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

1. S. A. Belan and D. E. Starkov, JETP Lett. **115**(12), 763 (2022).
2. K. E. Polovnikov, H. B. Brandõ, S. Belan, B. Slavov, M. Imakaev, and L. A. Mirny, Phys. Rev. X **13**, 041029 (2023).
3. D. Starkov and S. Belan, J. Chem. Phys. **161**, 074903 (2024).
4. S. Belan and V. Parfenyev, J. Chem. Phys. **160**(12), 124901 (2024).
5. A. L. Sanborn, S. S. P. Rao, S.-Ch. Huang et al. (Collaboration), Proceedings of the National Academy of Sciences **112**, E6456 (2015).
6. G. Fudenberg, M. Imakaev, C. Lu, A. Goloborodko, N. Abdennur, and L. A. Mirny (2016), Cell Rep. **15**(9), 2038 (2016).
7. G. Fudenberg, N. Abdennur, M. Imakaev, A. Goloborodko, and L. Mirny, *Emerging evidence of chromosome folding by loop extrusion.* Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology (2017), v. 82, p. 45; https://symposium.cshlp.org/content/82/45.abstract
8. L. A. Mirny, M. Imakaev, and N. Abdennur, Curr. Opin. Cell Biol. **58**, 142 (2019).
9. J. Dekker and L. A. Mirny, Cell **187**(23), 6424 (2024).
10. A. Riggs, Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences **326**, 285 (1990).
11. K. Kimura, V. V. Rybenkov, N. J. Crisona, T. Hirano, and N. R. Cozzarelli, Cell **98**, 239 (1999).
12. K. Nasmyth, Annual review of genetics **35**, 673 (2001).
13. M. Ganji, I. A. Shaltiel, S. Bisht, E. Kim, A. Kalichava, C. H. Haering, and C. Dekker, Science **360**, 102 (2018).
14. I. F. Davidson, B. Bauer, D. Goetz, W. Tang, G. Wutz, and J. M. Peters, Science **366**(6471), 1338 (2019).
15. Y. Kim, Z. Shi, H. Zhang, I. J. Finkelstein, and H. Yu, Science **366**(6471), 1345 (2019).
16. S. Golfier, T. Quail, H. Kimura, and J. Brugués, Elife **9**, e53885 (2020).
17. J. K.Ryu, A. J. Katan, E. O. van der Sluis, T. Wisse, R. de Groot, C. H. Haering, and C.Dekker, Nat. Struct. Mol. Biol. **27**(12), 1134 (2020).
18. A. Y. Grosberg and A. Khokhlov, *Statistical Physics of Macromolecules*, Woodbury, AIP Press, NY (1994).
19. A. Y. Grosberg, S. K. Nechaev, and E. I. Shakhnovich, Journal de Physique **49**(12), 2095 (1988).
20. A. Goloborodko, J. F. Marko, and L. A. Mirny, Biophys. J. **110**(10), 2162 (2016).
21. G. Spracklin, N. Abdennur, M. Imakaev, N. Chowdhury, S. Pradhan, L. A. Mirny, and J. Dekker, Nat. Struct. Mol. Biol. **30**(1), 38 (2023).
22. E. J. Banigan and L. A. Mirny, Elife **9**, e63528 (2020).
23. A. Grosberg, Y. Rabin, S. Havlin, and A. Neer, EPL (Europhysics Letters) **23**(5), 373 (1993).
24. B. Slavov and K. Polovnikov, JETP Lett. **118**(3), 208 (2023).
25. B. Chan and M. Rubinstein, Proceedings of the National Academy of Sciences **121**(21), e2401494121 (2024).
26. T. Yamamoto, T. Sakaue, and H. Schiessel, Europhysics Letters **127**(3), 38002 (2019).
27. D. Starkov, V. Parfenyev, and S. Belan, J. Chem. Phys. **154**(16), 164106 (2021).