

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. ЛОМОНОСОВА

На правах рукописи

Половников Кирилл Евгеньевич

**Конформационные и динамические свойства
топологически стабилизированных полимерных
состояний**

Специальность 02.00.06 —
«Высокомолекулярные соединения»

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва — 2019

Работа выполнена на кафедре физики полимеров и кристаллов физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Научный руководитель

- Тамм Михаил Владимирович, кандидат физико-математических наук

Официальные оппоненты

- Борисов Олег Владимирович, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук

Будков Юрий Алексеевич,
доктор физико-математических наук,
доцент,
НИУ ВШЭ, Московский институт
электроники и математики, департамент
прикладной математики им. А.
Н. Тихонова

Кудрявцев Ярослав Викторович,
доктор физико-математических наук,
заведующий лабораторией модификации
полимеров им. Н.А. Платэ,
Институт нефтехимического синтеза
им. А.В. Топчиева Российской академии наук

Защита состоится 10 октября 2019 г. в 15:30 на заседании диссертационного совета МГУ.01.01 Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова по адресу: г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 2, физический факультет.

E-mail: laptin@polly.phys.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»: <http://istina.msu.ru/dissertations/203134543>

Автореферат разослан 1 сентября 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат физ.-мат. наук

Т.В. Лаптинская

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Многие термодинамические и статистические свойства длинных полимерных цепей обусловлены связностью мономерных звеньев в единую макромолекулу. В случае замкнутых полимерных цепей с объемными взаимодействиями большую роль начинают играть топологические факторы, связанные с энтропийными запретами в конфигурационном пространстве. Так, конформационное и динамическое поведение незаузленных полимерных колец¹ существенно отличается от поведения линейных цепочек (при достаточной концентрации полимера), поскольку большинство конформаций линейной цепи недоступны кольцу без узлов. Эти топологические ограничения уменьшают энтропию каждого кольца и приводят к дополнительному вкладу в свободную энергию (к эффективному «топологическому отталкиванию») колец в расплаве между собой. Важно, что топологические взаимодействия являются существенно нелокальными и не могут быть экранированы на больших масштабах, наподобие экранировки объемных взаимодействий в плотных полимерных системах. Вследствие этой нелокальности кольца принимают сколлапсированные конформации с фрактальной размерностью, асимптотически равной размерности пространства. Таким образом, можно сказать, что крупномасштабные свойства незаузленных полимерных колец определяются топологическим ограничением. Однако микроскопическое описание этих ограничений в терминах глобальных инвариантов узла не пригодно для вычисления статистических средних таких систем.

Класс топологических состояний не ограничивается конформациями колец в расплаве. Оказывается, плотные системы *неравновесных линейных цепей* на достаточно малых временах демонстрируют схожее поведение и могут быть признаны топологическими. Физической причиной этого сходства является тот факт, что для исследования своей топологии цепи требуется время. Действительно, на малых временах мономерное звено достаточно длинной полимерной цепи «не знает», принадлежит оно незамкнутой цепи или кольцу. Время, необходимое сегменту цепи для исследования всех своих разрешенных конфигураций, может быть оценено сверху временем релаксации линейной цепи той же длины. Обобщая это рассуждение на всю полимерную цепь, мы приходим к выводу, что свойства кольца и незаузленной линейной цепи должны быть эквивалентны на временах, меньше времени релаксации цепи. При резком коллапсе длинной линейной цепи она переходит в долгоживущее метастабильное состояние, получившее название фрактальной глобулы и статистически подобное конформации плотного равновесного кольца без узлов. С течением времени

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

конформации линейной цепи и кольца становятся существенно различными: это связано с рептационной релаксацией линейной цепи в *равновесную полимерную глобулу*, не являющуюся фрактальной на больших масштабах. Подавление рептаций у колец является своего рода динамическим топологическим ограничением, стабилизирующим их фрактальную укладку на бесконечных временах.

Практический интерес к топологическим полимерным состояниям возник после появления прямых экспериментальных свидетельств в пользу того, что описанное выше неравновесное состояние незаузленной линейной цепи во многом повторяет упаковку хромосом в большинстве эукариотических клеток. Кроме того, было понятно, что время релаксации человеческого хроматина² по механизму рептаций на шесть порядков превышает время жизни клетки, что является убедительным аргументом в пользу того, что состояние хроматина в ядре является термодинамически неравновесным, и, следовательно, должно демонстрировать «топологические» эффекты.

Современные экспериментальные методы предложили «сетевой» способ характеризации состояний хроматина: в терминах т. н. *карт контактов*, представляющих собой матрицы смежности графа, вершины которого отвечают звеньям полимерной цепи, а ребра – контактам в данной конформации (или в ансамбле конформаций, тогда соответствующий граф является взвешенным). Карты контактов являются двумерным образом трехмерной организации полимерной цепи. Их визуализация позволяет идентифицировать многие особенности пространственной укладки цепи, такие как топологически-ассоциированные домены (ТАДы), регулирующие транскрипцию соответствующих участков генома. Кроме того, по таким матрицам удобно рассчитывать различные усредненные характеристики конформаций, такие как вероятности контакта двух звеньев, находящихся на фиксированном контурном расстоянии друг от друга, и фрактальную размерность. Подобного рода наблюдаемые являются полезными при сравнении экспериментальных данных с теоретическими моделями. Новым источником информации об упаковке хроматина могут служить данные о вероятностях тройных (и более) контактов – такие данные не могут быть выведены из вероятностей парных контактов и не определяются лишь фрактальной размерностью, нужна *полная функция распределения* всех звеньев цепи. Однако, как было отмечено выше, формальный учет топологических ограничений путем задания инвариантов узла, не позволяет продвинуться в практическом вычислении подобных характеристик.

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

Исследования поддержаны Фондом развития теоретической физики и математики «БАЗИС» (грант № 17-12-278 «Динамика хромосом с точки зрения физики полимеров» (2017-2020 г.), руководитель – к. ф.-м. н. М. В. Тамм); грантом РФФИ (№ 18-29-13013-мк «Кластеризация в индивидуальных картах контактов и трехмерная организация хроматина», руководитель – д. ф.-м. н. С. К. Нечаев); стипендией Президента РФ для аспирантов (2018/2019 учебный год).

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

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

Научная новизна:

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

Практическая значимость

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту:

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

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

1. «IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine», Мадрид, 3-6 декабря 2018 г.;
2. «Multiscale analysis and reconstruction of chromatin and nuclear organization», Пиза, 22-26 октября 2018 г.;
3. 43nd Conference of the Middle-European Cooperation in Statistical Physics, Краков, 1-4 мая 2018 г.;

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

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

Личный вклад. Постановка задач и результаты исследований обсуждались с научным руководителем. Идея построения действия дробной броуновской частицы предложена С. К. Нечаевым. Аналитические результаты в рамках эффективной модели квадратичных взаимодействий, решение уравнения динамики для фрактального полимера в вязкоупругой среде, соответствующие выражения и асимптотики для автокорреляционной функции были получены лично диссертантом и являются определяющими. Скейлинговые оценки для динамики полимерной цепи, анализ распределений парных расстояний из данных компьютерного моделирования производились диссертантом совместно с М. В. Таммом. Моделирование коллапса с кинетическим спиванием звеньев было выполнено А. М. Астаховым. Алгоритм поиска кластеров в индивидуальных картах контактов разрабатывался лично диссертантом. Подготовка результатов работы к публикации выполнялась совместно с со-авторами соответствующих работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, благодарностей, списка литературы и четырех приложений. Полный объем диссертации составляет 149 страниц, включая 24 рисунка. Список литературы содержит 110 наименований.

Содержание работы

Во Введении обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, формулируется цель,

ставятся задачи работы, излагается научная новизна и практическая значимость, а также представляются положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературы по теме диссертации. В первом параграфе обсуждается классическая теория полимерных конформаций: равновесных состояний линейных полимерных цепей в системах с различной концентрацией полимера и растворителя. Полимерные цепи предполагаются гомополимерными, т. е. состоящими из химически идентичных элементарных единиц (мономеров). Рассматриваются классические модели идеальных полимерных цепей и цепей с объемными взаимодействиями и в рамках этих моделей изучаются конформационные свойства состояний в системах полимер-растворитель с различной объемной долей полимера. Далее, во втором параграфе, мы переходим к систематизации имеющихся данных и теоретических подходов к описанию т. н. топологических состояний, которым посвящена данная диссертационная работа. В частности, обсуждаются неравновесные конформации хромосом, экспериментальные и теоретические методы их изучения.

В третьем, четвертом и пятом параграфах рассказывается о динамике полимерных цепей. Третий параграф посвящен обсуждению стандартной модели Рауза для динамики фантомной одиночной цепи без гидродинамических взаимодействий. В этом параграфе мы проводим подробное количественное изучение модели в рамках формализма Ланжевена, а также предлагаем вниманию читателя скейлинговый подход, позволяющий получить основные динамические характеристики цепи с помощью анализа спектра релаксации нормальных мод. В четвертом параграфе мы затрагиваем влияние гидродинамических взаимодействий на динамику полимерной цепи и приводим простые скейлинговые оценки для коэффициента диффузии и динамической экспоненты мономерного звена, а также кратко обсуждаем модель Зимма. В пятом параграфе изучается влияние нефатомности полимерной цепи, и, как следствие, топологических ограничений, на ее динамику: обсуждается модель рептации длинной линейной полимерной цепи, а также роль зацеплений в топологических полимерных состояниях.

Вторая глава посвящена исследованию топологических состояний в гауссовском приближении. Известно, что нормальное распределение является притягивающим для суммы большого числа независимых случайных величин, что обуславливает гауссовость идеальных полимерных цепей. Цепи с объемными и гидродинамическими взаимодействиями не являются гауссовскими лишь при достаточно малых концентрациях полимера и на достаточно малых масштабах, на которых эти взаимодействия не полностью экранированы. Топологические взаимодействия, являющиеся энтропийными ограничениями на сохранение глобальных топологических инвариантов, распространяются на весь масштаб цепи и не могут быть

экранированы. С другой стороны, как известно, они приводят к принципиально иной фрактальной размерности цепи. Последний факт позволяет предположить, что на некоторых масштабах свойство гауссости полимерной конформации, стабилизированной топологическими взаимодействиями, сохранится – изменится лишь скейлинг дисперсии пространственного масштаба цепи, т. е. фрактальная размерность.

Поскольку обсуждаемая система является гауссовской по построению, конформации такого полимера подобны траекториям субдиффузионной дробной броуновской частицы. Изоморфность фрактальных гауссовых цепей и дробных броуновских траекторий обсуждается в разделе 2.1. В частности, парные расстояния между звеньями k, m такой цепи, находящихся на контурном расстоянии $s = |k - m|$ друг от друга, соответствуют смещениям дробной броуновской частицы с параметром Херста $H = 1/d_f$ на временах $t \equiv s$ и распределены как

$$P(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m, s) = \left(\frac{D}{2\pi a^2 s^{2/d_f}} \right)^{D/2} \exp \left(-\frac{D(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2}{2a^2 s^{2/d_f}} \right) \quad (1)$$

где D – размерность пространства.

В разделе 2.2 мы выводим эффективный гамильтониан, соответствующий фрактальным гауссовским цепям с произвольной фрактальной размерностью d_f – так, топологическое поджимание незацепленных колец в расплаве, вызванное необходимостью сохранения топологического инварианта, вынуждает каждое кольцо образовывать иерархию складок с фрактальной размерностью $d_f = 3$ в трехмерном пространстве; конформации интерфазного хроматина в зависимости от масштабов и типов клетки имеют фрактальную размерность в диапазоне $2 \leq d_f \leq 4$. Мы показываем, что рассматриваемое нами гауссовское приближение индуцирует квадратичные по пространственному расстоянию между звеньями парные взаимодействия по типу «все со всеми»

$$V(\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m) = a_{km} (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2, \quad (2)$$

коэффициенты которых зависят только от химического расстояния между мономерами $|k - m| = s$ и асимптотически убывают при $s \rightarrow \infty$ следующим образом

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

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

$$d_f = \frac{2}{\gamma - 2} \quad (4)$$

Если $\gamma > 3$, то есть коэффициенты в (2) затухают быстрее, чем s^{-3} , статистика соответствующей полимерной цепи остается идеальной на больших

масштабах. Значение $\gamma = 3$ является критическим и приводит к логарифмическим поправкам к дисперсии идеальной цепи.

Квадратичные взаимодействия в (2) можно интерпретировать как набор гармонических пружин различной жесткости, соединяющих каждую пару мономеров, что показано на рис. 1А. Потенциал, напоминающий (2), ранее появлялся в различных контекстах. В частности, гауссовские сети [1, 2, 3] часто используются для описания трехмерных структур белков. Похожий иерархический вариационный подход для учета объемных взаимодействий набухших полимерных цепей был рассмотрен в работе [4]. Взаимодействия вида (2) индуцируют специальную релаксацию нормальных мод, предложенную в рамках так называемой «бета-модели» [5] *ad hoc* в контексте динамики хроматина.

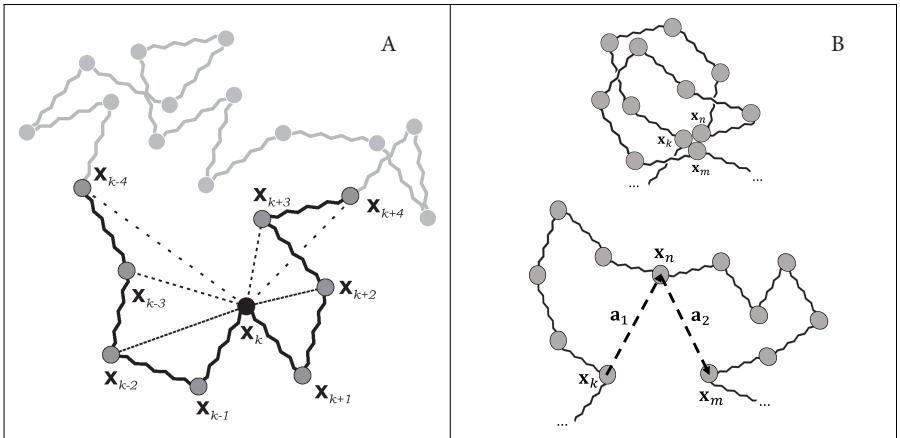


Рис. 1 — А: Схематичное изображение парных взаимодействий (2) $V_{\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_m}$ для k -го мономера (\mathbf{x}_k) с соседними мономерами цепи с координатами $\mathbf{x}_{k \pm 1}, \mathbf{x}_{k \pm 2}, \mathbf{x}_{k \pm 3}, \dots$. Константы жесткости пружинок a_{km} спадают алгебраически, что показано уменьшением штриха пунктира с увеличением контурного расстояния между парой мономеров. В (сверху): тройной контакт, сформированный звенями $\mathbf{x}_k, \mathbf{x}_n, \mathbf{x}_m$. Петли $k - n$ и $n - m$, в общем случае, являются зависимыми и эффективный объем двух петель меньше суммы объемов, занимаемых петлями в отдельности. В (внизу): типичная форма сегмента в ансамбле фрактальных гауссовых конформаций с данной d_f .

Используя гармонический потенциал (2), в параграфе 2.3 мы предлагаем альтернативную форму задания действия длинных дробных броуновских траекторий, $N \rightarrow \infty$, которая заключается в модификации

«кинетического» члена для винеровской меры

$$\tilde{P}(\mathbf{x}, \mathbf{y}) = \int \mathcal{D}\{\mathbf{X}\} e^{\tilde{S}}; \quad \tilde{S} = \int_0^\infty d\xi \int_0^\infty d\xi' \frac{\partial \mathbf{X}(\xi)}{\partial \xi} \frac{\partial \mathbf{X}(\xi')}{\partial \xi'} \varphi(|\xi - \xi'|) \quad (5)$$

где функция $\varphi(|\xi - \xi'|)$ – ядро с алгебраически затухающей памятью. Ясно, что $\varphi(s) = \delta(s)$ соответствует обычному броуновскому движению с $H = 1/2$. Действие вида (5) выводилось ранее для частного случая дробного броуновского движения с $H = 1/4$ в работе [6], где было показано, что (5) с $\varphi(s) = s^{-1/2}$ задает статистику флуктуаций одного выделенного мономера идеальной цепи. В параграфе 2.3 мы обобщаем этот результат и показываем, что для любого $0 < H < 1/2$ соответствующий ансамбль дробных броуновских траекторий можно генерировать с помощью действия (5) с $\varphi(s) \sim s^{-2H}$.

В параграфе 2.4 мы обсуждаем отклонения от гауссовой реальных топологических состояний. Прежде всего, мы предлагаем скейлинговые оценки энтропийной силы, возникающей при растяжении за концы фрактальной полимерной цепи, что позволяет получить асимптотику плотности распределения расстояния между концами для такой цепи

$$P(R) \sim \exp(-R^\delta), \quad \delta = \frac{d_f}{d_f - 1} \quad (6)$$

Таким образом, видно, что распределение (6) отлично от гауссовского во всех случаях, кроме идеального $d_f = 2$. В частности, для фрактальной глобулы, $d_f = 3$, хвост плотности убывает заметно медленнее нормального, $P(R) \sim \exp(-R^{3/2})$.

Кроме того, мы анализируем данные компьютерного моделирования из [7] для коллапса длинных линейных цепей, находящихся в метастабильном состоянии, аналогичном топологически стабилизированному с фрактальной размерностью, близкой к $d_f = 3$. А именно, мы проводим изучение симуляционных плотностей вероятности парных расстояний между звеньями для различных контурных расстояний между ними. Оказывается, что сегменты цепей остаются гауссовскими на масштабах длин до нескольких N_e – на этих масштабах цепь не чувствует наличия топологии. При увеличении длины сегмента асимптотика плотности распределения заметно отклоняется от гауссовского хвоста, демонстрируя поведение с $\delta = 3/2$ в полном соответствии со скейлингом, приведенным выше. Отметим, что недавно появившееся комплексное компьютерное моделирование расплавов колец и случайно-разветвленных структур в пространствах различной размерности также указывает на имеющиеся отклонения парных распределений от нормальных в подобных системах [8]. Таким образом, гауссовская модель, представленная в этой главе, по-видимому, хорошо описывает реальные топологические конформации на промежуточных масштабах: действительно, на малых масштабах существенный вклад вносят

объемные взаимодействия, а на очень больших – эффективный гамильтониан переоценивает топологическое отталкивание.

Третья глава посвящена изучению динамики топологических состояний. На динамику полимерных цепей в растворителе, очевидно, влияют как взаимодействия мономеров в самом полимере, так и свойства растворителя. Для топологических взаимодействий мы предполагаем, что описание динамики кольцевых цепей в расплаве других колец, по сравнению с динамикой линейных цепей в расплаве, должно быть адаптировано, во-первых, к тому факту, что кольца имеют другую фрактальную размерность и, во-вторых, что кольца «не умеют» рептировать. Поскольку динамика линейных цепей на малых временах хорошо описывается моделью Рауза, нужна *обобщенная модель Рауза*, которая бы учитывала, что фрактальная размерность движущейся цепи отлична от $d_f = 2$. Такую аналитическую модель можно построить на базе предложенного в предыдущей главе эффективного гамильтониана.

Важным упрощением модели Рауза является предположение о линейном вязком отклике растворителя на внешнее возмущение. Это случай так называемой ньютоновской жидкости, в которой скорость частицы в данный момент времени пропорциональна действующей на нее в данный момент силе трения. Однако при интерпретации биологических данных необходимо учитывать, что, вообще говоря, ни нуклеоплазма, ни цитоплазма не являются обычными ньютоновскими жидкостями – а демонстрируют вязкоупругий отклик, наподобие полимерных расплавов. Таким образом, модель динамики хроматина должна учитывать как фрактальную упаковку полимерной цепи, так и вязкоупругие свойства среды.

В параграфе 3.1 мы представляем скейлинговые оценки, связывающие конформационные, динамические и релаксационные показатели фрактальной цепи, помещенной в вязкоупругий растворитель. Движение одного локуса цепи может быть охарактеризовано среднеквадратичным смещением

$$\mathbf{r}^2(t) \equiv \langle (\mathbf{x}_n(t + t_0) - \mathbf{x}_n(t_0))^2 \rangle_{t_0} \sim t^{2/z}, \quad (7)$$

где z – динамическая экспонента, а усреднение выполняется как по начальным условиям, так и по t_0 . Стандартный скейлинговый подход [7] состоит в том, чтобы вывести связь между z и фрактальной размерностью d_f для фрактального объекта в простой жидкости, предполагая, что за время t распространения механического напряжения в цепи, область пространственного размера $x(t) \sim t^{1/z}$ ведет себя как единый мономер. При отсутствии гидродинамических взаимодействий коэффициент диффузии этой когерентной области должен зависеть от числа мономеров, участвующих в движении, как $D_{\text{eff}} \sim n(x(t))^{-1} \sim x^{-d_f}$. Следовательно, среднеквадратичное смещение этой области $D_{\text{eff}} t \sim t^{1-d_f/z}$, что приводит к $2/z = 1 - d_f/z$, то есть, $z = 2 + d_f$.

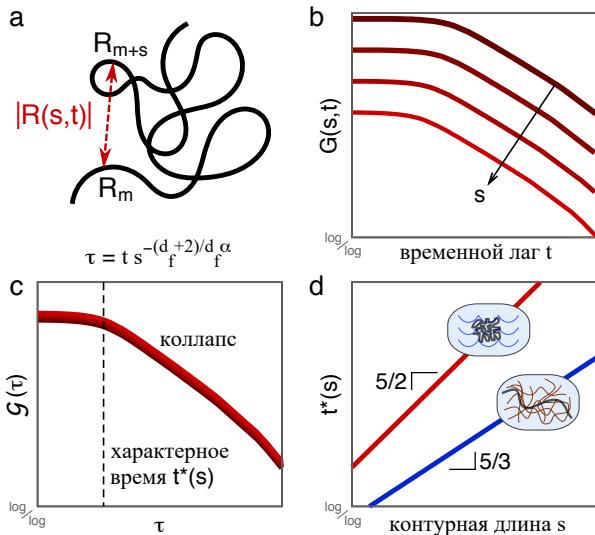


Рис. 2 — Скейлинговые результаты для мономер-мономерных корреляций. А: Наши расчеты количественно определяют распространение напряжений при флуктуациях пространственного расстояния между мономерами на контурном расстоянии s . В: Эскиз для затухания (в логарифмическом масштабе) корреляционной функции $G(s,t) = \langle (\mathbf{x}_n(t) - \mathbf{x}_m(t))(\mathbf{x}_n(0) - \mathbf{x}_m(0)) \rangle$, для различных значений s . С: Наш скейлинговый анализ предсказывает коллапс $G(s,t)$ на общую кривую \mathcal{G} при нормировке времени на характерное время релаксации $t^*(s) \sim s^{(2+d_f)/(ad_f)}$. Для каждого значения s , t^* соответствует фиксированному значению τ на этом графике. Д: Характерное время t^* является степенной функцией s .

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

ними: $(t^*)^{\alpha/z} \sim s^{1/d_f}$. Следовательно,

$$t^* \sim s^{z/(\alpha d_f)} = s^b; \quad b = (2 + d_f)/(\alpha d_f) \quad (8)$$

Характерный временной масштаб $t^*(s)$ может быть измерен из двухточечной корреляционной функции [9].

Теория скейлинга, представленная в параграфе 3.1, доказывает, что эффекты упаковки и вязкоупругости среды действительно могут быть факторизованы (см. рис. 2).

В параграфе 3.2 мы обсуждаем аналитическую модель, основанную на представленном в предыдущей главе эффективном гамильтониане топологических состояний. Учитывая фрактальность цепи, индуцированную топологическим отталкиванием сегментов цепи, и вязкоупругие свойства растворителя, можно ввести обобщенное дробное уравнение Ланжевена для динамики одного звена

$$\xi_\alpha \int_0^t dt' K_\alpha(t-t') \frac{d\mathbf{x}_i(t')}{dt'} = \mathbf{F}_i(t) + \mathbf{F}_i^{\text{poly}}(t), \quad (9)$$

где ξ_α – обобщенный коэффициент трения, \mathbf{F}_i – случайная тепловая сила, действующая на i -ый мономер, $\mathbf{F}_i^{\text{poly}}$ – консервативная сила, действующая на i -ый мономер со стороны мономеров окружающей цепи. Такое представление трения в левой части (9) является общим выражением линейности результирующей силы в момент времени t по смещениям частицы в предыдущие моменты времени $t' < t$, что аналогично соотношению между деформацией и напряжением в теории упругости. Вязкоупругие свойства среды могут быть описаны спаданием релаксационного модуля K_α без характерного масштаба (алгебраически) на больших временах, что означает, что среда (материал) «помнит» о деформациях во все предыдущие моменты времени

$$K_\alpha(t) = \frac{(2-\alpha)(1-\alpha)}{t^\alpha}, \quad (10)$$

где коэффициенты ядра выбраны таким образом, чтобы упростить выражение для результирующего коэффициента диффузии. Заметим, что для ньютоновской жидкости (10) асимптотически колапсирует к стандартному броуновскому ядру $K_\alpha(t) \rightarrow \delta(t)$ при $\alpha \rightarrow 1$. Можно также показать [10], что из флюктуационно-диссипативной теоремы следует, что тепловой шум $\mathbf{F}_i(t)$ в правой части (9) должен удовлетворять $\langle \mathbf{F}_i(t)\mathbf{F}_i(t') \rangle = 2Dk_B T \xi_\alpha K_\alpha(|t-t'|) = C_\alpha(t-t')$, где D – размерность пространства.

В гауссовском приближении для конформации цепи консервативная сила в (9) может быть представлена в виде дробного лапласиана порядка $\beta = (2+d_f)d_f^{-1}$, а именно, $\mathbf{F}_i^{\text{poly}} = -(-\Delta)^{\beta/2}$ в смысле Ритца [11]. Свертка скоростей частицы с алгебраическим ядром 10 соответствует дробной

производной по времени ($\frac{\partial^\alpha}{\partial t^\alpha}$ в смысле Капуто [12]). Переходя к нормальным модам $\mathbf{u}_p(t)$, можно показать, что уравнение на автокорреляционную функцию p -ой моды $C_p(t) = \langle \mathbf{u}_p(t)\mathbf{u}_p(0) \rangle$, есть уравнение на собственные функции оператора Капуто, представляющие собой так называемые функции Миттаг-Леффлера, $E_\alpha(x)$

$$E_\alpha(x) = \sum_{j=0}^{\infty} \frac{x^j}{\Gamma(1+\alpha j)}, \quad (11)$$

которые сводятся к простой экспоненте для $\alpha = 1$, т.е. для вязкой ньютоновской жидкости. Переходя от нормальных мод обратно в пространство координат, можно получить следующие асимптотики для автокорреляционной функции расстояния между мономерами на контурном расстоянии s , т. е. $G(s,t) = As^{2/d_f}\mathcal{G}(\tau, \epsilon)$, где $\tau = t/t^*$ и $\epsilon = s/N \ll 1$:

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

$$\mathcal{G}(\tau, \epsilon) \sim 1 - A \exp(-\tau^\alpha) \quad (12)$$

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

$$\mathcal{G}(\tau, \epsilon) \sim \tau^{-\alpha(3\beta^{-1}-1)} \text{ для } 3/2 \leq \beta \leq 2. \quad (13)$$

Эти два ϵ -независимых режима, видимые на рис. 2, находятся в полном согласии со скейлингом из параграфа 3.1.

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

$$\begin{aligned} \mathcal{G}(\tau, \epsilon) &\sim \epsilon^{1-2\beta}\tau^{-1} \exp(-\tau\epsilon^\beta) && \text{для } \alpha = 1 \\ \mathcal{G}(\tau, \epsilon) &\sim \epsilon^{1-2\beta}\tau^{-\alpha} && \text{для } \alpha < 1 \end{aligned} \quad (14)$$

В параграфе 3.4 обсуждаются приведенные выше результаты в контексте экспериментов по динамике хроматина. Сценарий распространения упругих волн, предложенный в этой главе, обобщает недавно предложенный подход учета влияния вязкоэластичности на динамику идеальной полимерной цепи [9]. Наиболее существенным результатом этого обобщения является то, что совместное измерение *in vivo* двух функций $r^2(t)$ и $G(s,t)$ позволяет разделить эффекты фрактальности цепочки и внешней среды. Действительно, два независимых измерения динамического показателя z (из одночастичного среднеквадратичного смещения) и релаксационного показателя b (из двухчастичных корреляционных функций)

позволяют восстановить значения d_f и α по следующим соотношениям

$$d_f = \frac{z}{b}; \quad \alpha = \frac{2b + z}{bz}. \quad (15)$$

Важно отметить, что данный метод позволяет определить динамический показатель α непосредственно из динамики полимера, без дополнительного зондирования среды одиночной частицей. Если принять за типичную фрактальную размерность прокариотического хроматина $d_f \approx 2.5$ и за типичный параметр вязкоупругости $\alpha \approx 0.78$ для бактериальной цитоплазмы [13], тогда (15) дает $b \approx 2.3$ для показателя времени релаксации и $2/z \approx 0.35$ для экспоненты среднеквадратичного смещения одного звена, что попадает в диапазон значений, наблюдаемых экспериментально в бактериях [14]. Прямое экспериментальное измерение двухчастичной автокорреляционной функции для сегментов различной длины могло бы обеспечить более глубокое понимание механизмов распространения напряжений в хромосомах.

В четвертой главе обсуждается анализ тонкой структуры карт контактов: статистика многочастичных контактов и кластеризация вблизи диагонали в индивидуальных картах конформаций. Современные экспериментальные методы «записи» конформации хроматина (в особенности, Hi-C) [15, 16] позволяют задать полимерную конформацию путем определения полной коллекции *in vivo* парных контактов полимерной цепи с самой собой. Эти данные, представляемые в виде матриц смежности, усредненных по большому ансамблю клеток (реализаций графа), оказались чрезвычайно полезными для нашего понимания конформаций хромосом в различных условиях. Существует широкий спектр теорий, используемых для рационализации существующих данных Hi-C [17, 18, 19, 20, 21, 22], однако все эти модели сходятся в том, что в широком диапазоне масштабов длин упаковка хроматина является приблизительно фрактальной с фрактальной размерностью d_f , лежащей в интервале $2 \leq d_f \leq 4$; типичное значение $d_f = 3$ соответствует кривой, компактно заполняющей трехмерное пространство и являющейся наиболее очевидным кандидатом на *истинную* фрактальную размерность в пределе бесконечно длинных цепей.

Дополнительные свидетельства, касающиеся конформации хроматина, могут быть получены при рассмотрении *тройных* и многочастичных контактов, которые содержат информацию о свойствах упаковки, вообще говоря, не сводимую к информации от двухлокусных контактов. В последние годы произошел мощный прогресс в разрешающей способности эксперимента Hi-C [23, 24], что позволяет ожидать, что в скором времени получится собрать достаточную статистику по тройным контактам. Поэтому остро необходимы теоретические результаты, позволяющие разобраться в этих данных. В этой главе мы вычисляем вероятности контакта трех

и более звеньев фрактальной полимерной цепи в рамках гауссовой модели, которую можно использовать в качестве базовой для анализа данных эксперимента. В частности, мы предлагаем экспериментально измерить двухпетлевой корреляционный фактор (отношение вероятности контакта трех звеньев к произведению вероятностей образования двух независимых петель) в качестве важной статистической характеристики конформации хроматина, и предоставляем конкретные теоретические результаты для значения этого фактора.

В параграфе 4.1 нас интересует вероятность образования пространственного контакта n звеньев фрактальной гауссовой цепи или, в терминах случайногоблуждания, вероятность того, что дробное броуновское блуждание посетит одну и ту же «ячейку» дискретного пространства n раз. В простейшем случае $n = 2$ вероятность того, что два звена, разделенных химическим расстоянием s , окажутся в одной и той же точке пространства, может быть получена как нормирующий множитель гауссового распределения парных расстояний между этими двумя звеньями

$$P_2(s) = \left(\frac{D}{2\pi a^2 s^{2/d_f}} \right)^{D/2} = \left(\frac{D}{2\pi \langle (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2 \rangle} \right)^{D/2} \quad (16)$$

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

$$V(s) \sim \langle (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_m)^2 \rangle^{D/2} \quad (17)$$

Если вероятности посещения всех точек этого объема одинаковы, можно ожидать (с точностью до числовой постоянной) образование петли с вероятностью $P_2(s) \sim V(s)^{-1}$ в полном согласии с (16).

Стандартное броуновское движение является марковским процессом. Соответственно, вероятность формирования множества контактов с $n \geq 3$ есть произведение вероятностей формирования последовательных петель. В частности, вероятность формирования «двуухпетлевой розетки» (см. рис. 1B сверху) с петлями длин s_1, s_2 равна

$$P_3^{\text{BM}}(s_1, s_2) = P_2^{\text{BM}}(s_1) P_2^{\text{BM}}(s_2) \quad (18)$$

Выражение (18) перестает быть верным в случае немарковского дробного броуновского движения. Можно ожидать, что в этом случае

$$P_3(s_1, s_2) = P_2(s_1) P_2(s_2) f_2(s_1, s_2), \quad (19)$$

где $P_2(s_{1,2})$ задается (16), и $f_2(s_1, s_2)$ некоторая неизвестная корреляционная функция петель. В параграфе 4.1 мы вычисляем этот корреляционный

фактор с использованием квадратичной формы, разработанной во второй главе, для гиббсовской меры конформаций в состоянии с заданной фрактальной размерностью d_f . Интегрируя по всевозможным конформациям (траекториям дробной броуновской частицы) с тройным контактом $\mathbf{x}_k = \mathbf{x}_n = \mathbf{x}_m$, мы получаем статистический вес таких состояний в компактном виде

$$P_3(k,n,m) = \frac{1}{(2\pi)^D} \frac{1}{(\det \Sigma)^{D/2}} \quad (20)$$

где Σ – ковариационная матрица векторов $\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n$ и $\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m$, см. рис. 1В снизу. Раскрывая определитель в 20, мы получим, что вероятность тройного контакта, действительно, имеет вид 19, а корреляционный фактор равен

$$f_2(k,n,m) = (1 - r^2)^{-3/2}; \quad r(k,n,m) = \frac{\langle (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)(\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m) \rangle}{\sqrt{\langle (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)^2 \rangle \langle (\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m)^2 \rangle}} \quad (21)$$

Этот результат справедлив для любой гауссовой полимерной цепи с квадратичными взаимодействиями (2). В частности, для идеальной цепочки (обычного броуновского движения) векторы $(\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_n)$ и $(\mathbf{x}_n - \mathbf{x}_m)$ не коррелированы, поэтому $r = 0$, и мы возвращаемся к выражению (18). Коэффициент корреляции $r(k, n, m)$ зависит лишь от отношения длин двух петель $\chi = s_1/s_2 = |n - k|/|m - n|$

$$r(\chi) = \frac{1}{2} \left(\left(\chi^{1/2} + \chi^{-1/2} \right)^\alpha - \chi^{\alpha/2} - \chi^{-\alpha/2} \right); \quad \alpha = 2/d_f \quad (22)$$

Если $d_f = 2$, $r(\chi) \equiv 0$, как и должно быть для обычного броуновского движения. Рисунок 3 слева показывает зависимость $r(\chi)$. Хорошо видно, что корреляция наиболее выражена (абсолютное значение коэффициента является наибольшим) для петель одинакового размера, соответствующее значение равно $r(1) = 2^{\alpha-1} - 1$. Если длины петель сильно различаются $\chi \gg 1$, коэффициент корреляции сходится к нулю по степенному закону

$$r(\chi) \sim -\frac{1}{2} \chi^{-\alpha/2}; \quad \chi \gg 1 \quad (23)$$

Отметим, что в трехмерном пространстве $D = 3$ в случае $\alpha = 2/3$ ($d_f = 3$), который является наиболее интересным с точки зрения физики полимеров, число «розеток», состоящих из двух петель одинакового размера, должно быть примерно на $f_{max} \approx 7\%$ больше, чем можно было бы ожидать из предположения некоррелированности петель. Примечательно, что f_{max} довольно быстро растет с фрактальной размерностью (рис. 3 справа), достигая примерно 14% для $d_f = 4$, случая идеальных случайно разветвленных полимеров [25, 26, 27]. Мы надеемся, что с развитием метода Hi-C станет возможным экспериментально измерить этот фактор избыточной

вероятности образования тройных контактов. Наше теоретическое предсказание получено в рамках гауссовой модели, однако, в системе с ближним отталкиванием можно ожидать, что образование тройных петель будет подавлено, а не усилено. Таким образом, если описанное здесь эффективное притяжение петель действительно наблюдается экспериментально, это будет хорошим новым аргументом в поддержку гауссовского формализма. Кроме того, уравнения (22) и (23) допускают новые альтернативные способы измерения α и, следовательно, эффективной фрактальной размерности d_f упаковки хроматина, которую было бы интересно сравнить с результатами, полученными различными методами.

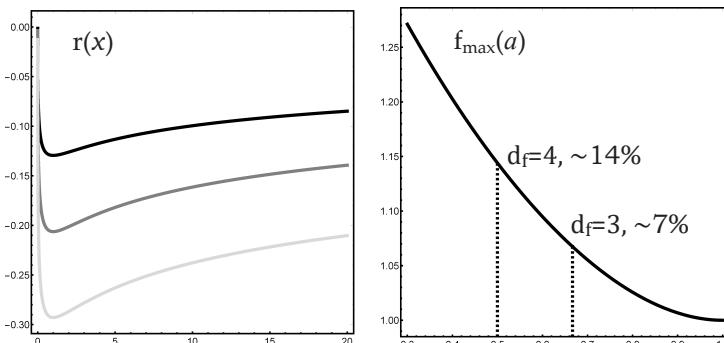


Рис. 3 — Слева: коэффициент корреляции $r(\chi)$ между двумя петлями длин s_1 и s_2 как функция отношения их размеров $\chi = s_1/s_2$, (22) для различных значений d_f : 2.5 (черный), 3 (серый), 4 (светло-серый); Справа: максимальное увеличение вероятности двойных петель $f_{\max}(\alpha)$ для случая одинаковых размеров петель $s_1 = s_2$ по сравнению с некоррелирующими петлями.

Отдельный интерес представляет изучение тонкой *кластерной структуры* карт контактов. Действительно, с одной стороны, видимая на усредненных по ансамблю клеток картах иерархическая организация есть отражение вложенной (ультраметрической) структуры кластеров и является абсолютно естественной в контексте иерархии складок фрактальной глобулы. С другой стороны, контакты в таких картах принадлежат одновременно многим конформациям хроматина из различных клеток и неясно, насколько иерархия является выражением свойств каждой клетки в отдельности. Последнее время начинают появляться данные Hi-C конформаций, полученные из индивидуальных клеток – однако, что естественно, число контактов в индивидуальных матрицах гораздо меньше, чем в популяции, и зачастую близко к переколяционному пределу. Эта разреженность

сигнала вызывает определенные сложности для алгоритмов поиска кластеров в такой сети. В параграфе 4.2 мы предлагаем новый способ поиска кластеров в разреженных матрицах и показываем, что наличие одиночных контактов неизбежно ведет к теоретико-числовым особенностям, которые не связаны со свойствами изучаемых конформаций. Мы реализуем свой алгоритм на симуляционных картах контактов, полученных в результате коллапса линейной полимерной цепи с кинетическим подшиванием звеньев и без него. В первом случае, оказывается, полученные структуры имитируют иерархическую укладку в пространстве, тогда как во втором конформация цепи подобна однородной полимерной капле без внутренней структуры (равновесная глобула).

Оказалось, что тенденция к образованию иерархии доменов в самих картах контактов является более выраженной для конформаций, характеризующихся иерархичной пространственной упаковкой. Так, индивидуальные карты контактов, полученные в результате коллапса гомополимерной цепи с кинетическим подшиванием звеньев, имеют большие стабильные кластеры, в то время как в случае классического коллапса без подшивания образующиеся кластеры менее стабильны. Теоретико-числовая особенность иерархии образующихся кластеров не связана со свойствами исследуемых конформаций, а является отражением дискретности индивидуальных карт контактов: плотность контактов внутри домена является рациональным числом.

В заключении приведены основные результаты работы.

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

роль играют объемные взаимодействия, в то время как на больших масштабах (порядка десяти длин зацепления и больше) существенное значение играют отклонения реальных распределений от нормального, в результате чего гауссова модель переоценивает топологическое сопротивление сильному растяжению цепей.

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

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

так и параметр вязкоупругости окружающей среды (нуклеоплазмы эукариот или цитоплазмы прокариот). В работе получены явные выражения для обеих этих величин через параметры двухточечной корреляционной функции.

Эксперименты по определению конформации хромосом (Hi-C) предоставляют широкие возможности для анализа статистических свойств конформаций хроматина, не ограничивающиеся усредненной вероятностью парных контактов. В частности, в литературе появляются первые данные об экспериментальном измерении тройных контактов. Ожидается, что в ближайшем будущем экспериментальная техника позволит строить карты таких тройных контактов с достаточно высоким разрешением. В настоящей работе были получены явные выражения для вероятностей тройных контактов во фрактальной цепи, описываемой предложенным нами гамильтонианом. Показано, что в случае неидеальных цепей вероятность тройных и многочастичных контактов не может быть факторизована в произведение вероятностей парных контактов и получено явное выражение для дополнительного корреляционного фактора. Ожидается, что этот корреляционный фактор в ближайшее время может быть напрямую измерен экспериментально, что позволит оценить корректность гауссова приближения, а также независимо рассчитать фрактальную размерность хроматина.

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

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

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

3. В рамках фрактальной гауссовой модели построена теория обобщенной раузовской динамики полимерной цепи. В частности, получено и решено дробное уравнение Рауза-Ланжевена для неидеальной фрактальной цепи в вязкоупругой среде. Вычислены спектр времен релаксации, динамическая экспонента среднеквадратичного смещения мономерного звена и динамическая корреляционная функция расстояния между звеньями фрактальной цепи, движущейся в вязкоупругой среде. Показано, каким образом анализ динамической корреляционной функции позволяет установить фрактальную размерность цепи и динамическую экспоненту вязкоупругой среды.
4. В рамках той же гауссовой модели вычислены вероятности тройных и многочастичных контактов, а также коэффициент корреляции петель для цепи произвольной фрактальной размерности.
5. Предложен новый метод поиска кластеров (контактных доменов) вблизи диагонали в картах контактов индивидуальных полимерных конформаций. Показано, что иерархическая кластерная организация контактных доменов существует не только в усредненных, но и в индивидуальных картах.

Список цитируемой литературы

- [1] I. Bahar, A. R. Atilgan, and B. Erman. — “Direct evaluation of thermal fluctuations in proteins using a single-parameter harmonic potential”. — In: *Folding Des.* 2 (1997), p. 173.
- [2] T. Haliloglu, I. Bahar, and B. Erman. — “Gaussian dynamics of folded proteins”. — In: *Phys. Rev. Lett.* 79 (1997), p. 3090.
- [3] W. Min, G. Luo, B. J. Chrayil, S. C. Kou, and X. S. Xie. — “Observation of a power-law memory kernel for fluctuations within a single protein molecule”. — In: *Phys. Rev. Lett.* 94 (2005), p. 198302.
- [4] S. Burlatsky. — “Growth rate of a percolating cluster”. — In: *Sov. Phys. JETP* 89 (1985), p. 974.
- [5] A. Amitai and D. Holcman. — “Polymer model with long-range interactions: analysis and applications to the chromatin structure”. — In: *Phys. Rev. E* 88 (2013), p. 052604.
- [6] S. F. Burlatskii and G. S. Oshanin. — “Probability distribution for trajectories of a polymer chain segment”. — In: *Theor. Math. Phys.* 75 (1988), p. 659.
- [7] M.V. Tamm, L.I. Nazarov, A.A. Gavrilov, and A.V. Chertovich. — “Anomalous diffusion in fractal globules”. — In: *Physical review letters* 114.17 (2015), p. 178102.
- [8] A. Rosa and R. Everaers. — “Beyond Flory theory: Distribution functions for interacting lattice trees”. — In: *Physical Review E* 95.1 (2017), p. 012117.
- [9] T.J. Lampo, A.S. Kennard, and A.J. Spakowitz. — “Physical modeling of dynamic coupling between chromosomal loci”. — In: *Biophysical journal* 110 (2016), p. 338.
- [10] R. Kubo. — “The fluctuation-dissipation theorem”. — In: *Rep. Prog. Phys.* 29 (1966), p. 1.
- [11] A. Lischke, G. Pang, M. Gulian, F. Song, C. Glusa, X. Zheng, Z. Mao, W. Cai, M.M. Meerschaert, M. Ainsworth, and G.E. Karniadakis. — “What is the fractional Laplacian?” — In: *arXiv preprint arXiv:1801.09767* (2018).
- [12] A.A.A. Kilbas, H.M. Srivastava, and J.J. Trujillo. — *Theory and applications of fractional differential equations*. — Elsevier Science Limited, 2006.
- [13] I. Golding and E.C. Cox. — “Physical nature of bacterial cytoplasm”. — In: *Physical review letters* 96 (2006), p. 098102.

- [14] S.C. Weber, A.J. Spakowitz, and J.A. Theriot. — “Bacterial chromosomal loci move subdiffusively through a viscoelastic cytoplasm”. — In: *Physical review letters* 104.23 (2010), p. 238102.
- [15] J. Dekker, K. Rippe, M. Dekker, and N. Kleckner. — “Capturing chromosome conformation”. — In: *Science* 295.5558 (2002), p. 1306–1311.
- [16] E. Lieberman-Aiden, N.L. Van Berkum, L. Williams, M. Imakaev, T. Ragoczy, A. Telling, I. Amit, B.R. Lajoie, P.J. Sabo, M.O. Dorschner, and R. Sandstrom. — “Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome”. — In: *Science* 326.5950 (2009), p. 289–293.
- [17] A.Y. Grosberg, S.K. Nechaev, and E.I. Shakhnovich. — “The role of topological constraints in the kinetics of collapse of macromolecules”. — In: *Journal de physique* 49.12 (1988), p. 2095–2100.
- [18] A. Grosberg, Y. Rabin, S. Havlin, and A. Neer. — “Crumpled globule model of the three-dimensional structure of DNA”. — In: *EPL (Euro-physics Letters)* 23.5 (1993), p. 373.
- [19] L.A. Mirny. — “The fractal globule as a model of chromatin architecture in the cell”. — In: *Chromosome Research* 19.1 (2011), p. 37–51.
- [20] M. Barbieri, M. Chotalia, J. Fraser, L.M. Lavitas, J. Dostie, A. Pombo, and M. Nicodemi. — “Complexity of chromatin folding is captured by the strings and binders switch model”. — In: *PNAS* 109.40 (2012), p. 16173–16178.
- [21] A. Rosa and R. Everaers. — “Ring polymers in the melt state: the physics of crumpling”. — In: *Physical review letters* 112.11 (2014), p. 118302.
- [22] G. Fudenberg, M. Imakaev, C. Lu, A. Goloborodko, N. Abdennur, and L.A. Mirny. — “Formation of chromosomal domains by loop extrusion”. — In: *Cell Reports* 15.9 (2016), p. 2038–2049.
- [23] P. Olivares-Chauvet, Z. Mukamel, A. Lifshitz, O. Schwartzman, N.O. Elkayam, Y. Lubling, G. Deikus, R.P. Sebra, and A. Tanay. — “Capturing pairwise and multi-way chromosomal conformations using chromosomal walks”. — In: *Nature* 540 (2016), p. 296.
- [24] A.M. Oudelaar, J.O. Davies, L.L. Hanssen, J.M. Telenius, R. Schwessinger, Y. Liu, J.M. Brown, D.J. Downes, A.M. Chiariello, S. Bianco, and M. Nicodemi. — “Single-cell chromatin interactions identify regulatory hubs in dynamic compartmentalized domains”. — In: *bioRxiv* (2018), p. 307405.
- [25] B.H. Zimm and W.H. Stockmayer. — “The dimensions of chain molecules containing branches and rings”. — In: *The Journal of Chemical Physics* 17.12 (1949), p. 1301–1314.

- [26] M. Daoud and J.F. Joanny. — “Conformation of branched polymers”. — In: *Journal de physique* 42.10 (1981), p. 1359–1371.
- [27] R. Everaers, A.Y. Grosberg, M. Rubinstein, and A. Rosa. — “Flory theory of randomly branched polymers”. — In: *Soft matter* 13.6 (2017), p. 1223–1234.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемые в базах данных Web of Science и Scopus:

1. *K. E. Polovnikov, M. Gherardi, M. Cosentino-Lagomarsino, M. V. Tamm.* Fractal folding and medium viscoelasticity contribute jointly to chromosome dynamics // Physical Review Letters – 2018. – Vol. 120 – 088101, P. 1-6 (marked as Editors' Suggestion);
2. *K. E. Polovnikov, S. Nечаев, M. V. Tamm.* Effective Hamiltonian of topologically stabilized polymer states // Soft Matter – 2018. – Vol. 14 – P. 6561-6570;
3. *A. M. Astakhov, S. K. Nечаев, K. E. Polovnikov.* Statistical Properties of a Polymer Globule Formed during Collapse with the Irreversible Coalescence of Units // Polymer Science (Series C) – 2018. – Vol. 60 – P. 25-36;
4. *K. E. Polovnikov, S. Nечаев, M. V. Tamm.* Many-body contacts in fractal polymer chains and fractional Brownian trajectories // Physical Review E – 2019 – Vol. 99 – 032501, P. 1-7;
Обзор;
5. *M. V. Tamm, K. Polovnikov.* Dynamics of polymers: classic results and recent developments, Ch. 3 in «Order, Disorder and Criticality. Advanced Problems of Phase Transition. Theory. Vol. V», P. 113-172 // World Scientific Publishing Co – 2018, ISBN: 978-981-3232-09-9.

Тезисы конференций:

1. *K. E. Polovnikov, M. V. Tamm.* Theoretical framework for locus dynamics in chromosomes // 12th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists «Modern Problems of Polymer Science», 14-16 ноября 2016 г., Санкт-Петербург, Program and abstract book, p. 45;
2. *K. E. Polovnikov, M. V. Tamm.* Two-point correlations in chromosome loci dynamics: chain packing effects vs. viscoelastic surrounding media // 42nd Conference of the Middle-European Cooperation in Statistical Physics, 8-10 февраля 2017 г., Лион, Program and abstracts, p. 22;
3. *K. E. Polovnikov, S. Nечаев, M. V. Tamm.* Memory-dependent action for fractal Brownian motion and application to chromatin dynamics // «Theory and Modeling of Complex Systems in Life Sciences», 18-22 сентября 2017 г., Санкт-Петербург, Program and Abstracts, p. 31;
4. *K. E. Polovnikov, M. V. Tamm.* Gaussian model for a compact self-similar polymer chain and dynamics of chromatin // 13th International Saint Petersburg Conference of Young Scientists «Modern Problems of

Polymer Science», 13-16 ноября 2017 г., Санкт-Петербург, Program and abstract book, p. 23.

Половников Кирилл Евгеньевич

Конформационные и динамические свойства топологически стабилизированных
полимерных состояний

Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. физ.-мат. наук

Подписано в печать 19 августа 2019 г. Заказ № 4313.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 103 экз.

Центр оперативной полиграфии «ПОСТЕР-МГУ»