

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
«ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ»

ФАКУЛЬТЕТ ФИЗИКИ

Старков Дмитрий Евгеньевич

**СТАТИСТИКА КОНФОРМАЦИИ РОУЗОВСКОГО ПОЛИМЕРА В
ПРИСУТСТВИИ МЕХАНИЗМА АКТИВНОГО ВЫПЕТЛИВАНИЯ**

Выпускная квалификационная работа
по направлению подготовки 03.03.02 Физика
образовательная программа «Физика»

Рецензент:

д. ф.-м. н.,
директор ИТФ им. Л.Д. Ландау
Колоколов Игорь Валентинович

Научный руководитель:

к. ф.-м. н.
Белан Сергей Александрович

Аннотация

Замотивированные недавними экспериментальными наблюдениями вытягивания петель ДНК определенными белковыми комплексами, в этой работе мы исследуем статистические свойства этого феномена в рамках модели идеального Раузовского полимера. Конформация петли характеризуется средним радиусом гирации и парными вероятностями контакта между мономерами. Выясняется, что один безразмерный параметр, который определяется как отношение времени релаксации к времени, прошедшему с начала выпетливания, контролирует переход между квазиравновесной и крайне неравновесной статистической асимптотикой. Помимо этого, мы показываем, что двухсторонний и односторонний механизмы выпетливания, а также конкретный вид функциональной зависимости его скорости от времени практически не влияют на статистические свойства системы. Наши предсказания основываются на строгом полуаналитическом методе и асимптотическом анализе в пределах очень быстрого и очень медленного выпетливания.

Содержание

1	Введение	4
2	Математическая модель	4
3	Дискретный метод	8
4	Результаты и обсуждение	13
4.1	Среднеквадратичное смещение	13
4.2	Радиус гирации	13
4.3	Контактные вероятности	15
5	Аналитическое решение в пределе $\sigma \gg 1$	17
6	Заключение	20
A	Базовые свойства равновесной петли	22

1 Введение

Одним из недавно установленных механизмов пространственной организации хромосом в ядрах живых клеток является образование петель в цепочках ДНК определенными белковыми комплексами – когезином и конденсином. Несмотря на то, что изначально этот механизм был предложен как сугубо гипотетический, недавно его напрямую наблюдали экспериментально [1–3].

С точки зрения статистической физики, полимер с некоторым выпетливающим механизмом - это довольно интригующий пример неравновесной системы. Несмотря на то, что уже давно имеется сравнительно удовлетворительная теоретическая картина равновесных макромолекул [4–6], статистическая физика неравновесных полимеров - это территория многих неизученных вопросов [7–29]. Дополнительный интерес к этой области также связан с развитием экспериментальных методик, активно открывающих новые факты о структуре и динамике биологических полимеров в живых клетках [30–39, 39–42].

Поставив задачу о теоретическом моделировании подобной системы, начать естественно со следующего простого вопроса: каким образом наличие механизма выпетливания модифицирует предсказания классических моделей в физике полимеров? Взяв за основу так называемую модель Рауза (см, например, [5, 6]), в этой работе мы исследуем, как конформационные свойства динамически растущих полимерных петель отличаются от статистически равновесных. Наш анализ позволяет предсказать эффективный размер петли в терминах среднего радиуса гирации и частоту контактов между мономерами в зависимости от скорости выпетливания.

2 Математическая модель

Рассмотрим длинную цепочку частиц (бусинок), помещенных в термостат и взаимодействующих друг с другом гармоническим образом. Мы полагаем, что выпетливающий комплекс садится на полимер в момент времени $t = 0$ и начинает постепенно увеличивать размер петли. В общем случае, выпетливание может происходить с левой и правой стороны с разными скоростями ν_L и ν_R (см. Рис. 1), но на данный момент мы рассмотрим сугубо односторонний случай, соответствующий симметричному фактору $q = 1$ (т.е. $\nu_L = 0$ и $\nu_R = \nu_0$) и вернемся к обсуждению двустороннего выпетливания в последней секции. Далее, число бусинок как функция прошедшего времени t есть $N(t) = 1 + [\nu_0 t]$, где ν_0 - это темп работы белкового комплекса, а $[\dots]$ есть операция взятия целой части. Удобно обозначать бусинки числами $0, 1, \dots, N(t) - 1, N(t)$, где 0 соответствует базе петли.

Стохастическая динамика цепочки определяется тремя факторами: взаимодействием между бусинками, тепловым шумом и активностью выпетливателя. Чтобы сделать эту задачу аналитически разрешимой, в дальнейшем мы предполагаем, что выпетливатель зафиксирован в начале координат. Таким образом, пока что работать мы будем с петлей, которая закреплена в точке $\vec{r} = 0$ и растет с постоянной скоростью ν_0 . Динамические

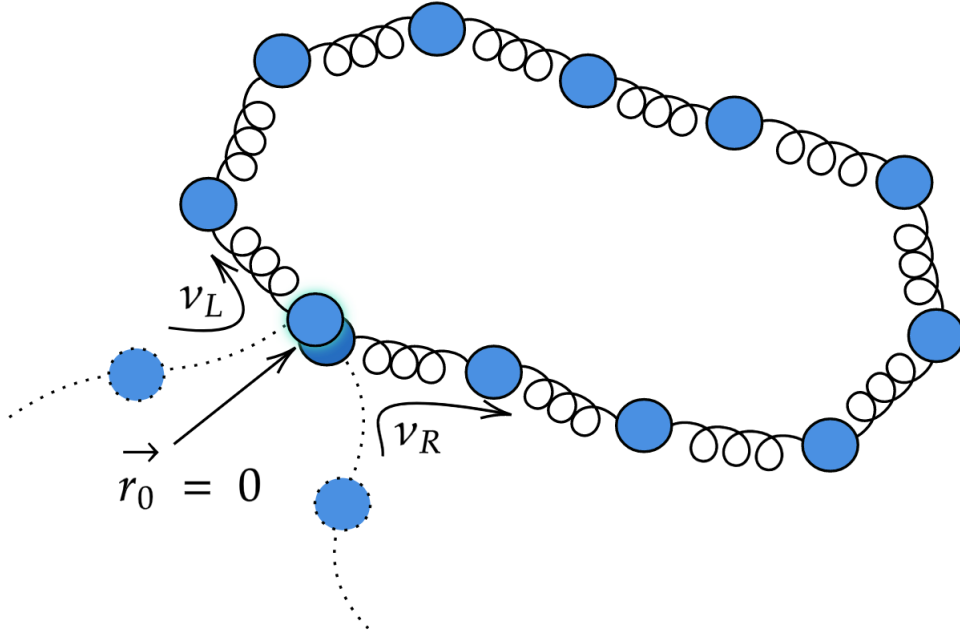


Рис. 1: Двусторонний рост полимерной петли. Скорости выпетливания $\nu_L = \frac{1-q}{2}\nu_0$ и $\nu_R = \frac{1+q}{2}\nu_0$ задают темп, с которым новые частицы появляются с левой и правой стороны, а q - это так называемый симметричный фактор, введенный в [2]. Случай $q = 1$ соответствует чисто одностороннему выпетливанию, а $q = 0$ - идеально симметричному.

уравнения этой системы в периоды времени между увеличением петли следующие:

$$\begin{aligned}
\vec{r}_0 &= 0, \\
\dot{\vec{r}}_1 &= \frac{k}{\zeta}(\vec{r}_2 + \vec{r}_0 - 2\vec{r}_1) + \frac{1}{\zeta}\vec{\xi}_1(t), \\
\dot{\vec{r}}_2 &= \frac{k}{\zeta}(\vec{r}_3 + \vec{r}_1 - 2\vec{r}_2) + \frac{1}{\zeta}\vec{\xi}_2(t), \\
&\dots \\
\dot{\vec{r}}_{N(t)-1} &= \frac{k}{\zeta}(\vec{r}_{N(t)} + \vec{r}_{N(t)-2} - 2\vec{r}_{N(t)-1}) + \frac{1}{\zeta}\vec{\xi}_n(t), \\
\vec{r}_{N(t)} &= 0.
\end{aligned} \tag{2.1}$$

Здесь $\vec{r}_n(t)$ - это положение n -ой бусинки, $\xi_n(t)$ - это Ланжевеновская сила, k - жесткость пружинки, ζ - коэффициент трения, а точки обозначают производную по времени. Случайные силы задаются нулевым средним $\langle \xi_{n,\alpha}(t) \rangle = 0$ и парным коррелятором

$$\langle \xi_{n,\alpha}(t_1) \xi_{m,\beta}(t_2) \rangle = 2\zeta k_B T \delta_{nm} \delta_{\alpha\beta} \delta(t_2 - t_1), \tag{2.2}$$

где k_B - это постоянная Больцмана, T - температура среды, δ_{nm} $\delta_{\alpha\beta}$ это символы Кронекера, латинские индексы обозначают номер бусинки, греческие - $\{x, y, z\}$, а $\delta(t)$ - это дельта функция Дирака.

Иными словами, 0-я и $N(t)$ -я бусинки закреплены в $\vec{r} = 0$, а другие движутся под действием гармонического взаимодействия и гауссова шума. Спустя $\Delta t = 1/\nu_0$, мы

добавляем новую бусинку в узел петли, что увеличивает размер системы $N(t)$. Процедуру добавления новых бусинок мы повторяем вновь и вновь.

Мы будем характеризовать петлю статистически при помощи двух основных метрик. В первую очередь, интересно понять, каким образом (зависящая от времени) контурная длина петли $N(t)$ связана с её физическим размером. Мера последнего - это так называемый радиус гирации, который определяется как

$$R_g^2(t) := \frac{1}{2N(t)^2} \sum_{n,m=0}^{N(t)-1} \langle (\vec{r}_n(t) - \vec{r}_m(t))^2 \rangle = \frac{1}{N(t)} \left(\sum_{n=0}^{N(t)-1} F_{n,n}(t) - \frac{1}{N(t)} \sum_{n,m=0}^{N(t)-1} F_{n,m}(t) \right), \quad (2.3)$$

где

$$F_{n,m}(t) = \langle \vec{r}_n(t) \cdot \vec{r}_m(t) \rangle \quad (2.4)$$

есть парный коррелятор координат бусинок, а угловые скобки означают усреднение по реализациям шума.

Другая интересная метрика, характеризующая пространственную структуру петли - это парная вероятность контакта между n -ой и m -ой бусинками, которая задается как

$$P_c(n, m; t) = \text{Prob}[R_{n,m}(t) < a_0] \approx \frac{4}{3} \pi a_0^3 \int P(\vec{R}_{n,m}; t) \delta(\vec{R}_{n,m}) d^3 R_{n,m} = \sqrt{\frac{6}{\pi}} a_0^3 (F_{n,n}(t) + F_{m,m}(t) - 2F_{n,m}(t))^{-3/2}, \quad (2.5)$$

где a_0 - это обрезка, меньше которой мы полагаем, что бусинки взаимодействуют, а $P(\vec{R}_{n,m}; t) = (\frac{3}{2\pi \langle R_{n,m}^2(t) \rangle})^{3/2} \exp(-\frac{3R_{n,m}^2(t)}{2\langle R_{n,m}^2(t) \rangle})$ - это функция распределения вектора $\vec{R}_{n,m}(t) = \vec{r}_n(t) - \vec{r}_m(t)$.

Вывод (2.5) предполагает, что $a_0 \ll \sqrt{\langle R_{n,m}^2(t) \rangle}$, а статистика $P(\vec{R}_{n,m}; t)$ - гауссова, что является следствием линейности модели и гауссовых свойств шума. Строгий вывод последнего факта будет приведен далее.

Из выражений (2.3) и (2.5) видно, что радиус гирации и вероятности контактов напрямую выражаются через парный коррелятор, определенный в (2.4). В разделе 3 представлен строгий полуаналитический метод, позволяющий вычислить $F_{n,m}(t)$.

Физически естественно ожидать, что медленно вытягивающиеся петли будут вести себя квазиравновесно, и в этом случае их свойства предельно ясны (см. Аппендикс А). В качестве характеристики степени неравновесности системы мы вводим безразмерный параметр $\sigma = \tau_{\text{relax}}/\tau_{\text{ext}}$, где $\tau_{\text{relax}} = N^2/\pi^2\gamma$ задает время релаксации петли полимера размера N и характеризуется кинетическим коэффициентом $\gamma = k/\zeta$, а $\tau_{\text{ext}} = N/\nu_0$ - это время, которое потребовалось, чтобы эту петлю вытянуть. Таким образом,

$$\sigma = \frac{N\nu_0}{\pi^2\gamma} \quad (2.6)$$

и, так как размер петли со временем растет, показатель неравновесности также увеличивается как $\sigma(t) = \nu_0(1 + [\nu_0 t]) / (\pi^2 \gamma)$. В разделе 4 мы в самом деле убедимся, что статистические свойства петель с маленькими значениями σ равновесны, в то время как при больших σ их поведение совершенно иное.

3 Дискретный метод

Для вычисления коррелятора $F_{n,m}(t)$ для начала рассмотрим интервал $t \in [(J - 1)\Delta t, J\Delta t)$, когда в системе находится J частиц. Также воспользуемся тем фактом, что задача изотропна, что позволит без потери общности рассмотреть только одномерный случай. После этого перепишем динамические уравнения (2.1) в матричной форме

$$\dot{\vec{x}} = \hat{A}_J \vec{x} + \frac{1}{\zeta} \vec{\xi}(t), \quad (3.1)$$

где \vec{x} - это вектор координат бусинок вдоль произвольной декартовой оси, а \hat{A}_J - это тридиагональная матрица Тёплица, у которой нижний индекс соответствует текущему размеру системы. Нулевую частицу можно спокойно исключить из системы, поскольку ее координата зафиксирована в начале координат, поэтому размер этой матрицы на самом деле $J - 1$. Она диагоналізуема унитарным преобразованием $\vec{x} = \hat{P}_J \vec{y}$ (по сути, это дискретное преобразование Фурье). Здесь \vec{y} - это вектор проекций вдоль так называемых Раузовских мод [6].

Для избежания формального рассмотрения растущей со временем размерности \vec{x} , мы можем думать, что $\vec{x} \in \mathbb{R}^M$, где $M > J$. То есть, если в системе на данный момент находится J бусинок, включая нулевую, то \hat{A}_J следует понимать как блок-диагональную матрицу, у которой ячейка размера $(J - 1) \times (J - 1)$ действует на нетривиальное подпространство "активированных" бусинок, которые уже были добавлены в петлю, а другая ячейка представляет собой сколь угодно большой оператор тождества:

$$\hat{A}_J = \gamma \cdot \begin{pmatrix} -2 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & -2 & 1 & \dots & 0 \\ 0 & 1 & -2 & & \vdots \\ \vdots & & & \ddots & 1 \\ 0 & 0 & \dots & 1 & -2 \end{pmatrix} \oplus \text{Id}_{M - J + 1} \quad (3.2)$$

То же самое касается всех остальных операторов с нижним индексом J . В этом базисе совместная функция распределения может быть получена при помощи многомерного уравнения Фоккера-Планка [43].

$$\partial_t \tilde{\rho}(\vec{y}, t) = - \sum_{k=1}^j \lambda_k \partial_{y_k} \tilde{\rho}(\vec{y}, t) + D \cdot \nabla^2 \tilde{\rho}(\vec{y}, t), \quad (3.3)$$

где λ_j обозначает j -е собственное число \hat{A}_J , а $D = k_B T / \zeta$ - это коэффициент диффузии. Однако, прямолинейный анализ этого объекта, по понятным причинам, затруднителен. Но, к счастью, существует способ этого избежать, и вместо этого заняться рассмотрением ансамбля уравнений Фоккера-Планка на *маргинальные* функции распределения, с

каждым из которых уже понятно, как работать:

$$\partial_t \rho_j(y_j, t) = -\lambda_j \partial_{y_j} \rho_j(y_j, t) + D \partial_{y_j}^2 \rho_j(y_j, t). \quad (3.4)$$

Его пропагатор задается выражением

$$\mathcal{Q}_j(y_j, t | y_{j0}) = \frac{1}{\sqrt{2\pi D \sigma_j(t)}} \exp\left(-\frac{[y - \mu_j(t)]^2}{2D \sigma_j(t)}\right), \quad (3.5)$$

где

$$\sigma_j(t) = -\frac{1}{\lambda_j} (1 - e^{-2|\lambda_j|t}), \quad (3.6)$$

$$\mu_j(t) = y_{j,0} \cdot e^{-|\lambda_j|t}, \quad (3.7)$$

$$\lambda_j = -2\gamma \cdot \left(1 + \cos \frac{\pi j}{J}\right), \quad (3.8)$$

и $j = 1, 2, \dots, J - 1$.

Первоначальная идея, понятное дело, заключается в том, чтобы написать $\rho_J(\vec{y}, t) = \prod_{j=1}^J \rho_j(y_j, t)$, поскольку в этом базисе кинетика факторизована и моды друг от друга не зависят. Однако, проблема заключается в том, что это было бы верно только в том случае, если бы начальные условия вдоль каждой из мод уже были бы нескореллированы, чего нам никто не гарантирует (более того, это, как будет видно, всегда нарушается спустя Δt). Вероятно, существует много (формальных и неформальных) способов мотивировать следующий шаг решения, поэтому автор приведет здесь то рассуждение, которое, хоть и, возможно, в практическом смысле излишне, но, тем не менее, представляется ему наиболее содержательным.

Допустим, что, как только в системе появилась J -я бусинка, нам на вход поступает априорно известная совместная функция распределения $\rho_J(\vec{y}, t)$, и мы хотим предсказать, что с ней будет происходить дальше. Для этого давайте поймем, что у задачи есть два дуальных друг другу представления - Ланжевена и Фоккера-Планка - про которые можно рассуждать одновременно, чтобы извлекать какие-то содержательные выводы. В первом случае мы думаем не про детерминистическую эволюцию плотности распределения, подчиняющуюся (3.3), а про конкретные (хоть и стохастические) траектории мод в конфигурационном пространстве. Каждый бесконечно малый элемент этого пространства $d\vec{y}_0$ соответствует возможному состоянию, в котором может находиться система. И так как в Ланжевенском смысле система Маркова, т.е. последующая эволюция каждой из мод от её предыстории не зависит (это - прямое следствие нулевого временного корреляционного радиуса шума), то мы можем сказать, что в каждую такую точку \vec{y}_0 , вне зависимости от стохастической траектории вдоль которой она туда попала, мы систему просто детерминистическим образом положили. А в случае, если это так, то в смысле Фоккера-Планка начальные условия для эволюции совместной функции распределения будут нескореллированы, и в диагональном базисе её совершенно спокойно можно получить как произведение

маргинальных, каждая из которых суть пропагатор (3.5), распространяющийся из точки \vec{y}_0 в точку \vec{y} . Последнее, что осталось сделать для предсказания дальнейшей эволюции $\rho_J(\vec{y}, t)$ - это просуммировать вклады от каждого подобного элемента конфигурационного пространства, не забыв домножить каждый из них на вероятность, вообще говоря, там оказаться (которую мы, по построению метода, знаем априорно). Иными словами, точная совместная функция распределения выражается как

$$\rho_J(\vec{y}, t) = \int d\vec{y}_0 \rho_J(\vec{y}_0, (J-1)\Delta t) \times \mathcal{G}_J(\vec{y}, t - (J-1)\Delta t | \vec{y}_0). \quad (3.9)$$

Здесь $\rho_j(y_j, (J-1)\Delta t)$ - это начальное условие в момент сразу после появления J -ой бусинки, а $\mathcal{G}_J(\vec{y}, t | \vec{y}_0) = \prod_{j=1}^J \mathcal{Q}_j(y_j, t | y_{j0})$, где $\mathcal{Q}_j(y_j, t | y_{j0})$ представляет собой решение уравнения (3.4) с начальным условием $\mathcal{Q}_j(y_j, 0 | y_{j0}) = \delta(y_j - y_{j0})$.

Когда новая частица появляется в системе в момент времени $t = J\Delta t$, матрица \hat{A}_J меняется на \hat{A}_{J+1} , поэтому динамические уравнения становятся диагональными в новой системе координат. Для того, чтобы перейти от старого Раузовского базиса к новому, мы применяем

$$\vec{z} := \hat{P}_{J+1}^{-1} \vec{x} = \hat{P}_{J+1}^{-1} \hat{P}_J \vec{y} := \hat{T}_J \vec{y}. \quad (3.10)$$

Далее, используя уравнения (3.9) и (3.10) мы связываем совместные распределения $\rho_J(\vec{y}, t)$ и $\rho_{J+1}(\vec{z}, t)$ в расцепленных базисах, относящихся к J -му и $J+1$ -му временным интервалам соответственно, следующим образом:

$$\rho_{J+1}(\vec{z}_0, J\Delta t) = \int d\vec{y}_0 \rho_J(\vec{y}_0, (J-1)\Delta t) \times \mathcal{G}_J(\hat{T}_J^{-1} \vec{z}_0, \Delta t | \vec{y}_0). \quad (3.11)$$

Так как пропагатор $\mathcal{G}_J(\vec{y}, t | \vec{y}_0)$ гауссов, а $\rho_1(\vec{y}, 0) = \delta(\vec{y})$ по постановке задачи, легко видеть, что общая статистика будет представлять собой центрированного Гаусса, чья матрица ковариаций будет определять парную корреляционную функцию $F_{n,m}(t)$. Таким образом, мы подставляем в уравнение (3.9) анзацы

$$\rho_J(\vec{y}, t) \propto \exp\left(-\frac{\vec{y}^T \cdot \hat{R}_J^{-1}(t) \cdot \vec{y}}{2D}\right), \quad (3.12)$$

и

$$\rho_{J+1}(\vec{z}, t) \propto \exp\left(-\frac{\vec{z}^T \cdot \hat{R}_{J+1}^{-1}(t) \cdot \vec{z}}{2D}\right), \quad (3.13)$$

где $\hat{R}_J(t)$ и $\hat{R}_{J+1}(t)$ - это матрицы ковариаций в расцепленных базисах, соответствующих интервалам $[(J-1)\Delta t, J\Delta t)$ и $[J\Delta t, (J+1)\Delta t)$. Используя явную форму функции $\mathcal{G}_J(\vec{y}, t | \vec{y}_0)$, мы осуществляем интегрирование в (3.11) и находим следующее соотношение:

$$\hat{R}_{J+1}^{-1}(\tau) = \hat{T}_J^T \cdot \hat{\sigma}_J^{-1}(\tau - t) \cdot \hat{T}_J - (\hat{M}_J(\tau - t) \cdot \hat{\sigma}_J^{-1}(\tau - t) \cdot \hat{T}_J)^T \cdot \hat{K}(t, \tau) \cdot (\hat{M}_J(\tau - t) \cdot \hat{\sigma}_J^{-1}(\tau - t) \cdot \hat{T}_J), \quad (3.14)$$

где

$$\hat{K}(t, \tau) = (\hat{R}_J^{-1}(t) + \hat{M}_J^T(\tau - t) \cdot \hat{\sigma}_J^{-1}(\tau - t) \cdot \hat{M}_J(\tau - t))^{-1}, \quad (3.15)$$

$$\hat{T}_J = \hat{P}_{J+1}^{-1} \hat{P}_J, \quad \hat{P}_{n,m}^J \propto \sin\left(\pi \frac{n \cdot m}{J}\right), \quad (3.16)$$

$$\sigma_{n,m}^J = \delta_{n,m} \cdot \frac{e^{-2|\lambda_m|t} - 1}{|\lambda_m|}, \quad M_{nm}^J(t) = \delta_{nm} \cdot e^{-|\lambda_m|t}, \quad (3.17)$$

и $n, m = 1, 2 \dots J - 1$. Несмотря на то, что форма выражения (3.14) первоначально может напугать, если к ней присмотреться, то становится понятно, что происходит. Первое слагаемое зависит только от размера системы и свойств пропагатора для параболической диффузии, и совершенно безразлично к тому, что с системой происходило в прошлом, поэтому оно просто является представлением равновесной матрицы ковариаций. Второе же слагаемое информацию о предыстории содержит, и при этом оно экспоненциально подавлено в случае медленного выпетливания/сильной константы связи. То есть оно задаёт поправку к квазиравновесной статистике.

Описанную выше процедуру можно применять каждый раз, когда в системе появляется новая частица, поэтому выражение (3.14) легко можно использовать в итеративной вычислительной схеме, позволяющей нам точно определить статистику Раузовских мод в произвольный момент времени. После этого, для получения матрицы ковариаций в лабораторной системе отсчета, нужно подставить $\vec{z} = \hat{P}_{J+1}^{-1} \vec{x}$ в ур. (3.13), обратить матрицу, и умножить результат на 3, чтобы учесть размерность задачи. То есть

$$F_{n,m}^J(t) = 3 \cdot \left(\hat{P}_J \cdot \hat{R}_J^{-1}(t) \cdot \hat{P}_J^{-1} \right)_{n,m}^{-1}, \quad (3.18)$$

где $F_{n,m}^J(t)$ обозначает парную корреляционную функцию $F_{n,m}(t)$ в момент времени $t \in [(J-1)\Delta t, J\Delta t)$.

Асимптотическая сложность реализующего это решение алгоритма - это $O(N^3)$, что делает его безболезненно применимым лишь до размеров системы $N \sim 10^3$. Но этого, как оказывается, вполне достаточно для того, чтобы извлечь всю необходимую информацию о задаче, из-за наличия у неё мощных свойств универсальности, которые будут обсуждаться в следующих разделах.

Основная сложность с технической реализацией этого алгоритма заключается в росте пространства задачи, которое при наивном выделении под вычисления сразу матрицы размера $M \times M$ ведет к катастрофической неустойчивости итеративной схемы и хаотичным результатам. Это связано с тем, что при таком подходе матрицы \hat{R}_J на начальном этапе оказываются очень разреженными, что приводит к крайне быстрому накоплению ошибки при выполнении операции матричного обращения. С другой стороны, выделение новых ячеек памяти каждое Δt делает алгоритм асимптотически еще медленнее, чем теоретический $O(N^3)$. Эвристическое решение этой дилеммы, которое было найдено - это производить расширение пространства задачи раз в $M/10$, что не приводит к дестабилизации алгоритма, но при этом также не влияет существенно на скорость его выполнения. Другая техническая сложность заключается в физически правильной обработке опера-

ций с 0 и ∞ в выражениях (3.14)-(3.16), с которыми любой пакет линейно-алгебраических вычислений не справится самостоятельно. Их возникновение связано с пределом $t \rightarrow 0$ в выражении для диффузионного пропагатора.

Также сделаем акцент на том, что процедура (3.14) совершенно безразлична к тому, с какой стороны и как часто в петле появляются новые бусинки, что позволяет исследовать задачу также в аналитически затруднительном случае выщепливания с непостоянной скоростью. Более того, если не использовать точную форму диагонализующих операторов \hat{P}_J , а находить их численно (что не влияет на асимптотическую сложность алгоритма), то это решение применимо вообще при произвольном изменении топологии Ланжевеновской матрицы \hat{A}_J в ходе эволюции полимера. Так, например, с его помощью можно исследовать статистические свойства свободного полимера с растущей петлей. Тем не менее, подобные случаи представляют ещё большую техническую сложность, поэтому они выходят за рамки рассмотрения текущей работы.

4 Результаты и обсуждение

4.1 Среднеквадратичное смещение

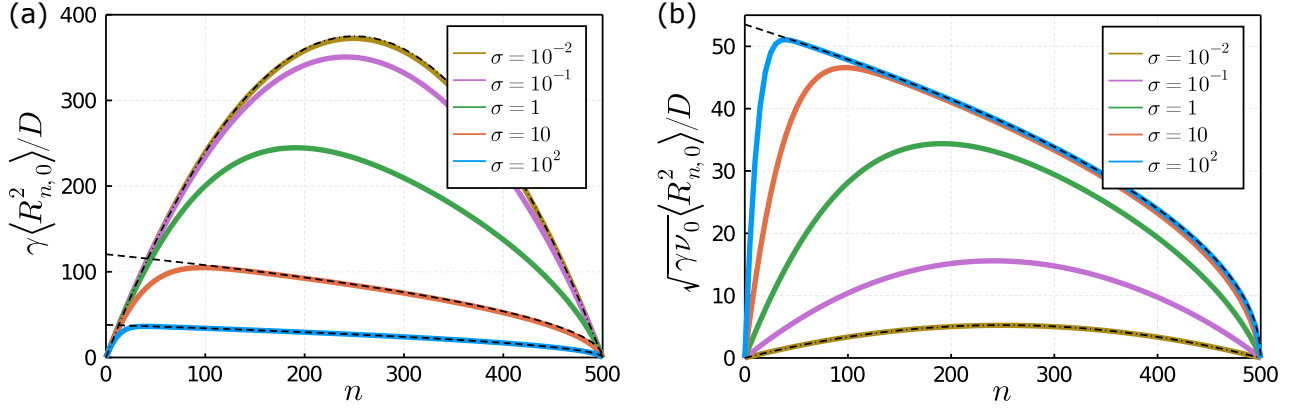


Рис. 2: (а) Среднеквадратичная дистанция $\langle R_{n,0}^2 \rangle$ между основанием и n -ой бусинкой для петли размера $N = 500$ и асимптотические предсказания в квазиравновесном пределе ($\sigma \ll 1$, см ур. (4.1.1)) и крайне неравновесном ($\sigma \gg 1$ см ур. (4.1.2)). (б) Те же самые данные, построенные в других координатах для выявления универсального поведения (4.1.2) у $\langle R_{n,0}^2 \rangle$ в пределе $\sigma \gg 1$.

Презентацию результатов мы начнем с Рис. 2, на котором изображена среднеквадратичная дистанция $\langle R_{n,0}^2(t) \rangle = \langle (\vec{r}_n(t) - \vec{r}_0(t))^2 \rangle$ между узлом петли и бусинкой как функция ее номера n для петель с контурной длиной $N = 500$. Разные кривые соответствуют разным значениям параметра неравновесности σ (см ур. (2.6)). Здесь и далее мы полагаем, что параметры D и γ , связанные с физическими свойствами полимера, зафиксированы, поэтому σ изменяется исключительно за счет вариации скорости выпетливания ν_0 . Рис. 2а говорит о том, что при $\sigma \ll 1$ форма кривой $\langle R_{n,0}^2 \rangle$ неотличима от равновесного профиля (см. Приложение А)

$$\langle R_{n,0}^2(t) \rangle_{\text{eq}} = \frac{n(N(t) - n)}{N(t)} b^2, \quad (4.1.1)$$

где за $b^2 = 3D/\gamma$ обозначена равновесная среднеквадратичная дистанция между соседними бусинками. Однако, при увеличении σ , кривая $\langle R_{n,0}^2 \rangle$ становится все более и более асимметричной, и при $\sigma \gg 1$ численный фит выявляет асимптотическое поведение

$$\langle R_{n,0}^2(t) \rangle \approx \sqrt{\frac{2\gamma}{\pi\nu_0}} (N(t) - n) b^2, \quad (4.1.2)$$

которое справедливо при $n \gg \sqrt{\gamma t}$ (см Рис. 2б). В разделе 5 будет приведен аналитический вывод этой асимптотики.

4.2 Радиус гирации

Из рис. 2а мы можем заключить, что неравновесные петли длины N более компактны, чем их равновесные версии такого же контурного размера. Для того, чтобы кванти-

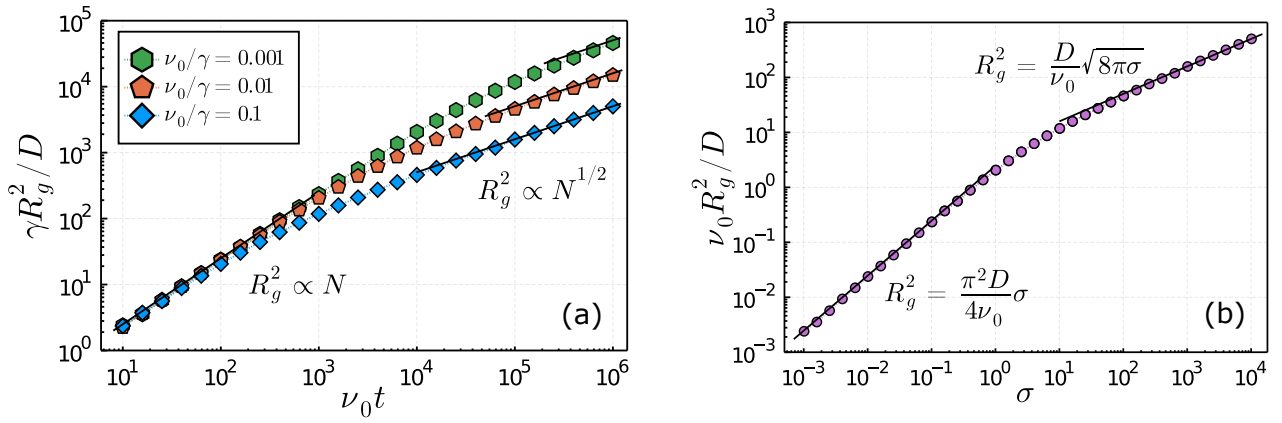


Рис. 3: (а) Радиус гирации петель, растущих с разными скоростями ν_0 как функция их длины $N(t) = \nu_0 t$. Видно, что более высокие значения скорости ν_0 соответствуют более компактным петлям. (б) Те же самые данные в других координатах, а также асимптотики (4.2.1) и (4.2.2).

фицировать это различие, мы используем Рис. 3а, на котором изображен радиус гирации R_g^2 как функция полного числа бусинок $N = \nu_0 t$ для разных скоростей выпетливания ν_0 .

Как обсуждалось в разделе 2, петля, в процессе роста, становится всё более и более неравновесной, что отчетливо видно из Рис. 3а. В самом деле, первоначальный квазиравновесный этап эволюции характеризуется обычной линейной связью между радиусом гирации и размером петли ($R_g^2 \propto N(t)$ при $\sigma \lesssim 1$), в то время как более поздние неравновесные стадии проявляют корневое поведение ($R_g^2 \propto \sqrt{N(t)}$ при $\sigma \gg 1$). Чтобы сделать акцент на важности параметра σ при описании свойств петли, данные из Рис. 3а можно перерисовать в других координатах так, чтобы ось Y соответствовала $\nu_0 R_g^2 / D$, а ось X – значениям σ (см. Рис. 3б). Видно, что после этого все точки коллапсируют в универсальную кривую.

С учетом префактора, квазиравновесное поведение радиуса гирации дается выражением (см [6] и Приложение А)

$$R_{g,\text{eq}}^2(t) = \frac{N(t)b^2}{12}, \quad (4.2.1)$$

в то время как в крайне неравновесном случае мы получаем

$$R_g^2(t) \approx \frac{2}{3} \sqrt{\frac{2\gamma}{\pi\nu_0} N(t)b^2}. \quad (4.2.2)$$

Последнее выражение получено из уравнений (2.3) и (4.1.2) в предположении пренебрежимо малых корреляций между большинством бусинок (обоснование будет дано в разделе 5), и оно в самом деле соответствует неравновесной асимптотике R_g^2 , представленной на Рис. 3б. Так как $N(t) = \nu_0 t$ и $\gamma = 3k_B T / (\zeta b^2)$, выражение (4.2.2) также можно переписать

как

$$R_g^2(t) \approx 2\sqrt{\frac{2}{3\pi} \frac{k_B T b^2 t}{\zeta}}. \quad (4.2.3)$$

Из выражений (4.2.1) и (4.2.2) мы находим, что отношение настоящего радиуса гирации (в общем случае) неравновесной петли к его наивной равновесной оценке контролируется параметром σ

$$\frac{R_g^2}{R_{g,\text{eq}}^2} = \frac{8\sqrt{2}}{\pi^{3/2}\sqrt{\sigma}} \quad (4.2.4)$$

и это отношение мало для $\sigma \gg 1$. В некотором смысле, более компактная конформация неравновесных петель по сравнению с равновесными довольно ожидаема. Маленькие значения σ означают, что у петлевого сегмента есть достаточно времени для того, чтобы исследовать фазовое пространство возможных конформаций перед тем, как его длина существенно изменится из-за активного процесса вытягивания. А в случае больших σ ситуация иная - подавляющее большинство бусинок, которое оказывается вблизи узла, не успевает отрелаксировать к их совместной равновесной статистике, определяющейся текущим размером петли. Важно сделать акцент на том, что это различие не может быть сведено к простой ренормализации параметров, входящих в выражение для радиуса гирации, поскольку, как видно из ур. (4.2.2), неравновесная природа процесса образования петли подразумевает иной скейлинг при $\sigma \gg 1$.

4.3 Контактные вероятности

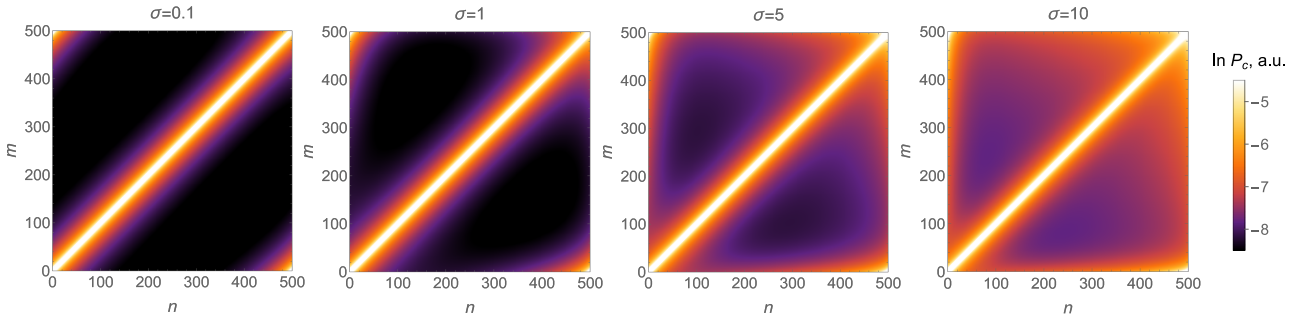


Рис. 4: Контактные карты для четырех петель одинаковой длины $N = 500$, отличающихся значением параметра σ (или, эквивалентно, скоростями выпетливания). Цвет обозначает логарифм контактных вероятностей $P_c(n, m; t)$, определенных в уравнении (2.5).

Естественно предположить, что, так как более неравновесная петля занимает меньший объем, более высокие значения скорости подразумевают более высокую частоту контактов между частицами внутри петли. Контактные карты, изображенные на Рис. 4, подтверждают эту гипотезу.

Чтобы квантифицировать разницу в вероятностях контакта между мономерами в

неравновесных и равновесных случаях, мы вычисляем следующую метрику:

$$I = \frac{P_c(s; t)}{P_c^{eq}(s)}, \quad (4.3.1)$$

где

$$P_c(s; t) = \frac{\sum_{n=0}^{N(t)-s} P_c(n, n+s; t)}{N(t) - s + 1}, \quad (4.3.2)$$

это усредненная по петле вероятность контакта. Иными словами $P_c(s; t)$ определяется как средняя парная контактная вероятность $P_c(n, m; t)$ (см ур. (2.5)) между всеми парами бусинок, которые отделены заданным контурным расстоянием s . Соответствующее равновесное значение этой величины P_c^{eq} задается выражением (A.4). Рис. 5 демонстрирует, что максимальное (относительное) увеличение взаимодействий наблюдается между парами бусинок, находящимися на расстоянии порядка половина длины петли.

Довольно прямолинейно можно получить приблизительные аналитические выражения для парных контактных вероятностей в пределе быстрого выпетливания. Подставляя ур. (4.1.2) в ур. (2.5) и, игнорируя корреляции между бусинками, мы находим

$$P_c(n, n+s; t) = \left(\frac{9\pi \nu_0^3}{2 \gamma^3} \right)^{1/4} \left(\frac{a_0}{b} \right)^3 \frac{1}{(\sqrt{N(t) - n} + \sqrt{N(t) - n - s})^{3/2}}. \quad (4.3.3)$$

Сравнивая выражения (A.4) и (4.3.3), мы видим, что вероятность контакта как функция контурного расстояния между бусинками медленнее спадает в сильно неравновесных режимах. Это объясняет более однородный вид контактных карт в случае больших σ на Рис. 4.

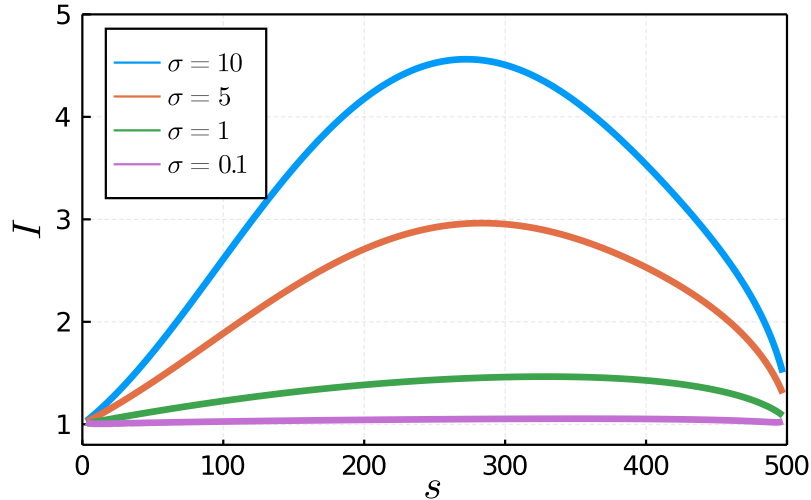


Рис. 5: Нормализованный прирост контактов $I(s)$ (см ур. (4.3.1)) по сравнению с равновесной петлей такого же размера $N = 500$.

5 Аналитическое решение в пределе $\sigma \gg 1$

Удивительная простота выражения (4.1.2), которое было установлено в пределе больших σ при помощи полуаналитической методики, естественным образом наводит на вопрос о том, можно ли его каким-то образом вывести аналитически. В этом разделе мы представляем такой вывод, используя континуальное представление задачи, которое справедливо в пределе большого числа степеней свободы. При $N(t) \gg 1$, номер бусинки в уравнении (2.1) можно заменить на континуальную переменную. В таком случае позиция $\vec{r}(n, t)$ n -ой бусинки в петле подчиняется стохастическому уравнению диффузии

$$\frac{\partial \vec{r}(n, t)}{\partial t} = \frac{k}{\zeta} \frac{\partial^2 \vec{r}(n, t)}{\partial n^2} + \frac{1}{\zeta} \vec{\xi}(n, t), \quad (5.1)$$

которое нужно дополнить нулевыми условиями $\vec{r}(0, t) = \vec{r}(N(t), t) = 0$ на границах области $n \in [0, N(t)]$ и $N(t) = \nu_0 t$. Случайная сила в правой части этого уравнения характеризуется нулевым средним $\langle \xi_\alpha(n, t) \rangle = 0$ и парным коррелятором

$$\langle \xi_\alpha(n, t_1) \xi_\beta(m, t_2) \rangle = 2\zeta k_B T \delta_{\alpha\beta} \delta(n - m) \delta(t_2 - t_1). \quad (5.2)$$

По сравнению с выражением (2.2), мы заменили дельту Кронекера δ_{nm} дельта-функцией Дирака $\delta(n - m)$.

Сравнивая разные члены в уравнении (5.1), можно заключить, что левая граница интервала $n \in [0, N(t)]$ сильно влияет лишь на бусинки с лейблом $n \ll \sqrt{\gamma t}$. А в соответствии с выражением (2.6), большие значения параметра σ эквивалентны неравенству $\sqrt{\gamma t} \ll N(t)$. Следовательно, большинство бусинок в неравновесной петле не чувствуют границы $n = 0$. Это позволяет нам перейти к упрощенной задаче, определенной на полуоси. А именно, мы игнорируем левую границу и вводим переменную $l = -n + \nu_0 t$ в уравнении (5.1), смысл которой - контурная длина, отсчитанная от растущего края петли. Тогда мы получаем уравнение

$$\frac{\partial \vec{r}(l, t)}{\partial t} = \gamma \frac{\partial^2 \vec{r}(l, t)}{\partial l^2} - \nu_0 \frac{\partial \vec{r}(l, t)}{\partial l} + \frac{1}{\zeta} \vec{\xi}(\nu_0 t - l, t), \quad (5.3)$$

где $l \geq 0$ и $\vec{r}(0, t) = 0$. Решение этой задачи можно представить как

$$\vec{r}(l, t) = \frac{1}{\zeta} \int_0^t dt_0 \int_0^\infty dl_0 g(l, t; l_0, t_0) \vec{\xi}(\nu_0 t_0 - l_0, t_0), \quad (5.4)$$

где

$$g(l, t; l_0, t_0) = \frac{\exp \left[\frac{\nu_0}{2\gamma} (l - l_0) - \frac{\nu_0^2}{4\gamma} (t - t_0) \right]}{\sqrt{4\pi\gamma(t - t_0)}} \times \left(\exp \left[-\frac{(l - l_0)^2}{4\gamma(t - t_0)} \right] - \exp \left[-\frac{(l + l_0)^2}{4\gamma(t - t_0)} \right] \right) \quad (5.5)$$

это функция Грина уравнения диффузии с дрейфом с нулевым условием на границе положительной полуоси (см., например, [44]). Как было установлено в разделе 4.1, при $\sigma \gg 1$ в области $n \gg \sqrt{\gamma t}$ у петли наблюдается универсальный профиль $\langle R_{n,0}^2 \rangle$ (см. ур. (4.1.2) и Рис. 2b), который является исключительно функцией $N(t) - n = l$. Другими словами, он не зависит от времени в терминах пары переменных (l, t) . По этой причине, мы ожидаем извлечь верное асимптотическое поведение путём взятия предела $t \rightarrow +\infty$, который сделает результат функцией исключительно l . После усреднения по реализациям шума, подстановки (5.5) в (5.9) и замены $\tau = \frac{\nu_0^2}{2\gamma}(t - t_0)$, мы получаем:

$$\begin{aligned} \langle r^2(l) \rangle &= \lim_{t \rightarrow +\infty} 6D \int_0^t dt_0 \int_0^{+\infty} dl_0 g^2(l, t; l_0, t_0) = \\ &= \frac{3D}{2\pi\gamma} \int_0^\infty dl_0 \exp\left[\frac{\nu_0}{\gamma}(l - l_0)\right] \int_0^\infty \frac{d\tau}{\tau} e^{-\tau} \left(\exp\left[-\frac{\nu_0^2(l - l_0)^2}{4\gamma^2\tau}\right] + \exp\left[-\frac{\nu_0^2(l + l_0)^2}{4\gamma^2\tau}\right] - 2 \exp\left[-\frac{\nu_0^2(l^2 + l_0^2)}{4\gamma^2\tau}\right] \right) \\ &= \frac{3D}{\pi\gamma} \int_0^\infty dl_0 \exp\left[\frac{\nu_0}{\gamma}(l - l_0)\right] \left(K_0\left[\frac{\nu_0}{\gamma}|l - l_0|\right] + K_0\left[\frac{\nu_0}{\gamma}(l + l_0)\right] - 2K_0\left[\frac{\nu_0}{\gamma}\sqrt{l^2 + l_0^2}\right] \right) = \frac{3D}{\pi\nu_0} f\left(\frac{l}{l_*}\right), \end{aligned} \quad (5.6)$$

где $l_* = \gamma/\nu_0$, K_0 это модифицированная функция Бесселя второго рода, и $f(x)$ определена как

$$f(x) = \int_0^\infty dy \exp[x - y] \left(K_0[|x - y|] + K_0[x + y] - 2K_0\left[\sqrt{x^2 + y^2}\right] \right). \quad (5.7)$$

Используя асимптотическое поведение $K_0(z) \rightarrow \sqrt{\frac{\pi}{2}} \frac{e^{-z}}{\sqrt{z}}$ для $|z| \gg 1$ мы замечаем, что единственный член в выражении (5.7), не подавленный экспоненциально при $l \gg \gamma/\nu_0$, есть

$$f(x) \approx \int_0^\infty dy \exp[x - y] K_0[|x - y|] \approx \sqrt{2\pi x}. \quad (5.8)$$

Таким образом, при $l \gg l_*$ мы получаем

$$\langle r^2(l) \rangle \approx \sqrt{\frac{2}{\pi} \frac{\gamma l}{\nu_0}} b^2. \quad (5.9)$$

Очевидно, что $\langle R_{n,0}^2(t) \rangle = \langle r^2(N(t) - n) \rangle$, и поэтому это выражение воспроизводит результат (4.1.2).

Аналогично можно вычислить парный коррелятор $\langle (\vec{r}(l_1, t) \cdot \vec{r}(l_2, t)) \rangle$. Для этого можно ввести $l_1 = l$ и $l_2 = l + \Delta l$, и использовать относительный радиус корреляции $\Delta l/l$ как

малый параметр:

$$\begin{aligned} \langle \vec{r}(l + \Delta l, t) \cdot \vec{r}(l, t) \rangle &= \frac{3D}{\pi\gamma} \int_0^\infty dl_0 \exp \left[\frac{\nu_0}{2\gamma} (2 \cdot (l - l_0) + \Delta l) \right] \left(K_0 \left[\frac{\nu_0}{\gamma} \sqrt{(l-l_0)^2 + \Delta l \cdot (l-l_0) + \frac{(\Delta l)^2}{2}} \right] + \right. \\ &\quad \left. K_0 \left[\frac{\nu_0}{\gamma} \sqrt{(l+l_0)^2 + \Delta l \cdot (l+l_0) + \frac{(\Delta l)^2}{2}} \right] - K_0 \left[\frac{\nu_0}{\gamma} \sqrt{(l^2+l_0^2) + \Delta l \cdot (l+l_0) + \frac{(\Delta l)^2}{2}} \right] - K_0 \left[\frac{\nu_0}{\gamma} \sqrt{(l^2+l_0^2) + \Delta l \cdot (l-l_0) + \frac{(\Delta l)^2}{2}} \right] \right). \end{aligned} \quad (5.10)$$

Как и в прошлом случае, единственный член, не подавленный экспоненциально - это первый, потому что только он допускает малые аргументы $K_0(z)$. Мы замечаем, что у этого интеграла есть три принципиально отличающихся области: $l_0 \in (0, l - \omega)$, $(l - \omega, l + \omega)$ and $(l + \omega, +\infty)$, где ω контролирует, выполняется ли условие $|(l - l_0)/l| \sim 1$ или нет. В случае, если это так, то мы имеем право произвести биномиальное разложение второго порядка и использовать асимптотическое поведение $K_0(z)$. В противном случае, необходимо сделать оценку на величину вклада от области $l_0 \sim l$.

$$\begin{aligned} \langle \vec{r}(l + \Delta l, t) \cdot \vec{r}(l, t) \rangle &\approx \frac{3D}{\pi\gamma} \sqrt{\frac{\pi}{2}} \int_0^{l-\omega} dl_0 \frac{\exp \left(-\frac{\nu_0}{8\gamma} \frac{(\Delta l)^2}{(l-l_0)} \right)}{\sqrt{\frac{\nu_0}{\gamma} (l-l_0)}} \cdot \left(1 + O \left(\frac{\Delta l}{l} \right) \right) + \\ &\frac{3D}{\pi\gamma} \sqrt{\frac{\pi}{2}} \int_{l+\omega}^\infty dl_0 \frac{\exp \left(-\frac{2\nu_0}{\gamma} (l_0 - l) + \frac{\Delta l}{\gamma} \nu_0 \right) \cdot \exp \left(-\frac{\nu_0}{8\gamma} \frac{(\Delta l)^2}{(l_0-l)} \right)}{\sqrt{\frac{\nu_0}{\gamma} (l_0 - l)}} \cdot \left(1 + O \left(\frac{\Delta l}{l} \right) \right) + \\ &\frac{3D}{\pi\gamma} \int_{l-\omega}^{l+\omega} dl_0 \int_0^\infty dz \exp \left(\frac{\nu_0}{2\gamma} (2 \cdot (l - l_0) + \Delta l) \right) \cdot \exp \left(\cosh z \cdot \frac{\nu_0}{\gamma} \sqrt{(l-l_0)^2 + \Delta l \cdot (l-l_0) + \frac{(\Delta l)^2}{2}} \right). \end{aligned} \quad (5.11)$$

Оценка сверху на второй член - это $3D/(2\gamma)$, и она не зависит от l . Третий член подавлен при росте ω , и также не включает в себя l . Таким образом, после взятия предела $\omega \rightarrow 0$ и отбрасывания постоянного вклада, мы получаем

$$\begin{aligned} \langle \vec{r}(l + \Delta l, t) \cdot \vec{r}(l, t) \rangle &\approx \sqrt{\frac{2}{\pi}} \frac{\gamma l}{\nu_0} b^2 \cdot \exp \left(-\frac{\nu_0}{8\gamma} \frac{(\Delta l)^2}{l} \right) \\ &\quad - \frac{b^2}{2} |\Delta l| \cdot \text{Erfc} \left(\sqrt{-\frac{\nu_0}{8\gamma} \frac{(\Delta l)^2}{l}} \right). \end{aligned} \quad (5.12)$$

Видно, что полученный результат самосогласован, поскольку он показывает, что, в самом деле, при $l \gg \gamma/\nu_0$ (что соответствует неравновесному режиму $\sigma \gg 1$) относительный корреляционный радиус

$$\frac{\Delta l}{l} \sim \sqrt{\frac{\gamma}{l\nu_0}} \ll 1. \quad (5.13)$$

Таким образом, это вычисление обосновывает гипотезу о пренебрежимо малых корреляциях между большинством бусинок, которое использовалось ранее при выводе выражения для радиуса гирации (4.2.2).

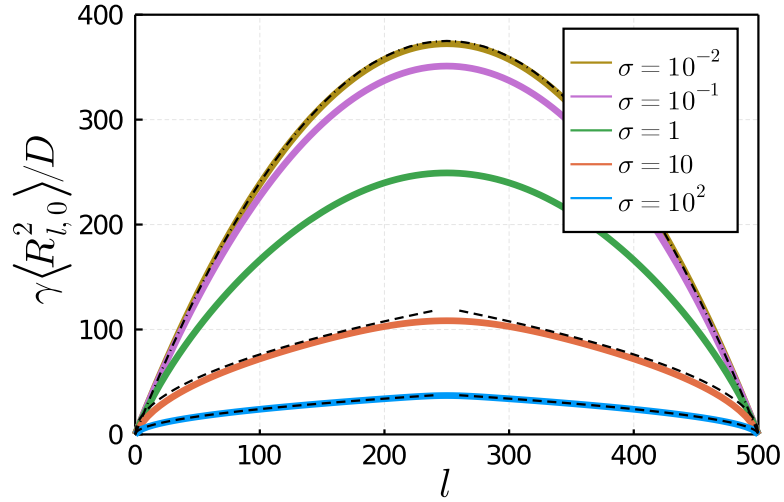


Рис. 6: Среднеквадратичное расстояние $\langle R_{l,0}^2 \rangle$ между узлом петли и l -ой бусинкой для петли размера $N = 500$ в случае симметричного двустороннего выпетливания, а также асимптотические предсказания (пунктирными линиями) в квазиравновесном ($\sigma \ll 1$) и крайне неравновесном ($\sigma \gg 1$) пределе.

6 Заключение

Подводя итоги, мы теоретически исследовали конформационную статистику растущей петли в рамках идеальной модели полимера. Наш анализ продемонстрировал, что его статистика определяется безразмерным параметром σ , который определяется как отношение времени релаксации петли к времени, потребовавшемуся на её образование. Когда этот параметр маленький, $\sigma \ll 1$, свойства петли близки к равновесным, что отражается в линейной связи между радиусом гирации и её размером. В противоположном случае, когда $\sigma \gg 1$, неравновесность системы проявляет себя в увеличении частоты контактов между мономерами и корневой зависимости радиуса гирации от длины петли. Эти результаты согласуются с недавними численными экспериментами, которые установили, что более высокие скорости выпетливания образуют более компактные петли и более яркие контактные карты [45].

До этого мы предполагали, что выпетливание происходит с одной стороны. Но, хотя первая работа с демонстрацией этого процесса и сообщила о том, что конденсины дрожжей осуществляют выпетливание односторонним образом [1], последующие одномолекулярные эксперименты показали, что человеческие конденсины могут проявлять как одностороннее, так и двустороннее поведение [2,3]. Более того, поведение другого подобного белкового комплекса – когезина – как выясняется, преимущественно симметрично [2,46,47]. Детали того, как выпетливание происходит *in vivo*, остаются, по большей части, неизвестными, поскольку все упомянутые выше результаты получены в *in vitro* условиях. Однако, теоретическое моделирование предсказывает, что одностороннее выпетливание не может объяснить некоторые важные феномены в пространственной организации хромосом [48–50].

Каким образом учет двустороннего выпетливания изменяет приведенные в предыдущем разделе результаты? Выясняется, что все предсказания сохраняют свою асимп-

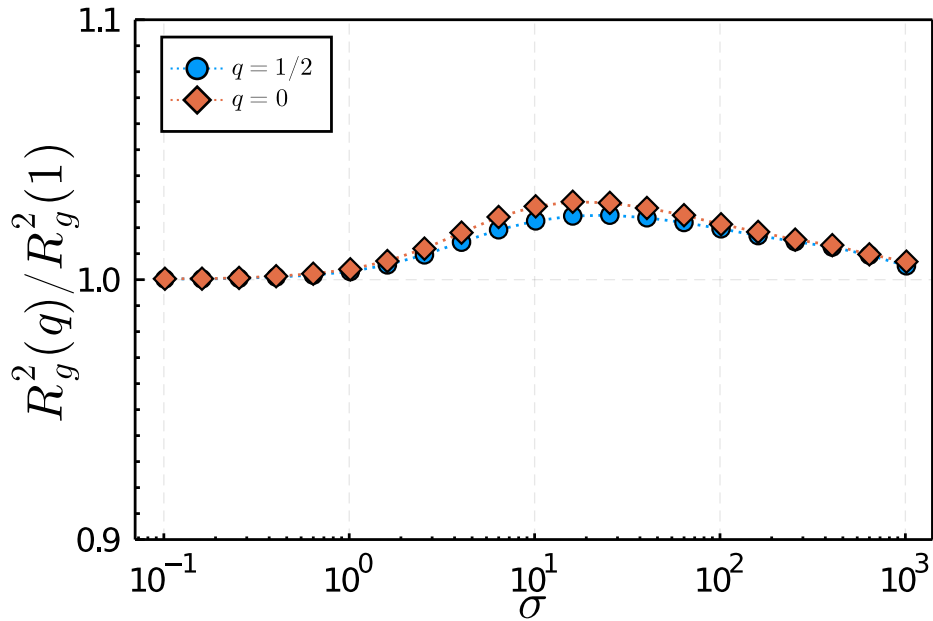


Рис. 7: Отношение радиуса гирации петли с симметричным фактором q к односторонне образованной петле (т.е. $q = 1$), как функция параметра σ . Здесь $q = 0$ соответствует симметричному выпетливанию, а $q = 1/2$ означает, что скорость справа в 3 раза выше, чем скорость слева.

тотическую форму. В частности, из Рис. 6 видно, что пределы $\sigma \ll 1$ и $\sigma \gg 1$ хорошо описываются выражениями (4.1.1) и (4.1.2). Также, Рис.7 показывает, что размеры петель, образованных двусторонними выпетливателями больше по размеру, но величина этого эффекта не превышает нескольких процентов. Таким образом, с точки зрения использованной нами модели, односторонние и двусторонние случаи практически неразличимы.

Экспериментальные данные *in vitro*, приведенные в работе [1], демонстрируют, что скорость выпетливания уменьшается со временем, прошедшем с момента образования петли, поскольку она крайне чувствительна к напряжению в ДНК. Учитывая это наблюдение, естественно задать вопрос о том, в какой степени наши выводы справедливы за пределами сценария с постоянной скоростью, которым мы руководствовались выше. Во-первых, можно легко убедиться в том, что если скорость выпетливания $\nu(t)$ спадает быстрее, чем $t^{-1/2}$, то параметр неравновесности $\sigma = \tau_{\text{relax}}/\tau_{\text{ext}}$ стремится к нулю со временем, поэтому можно ожидать, что статистика петли становится всё ближе и ближе к равновесной конфигурации. В противоположном случае, когда $\nu(t)$ спадает быстрее, чем $t^{-1/2}$, параметр σ растет со временем, и мы ожидаем, что петля, в конечном итоге, будет вести себя неравновесно. Это представление подтверждается численным анализом, основанным на дискретном методе из раздела 3. Если $\nu(t) \propto t^{\alpha-1}$, то, вне зависимости от конкретного выбора α , радиус гирации ведет себя как $R_g^2 \propto \sqrt{t}$, если $\alpha > \frac{1}{2}$ (см. Рис. 8). Таким образом, можно заключить, что корневое поведение радиуса гирации (4.2.3) довольно универсально в пределе больших σ . Этот результат можно легко понять качественно, поскольку он отражает следующее хорошо известное свойство модели Рауза: среднеквадратичное смещение мономера раузовской цепи ведет себя субдиффузивно с показателем, равным 0.5.

Предстоит много работы в области аналитического описания полимеров с выпетли-

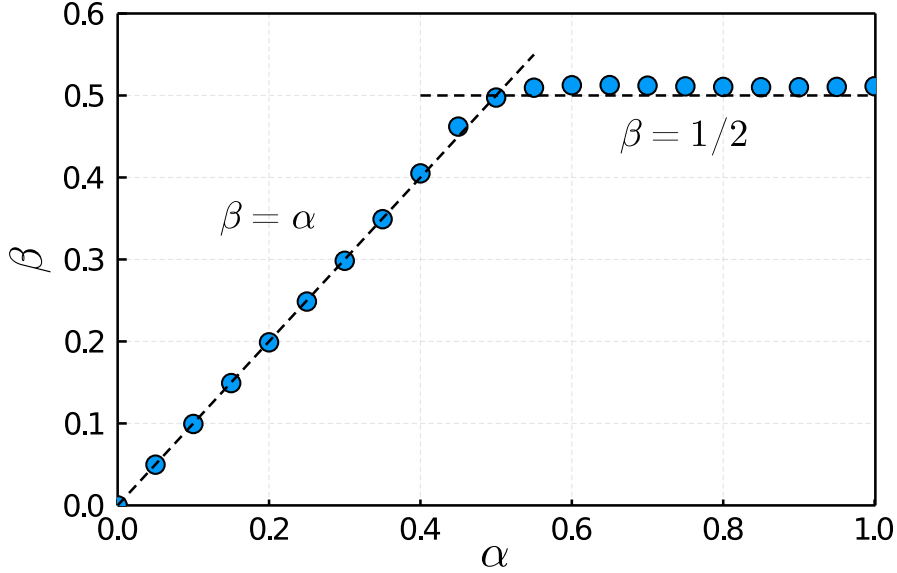


Рис. 8: Скейлинговая экспонента β , входящая в зависимость радиуса гирации от времени $R_g^2(t) \propto t^\beta$ как функция скейлинговой экспоненты α , контролирующей зависимость скорости от времени $v(t) \propto t^{\alpha-1}$. Видно, что если $\alpha < 0.5$ то среднеквадратичный радиус гирации пропорционален размеру петли $R_g^2(t) \propto N(t)$ в соответствии с выражением (4.2.1). Если же $\alpha > 0.5$, статистика растущей петли далека от равновесия, и в таком случае $R_g^2(t) \propto t^{1/2}$.

вающими механизмами. Изучение ситуаций, не ограничивающихся одной факторизованной петлей, должно пролить свет на то, как ансамбль растущих, взаимодействующих и пропадающих петель влияет на конформационные свойства раузовской цепочки. Помимо этого, сравнение аналитических предсказаний с экспериментальными данными может выявить необходимость использования более изысканных моделей полимеров, учитывающих эффекты исключенного объема и гидродинамическое взаимодействие.

А Базовые свойства равновесной петли

Функция распределения вектора $\vec{R}_{n,m}(t) = \vec{r}_n(t) - \vec{r}_m(t)$ между n -ой и m -ой частицами равновесной петли размера N дается выражением (см. [6])

$$P_{\text{eq}}(\vec{R}_{n,m}) = \left(\frac{3N}{2\pi s(N-s)b^2} \right)^{3/2} \exp\left(-\frac{3NR_{n,m}^2}{2s(N-s)b^2} \right), \quad (\text{A.1})$$

где $s = |n - m|$ и $b^2 = 3D/\gamma$ - это среднеквадратичное расстояние между соседними бусинками. Из (A.1) легко получить выражения для среднеквадратичного расстояния между двумя бусинками

$$\langle R_{n,m}^2 \rangle_{\text{eq}} = \langle (\vec{r}_n - \vec{r}_m)^2 \rangle = \int P_{\text{eq}}(\vec{R}_{n,m}) R_{n,m}^2 d^3 R_{n,m} = \frac{s(N-s)}{N} b^2, \quad (\text{A.2})$$

радиуса гирации

$$R_{g,\text{eq}}^2 = \frac{1}{2N^2} \sum_{n,m=0}^{N-1} \langle (\vec{r}_n(t) - \vec{r}_m(t))^2 \rangle = \frac{1}{2N^2} \int_0^N \int_0^N dndm \langle R_{n,m}^2 \rangle_{\text{eq}} = \frac{Nb^2}{12}, \quad (\text{A.3})$$

и вероятностей контактов между парами бусинок на контурном расстоянии s друг от друга

$$P_c^{\text{eq}}(s) = \text{Prob}[R_{n,m} < a_0] \approx \frac{4}{3} \pi a_0^3 \int P_{\text{eq}}(\vec{R}_{n,m}) \delta(\vec{R}_{n,m}) d^3 R_{n,m} = \frac{4}{3} \pi a_0^3 P_{\text{eq}}(0) = \sqrt{\frac{6}{\pi}} \left(\frac{a_0}{b}\right)^3 \binom{N}{s(N-s)}^{3/2} \quad (\text{A.4})$$

Список литературы

- [1] Mahipal Ganji, Indra A Shaltiel, Shveta Bisht, Eugene Kim, Ana Kalichava, Christian H Haering, and Cees Dekker. Real-time imaging of dna loop extrusion by condensin. *Science*, 360(6384):102–105, 2018.
- [2] Stefan Golfier, Thomas Quail, Hiroshi Kimura, and Jan Brugués. Cohesin and condensin extrude dna loops in a cell cycle-dependent manner. *Elife*, 9:e53885, 2020.
- [3] Muwen Kong, Erin E Cutts, Dongqing Pan, Fabienne Beuron, Thangavelu Kaliyappan, Chaoyou Xue, Edward P Morris, Andrea Musacchio, Alessandro Vannini, and Eric C Greene. Human condensin i and ii drive extensive atp-dependent compaction of nucleosome-bound dna. *Molecular cell*, 79(1):99–114, 2020.
- [4] Pierre-Gilles De Gennes and Pierre-Gilles Gennes. *Scaling concepts in polymer physics*. Cornell university press, 1979.
- [5] Masao Doi, Samuel Frederick Edwards, and Samuel Frederick Edwards. *The theory of polymer dynamics*, volume 73. oxford university press, 1988.
- [6] A Yu Grosberg and AR Khokhlov. *Statistical Physics of Macromolecules (AIP, Woodbury, NY)*. Woodbury, NY: AIP Press, 1994.
- [7] Takahiro Sakaue. Nonequilibrium dynamics of polymer translocation and straightening. *Physical Review E*, 76(2):021803, 2007.
- [8] Takahiro Sakaue, Takuya Saito, and Hirofumi Wada. Dragging a polymer in a viscous fluid: Steady state and transient. *Physical Review E*, 86(1):011804, 2012.
- [9] Raghunath Chelakkot, Arvind Gopinath, Lakshminarayanan Mahadevan, and Michael F Hagan. Flagellar dynamics of a connected chain of active, polar, brownian particles. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(92):20130884, 2014.

- [10] Rolf E Isele-Holder, Jens Elgeti, and Gerhard Gompper. Self-propelled worm-like filaments: spontaneous spiral formation, structure, and dynamics. *Soft matter*, 11(36):7181–7190, 2015.
- [11] Rolf E Isele-Holder, Julia Jäger, Guglielmo Saggiorato, Jens Elgeti, and Gerhard Gompper. Dynamics of self-propelled filaments pushing a load. *Soft Matter*, 12(41):8495–8505, 2016.
- [12] Thomas Eisenstecken, Gerhard Gompper, and Roland G Winkler. Conformational properties of active semiflexible polymers. *Polymers*, 8(8):304, 2016.
- [13] Valentino Bianco, Emanuele Locatelli, and Paolo Malgaretti. Globulelike conformation and enhanced diffusion of active polymers. *Physical review letters*, 121(21):217802, 2018.
- [14] S Mahdiyeh Mousavi, Gerhard Gompper, and Roland G Winkler. Active brownian ring polymers. *The Journal of chemical physics*, 150(6):064913, 2019.
- [15] M Foglino, E Locatelli, CA Brackley, D Michieletto, CN Likos, and D Marenduzzo. Non-equilibrium effects of molecular motors on polymers. *Soft matter*, 15(29):5995–6005, 2019.
- [16] Christiaan A Miermans and Chase P Broedersz. A lattice kinetic monte-carlo method for simulating chromosomal dynamics and other (non-) equilibrium bio-assemblies. *Soft matter*, 16(2):544–556, 2020.
- [17] Alexander Y Grosberg. Extruding loops to make loopy globules? *Biophysical journal*, 110(10):2133–2135, 2016.
- [18] Wenwen Huang, Yen Ting Lin, Daniela Frömberg, Jaeoh Shin, Frank Jülicher, and Vasily Zaburdaev. Exactly solvable dynamics of forced polymer loops. *New Journal of Physics*, 20(11):113005, 2018.
- [19] Hans Vandebroek and Carlo Vanderzande. Dynamics of a polymer in an active and viscoelastic bath. *Physical Review E*, 92(6):060601, 2015.
- [20] Nairhita Samanta and Rajarshi Chakrabarti. Chain reconfiguration in active noise. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 49(19):195601, 2016.
- [21] Takahiro Sakaue and Takuya Saito. Active diffusion of model chromosomal loci driven by athermal noise. *Soft Matter*, 13(1):81–87, 2017.
- [22] Dino Osmanović and Yitzhak Rabin. Dynamics of active rouse chains. *Soft matter*, 13(5):963–968, 2017.
- [23] Hartmut Löwen. Active colloidal molecules. *EPL (Europhysics Letters)*, 121(5):58001, 2018.
- [24] Dino Osmanović. Properties of rouse polymers with actively driven regions. *The Journal of chemical physics*, 149(16):164911, 2018.

- [25] Subhasish Chaki and Rajarshi Chakrabarti. Enhanced diffusion, swelling, and slow reconfiguration of a single chain in non-gaussian active bath. *The Journal of chemical physics*, 150(9):094902, 2019.
- [26] Stefanie Put, Takahiro Sakaue, and Carlo Vanderzande. Active dynamics and spatially coherent motion in chromosomes subject to enzymatic force dipoles. *Physical Review E*, 99(3):032421, 2019.
- [27] Shalabh K Anand and Sunil P Singh. Conformation and dynamics of a self-avoiding active flexible polymer. *Physical Review E*, 101(3):030501, 2020.
- [28] Roland G Winkler, Jens Elgeti, and Gerhard Gompper. Active polymer emergent conformational and dynamical properties: a brief review. *Journal of the Physical Society of Japan*, 86(10):101014, 2017.
- [29] Roland G Winkler and Gerhard Gompper. The physics of active polymers and filaments. *The Journal of Chemical Physics*, 153(4):040901, 2020.
- [30] Job Dekker, Karsten Rippe, Martijn Dekker, and Nancy Kleckner. Capturing chromosome conformation. *science*, 295(5558):1306–1311, 2002.
- [31] Andreas Bolzer, Gregor Kreth, Irina Solovei, Daniela Koehler, Kaan Saracoglu, Christine Fauth, Stefan Müller, Roland Eils, Christoph Cremer, Michael R Speicher, et al. Three-dimensional maps of all chromosomes in human male fibroblast nuclei and prometaphase rosettes. *PLoS Biol*, 3(5):e157, 2005.
- [32] Erez Lieberman-Aiden, Nynke L Van Berkum, Louise Williams, Maxim Imakaev, Tobias Ragooczy, Agnes Telling, Ido Amit, Bryan R Lajoie, Peter J Sabo, Michael O Dorschner, et al. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *science*, 326(5950):289–293, 2009.
- [33] Eric F Joyce, Benjamin R Williams, Tiao Xie, et al. Identification of genes that promote or antagonize somatic homolog pairing using a high-throughput fish-based screen. *PLoS Genet*, 8(5):e1002667, 2012.
- [34] Takashi Nagano, Yaniv Lubling, Tim J Stevens, Stefan Schoenfelder, Eitan Yaffe, Wendy Dean, Ernest D Laue, Amos Tanay, and Peter Fraser. Single-cell hi-c reveals cell-to-cell variability in chromosome structure. *Nature*, 502(7469):59–64, 2013.
- [35] Sigal Shachar, Ty C Voss, Gianluca Pegoraro, Nicholas Sciascia, and Tom Misteli. Identification of gene positioning factors using high-throughput imaging mapping. *Cell*, 162(4):911–923, 2015.
- [36] James Fraser, Iain Williamson, Wendy A Bickmore, and Josée Dostie. An overview of genome organization and how we got there: from fish to hi-c. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 79(3):347–372, 2015.

- [37] Jop Kind, Ludo Pagie, Sandra S de Vries, Leila Nahidiazar, Siddharth S Dey, Magda Bienko, Ye Zhan, Bryan Lajoie, Carolyn A de Graaf, Mario Amendola, et al. Genome-wide maps of nuclear lamina interactions in single human cells. *Cell*, 163(1):134–147, 2015.
- [38] Nynke L Van Berkum, Erez Lieberman-Aiden, Louise Williams, Maxim Imakaev, Andreas Gnirke, Leonid A Mirny, Job Dekker, and Eric S Lander. Hi-c: a method to study the three-dimensional architecture of genomes. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (39):e1869, 2010.
- [39] A Marieke Oudelaar, James OJ Davies, Lars LP Hanssen, Jelena M Telenius, Ron Schwessinger, Yu Liu, Jill M Brown, Damien J Downes, Andrea M Chiariello, Simona Bianco, et al. Single-allele chromatin interactions identify regulatory hubs in dynamic compartmentalized domains. *Nature genetics*, 50(12):1744–1751, 2018.
- [40] Filipe Tavares-Cadete, Davood Norouzi, Bastiaan Dekker, Yu Liu, and Job Dekker. Multi-contact 3c reveals that the human genome during interphase is largely not entangled. *Nature Structural & Molecular Biology*, 27(12):1105–1114, 2020.
- [41] Marlies E Oomen, Adam K Hedger, Jonathan K Watts, and Job Dekker. Detecting chromatin interactions between and along sister chromatids with sisterc. *Nature Methods*, 17(10):1002–1009, 2020.
- [42] Nils Krietenstein, Sameer Abraham, Sergey V Venev, Nezar Abdennur, Johan Gibcus, Tsung-Han S Hsieh, Krishna Mohan Parsi, Liyan Yang, René Maehr, Leonid A Mirny, et al. Ultrastructural details of mammalian chromosome architecture. *Molecular cell*, 78(3):554–565, 2020.
- [43] Hannes Risken. Fokker-planck equation. In *The Fokker-Planck Equation*, pages 63–95. Springer, 1996.
- [44] M Chupeau, O Bénichou, and S Redner. Optimal strategy to capture a skittish lamb wandering near a precipice. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2015(6):P06026, 2015.
- [45] Johannes Nuebler, Geoffrey Fudenberg, Maxim Imakaev, Nezar Abdennur, and Leonid A Mirny. Chromatin organization by an interplay of loop extrusion and compartmental segregation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(29):E6697–E6706, 2018.
- [46] Iain F Davidson, Benedikt Bauer, Daniela Goetz, Wen Tang, Gordana Wutz, and Jan-Michael Peters. Dna loop extrusion by human cohesin. *Science*, 366(6471):1338–1345, 2019.
- [47] Yoori Kim, Zhubing Shi, Hongshan Zhang, Ilya J Finkelstein, and Hongtao Yu. Human cohesin compacts dna by loop extrusion. *Science*, 366(6471):1345–1349, 2019.

- [48] Edward J Banigan and Leonid A Mirny. Limits of chromosome compaction by loop-extruding motors. *Physical Review X*, 9(3):031007, 2019.
- [49] Edward J Banigan and Leonid A Mirny. Loop extrusion: theory meets single-molecule experiments. *Current opinion in cell biology*, 64:124–138, 2020.
- [50] Edward J Banigan, Aafke A van den Berg, Hugo B Brandão, John F Marko, and Leonid A Mirny. Chromosome organization by one-sided and two-sided loop extrusion. *Elife*, 9:e53558, 2020.