

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

Факультет физики

Никитин Илья Сергеевич

**СТАТИСТИКА ПАРНЫХ РАССТОЯНИЙ
ДЛЯ РАУЗОВСКОГО ПОЛИМЕРА
С МЕХАНИЗМОМ АКТИВНОЙ ЭКСТРУЗИИ ПЕТЕЛЬ**

Выпускная квалификационная работа
по направлению подготовки 03.04.02 Физика
образовательная программа «Физика»

Научный руководитель
канд. физ.-мат. наук, доц.
Белан Сергей Александрович

Москва 2025

Аннотация

В работе рассматривается полимерная модель Рауза, расширенная механизмом активной экструзии петель. Модель основана на кинетическом уравнении, которое справедливо при условии, что скорость экструзии достаточно высока, а результирующий ансамбль петель достаточно разрежен. В рамках однопетлевой аппроксимации разработан полуаналитический метод определения среднеквадратичного физического расстояния между парой бусинок в зависимости от расстояния по контуру между ними. Для различных значений степени равновесия построены графики среднего квадрата физического расстояния и его логарифмической производной как функции контурного расстояния. Результаты сравниваются со случаем замороженного беспорядка для разреженных петель.

Содержание

1	Введение	3
2	Постановка исследовательской проблемы	4
2.1	Модель Рауза	4
2.2	Механизм экструзии	5
3	Вычисления	8
3.1	Среднеквадратичное расстояние	8
3.2	Численное решение	10
4	Результаты и выводы	11
A	Вывод системы уравнений (13)	15
A.1	Раузовские члены	15
A.2	Экструзионные члены	18
A.2.1	Диаграмма (a)	19
A.2.2	Диаграмма (d)	23
B	Элементы матрицы \hat{A}	27

1 Введение

Идеальный полимер с ансамблем случайных петель является продуктивной теоретической моделью, которая воспроизводит особенности контактной статистики, наблюдаемые в экспериментальных данных метода конформации хромосом для генома высших эукариот [1, 2, 3]. Кроме того, эта модель была использована для получения аналитических прогнозов о статистике попарных внутривнутрихромосомных расстояний для одних и тех же типов клеток [4]. Успех этой модели объясняется тем, что она учитывает процесс экструзии петель моторными белками – молекулярный механизм, который влияет на пространственную организацию хроматина на субмегабазной шкале генетических расстояний [5, 6, 7, 8, 9]. Как уже давно предполагалось [10, 11, 12], а затем было подтверждено экспериментально [13, 14, 15, 16, 17], SMC-белковые комплексы, такие как когезин и конденсин, в присутствии АТФ при связывании с ДНК способны создавать динамично растущие петли хроматина.

На сегодняшний день большинство имеющихся в литературе теоретических результатов, полученных в рамках обсуждаемой модели, соответствует случаю замороженного петлевого беспорядка [1, 2, 3, 4]. Предположение о статистическом равновесии ансамбля петель оправдано, если типичное время, требуемое двигательному комплексу для вытягивания петли заданной характерной длины контура, мало по сравнению со временем её релаксации [2]. Для теоретического описания статистики конформации хромосом в более широком диапазоне потенциально возможных экспериментальных условий необходимо разрабатывать модели с неравновесными петлями. Насколько нам известно, пока нет аналитических или полуаналитических результатов, касающихся конформационной статистики идеальных полимеров со множеством неравновесных петель. В наиболее актуальных работах по обсуждаемому вопросу исследуется рост отдельных петель [18], таким образом, основное внимание уделяется довольно коротким временным и контурным масштабам. В этой работе мы представляем анализ статистики попарных расстояний для идеальной Раузовской цепочки в условиях быстрого процесса экструзии. А именно, мы определяем среднее значение квадрата физического расстояния между парой точек цепочки как функцию контурного расстояния между ними.

2 Постановка исследовательской проблемы

2.1 Модель Рауза

В рамках простейшей феноменологической модели стохастической динамики полимеров, известной как модель Рауза, полимер представляется в виде цепочки из $N \gg 1$ гармонично взаимодействующих бусинок, подверженных тепловому шуму. Координаты промежуточных бусинок подчиняются уравнению Ланжевена в виде

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

в то время как для первой и последней бусинок уравнения выглядят следующим образом

$$\dot{\vec{r}}_1 = \gamma(\vec{r}_2 - \vec{r}_1) + \frac{1}{\zeta}\vec{\xi}_1(t), \quad (2)$$

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

Здесь \vec{r}_n – положение n -ой бусинки, $\vec{\xi}_n(t)$ – Ланжевеновская сила, $\gamma = k/\zeta$ – кинетический коэффициент, определяемый отношением коэффициента жесткости гармонической силы k к коэффициенту вязкого трения ζ . Тепловые шумы характеризуются нулевым средним значением $\langle \xi_{n\alpha}(t) \rangle = 0$ и корреляционной функцией

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

где k_B обозначает постоянную Больцмана, T – температуру среды, δ_{nm} и $\delta_{\alpha\beta}$ – символы Кронекера с латинскими индексами n и m , обозначающими номера бусинок, и греческими индексами α и β , обозначающими декартовы компоненты векторов.

Обратите внимание, что гармонические силы в уравнениях (1 – 3) имеют энтропийное происхождение [19]. Исключённым объёмным взаимодействием, ровно как и

топологическими эффектами и электростатическим взаимодействием пренебрегаем, чтобы цепочка была идеальной. Кроме того, уравнения не учитывают так называемое гидродинамическое взаимодействие, растворитель считается неподвижным; модель не учитывает, что при движении каждого отдельно взятого звена растворитель вокруг него увлекается этим движением, что, в свою очередь, влияет на движение остальных звеньев. Не учитывается также возможность наличия упругих свойств у нуклеоплазмы.

2.2 Механизм экструзии

Теперь давайте увеличим сложность модели, введя механизм экструзии. Петлевые экструзионные белки связывают полимерную цепочку в случайные моменты времени с равномерным распределением вероятности связывания для каждой бусинки.

В реальных условиях активность петлевого моторного комплекса может быть заблокирована его столкновением с другими моторными единицами, присутствующими в хроматине, или белками CTCF, которые действуют как направляющие барьеры для процесса экструзии [7, 20].

При отсутствии взаимодействия с другими двигательными комплексами и барьерами средняя контурная длина петли, создаваемой отдельным двигательным комплексом во время его присоединения к цепи, равна $\lambda = v_0 k_{\text{off}}^{-1}$, где k_{off} – частота отсоединения когезина от цепи, а v_0 – средняя контурная скорость движения моторного комплекса по полимеру, выражаемая в бусинках в секунду.

С другой стороны, среднее расстояние по контуру между участками связывания двух соседних комплексов, присутствующих в цепи в статистически стационарном состоянии, может быть выражено как $d = k_{\text{off}}/k_{\text{in}}$, где k_{in} – частота присоединения когезина к полимеру. Обратите внимание, что и λ , и d являются безразмерными величинами, определяющими среднее количество бусинок. Следовательно, безразмерное соотношение

$$\varphi = \frac{\lambda}{d} \tag{5}$$

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

Учитывая эти предположения, мы можем использовать λ в качестве оценки фактического среднего размера петли. Тогда плотность вероятности случайной длины цикла $l = 0, 2, 4, \dots$ определяется как

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

Дискретная величина l принимает только четные значения, что означает, что моторные белки вытягивают петли симметричным образом [21].

Далее, давайте определим характерное время $\tau_{\text{relax}} = \frac{\lambda^2}{\pi^2 \gamma}$, необходимое для релаксации до статистически равновесной конформации петли с размером контура λ , типичную продолжительность индивидуального события связывания когезина с полимером $\tau_{\text{ext}} = k_{\text{off}}^{-1}$ и средний интервал времени $\tau_{\text{free}} = (\lambda k_{\text{in}})^{-1}$ между присоединениями когезина к заданному участку цепи длиной λ . Тогда безразмерный параметр

$$\sigma \equiv \frac{\tau_{\text{relax}}}{\tau_{\text{ext}}} \quad (7)$$

определяет, насколько далека от равновесия типичная петля, произведённая когезином, в то время как параметр

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

определяет то же самое для произвольно выбранного отрезка цепи длиной λ .

Теперь рассмотрим $\mathcal{P}(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N; t)$ – совместную функцию плотности вероятности множества координат шариков $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N$. Кинетическое уравнение замкнутой формы для этого объекта может быть получено в пределе сильно неравновесных редких

петель, что подразумевает пределы $\sigma \gg 1$ и $\varphi \ll 1$. Действительно, условие $\sigma \gg 1$ позволяет нам выбрать промежуточный временной интервал Δt , который является большим по сравнению с τ_{ext} , но малым по сравнению с τ_{relax} . Тогда, с одной стороны, событие связывания когезина с полимером и последующей экструзии может считаться мгновенным, и, с другой стороны, функция распределения слабо изменяется с течением времени Δt . Само это изменение состоит из эффектов термодиффузии бусинок, их смещения под действием упругих сил и реконфигурации цепи, вызванной экструзией. В пределах быстрой экструзии малого количества петель, т.е. $\sigma \gg 1$ и $\varphi \ll 1$, последующий эффект может быть смоделирован как коллапс l соседних бусинок до точки связывания когезина. Это позволяет нам записать следующее кинетическое уравнение

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

которое справедливо при $t \gtrsim \Delta t$. Здесь $\kappa = k_B T \zeta$ обозначает коэффициент диффузии бусинки.

Установив значение k_{in} равным нулю в уравнении (9), мы получаем уравнение Фоккера-Планка для плотности вероятности координат бусинок в стандартной модели Рауза [19], которое может быть получено из системы уравнений Ланжевена (1 – 3). Далее, предпоследний член в правой части кинетического уравнения (9) представляет отрицательный поток вероятности из каждой точки фазового пространства цепи, в то время как последний член представляет положительный поток вероятности в точку, связанную с новой конфигурацией цепи, сформированной после быстрой экструзии моторного белка. Двойная сумма в последнем слагаемом учитывает все

возможные варианты реализации привязки когезина и результирующую длину петли.

3 Вычисления

3.1 Среднеквадратичное расстояние

Мы нацелены вычислить среднеквадратичное расстояние

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

между парой бусинок i и j в зависимости от расстояния между ними по контуру $s = j - i$. В дальнейшем мы предполагаем, что $i \gg 1$, $j \geq i$ и $N - j \gg 1$. Поскольку $\vec{r}_j - \vec{r}_i = \sum_{k=i}^{j-1} \Delta \vec{r}_k$, где $\Delta \vec{r}_k$ – вектор, соединяющий соседние бусинки с номерами k и $k + 1$, мы можем выразить эту метрику как

$$\begin{aligned} \langle \vec{R}^2(s) \rangle &= \sum_{k_1=m}^{m+s-1} \sum_{k_2=m}^{m+s-1} \langle \Delta \vec{r}_{k_1} \Delta \vec{r}_{k_2} \rangle = b^2 \sum_{k_1=m}^{m+s-1} \sum_{k_2=m}^{m+s-1} \mu(|k_2 - k_1|) = \\ &= b^2 \sum_{l=0}^{s-1} \mu(l) (s - l) (2 - \delta_{l,0}), \end{aligned} \quad (11)$$

где мы ввели обозначение

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

для парной корреляционной функции вектора, соединяющего соседние бусинки, и предположили статистическую однородность цепочки по её контуру. Здесь $b^2 = 3\kappa/\gamma$ – это среднее квадратичное расстояние Раузовской цепи в равновесном состоянии при отсутствии выпетливания.

Чтобы найти $\mu(s)$, мы умножаем кинетическое уравнение (9) на $\frac{1}{b^2} \Delta \vec{r}_{k_1} \Delta \vec{r}_{k_2}$ и интегрируем по координатам всех бусинок. Предполагая статистически стационарный режим $\partial_t \mathcal{P} = 0$, мы получаем следующий набор уравнений

$$\left\{ \begin{array}{l} 4 - (\mu(0) - \mu(1)) - \frac{k_{\text{in}}}{\gamma} N \mu(0) + \frac{k_{\text{in}}}{\gamma} \sum_{n=1}^N \sum_{l=0,2,4,\dots} \rho(l) G(0|l, n) = 0, \\ -2 + 2(\mu(0) - 2\mu(1) + \mu(2)) - \frac{k_{\text{in}}}{\gamma} N \mu(1) + \frac{k_{\text{in}}}{\gamma} \sum_{n=1}^N \sum_{l=0,2,4,\dots} \rho(l) G(1|l, n) = 0, \\ 2(\mu(s-1) - 2\mu(s) + \mu(s+1)) - \frac{k_{\text{in}}}{\gamma} N \mu(s) + \frac{k_{\text{in}}}{\gamma} \sum_{n=1}^N \sum_{l=0,2,4,\dots} \rho(l) G(s|l, n) = 0, \quad \text{для } s \geq 2, \end{array} \right. \quad (13)$$

где

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

В случае $k_{\text{in}} = 0$ мы получаем $\mu(s) = \delta_{s,0}$, что отражает статистическую независимость векторов $\Delta \vec{r}_1, \Delta \vec{r}_2, \dots, \Delta \vec{r}_{N-1}$ для равновесной Раузовской цепи.

Последнее слагаемое в левой части любого из уравнений системы (13) может быть представлено как сумма нескольких вкладов

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

соответствующих различным сценариям взаимного расположения бусин $i, i+1$ и $j, j+1$, а также бусин в основании петли. Эти сценарии представлены на рис. 1 в виде диаграмм. В приложении мы показываем, что вклады, полученные из диаграмм (a) и (d), линейно выражаются через корреляционную функцию $\mu(s)$. Остальные диаграммы ((b), (c), (e) и (f)) дают нулевые вклады из-за структуры выражения (14).

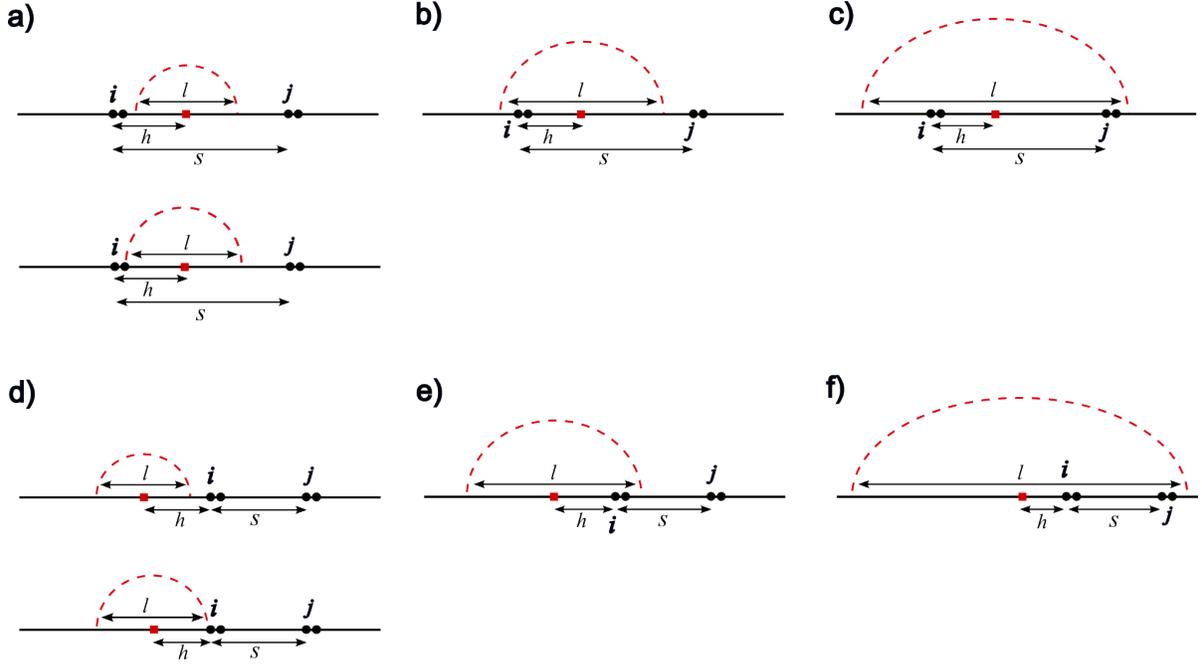


Рис. 1: Шесть типов диаграмм, вносящих вклад в экструзионные члены в системе уравнений (13) для парной корреляционной функции $\mu(s)$. Каждая диаграмма соответствует определенному слагаемому в сумме (15).

Таким образом, (15) сводится к следующему выражению

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

3.2 Численное решение

Давайте запишем систему уравнений (13) в матричной форме

$$\hat{A} \cdot \vec{\mu} = \vec{b}. \quad (17)$$

Компоненты вектора $\vec{\mu}$ представляют собой значения функции $\mu(s)$ в точках $s = 0, 1, 2, \dots$, то есть $\vec{\mu} = (\mu(0), \mu(1), \mu(2), \dots, \mu(s_{\text{max}}))^T$, где $s_{\text{max}} + 1 \gg \lambda$ – это размер матрицы \hat{A} . Вектор h содержит в себе свободные члены и записывается как $\vec{h} = (-4, 2, 0, \dots, 0)^T$, а элементы матрицы $A_{s,k}$ выписаны в аппендиксе, индексы s и

k нумеруют строки и колонки соответственно. Система уравнений (13) может быть решена численно.

4 Результаты и выводы

Как видно из системы уравнений (13), амплитуда связанных с экструзией вкладов в коэффициенты перед $\mu(s)$ определяется параметром

$$\chi = \frac{k_{\text{in}}}{\gamma} = \frac{\pi^2 \varepsilon}{\lambda^3} \quad (18)$$

и средней длиной петли. Фигуры 2 и 3 демонстрируют численное решение системы уравнений, выраженное в среднеквадратичном расстоянии $\langle R^2(s) \rangle$ и его логарифмической производной $\frac{\Delta \log_{10} \langle R^2(s) \rangle}{\Delta \log_{10}}$ при разных значениях параметра ε и фиксированном λ .

В модели идеальной цепи с замороженным петлевым беспорядком, как показано в [4], среднее квадратичное физическое расстояние как функция разделения контуров в однопетлевом приближении определяется как

$$\langle R^2(s) \rangle = b^2 s \left(1 + \frac{\lambda}{d} f\left(\frac{s}{\lambda}\right) \right), \quad (19)$$

где $f(z) = \frac{2}{3} (z^{-1} (1 - e^{-z}) + \varepsilon_3(z))$ и $\varepsilon_n(z) = \int_1^\infty x^{-n} \exp(-zx) dx$ – интегральная показательная функция. График логарифмической производной функции (19) представлен соответствующей кривой на рисунке 3. Обратите внимание, что при выводе формулы (19) предполагалось, что значение d , входящее в это выражение, обозначает расстояние между основаниями соседних петель, а не расстояние между местами связывания соседних двигательных комплексов. Это различие, однако, несущественно при ограничении количества петель, в которых данное выражение является допустимым.

Из рисунка 3 мы видим, что случаи подавленного беспорядка и быстрого выпетливания качественно различаются. В первом случае график логарифмической

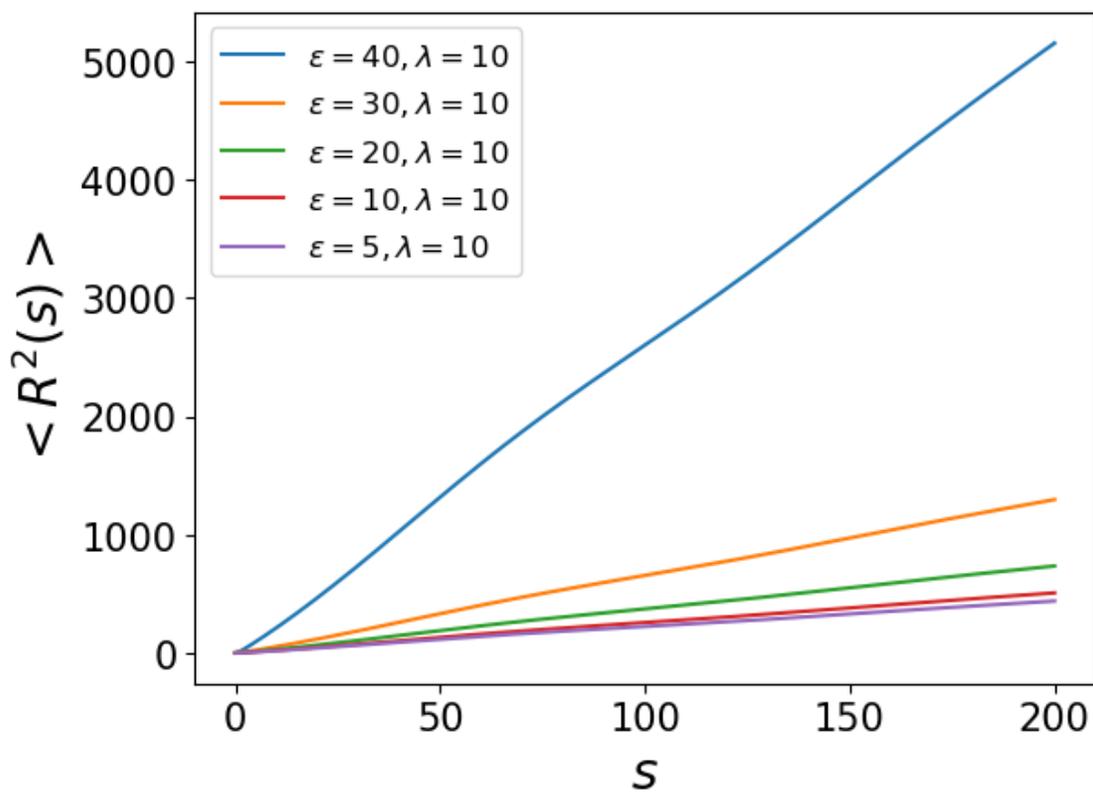


Рис. 2: Среднеквадратичное физическое расстояние $\langle R^2(s) \rangle$ в зависимости от контурного расстояния между парой бусинок в Раузовском полимере при наличии быстрой петлевой экструзии для различных значений степени неравновесности петель ϵ и фиксированного среднего размера петли λ .

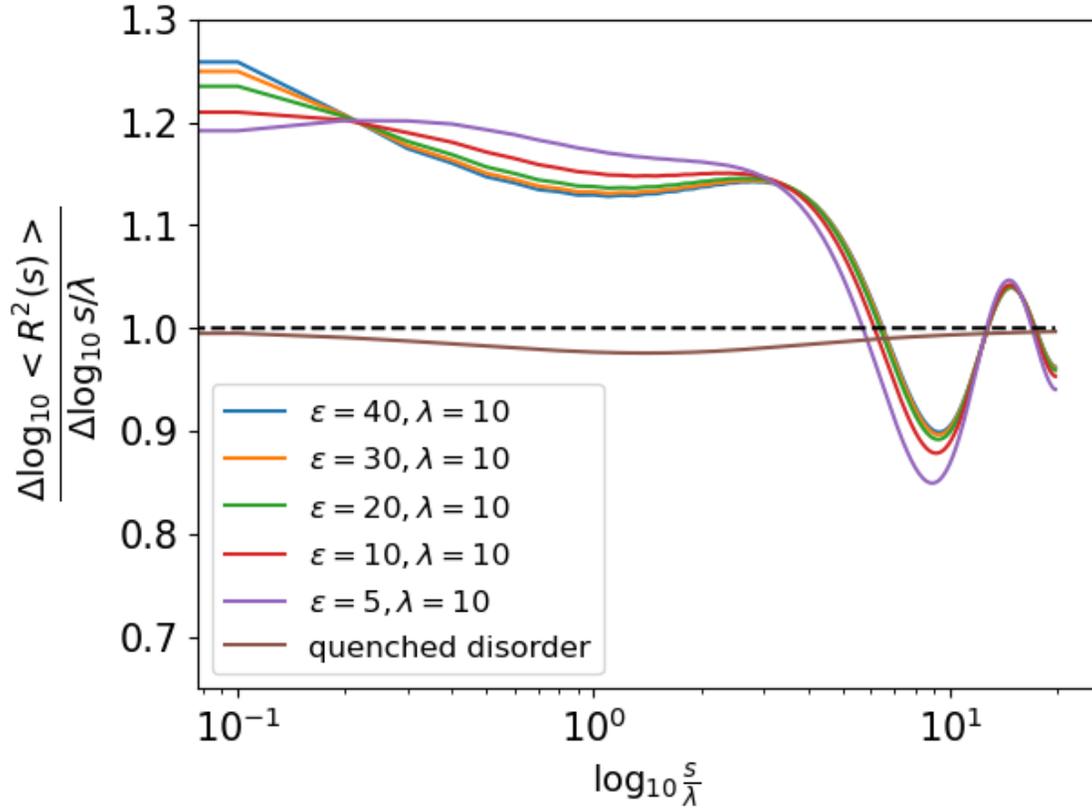


Рис. 3: Логарифмическая производная от среднего квадрата физического расстояния $\langle R^2(s) \rangle$ в зависимости от логарифма нормированного на λ контурного расстояния s . Разные кривые соответствуют разным значениям степени неравновесности петель ϵ . В численном счете мы использовали размер матрицы \hat{A} равный $s_{\max} = 200$.

производной показывает единственный экстремум: минимум на масштабе порядка средней длины петли λ . Во втором случае, при не слишком малом χ , также имеется локальный минимум в этом масштабе, но в дополнение к этому также имеется минимум в масштабе порядка 10λ , за которым следует максимум на несколько большем контурном расстоянии. Эта разница потенциально может позволить оценить степень неравновесности хроматина, основываясь на экспериментальных данных.

На основе кинетического уравнения для функции координат бусинок полимерной Раузовской цепочки при наличии механизма активного вытягивания петель был рассчитан средний квадрат физического расстояния как функция расстояния по контуру между парой шариков. Был построен график среднеквадратичного расстояния и логарифмической производной от среднеквадратичного расстояния.

Обратите внимание, что полимер Рауза является простейшей моделью стохастической динамики полимерной цепи. Анализ экспериментальных данных позволяет предположить, что для большого числа типов клеток более подходящей может быть модель, в которой равновесный полимер в отсутствие экструзии представляет собой фрактальную глобулу [2, 22, 23]. В сочетании с механизмом петлевой экструзии такая модель может стать более точным инструментом для моделирования влияния быстрой экструзии на конформационную статистику хроматина. Упрощенная версия такой модели со замороженным петлевым беспорядком была использована для подсчета среднеквадратичного физического расстояния между парой точек глобулы в произвольной фрактальной размерности [24]. Мы также отмечаем, что согласно графику (3), для типичных межфазных значений $\lambda \approx 10$ в точке $s \approx 10\lambda$ наблюдается минимум, соответствующий большим геномным масштабам, где эффекты, связанные с неидеальностью полимера, могут стать важными. Кроме того, в этих масштабах на статистику конформации также влияет компарментализация – эффект, который не учитывается используемой здесь моделью.

В настоящее время аналитические или полуаналитические результаты, касающиеся конформационной статистики идеальной полимерной цепи, представлены в трех работах [18, 25, 26]. В этих работах, однако, рассматриваются различные физические ограничения, а также различаются по характеру поставленные вопросы. В частности, наш анализ сосредоточен на пределе быстрой экструзии, в то время как

авторы работ [18, 25, 26] рассматривали умеренные значения скорости экструзии. Кроме того, результаты, касающиеся среднего квадрата физического расстояния, представленные в [25], относятся к парам бусинок, расположенных внутри одной петли или же в паре бусинок, одна из которых точно соответствует основанию петли, а другая находится за его пределами. Таким образом, эти результаты соответствуют не статистически стационарной конформации произвольного участка цепи, а конформации петли через определенное время после присоединения моторного белка. То же различие применимо к работам [18, 25]. Из-за упомянутых различий наши теоретические предсказания относительно среднего квадратичного физического расстояния между произвольной парой точек статистически стационарной идеальной цепи в режиме быстрой экструзии невозможно сравнить с представленными в цитируемых источниках. Отметим также, что наш анализ основан на решении уравнения Фоккера-Планка, в то время как результаты [25] были получены на основе скейлинговых оценок.

А Вывод системы уравнений (13)

Мы умножаем кинетическое уравнение (9) на $\Delta r_i \Delta r_j$, где $1 \ll i, j \ll N$ и $|j - i| = s$, и интегрируем по координатам всех бусинок.

А.1 Раузовские члены

Для первого члена справа, отвечающего за тепловую диффузию бусинок мы получим

$$\begin{aligned} & \kappa \sum_{n=1}^N \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i)(\vec{r}_{j+1} - \vec{r}_j) \Delta_{r_n} \mathcal{P}(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N; t) \prod_{k=1}^N d^3 \vec{r} = \\ & = 12\delta_{ij}\kappa - 6\delta_{i,j-1}\kappa - 6\delta_{i,j+1}\kappa, \end{aligned} \quad (20)$$

Теперь давайте рассмотрим второй член в кинетическом уравнении, который от-

вечает за гармоническое взаимодействие бусинок. Если $i = j$, то

$$\begin{aligned}
& \gamma \sum_{n=2}^{N-1} \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i)(\vec{r}_{j+1} - \vec{r}_j) \vec{\nabla}_{r_n} [(\vec{r}_{n+1} - 2\vec{r}_n + \vec{r}_{n-1}) \mathcal{P}(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N; t)] \prod_{k=1}^N d^3 \vec{r} = \\
& = \gamma \sum_{n=2}^{N-1} \int \sum_{\alpha, \beta} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha)^2 \partial_{x_n^\beta} [(x_{n+1}^\beta - 2x_n^\beta + x_{n-1}^\beta) \mathcal{P}] \prod_{k=1}^N d^3 \vec{r} = \\
& = 2\gamma \sum_{n=2}^{N-1} \int \sum_{\alpha, \beta} \delta_{i,n} \delta_{\alpha\beta} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha) [(x_{n+1}^\beta - 2x_n^\beta + x_{n-1}^\beta) \mathcal{P}] \prod_{k=1}^N d^3 \vec{r} - \\
& - 2\gamma \sum_{n=2}^{N-1} \int \sum_{\alpha, \beta} \delta_{i+1,n} \delta_{\alpha\beta} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha) [(x_{n+1}^\beta - 2x_n^\beta + x_{n-1}^\beta) \mathcal{P}] = \\
& = 2\gamma \int \sum_{\alpha} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha) [(x_{i+1}^\alpha - 2x_i^\alpha + x_{i-1}^\alpha) \mathcal{P}] - \\
& - 2\gamma \int \sum_{\alpha} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha) [(x_{i+2}^\alpha - 2x_{i+1}^\alpha + x_i^\alpha) \mathcal{P}] = \\
& = 2\gamma \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i) [(\vec{r}_{i+1} - 2\vec{r}_i + \vec{r}_{i-1}) \mathcal{P}] - \\
& - 2\gamma \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i) [(\vec{r}_{i+2} - 2\vec{r}_{i+1} + \vec{r}_i) \mathcal{P}] = \\
& = 2\gamma \int \Delta \vec{r}_i (\Delta \vec{r}_i - \Delta \vec{r}_{i-1}) \mathcal{P} - 2\gamma \int \Delta \vec{r}_i (\Delta \vec{r}_{i+1} - \Delta \vec{r}_i) \mathcal{P} = \\
& = 4\gamma (\mu(0) - \mu(1))
\end{aligned} \tag{21}$$

Для $i = j + 1$ получим

$$\begin{aligned}
& \gamma \sum_{n=2}^{N-1} \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i)(\vec{r}_{j+1} - \vec{r}_j) \vec{\nabla}_{r_n} [(\vec{r}_{n+1} - 2\vec{r}_n + \vec{r}_{n-1}) \mathcal{P}(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N; t)] \prod_{k=1}^N d^3 \vec{r} = \\
& = \gamma \sum_{n=2}^{N-1} \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i)(\vec{r}_i - \vec{r}_{i-1}) \vec{\nabla}_{r_n} [(\vec{r}_{n+1} - 2\vec{r}_n + \vec{r}_{n-1}) \mathcal{P}(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N; t)] \prod_{k=1}^N d^3 \vec{r} = \\
& = \gamma \sum_{n=2}^{N-1} \int \sum_{\alpha, \beta} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha)(x_i^\alpha - x_{i-1}^\alpha) \partial_{x_n^\beta} [(x_{n+1}^\beta - 2x_n^\beta + x_{n-1}^\beta) \mathcal{P}] = \\
& = \gamma \int \sum_{\alpha} (x_i^\alpha - x_{i-1}^\alpha) [(x_{i+1}^\alpha - 2x_i^\alpha + x_{i-1}^\alpha) \mathcal{P}] - \\
& - \gamma \int \sum_{\alpha} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha) [(x_{i+1}^\alpha - 2x_i^\alpha + x_{i-1}^\alpha) \mathcal{P}] - \\
& - \gamma \int \sum_{\alpha} (x_i^\alpha - x_{i-1}^\alpha) (x_{i+2}^\alpha - 2x_{i+1}^\alpha + x_i^\alpha) \mathcal{P} + \\
& + \gamma \int \sum_{\alpha} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha) (x_i^\alpha - 2x_{i-1}^\alpha + x_{i-2}^\alpha) \mathcal{P} = \\
& = \gamma \int (\vec{r}_i - \vec{r}_{i-1}) [(\vec{r}_{i+1} - 2\vec{r}_i + \vec{r}_{i-1}) \mathcal{P}] - \gamma \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i) [(\vec{r}_{i+1} - 2\vec{r}_i + \vec{r}_{i-1}) \mathcal{P}] - \\
& - \gamma \int (\vec{r}_i - \vec{r}_{i-1}) (\vec{r}_{i+2} - 2\vec{r}_{i+1} + \vec{r}_i) \mathcal{P} + \gamma \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i) (\vec{r}_i - 2\vec{r}_{i-1} + \vec{r}_{i-2}) \mathcal{P} = \\
& = \gamma \int \Delta \vec{r}_{i-1} (\Delta \vec{r}_i - \Delta \vec{r}_{i-1}) \mathcal{P} - \gamma \int \Delta \vec{r}_i (\Delta \vec{r}_i - \Delta \vec{r}_{i-1}) \mathcal{P} - \\
& - \gamma \int \Delta \vec{r}_{i-1} (\Delta \vec{r}_{i+1} - \Delta \vec{r}_i) \mathcal{P} + \gamma \int \Delta \vec{r}_i (\Delta \vec{r}_{i-1} - \Delta \vec{r}_{i-2}) \mathcal{P} = \\
& = -2\gamma (\mu(0) - 2\mu(1) + \mu(2)) \tag{22}
\end{aligned}$$

Наконец, если $|i - j| \geq 2$, мы получим

$$\begin{aligned}
& \gamma \sum_{n=2}^{N-1} \int (\vec{r}_{i+1} - \vec{r}_i)(\vec{r}_{j+1} - \vec{r}_j) \vec{\nabla}_{r_n} [(\vec{r}_{n+1} - 2\vec{r}_n + \vec{r}_{n-1})\mathcal{P}(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N; t)] \prod_{k=1}^N d^3\vec{r} = \\
& = \gamma \int \sum_{n=2}^{N-1} \sum_{\alpha, \beta} (x_{i+1}^\alpha - x_i^\alpha)(x_{j+1}^\alpha - x_j^\alpha) \partial_{x_n}^\beta [(x_{n+1}^\beta - 2x_n^\beta + x_{n-1}^\beta)\mathcal{P}] \prod_{k=1}^N d^3\vec{r} = \\
& = 2\gamma \int \sum_{n=2}^{N-1} \sum_{\alpha, \beta} \delta_{\alpha, \beta} \delta_{i, n} (x_{j+1}^\alpha - x_j^\alpha) [(x_{n+1}^\beta - 2x_n^\beta + x_{n-1}^\beta)\mathcal{P}] \prod_{k=1}^N d^3\vec{r} - \\
& - 2\gamma \int \sum_{n=2}^{N-1} \sum_{\alpha, \beta} \delta_{\alpha, \beta} \delta_{i+1, n} (x_{j+1}^\alpha - x_j^\alpha) [(x_{n+1}^\beta - 2x_n^\beta + x_{n-1}^\beta)\mathcal{P}] \prod_{k=1}^N d^3\vec{r} = \\
& = 2\gamma \int \sum_{\alpha} (x_{j+1}^\alpha - x_j^\alpha)(x_{i+1}^\alpha - 2x_i^\alpha + x_{i-1}^\alpha)\mathcal{P} - \\
& - 2\gamma \int \sum_{\alpha} (x_{j+1}^\alpha - x_j^\alpha)(x_{i+2}^\alpha - 2x_{i+1}^\alpha + x_i^\alpha)\mathcal{P} = \\
& = 2\gamma \int (\vec{r}_{j+1} - \vec{r}_j)(\vec{r}_{i+1} - 2\vec{r}_i + \vec{r}_{i-1})\mathcal{P} - 2\gamma \int (\vec{r}_{j+1} - \vec{r}_j)(\vec{r}_{i+2} - 2\vec{r}_{i+1} + \vec{r}_i)\mathcal{P} = \\
& = 2\gamma \int \Delta\vec{r}_j(\Delta\vec{r}_i - \Delta\vec{r}_{i-1})\mathcal{P} - 2\gamma \int \Delta\vec{r}_j(\Delta\vec{r}_{i+1} - \Delta\vec{r}_i)\mathcal{P} = \\
& = -2\gamma [\mu(|j - i - 1|) - 2\mu(|j - i|) + \mu(|j - i + 1|)]. \tag{23}
\end{aligned}$$

A.2 Экструзионные члены

В подсекциях этой секции мы рассмотрим вклад экструзионных членов, дающийся выражением ниже

$$\begin{aligned}
G(s|l, n) = \frac{1}{b^2} \int \prod_{k=1}^N d^3\vec{r}_k \quad \Delta\vec{r}_i \Delta\vec{r}_j \quad \prod_{m_1 \in [-l/2, +l/2] \setminus \{0\}} \delta(\vec{r}_{n+m_1} - \vec{r}_n) \times \\
\times \int \mathcal{P}(\vec{r}'_1, \dots, \vec{r}'_n; t) \quad \prod_{m_2 \in [-l/2, +l/2] \setminus \{0\}} d^3\vec{r}'_{n+m_2}. \tag{24}
\end{aligned}$$

Просуммированный по распределению длины петель и распределению стартовой точки вклад может быть разбит на несколько слагаемых, продемонстрированных на рисунке (1)

$$\frac{k_{\text{in}}}{\gamma} \sum_{n=1}^N \sum_{l=0,2,4,\dots} \rho(l)G(s|l, n) = \mathcal{G}_a(s) + \mathcal{G}_b(s) + \mathcal{G}_c(s) + \mathcal{G}_d(s) + \mathcal{G}_e(s) + \mathcal{G}_f(s). \quad (25)$$

Для простоты будем обозначать $\frac{k_{\text{in}}}{\gamma} \equiv \alpha$.

A.2.1 Диаграмма (а)

Эта диаграмма отвечает конфигурациям, где центр петли и ее концы находятся в интервале $[i, j + 1]$.

Из (24) мы легко находим

$$\mathcal{G}_a(0) = \alpha\mu(0) \sum_{n=i}^{i+1} \sum_{l/2=0}^{\infty} \rho(l)\delta_{l,0} \approx \frac{4\alpha}{\lambda}\mu(0), \quad (26)$$

$$\mathcal{G}_a(1) = \alpha\mu(1) \sum_{n=i}^{i+2} \sum_{l/2=0}^{\infty} \rho(l)\delta_{l,0} \approx \frac{6\alpha}{\lambda}\mu(1), \quad (27)$$

$$\mathcal{G}_a(2) = \alpha\mu(2) \sum_{n=i}^{i+3} \sum_{l/2=0}^{\infty} \rho(l)\delta_{l,0} \approx \frac{8\alpha}{\lambda}\mu(2), \quad (28)$$

$$\mathcal{G}_a(3) \approx \frac{10\alpha}{\lambda}\mu(3) + \alpha\rho(2)(\mu(1) + 2\mu(2) + \mu(3)), \quad (29)$$

$$\mathcal{G}_a(4) \approx \frac{12\alpha}{\lambda}\mu(4) + 2\alpha\rho(2)(\mu(3) + \mu(4)). \quad (30)$$

Теперь, если $s = 2m + 1$, где m целое, то для сегментов длины $s \geq 5$ мы находим

следующее выражение

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}_a(s) &= 2\alpha\mu(s) \sum_{n=i+2}^{i+\frac{s-1}{2}} \sum_{l/2=0}^{n-i-2} \rho(l) + \alpha\mu(s) \sum_{\frac{l}{2}=0}^{\frac{s-3}{2}} \rho(l) + 4\alpha\mu(s)\rho(0) + \\
&+ \alpha\rho(s-1) \sum_{k=i}^{n_c-1} \sum_{k'=n_c}^j \mu(k' - k) + 2\alpha \sum_{n=i+2}^{n_c-1} \rho(2(n-i-1)) \sum_{k=i}^{n-1} \mu(j-k) = \\
&= \alpha\mu(s) \left(s-3-\lambda + (\lambda+2) \left(\frac{\lambda}{\lambda+2} \right)^{\frac{s-1}{2}} \right) + \alpha\mu(s) \left(1 - \left(\frac{\lambda}{\lambda+2} \right)^{\frac{s-1}{2}} \right) + \\
&+ \frac{8\alpha}{2+\lambda} \mu(s) + \alpha\rho(s-1) \sum_{k=i}^{n_c-1} \sum_{k'=n_c}^j \mu(k' - k) + \\
&+ 2\alpha \sum_{n=i+2}^{n_c-1} \rho(2(n-i-1)) \sum_{k=i}^{n-1} \mu(j-k). \tag{31}
\end{aligned}$$

Члены в правой части отвечают, соответственно, возможным положениям петель внутри интервала $[i+2, j-1]$; петлям нулевой длины, отвечающим белкам, севшим на бусинки $i, i+1, j$, и $j+1$; петлям длины $s-1$ с центром в бусинке с номером $n_c = \frac{s-1}{2} + i + 1$ (центральная точка интервала $[i+2, j-1]$) чьи конечные точки отвечают бусинкам $i+1$ и j ; и петлям с центрами в интервале $[i+2, j-1]$ (кроме тех, у которых центр в бусинке с номером n_c), и чьи конечные точки отвечают бусинкам $i+1$ или j .

Теперь, если $s = 2m$, где m целое, то для $s \geq 6$ мы находим

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}_a(s) &= 2\alpha\mu(s) \sum_{n=i+2}^{\frac{s}{2}+i} \sum_{\frac{l}{2}=0}^{n-i-2} \rho(l) + 4\alpha\mu(s)\rho(0) + \\
&+ 2\alpha \sum_{n=i+2}^{\frac{s}{2}+i} \rho(2(n-i-1)) \sum_{k=i}^{n-1} \mu(j-k) = \\
&= \alpha\mu(s) \left(s-2-\lambda + (\lambda+2) \left(\frac{\lambda}{\lambda+2} \right)^{s/2} \right) + \frac{8\alpha}{2+\lambda} \mu(s) + \\
&+ 2\alpha \sum_{n=i+2}^{\frac{s}{2}+i} \rho(2(n-i-1)) \sum_{k=i}^{n-1} \mu(j-k) \tag{32}
\end{aligned}$$

Данное выражение учитывает петли, расположенные внутри интервала $[i + 2, j - 1]$; петли нулевой длины в бусинках $i, i + 1, j,$ и $j + 1$; и петли с центрами внутри интервала $[i + 2, j - 1]$ чьи конечные точки отвечают бусинкам $i + 1$ или j .

Давайте упростим двойные суммы, входящие в уравнения (31, 32). Для начала, произведем замену индексов суммирования $r = k - i, m = k' - k$ в следующем выражении

$$\sum_{k=i}^{n_c-1} \sum_{k'=n_c}^j \mu(k' - k) = \sum_{r=0}^{n_c-i-1} \sum_{m=n_c-i-r}^{s-r} \mu(m) = \sum_{r=0}^{\frac{s-1}{2}} \sum_{m=\frac{s-1}{2}+1-r}^{s-r} \mu(m) \quad (33)$$

Отсюда можно выписать члены этой двойной суммы и легко заметить, что она сводится к одинарной.

$$\begin{aligned} r = 0 : & \quad \mu\left(\frac{s+1}{2}\right) + \mu\left(\frac{s+1}{2} + 1\right) + \dots + \mu(s) \\ r = 1 : & \quad \mu\left(\frac{s+1}{2} - 1\right) + \mu\left(\frac{s+1}{2}\right) + \dots + \mu(s-1) \\ & \dots \\ r = \frac{s-1}{2} : & \quad \mu(1) + \mu(2) + \dots + \mu\left(\frac{s+1}{2}\right) \\ \sum_{r=0}^{\frac{s-1}{2}} \sum_{m=\frac{s+1}{2}-r}^{s-r} \mu(m) = & \quad \sum_{l=1}^s \mu(l) \left(\frac{s+1}{2} - \left| l - \frac{s+1}{2} \right| \right) \end{aligned} \quad (34)$$

Теперь рассмотрим другое выражение, которое можно упростить, произведя замену индексов суммирования $k' = k - i$ и $n' = n - i - 1$

$$\sum_{n=i+2}^{n_c-1} \rho(2(n - i - 1)) \sum_{k=i}^{n-1} \mu(j - k) = \sum_{n'=1}^{\frac{s-1}{2}-1} \rho(2n') \sum_{k'=0}^{n'} \mu(s - k'), \quad (35)$$

Положим $a_m = q^m, q = \frac{\lambda}{\lambda+2}, b_m = \sum_{k'=0}^m \mu(s - k')$. Из этих определений, пользуясь дискретным аналогом интегрирования по частям находим

$$a_{m+1}b_{m+1} - a_m b_m = -(1 - q)a_m b_m + qa_m \mu(s - m - 1), \quad (36)$$

и, ПОЭТОМУ,

$$a_m b_m = \frac{1}{1 - q} (qa_m \mu(s - m - 1) - (a_{m+1}b_{m+1} - a_m b_m)). \quad (37)$$

Так как $\frac{2}{\lambda+2} = 1 - q$ и $\rho(2n') = (1 - q)q^m$, отсюда получим

$$\begin{aligned} & \sum_{n'=1}^{\frac{s-1}{2}-1} \rho(2n') \sum_{k'=0}^{n'} \mu(s - k') = (1 - q) \sum_{n'=1}^{\frac{s-1}{2}-1} a_{n'} b_{n'} = \\ & = \sum_{n'=1}^{\frac{s-1}{2}-1} (qa_{n'} \mu(s - n' - 1) - (a_{n'+1}b_{n'+1} - a_{n'}b_{n'})) = \\ & = a_1 b_1 - a_{\frac{s-1}{2}} b_{\frac{s-1}{2}} + \sum_{n'=1}^{\frac{s-1}{2}-1} a_{n'+1} \mu(s - n' - 1) = \\ & = \sum_{m=0}^{\frac{s-1}{2}} \mu(s - m) \left(q^m (1 - \delta_{m,0}) (1 - \delta_{m,1}) + q (\delta_{m,0} + \delta_{m,1}) - q^{\frac{s-1}{2}} \right) \end{aligned} \quad (38)$$

Переобозначением индексов $l = s - m$ получаем

$$\begin{aligned} & \sum_{n=i+2}^{\frac{s}{2}+i} \rho(2(n - i - 1)) \sum_{k=i}^{n-1} \mu(j - k) = \\ & = \sum_{l=\frac{s}{2}+1}^s \mu(l) \left(\left(\frac{\lambda}{\lambda+2} \right)^{s-l} (1 - \delta_{l,s}) (1 - \delta_{l,s-1}) + \frac{\lambda}{\lambda+2} (\delta_{l,s} + \delta_{l,s-1}) - \left(\frac{\lambda}{\lambda+2} \right)^{\frac{s}{2}} \right) \end{aligned} \quad (39)$$

Наконец, для $s = 2m + 1$, где m целое и $s \geq 5$ мы получим

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}_a(s) = & \alpha(1-q)q^{\frac{s-1}{2}} \sum_{l=1}^s \mu(l) \left[\frac{s+1}{2} - \left| l - \frac{s+1}{2} \right| + \frac{2q^{-\frac{1}{2}(s-1)}}{1-q} I \left(l \geq \frac{s+1}{2} \right) \times \right. \\
& \times \left(q^{s-l}(1-\delta_{l,s-1})(1-\delta_{l,s}) + \frac{1}{2} \left(\frac{(q+1)q^{\frac{s-1}{2}}}{1-q} - \frac{2q}{1-q} - 2q + s + 2 \right) \delta_{l,s} + \right. \\
& \left. \left. + q\delta_{l,s-1} - q^{\frac{s-1}{2}} \right) \right], \tag{40}
\end{aligned}$$

где I – это индикаторная функция. Для $s = 2m$, где m целое число, и $s \geq 6$ получим

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}_a(s) = & \alpha\mu(s) \left(s - 2 + \frac{8}{2+\lambda} - \lambda + (\lambda+2) \left(\frac{\lambda}{\lambda+2} \right)^{s/2} \right) + 2\alpha \sum_{l=\frac{s}{2}+1}^s \mu(l) \times \\
& \times \left(\left(\frac{\lambda}{\lambda+2} \right)^{s-l} (1-\delta_{l,s})(1-\delta_{l,s-1}) + \frac{\lambda}{\lambda+2} (\delta_{l,s} + \delta_{l,s-1}) - \left(\frac{\lambda}{\lambda+2} \right)^{\frac{s}{2}} \right) = \\
& = 2\alpha \sum_{l=\frac{s}{2}+1}^s \mu(l) \left(q^{s-l}(1-\delta_{l,s-1})(1-\delta_{l,s}) + \frac{2q^{s/2} + 4q^2 - q(s+8) + s+2}{2(1-q)} \delta_{l,s} + \right. \\
& \left. + q(\delta_{l,s-1} + \delta_{l,s}) - q^{s/2} \right) \tag{41}
\end{aligned}$$

А.2.2 Диаграмма (d)

Эта диаграмма отвечает конфигурациям, где центр петли находится вне интервала $[i, j+1]$, и оба конца петли находятся также вне интервала $[i+1, j]$ по одну сторону от него.

Удобно разделить вклад диаграммы (d) на две части: первый отвечает случаям, когда конец петли не попадает на бусинки i и j , и второй, когда конец петли сидит ровно на бусинке i или j .

Из (24) мы легко находим

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}_d(0) &= \alpha\mu(0) \sum_{n=1}^{i-1} \sum_{l/2=0}^{i-1-n} \rho(l) + \alpha\mu(0) \sum_{n=i+2}^N \sum_{l/2=0}^{n-i-2} \rho(l) + \\
&+ 2\alpha \sum_{n=1}^{i-1} \rho(2(i-n)) \sum_{k=n}^i \sum_{k'=n}^i \mu(|k' - k|) \approx \\
&\approx \alpha\mu(0) (N - \lambda - 2) + 2\alpha \sum_{n=1}^{i-1} \rho(2(i-n)) \sum_{k=n}^i \sum_{k'=n}^i \mu(|k' - k|) \quad (42)
\end{aligned}$$

Переход (42) справедлив при $i \gg 1$

Теперь, для $s \geq 1$ получим

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}_d(s) &= \alpha\mu(s) \sum_{n=1}^{i-1} \sum_{l/2=0}^{i-1-n} \rho(l) + \alpha\mu(s) \sum_{n=j+2}^N \sum_{l/2=0}^{n-j-2} \rho(l) + 2\alpha \sum_{n=1}^{i-1} \rho(2(i-n)) \sum_{k=n}^i \mu(j-k) = \\
&= \alpha\mu(s) \sum_{n=1}^{i-1} \sum_{l/2=0}^{i-1-n} \rho(l) + \alpha\mu(s) \sum_{n=j+2}^N \sum_{l/2=0}^{n-j-2} \rho(l) + 2\alpha \sum_{n=1}^{i-1} \rho(2(i-n)) \sum_{k=0}^{i-n} \mu(s+k) \approx \\
&\approx \alpha\mu(s) (N - s - \lambda - 2) + 2\alpha \sum_{n=1}^{i-1} \rho(2(i-n)) \sum_{k=0}^{i-n} \mu(s+k) \quad (43)
\end{aligned}$$

Упростим двойные суммы в (42), подобно тому, как мы это делали выше. Используем замену переменных $m = n - k$

$$\sum_{k=n}^i \sum_{k'=n}^i \mu(|k' - k|) = \sum_{k=n}^i \sum_{m=n-k}^{i-k} \mu(|m|). \quad (44)$$

Явно выписав члены двойной суммы, заметим, что выражение упрощается следующим образом

$$\begin{aligned}
k = n : & \quad \mu(0) + \cdots + \mu(i - n) \\
k = n + 1 : & \quad \mu(1) + \mu(0) + \cdots + \mu(i - n - 1) \\
k = n + 2 : & \quad \mu(2) + \mu(1) + \mu(0) + \cdots + \mu(i - n - 2) \\
& \quad \dots \\
k = i : & \quad \mu(i - n) + \cdots + \mu(0) \\
\sum_{k=n}^i \sum_{m=n-k}^{i-k} \mu(|m|) = & \quad \sum_{p=0}^{i-n} \mu(p) (i - n + 1 - p) (2 - \delta_{p,0}) \tag{45}
\end{aligned}$$

Теперь можно упростить уже полученное выражение используя переобозначение индексов $n' = i - n$ и дискретный аналог интегрирования по частям

$$\begin{aligned}
& \sum_{n=1}^{i-1} \rho(2(i - n)) \sum_{p=0}^{i-n} \mu(p) (2 - \delta_{p,0}) (i - n + 1 - p) = \\
& = \sum_{n'=1}^{i-1} \rho(2n') \sum_{p=0}^{n'} \mu(p) (2 - \delta_{p,0}) (n' + 1 - p) \tag{46}
\end{aligned}$$

Пусть $a_m = q^m$, $q = \frac{\lambda}{\lambda+2}$, $b_m = \sum_{p=0}^m \mu(p) (2 - \delta_{p,0}) (m + 1 - p)$. Из этих определений находим

$$a_{m+1}b_{m+1} - a_m b_m = -(1 - q)a_m b_m + q a_m \sum_{k=0}^{m+1} \mu(k) (2 - \delta_{k,0}) \tag{47}$$

и, таким образом,

$$a_m b_m = \frac{1}{1 - q} \left(q a_m \sum_{k=0}^{m+1} \mu(k) (2 - \delta_{k,0}) - (a_{m+1} b_{m+1} - a_m b_m) \right). \tag{48}$$

Используя это соотношение мы, наконец, находим

$$\begin{aligned}
& \sum_{n'=1}^{i-1} \rho(2n') \sum_{p=0}^{n'} \mu(p) (2 - \delta_{p,0}) (n' + 1 - p) = (1 - q) \sum_{n'=1}^{i-1} a_{n'} b_{n'} = \\
& = \sum_{n'=1}^{i-1} \left[q a_{n'} \sum_{k=0}^{n'+1} \mu(k) (2 - \delta_{k,0}) - (a_{n'+1} b_{n'+1} - a_{n'} b_{n'}) \right] = \\
& = a_1 b_1 - a_i b_i + \sum_{n'=1}^{i-1} q^{n'+1} \sum_{k=0}^{n'+1} \mu(k) (2 - \delta_{k,0}) = \\
& 2q (\mu(0) + \mu(1)) - q^i \sum_{l=0}^i \mu(l) (2 - \delta_{l,0}) (i + 1 - l) + \\
& + \frac{q}{1 - q} \sum_{n'=1}^{i-1} \rho(2n') \sum_{k=0}^{n'+1} \mu(k) (2 - \delta_{k,0}) = \\
& = 2q (\mu(0) + \mu(1)) - q^i \sum_{l=0}^i \mu(l) (2 - \delta_{l,0}) (i + 1 - l) + \\
& + \frac{q}{1 - q} \sum_{l=0}^i \mu(l) (q(\delta_{l,0} + 2\delta_{l,1} + 2\delta_{l,2}) - q^i(2 - \delta_{l,0}) + 2q^{l-1}(1 - \delta_{l,0})(1 - \delta_{l,1})(1 - \delta_{l,2})) = \\
& = \frac{q}{1 - q} \sum_{l=0}^i \mu(l) \left((1 - q) (2(\delta_{0,l} + \delta_{1,l}) - (i - l + 1)q^{i-1}(2 - \delta_{0,l})) - q^i(2 - \delta_{0,l}) + \right. \\
& \left. + 2q^{l-1}(1 - \delta_{0,l})(1 - \delta_{1,l})(1 - \delta_{2,l}) + q(\delta_{0,l} + 2\delta_{1,l} + 2\delta_{2,l}) \right) \tag{49}
\end{aligned}$$

Далее, мы используем замену индексов в уравнении (38) и получаем

$$\begin{aligned}
& \sum_{n=1}^{i-1} \rho(2(i - n)) \sum_{k=0}^{i-n} \mu(s + k) = \sum_{n'=1}^{i-1} \rho(2n') \sum_{k=0}^{n'} \mu(s + k) \\
& = \sum_{m=0}^i \mu(s + m) (q^m (1 - \delta_{m,0}) (1 - \delta_{m,1}) + q (\delta_{m,0} + \delta_{m,1}) - q^i) \\
& = \sum_{l=s}^{s+i} \mu(l) (q^{l-s} (1 - \delta_{l,s}) (1 - \delta_{l,s+1}) + q (\delta_{l,s} + \delta_{l,s+1}) - q^i). \tag{50}
\end{aligned}$$

Наконец, объединив полученные выше соотношения, получаем

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}_d(0) &\approx \alpha\mu(0) (N - \lambda - 2) + 2\alpha \sum_{n=1}^{i-1} \rho(2(i-n)) \sum_{l=0}^{i-n} \mu(l) (2 - \delta_{l,0}) (i - n + 1 - l) = \\
&= 2\alpha \frac{q}{1-q} \sum_{l=0}^{i-1} \mu(l) \left[(1-q) (2(\delta_{0,l} + \delta_{1,l}) - (i-l+1)q^{i-1}(2 - \delta_{0,l})) - q^i(2 - \delta_{0,l}) + \right. \\
&\left. + 2q^{l-1}(1 - \delta_{0,l})(1 - \delta_{1,l})(1 - \delta_{2,l}) + q(\delta_{0,l} + 2\delta_{1,l} + 2\delta_{2,l}) - \left(1 + \frac{1-q}{q}\right) \delta_{l,0} \right] + \alpha N\mu(0)
\end{aligned} \tag{51}$$

И для $s \geq 1$ получаем

$$\begin{aligned}
\mathcal{G}_d(s) &\approx \alpha\mu(s) (N - s - \lambda - 2) + 2\alpha \sum_{l=s}^{s+i} \mu(l) \times \\
&\times (q^{l-s} (1 - \delta_{l,s}) (1 - \delta_{l,s+1}) + q (\delta_{l,s} + \delta_{l,s+1}) - q^i) = \alpha N\mu(s) + \\
&+ 2\alpha \sum_{l=s}^{i+s} \mu(l) \left[q^{l-s} (1 - \delta_{l,s+1}) (1 - \delta_{l,s}) + q (\delta_{l,s+1} + \delta_{l,s}) - \frac{1}{2} \left(\frac{2q}{1-q} + s + 2 \right) \delta_{l,s} - q^i \right]
\end{aligned} \tag{52}$$

В Элементы матрицы \hat{A}

Система уравнений (13) может быть записана в матричном виде

$$\hat{A} \cdot \vec{\mu} = \vec{b}. \tag{53}$$

Данная система уравнений обрывается на $s = s_{\max}$, где s_{\max} должно быть выбрано из соображений хорошей численной сходимости и наличия достаточных вычислительных ресурсов.

Элементы $A_{s,k}$ матрицы \hat{A} могут быть представлены в виде

$$\begin{cases} A_{0,k} = -\delta_{k,0} + \delta_{k,1} + F_a(0, k) + F_d(0, k) \\ A_{s \geq 1, k} = 2\delta_{k,s-1} - 4\delta_{k,s} + 2\delta_{k,s+1} + F_a(s, k) + F_d(s, k), \end{cases} \tag{54}$$

где $F_a(s, k)$ и $F_d(s, k)$ являются префакторами в суммах, репрезентующих вклады диаграмм (а) и (d) соответственно.

Ниже выписаны выражения для $F_a(s, k)$, где $\alpha \equiv \frac{k_{in}}{\gamma}$, $q \equiv \frac{\lambda}{2+\lambda}$

$$\left\{ \begin{array}{l} F_a(0, k) = \frac{4\alpha}{\lambda} \delta_{k,0} \\ F_a(1, k) = \frac{6\alpha}{\lambda} \delta_{k,1} \\ F_a(2, k) = \frac{8\alpha}{\lambda} \delta_{k,2} \\ F_a(3, k) = \frac{10\alpha}{\lambda} \delta_{k,3} + \alpha \rho(2)(\delta_{k,1} + 2\delta_{k,2} + \delta_{k,3}) \\ F_a(4, k) = \frac{12\alpha}{\lambda} \delta_{k,4} + 2\alpha \rho(2)(\delta_{k,3} + \delta_{k,4}) \\ F_a(s = 2m + 1 \geq 5, k) = \alpha(1 - q)q^{\frac{s-1}{2}} \left[\frac{s+1}{2} - \left| k - \frac{s+1}{2} \right| + \frac{2q^{-\frac{1}{2}(s-1)}}{1-q} I \left(k \geq \frac{s+1}{2} \right) \times \right. \\ \quad \times \left(q^{s-k}(1 - \delta_{k,s-1})(1 - \delta_{k,s}) + \frac{1}{2} \left(\frac{(q+1)q^{\frac{s-1}{2}}}{1-q} - \frac{2q}{1-q} - 2q + s + 2 \right) \delta_{k,s} + \right. \\ \quad \left. \left. + q\delta_{k,s-1} - q^{\frac{s-1}{2}} \right) \right] I(1 \leq k \leq s) \\ F_a(s = 2m \geq 6, k) = 2\alpha \left[q^{s-k}(1 - \delta_{k,s-1})(1 - \delta_{k,s}) + \frac{2q^{s/2} + 4q^2 - q(s+8) + s + 2}{2(1-q)} \delta_{k,s} + \right. \\ \quad \left. + q(\delta_{k,s-1} + \delta_{k,s}) - q^{s/2} \right] I \left(\frac{s}{2} + 1 \leq k \leq s \right) \end{array} \right.$$

Выражения для $F_d(s, k)$

$$\left\{ \begin{array}{l} F_d(0, k) \approx \frac{2\alpha q}{1-q} \left[2(1 - q)(\delta_{0,k} + \delta_{1,k}) + q^{k-1}(1 - \delta_{0,k})(1 - \delta_{1,k})(1 - \delta_{2,k}) + \right. \\ \quad \left. + q(\delta_{0,k} + 2\delta_{1,k} + 2\delta_{2,k}) - \left(1 + \frac{1-q}{q} \right) \delta_{0,k} \right] \\ F_d(s, k) \approx 2\alpha \left[q^{k-s}(1 - \delta_{k,s+1})(1 - \delta_{k,s}) + q(\delta_{k,s+1} + \delta_{k,s}) - \frac{1}{2} \left(\frac{2q}{1-q} + s + 2 \right) \delta_{k,s} \right] \times \\ \quad \times I(k \geq s) \end{array} \right.$$

Библиография

- [1] Sergei Aleksandrovich Belan и Dmitrii Evgen'evich Starkov. «Influence of active loop extrusion on the statistics of triple contacts in the model of interphase chromosomes». В: *JETP Letters* 115.12 (2022), с. 763—769.
- [2] Kirill E Polovnikov и др. «Crumpled polymer with loops recapitulates key features of chromosome organization». В: *Physical Review X* 13.4 (2023), с. 041029.
- [3] Dmitry Starkov и Sergey Belan. «Effect of active loop extrusion on the two-contact correlations in the interphase chromosome». В: *The Journal of Chemical Physics* 161.7 (2024).
- [4] Sergey Belan и Vladimir Parfenyev. «Footprints of loop extrusion in statistics of intra-chromosomal distances: An analytically solvable model». В: *The Journal of Chemical Physics* 160.12 (2024).
- [5] Adrian L Sanborn и др. «Chromatin extrusion explains key features of loop and domain formation in wild-type and engineered genomes». В: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.47 (2015), E6456—E6465.
- [6] Geoffrey Fudenberg и др. «Formation of chromosomal domains by loop extrusion». В: *Cell reports* 15.9 (2016), с. 2038—2049.
- [7] Geoffrey Fudenberg и др. «Emerging evidence of chromosome folding by loop extrusion». В: *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. Т. 82. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2017, с. 45—55.
- [8] Leonid A Mirny, Maxim Imakaev и Nezar Abdennur. «Two major mechanisms of chromosome organization». В: *Current opinion in cell biology* 58 (2019), с. 142—152.
- [9] Job Dekker и Leonid A Mirny. «The chromosome folding problem and how cells solve it». В: *Cell* 187.23 (2024), с. 6424—6450.

- [10] Arthur D Riggs. «DNA methylation and late replication probably aid cell memory, and type I DNA reeling could aid chromosome folding and enhancer function». В: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences* 326.1235 (1990), с. 285—297.
- [11] Keiji Kimura и др. «13S condensin actively reconfigures DNA by introducing global positive writhe: implications for chromosome condensation». В: *Cell* 98.2 (1999), с. 239—248.
- [12] Kim Nasmyth. «Disseminating the genome: joining, resolving, and separating sister chromatids during mitosis and meiosis». В: *Annual review of genetics* 35.1 (2001), с. 673—745.
- [13] Mahipal Ganji и др. «Real-time imaging of DNA loop extrusion by condensin». В: *Science* 360.6384 (2018), с. 102—105.
- [14] Iain F Davidson и др. «DNA loop extrusion by human cohesin». В: *Science* 366.6471 (2019), с. 1338—1345.
- [15] Yoori Kim и др. «Human cohesin compacts DNA by loop extrusion». В: *Science* 366.6471 (2019), с. 1345—1349.
- [16] Stefan Golfier и др. «Cohesin and condensin extrude DNA loops in a cell cycle-dependent manner». В: *Elife* 9 (2020), e53885.
- [17] Je-Kyung Ryu и др. «The condensin holocomplex cycles dynamically between open and collapsed states». В: *Nature structural & molecular biology* 27.12 (2020), с. 1134—1141.
- [18] Dmitry Starkov, Vladimir Parfenyev и Sergey Belan. «Conformational statistics of non-equilibrium polymer loops in Rouse model with active loop extrusion». В: *The Journal of Chemical Physics* 154.16 (2021).
- [19] Alexei R Khokhlov, Alexander Yu Grosberg и Vijay S Pande. *Statistical physics of macromolecules*. Т. 1. Springer, 1994.

- [20] George Spracklin и др. «Diverse silent chromatin states modulate genome compartmentalization and loop extrusion barriers». В: *Nature structural & molecular biology* 30.1 (2023), с. 38—51.
- [21] Edward J Banigan и Leonid A Mirny. «The interplay between asymmetric and symmetric DNA loop extrusion». В: *Elife* 9 (2020), e63528.
- [22] A Yu Grosberg, Sergei K Nechaev и Eugene I Shakhnovich. «The role of topological constraints in the kinetics of collapse of macromolecules». В: *Journal de physique* 49.12 (1988), с. 2095—2100.
- [23] A Grosberg и др. «Crumpled globule model of the three-dimensional structure of DNA». В: *Europhysics letters* 23.5 (1993), с. 373.
- [24] B Slavov и K Polovnikov. «Intrachain distances in a crumpled polymer with random loops». В: *JETP Letters* 118.3 (2023), с. 208—214.
- [25] Brian Chan и Michael Rubinstein. «Activity-driven chromatin organization during interphase: Compaction, segregation, and entanglement suppression». В: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 121.21 (2024), e2401494121.
- [26] Tetsuya Yamamoto, Takahiro Sakaue и Helmut Schiessel. «Loop extrusion drives very different dynamics for Rouse chains in bulk solutions and at interfaces». В: *Europhysics Letters* 127.3 (2019), с. 38002.