

ВЯЗКО-УПРУГАЯ МОДЕЛЬ РАУЗА И ДИФфуЗИОННОЕ ПОВЕДЕНИЕ ХРОМАТИНА

В.А. СТЕПАНЯН¹, А.А. АЙРАПЕТЯН¹, Е.Ш. МАМАСАХЛИСОВ^{1*}

¹Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

*e-mail: y.mamasakhlisov@ysu.am

(Поступила в редакцию 9 апреля 2020 г.)

Представлена динамическая модель полимерной цепи, учитывающая эффекты вязкоупругости в рамках модели стандартного линейного тела. Получено общее решение для уравнений движения компонент Фурье-Лапласа координат мономеров полимерной цепи. Проанализировано диффузионное поведение центра масс полимерной цепи для релаксационной динамики системы.

1. Введение

Ядро эукариотической клетки представляет собой активную среду, в которой АТФ-управляемые молекулярные машины действуют в сочетании с обычными тепловыми флуктуациями, создавая специфическую структуру, демонстрирующие при этом нетривиальные динамические свойства [1], которым посвящено множество работ [2–10]. При этом, динамика ядерного материала важна для функционирования клетки, поскольку хромосомная ДНК полностью перестраивается в процессе прохождения клетки через различные фазы ее жизненного цикла. Кроме того, в каждой из этих фаз динамическая перестройка хромосом по-видимому, вносит свой вклад в протекание таких биологических процессов, как транскрипция, репликация, рекомбинация и сегрегация. Отслеживание движения хромосомных локусов дает соответствующую информацию о физических процессах, вызывающих движение ДНК в комплексе с различными ассоциированными белками и РНК в конденсированной среде ядерной клетки [11–13]. Экспериментально показано, что геномные локусы не диффундируют свободно, а вместо этого совершают субдиффузионное движение, которое отличается от предсказываемого простыми моделями динамики полимеров [11]. В дополнение к наблюдаемой субдиффузионности траекторий отдельных локусов, коллективные движения хроматина являются когерентными за пределами хромосом, что говорит о том, что существует какая-то механическая связь между локусами удаленными друг от друга вдоль полимерной цепи, или даже принадлежащих к двум различным полимерным цепям [13, 14]. Среда, окружающая хромосомы также

считается вязкоупругой, что следует из измерения автокорреляционной функции флуоресцентно меченных локусов [12].

В этой статье мы предлагаем модель типа модели Рауза, включающую эффекты вязкоупругости. Данная модель представляет собой огрубленную модель полимерной цепи, включающую в себя эффекты локального внутреннего трения и гидродинамического трения о растворитель. Мы полагаем, что данная модель является перспективной для описания экспериментов, посвященных динамике хроматина.

2. Модель Рауза, состоящая из элементов стандартного линейного тела

С микроскопической точки зрения внутреннее трение в гибкоцепном полимере возникает из-за процессов перескока через барьеры внутреннего вращения [15–17] подобно тому, как вязкое трение в растворителе появляется из-за барьеров, которые преодолевают молекулы растворителя. Само понятие вязкоупругости означает, что упругая энергия при деформации (частично) рассеивается [18]. Для приближенного описания вязкоупругих свойств используется принцип суперпозиции Больцмана, который в данном контексте реализуется в виде моделей, состоящих из комбинаций упругих элементов (пружин) и вязких элементов. Одной из таких моделей, описывавших динамику полимерной цепи с учетом вязкоупругости является модель Рауза с внутренним трением, рассматриваемая, в частности, в [19]. Данная модель представляет собой шарики, соединенные пружинами, с константой упругости и параллельно соединенные вязкими элементами, как это показано на Рис. 1а. Фактически данная модель представляет собой полимерную цепь, построенную из моделей Кельвина-Фойгта [18] (см. Рис. 1б), здесь и далее, модели К-Ф. Модель К-Ф является одной из основных моделей вязкоупругости, которая не демонстрирует вязкого течения. Предлагаемая нами здесь модель представляет ранее неисследованный случай динамики

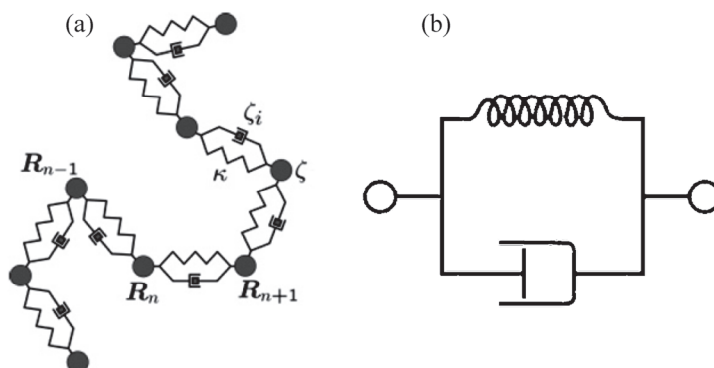


Рис.1. (а) Модель Рауза со внутренним трением. (б) Модель Кельвина – Фойгта.

полимерной цепи, состоящей из моделей стандартного линейного тела. Модель стандартного линейного тела складывается из параллельно расположенных модели Максвелла и пружины Гука: идущих последовательно друг за другом пружины и поршня, параллельных другой пружине (см. Рис.2).

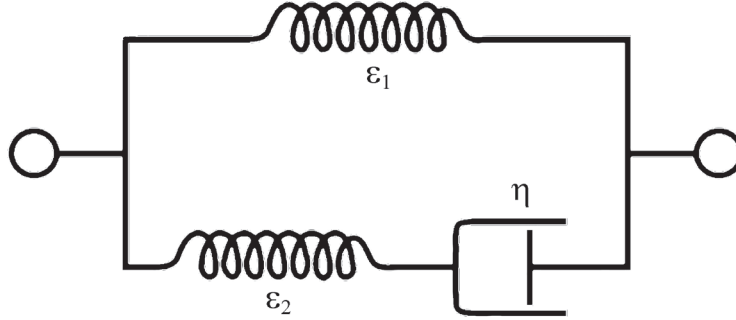


Рис.2. Модель стандартного линейного тела.

В континуальном приближении данная модель описывается системой дифференциальных уравнений вида

$$\begin{cases} \xi \partial_t R_n = F_n + f_n \\ F_n + \left(\frac{\eta}{\varepsilon_2} \right) \partial_t F_n = \left[\varepsilon_1 + \eta \left(1 + \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2} \right) \partial_t \right] \partial_n^2 R_n \end{cases}, \quad (1)$$

где R_n – координата n -го звена, f_n – случайная сила, описывающая тепловые флуктуации и действующая на n -е звено, а F_n – равнодействующая сил, действующих на n -е звено со стороны ближайших соседей по цепи. Здесь ξ – коэффициент вязкого трения звена в растворителе, η – коэффициент внутреннего трения, а ε_1 и ε_2 – соответствующие модули упругости (см. Рис.2). Введя обозначения

$$\frac{\eta}{\varepsilon_2} \equiv \alpha, \quad \frac{\varepsilon_1}{\varepsilon_2} \equiv \beta, \quad (2)$$

получаем

$$\begin{cases} \xi \partial_t R_n = F_n + f_n \\ F_n + \alpha \partial_t F_n = \left[\varepsilon_1 + \eta(1 + \beta) \partial_t \right] \partial_n^2 R_n \end{cases}. \quad (3)$$

Вводя преобразование Фурье, с компонентами

$$\tilde{R}_p(t) = \frac{1}{N} \int_0^N dn \cos \frac{\pi p n}{N} R_n(t) \quad (p \geq 0), \text{ и с учетом граничных условий}$$

$$\partial_n R_n|_{n=0} = \partial_n R_n|_{n=N} = 0 \quad (4)$$

получаем $R_n(t) = \tilde{R}_0(t) + 2 \sum_{p \geq 1} \tilde{R}_p(t) \cos \frac{\pi p n}{N}$ и уравнения (3) преобразуются к

$$\left\{ \begin{array}{l} \xi \partial_t \tilde{R}_p(t) = \tilde{F}_p(t) + \tilde{f}_p(t) \\ \tilde{F}_p(t) + \alpha \partial_t \tilde{F}_p(t) = -\left(\frac{\pi p}{N}\right)^2 \left[\varepsilon_1 \tilde{R}_p(t) + \eta(1+\beta) \partial_t \tilde{R}_p(t) \right] \end{array} \right. \quad (5)$$

Используя преобразование Лапласа

$$\bar{f}(s) = \hat{\mathcal{L}}f(t) = \int_0^\infty dt e^{-st} f(t)$$

последнюю систему уравнения можно трансформировать как

$$\left\{ \begin{array}{l} \xi s \tilde{R}_p(s) = \tilde{F}_p(s) + \tilde{f}_p(s) + \xi \tilde{R}_p(0) \\ \tilde{F}_p(s) = -\left(\frac{\pi p}{N}\right)^2 \frac{\varepsilon_1 + \eta(1+\beta)s}{1+\alpha s} \tilde{R}_p(s) + \frac{\alpha \tilde{F}_p(0)}{1+\alpha s} + \left(\frac{\pi p}{N}\right)^2 \frac{\eta(1+\beta)}{1+\alpha s} \tilde{R}_p(0) \end{array} \right. \quad (6)$$

В результате, для образа Фурье–Лапласа координат мономеров цепи получаем

$$\begin{aligned} \tilde{R}_p(s) \left[\xi s + \left(\frac{\pi p}{N}\right)^2 \frac{\varepsilon_1 + \eta(1+\beta)s}{1+\alpha s} \right] = \\ \tilde{f}_p(s) + \xi \tilde{R}_p(0) + \frac{\alpha \tilde{F}_p(0) + (\pi p/N)^2 \eta(1+\beta) \tilde{R}_p(0)}{1+\alpha s}. \end{aligned} \quad (7)$$

Сосредоточимся теперь на движении центра масс полимерной цепи. Поскольку, $\tilde{R}_o(t) = N^{-1} \int_0^N dn R_n(t)$, то именно нулевая компонента Фурье $\tilde{R}_o(t)$ и описывает движение центра масса модели, описываемой уравнениями (1). Из уравнения (7) непосредственно следует

$$\tilde{R}_o(s) = \frac{\tilde{f}_o(s)}{\xi s} + \frac{\xi \tilde{R}_o(0)}{\xi s} + \left(\frac{\alpha}{\xi}\right) \frac{\tilde{F}_o(0)}{s(1+\alpha s)}. \quad (8)$$

После обратного преобразования Лапласа получаем уравнение для нулевой компоненты Фурье вида

$$\tilde{R}_o(t) = \hat{\mathcal{L}}^{-1}(\tilde{R}_o(s)) = \hat{\mathcal{L}}^{-1} \left[\frac{\tilde{f}_o(s)}{\xi s} \right] + \hat{\mathcal{L}}^{-1} \left[\frac{\tilde{R}_o(0)}{s} \right] + \left(\frac{\alpha}{\xi}\right) \hat{\mathcal{L}}^{-1} \left[\frac{\tilde{F}_o(0)}{s(1+\alpha s)} \right]. \quad (9)$$

Учитывая соотношения $\hat{\mathcal{L}}^{-1}\left(\frac{1}{s}\right) = 1$ и $\hat{\mathcal{L}}^{-1}\left(\frac{1}{s(1+\alpha s)}\right) = 1 - e^{-\frac{t}{\alpha}}$ в итоге по-

лучаем сдвиг центра масса полимерной цепи за время t

$$\tilde{R}_o(t) - \tilde{R}_o(0) = \left(\frac{\alpha}{\xi}\right) \tilde{F}_o(0) \left(1 - e^{-\frac{t}{\alpha}}\right) + \frac{1}{\xi} \hat{\mathcal{L}}^{-1} \left[\frac{\tilde{f}_o(s)}{\xi s} \right]. \quad (10)$$

Оценим теперь средний квадрат сдвига центра масс за время t

$$\begin{aligned} [\tilde{R}_0(t) - \tilde{R}_0(0)]^2 &= \left(\frac{\alpha}{\xi}\right)^2 \tilde{F}_o(0)^2 \left(1 - e^{-\frac{t}{\alpha}}\right)^2 \\ &+ 2\frac{\alpha}{\xi^2} \tilde{F}_o(0) \left(1 - e^{-\frac{t}{\alpha}}\right) \hat{\mathcal{L}}_t^{-1} \left[\frac{\tilde{f}_o}{s} \right] + \frac{1}{\xi^2} \left[\hat{\mathcal{L}}_t^{-1} \left[\frac{\tilde{f}_o(s)}{s} \right] \right]^2, \end{aligned} \quad (11)$$

где термодинамическое усреднение производится по всем реализациям теплового шума $f_n(t)$. Здесь и далее он предполагается, Гауссовым и дельта – коррелированным

$$f_n(t) = 0, \quad f_n^\alpha(t) f_n^\beta(t') = 2\xi T \delta(n - n') \delta(t - t') \delta_{\alpha\beta}. \quad (12)$$

где T – температура системы. В силу последних соотношений для теплового шума, средний квадрат смещения центра масс полимерной цепи за время t

$$[\tilde{R}_0(t) - \tilde{R}_0(0)]^2 = \left(\frac{\alpha}{\xi}\right)^2 \tilde{F}_o(0)^2 \left(1 - e^{-\frac{t}{\alpha}}\right)^2 + \frac{1}{\xi} \frac{3T}{N} t. \quad (13)$$

Здесь $\tilde{F}_o(t) = N^{-1} \int_0^N dn F_n(t)$ есть равнодействующая всех сил, приложенных к центру масс полимерной цепи.

3. Результаты и обсуждение

Диффузия центра масс полимерной цепи, описываемая уравнением (13) определяется двумя факторами: экспоненциальным затуханием эффекта начальной силы, приложенной к центру масс системы, $\tilde{F}_o(0)$ и нормальной диффузией. Очевидно, что $\tilde{F}_o(0)$ может быть отличной от нуля, только при наличии внешнего поля, действующего на рассматриваемую систему. Если в начальный момент времени $\tilde{F}_o(0) = 0$, то имеет место нормальная диффузия центра масс, так как это имеет место для модели Рауза и модели Рауза с внутренним трением [19, 20].

Рассмотрим теперь случай релаксационной динамики системы, когда мы имеем некое внешнее поле, действующее на нашу полимерную цепь вплоть до момента $t = 0$, которое мы отключаем при $t \rightarrow 0+$. В этом случае, система будет релаксировать к состоянию равновесия в две стадии. Первая из них будет определяться начальным возмущением $\tilde{F}_o(0)$, а вторая – нормальной диффузией (см. Рис.3). Т.о., на временных масштабах $t \ll \alpha$ диффузия центра масс предлагаемой модели носит экспоненциальный характер, а на более протяженных масштабах времени имеет место нормальная диффузия, как это часто наблюдается при движении хроматина и других задачах полимерной динамики.

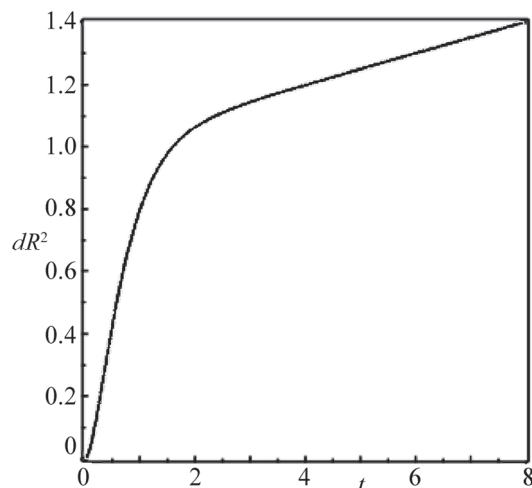


Рис.3. Средний квадрат смещения центра масс модели Рауза с вязко-упругостью при релаксационной динамике.

ЛИТЕРАТУРА

1. S.C. Weber, A.J. Spakowitz, J.A. Theriot, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **109**, 7338 (2012).
2. O. Shukron, A. Seeber, A. Amitai, D. Holcman, Trends Genet. **35**, P685 (2019).
3. P.J. Murray, B. Cornelissen, K.A. Vallis, S.J. Chapman, J. R. Soc. Interface **13**, 20150679 (2016).
4. J.W. Warmenhoven, et al., DNA Repair, **85**, 102743 (2020).
5. M. Falk, E. Lukasova, S. Kozubek, Mutation Res., **704**, 88 (2010).
6. N.C.M. House, M.R. Koch, C.H. Freudenreich, Front. Genet., **4**, 296 (2014).
7. Y. Xu, B.D. Price, Cell Cycle, **10**, 261 (2011).
8. B.D. Price, A.D. D'Andrea, Cell., **14**, 1344 (2013).
9. S.C. Weber, A.J. Spakowitz, J.A. Theriot, Phys. Rev. E, **82**, 011913 (2010).
10. O. Delaneau et al., Science, **364**, 452 (2019).
11. I. Bronstein, et al., Phys. Rev. Lett., **103**, 018102 (2009).
12. J.S. Lucas, Y. Zhang, O.K. Dudko, C. Murre, Cell., **158**, 339 (2014).
13. A. Zidovska, D.A. Weitz, T.J. Mitchison, Proc Natl Acad Sci USA, **110**, 15555 (2013).
14. H.A. Shaban, R. Barth, K. Bystricky, Nucleic Acids Res., **46**, e77 (2018).
15. B.S. Khatri, M. Kawakami, K. Byrne, D.A. Smith, T.C. B. McLeish, Biophys. J., **92**, 1825 (2007).
16. P.G. de Gennes, Scaling Concepts in Polymer Physics, Ithaca, NY, Cornell University Press, 1985.
17. E.R. Buzza, M.C. Williams, J. Chem. Phys., **59**, 2858 (1973).
18. Г.М. Бартенев, С.Я. Френкель, Физика полимеров, Л., Химия, 1990.
19. B.S. Khatri, C.B. McLeish, Macromolecules, **40**, 6770 (2007).
20. А.Ю. Гросберг, А.Р. Хохлов, Статистическая физика макромолекул, М., Наука, 1989.

ՌԱՌԻԶԻ ՄԱԾՈՒՑԻԿԱԱՌԱԶԳԱԿԱՆՈՒԹՅԱՆ ՄՈՂԵԼԸ ԵՎ
ՔՐՈՄՍՏԻՆԻ ԴԻՖՈՒԶԻՈՆ ՊԱՀՎԱԾՔԸ

Վ.Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ, Ա.Ա. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ե.Շ. ՄԱՄԱՍԱԽԼԻՍՈՎ

Ներկայացված է պոլիմերային շղթայի դինամիկ մոդել՝ հաշվի առնելով մածուցիկաառաձգականության ազդեցությունը ստանդարտ գծային մարմնի մոդելի շրջանակներում: Ստացվել է պոլիմերային շղթայի շարժման հավասարման մոնոմերների Ֆուրիե-Լապլաս կոորդինատների կոմպոնենտների ընդհանուր լուծումը: Վերլուծվել է պոլիմերային շղթայի զանգվածի կենտրոնի դիֆուզիոն պահվածքի համակարգի ռելաքսացիոն դինամիկայի համար:

THE ROUSE MODEL OF VISCOELASTICITY AND DIFFUSION BEHAVIOR OF CHROMATIN

V.A. STEPANYAN, A.A. HAYRAPETYAN, E.Sh. MAMASAKHLISOV

A dynamic model of a polymer chain is presented, taking into account the effects of viscoelasticity in the scope of the standard linear body model. The general solution for the equation of motion of Fourier Laplace components of the coordinates of the polymer chain monomers is obtained. The diffusion behavior of the center of mass of the polymer chain is analyzed for the relaxation dynamics of the system.