

Влияние активного выпетливания на статистику тройных контактов в модели интерфазных хромосом¹⁾

С. А. Белан^{+*2)}, Д. Е. Старков^{+*}

⁺Институт теоретической физики им. Л. Д. Ландау РАН, 142432 Черногловка, Россия

^{*}Национальный исследовательский университет Высшая школа экономики, факультет физики, 101000 Москва, Россия

Поступила в редакцию 2 мая 2022 г.

После переработки 9 мая 2022 г.

Принята к публикации 9 мая 2022 г.

Теоретически исследуется статистика тройных контактов между участками интерфазной хромосомы в присутствии механизма активного выпетливания. Моделируя хроматин как идеальную полимерную цепь с замороженным беспорядком случайных петель, мы находим в рамках однопетлевого приближения выражение для условной вероятности контакта между двумя участками цепи при наличии дополнительного контакта с третьим участком. Анализ полученного выражения показывает нарушение механизмом выпетливания масштабной инвариантности, марковости и гауссовости идеальной цепи, подсказывая пути извлечения характеристик процесса выпетливания из экспериментальных данных касательно частот кратных контактов в интерфазных хромосомах. Кроме того, результаты работы свидетельствуют об ограниченности широко распространенных гауссовых полимерных моделей в вопросе воспроизведения некоторых особенностей конформационной статистики хромосом.

DOI: 10.31857/S1234567822120102, EDN: injkcs

1. Введение. Общая длина цепей ДНК, образующих полный набор хромосом человеческого организма, составляет около 2 м. Все эти макромолекулы упакованы в микрометровом пространстве внутри ядра клетки. Давно известно, что характер пространственной упаковки генетического материала иерархический [1] (см. также [2–5]). Прежде всего, двойная спираль ДНК наматывается на белки-гистоны, образуя структуру типа “бусы на нити”. Комплекс из ДНК, гистоновых белков, а также некоторых других белковых соединений, называется хроматином. Высокоуровневая укладка хроматина зависит от степени транскрипционной активности соответствующего участка генома и от стадии клеточного цикла. В период деления клетки хромосомы конденсируются в хорошо узнаваемые компактные объекты, легко различимые в оптический микроскоп [6]. Однако такое состояние хроматина нельзя назвать типичным, поскольку большую часть своего жизненного цикла клетка проводит в так называемой интерфазе. Грубо говоря, интерфаза – это промежуток времени, в течении которого клетка готовится к последующему делению. На стадии интерфазы хромосомы относительно слабо конденсирова-

ны, и вопрос об их пространственной организации очень долго оставался открытым. Между тем, понимание принципов этой организации чрезвычайно важно для биологии и медицины, так как нарушения в пространственной структуре генома влекут за собой сбои в его функционировании, влияя, в частности, на экспрессию генов, что, в свою очередь, может приводить к тяжелым последствиям для организма как целого [7–10].

Прогресс методов флуоресцентной визуализации и семейства экспериментальных техник определения конформации хромосом позволил получить большое количество характеризующих высоким пространственным и временным разрешением данных касательно структуры и динамики макромолекул ДНК в ядрах живых клеток [11–26]. Анализ этих данных привел к формированию продолжающегося обогащения представления о пространственной структуре генома и вскрытию одного из ключевых определяющих ее механизмов – активного выпетливания. Проведенные в последние несколько лет эксперименты наглядно продемонстрировали, что присутствующие в нуклеоплазме ядер клеток кольцеобразные белковые SMC-белки (конденсин и когезин), связываясь с ДНК, способны в присутствии АТФ проявлять моторную активность, которая приводит к образованию и росту петель ДНК [27–31].

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

²⁾e-mail: sergb27@yandex.ru

Прямое численное моделирование динамики хроматина, рассматриваемого как длинная полимерная цепь, на которой образуются, растут и исчезают петли, позволяет воспроизвести целый ряд характерных особенностей контактных карт, генерируемых для интерфазных клеток млекопитающих на основе данных Hi-C метода (см., например, работы [32–35]). Хорошо аргументированной является точка зрения, что именно процесс выпетливания ответственен за формирование топологически-ассоциированных доменов [36, 37], представляющих собой области контактных карт, в пределах которых участки генома контактируют друг с другом существенно чаще, чем с участками из соседних доменов. Считается, что топологически-ассоциированные домены играют важную роль в регуляции генной активности, обеспечивая преимущественную активацию энхансером тех генов, что расположены внутри одного с ним домена [10, 37, 38].

Вскрытие молекулярного механизма активного выпетливания открывает перспективы построения аналитической теории, способной систематизировать существующие экспериментальные данные, касающиеся пространственной структуры и динамики хромосом. Так, в недавней теоретической работе [39] было показано, что простые полимерные модели, явно учитывающие присутствие созданных когезиновыми комплексами петель, способны объяснить профиль экспериментально наблюдаемой зависимости вероятности парных контактов между участками интерфазного хроматина на масштабе генетических расстояний вплоть до размеров топологически-ассоциированных доменов. Данная работа нацелена на дальнейшее развитие этого теоретического подхода в направлении обобщения извлекаемых из него предсказаний на более широкий круг экспериментальных данных. А именно, здесь мы исследуем влияние механизма активного выпетливания на статистику тройных контактов. В рамках модели идеальной полимерной цепи с беспорядком петель нами получена вероятность контакта между двумя участками хроматина при условии наличия контакта с третьим участком. Мотивацией исследования служит появление экспериментальных методов детектирования кратных контактов между более чем двумя участками хроматина [25, 40–48].

2. Математическая модель: идеальная цепь с замороженным беспорядком редких петель. Как обсуждалось выше, с учетом установленного механизма активного выпетливания, интерфазный хроматин можно промоделировать как длинную полимерную цепь с динамическими петлями, см. рис. 1.

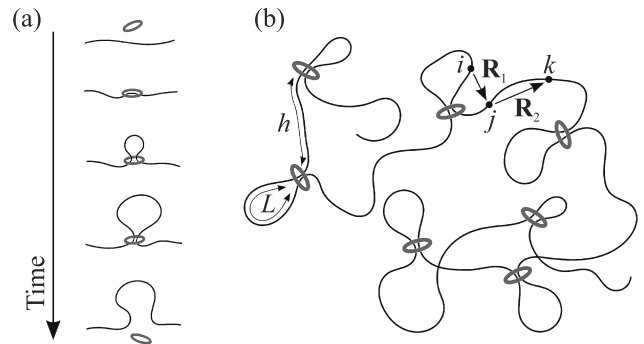


Рис. 1. (Цветной онлайн) (а) – Образование, рост и исчезновение петли хроматина, созданной моторной активностью когезина. (б) – Полимерная цепь с беспорядком случайных петель как модель интерфазной хромосомы

Процесс роста каждой петли начинается после связывания когезинового комплекса с хроматином, а прекращается либо в момент диссоциации, когда когезин возвращается в окружающую нуклеоплазму, либо в результате блокирования (например, другим SMC-комплексом или CTCF-белком). Важной характеристикой процесса выпетливания является средняя контурная длина петли λ , которая имела бы место в отсутствии взаимодействия SMC-белка с любыми соединениями, которые могут выступать в качестве барьера, препятствующего процессу выпетливания. На разных стадиях клеточного цикла λ по-разному сравнивается со средним контурным расстоянием d между сайтами связывания соседних когезиновых комплексов, определенным как общая протяженность полимерной цепи, деленная на среднее количество SMC-белков, присутствующих на ней в статистически стационарном режиме. Для условий интерфазы справедливо $\lambda \lesssim d$ [34, 49], поэтому для типичной реализации конформации цепи, большинство петель разделены довольно большими зазорами, как показано на рис. 2, а доля вложенных и сросшихся петель мала. В силу стохастичности скорости выпетливания и времени связывания SMC-белка с хроматином результирующую контурную длину петли следует считать случайной величиной. Последнее, а также нерегулярность расположения сайтов связывания SMC-белков с молекулой ДНК, означает, что и контурные длины сегментов полимерной цепи, заключенные между соседними петлями, также должны рассматриваться как случайные величины. В наших аналитических расчетах мы будем рассматривать асимптотический предел $\lambda/d \ll 1$. В этом случае контурные длины петель и зазоров можно считать независимыми случайными величинами, для ко-

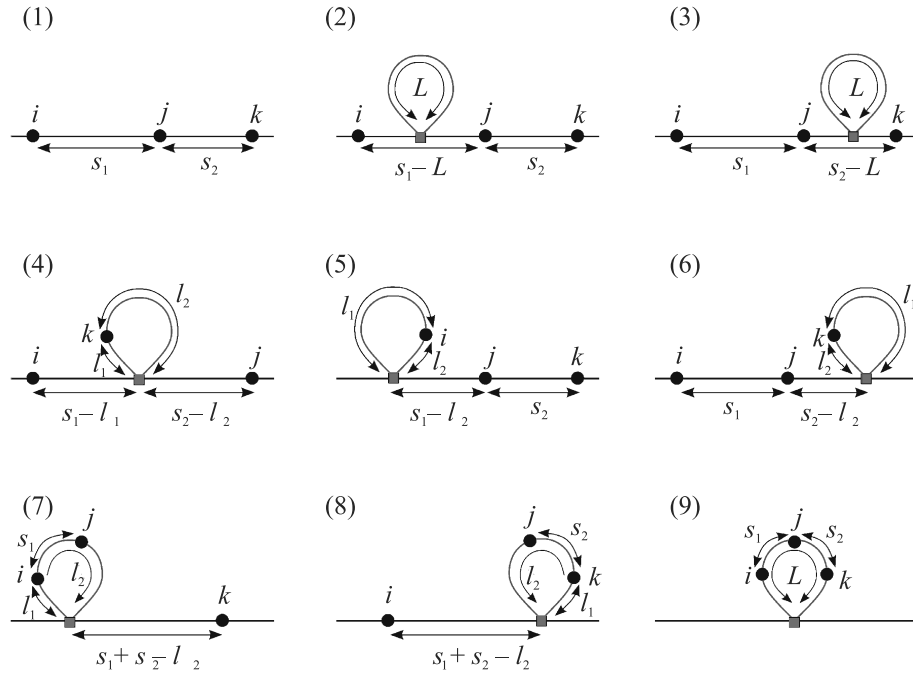


Рис. 2. (Цветной онлайн) Девять классов диаграмм, определяющих однопетлевой ответ для вероятности $p_{jk|ij}(s_1, s_2)$ контакта участков j и k при условии, что в контакте находятся участки i и j (обозначены черными точками), для полимерной цепи с беспорядком петель (обозначены красным), созданных моторной активностью SMC-белков (показаны оранжевыми квадратами в базах петель)

торых мы примем экспоненциальные функции распределения

$$p_{\text{loop}}(L) = \frac{1}{\lambda} \exp\left(-\frac{L}{\lambda}\right), \quad p_{\text{gap}}(h) = \frac{1}{d} \exp\left(-\frac{h}{d}\right). \quad (1)$$

Будем считать, что хроматин представляет собой идеальную цепь с длиной сегмента Куна l_{eff} . Идеальность означает, что мы пренебрегаем любым взаимодействием несвязанных друг с другом сегментов. Как известно, в силу центральной предельной теоремы крупномасштабные статистические свойства конформации любой идеальной цепи аналогичны статистическим свойствам траектории процесса Винера, для которого время измеряется в единицах контурной длины полимера, а коэффициент диффузии равен $D = l_{\text{eff}}/6$ (см., например, [50, 51]). Мы будем опираться на эту аналогию ниже.

Конформация полимерной цепи случайным образом меняется с течением времени за счет тепловых флуктуаций и моторной активности SMC-белков. Простые оценки показывают, что время, необходимое SMC-комплексу для вытягивания петли хроматина, соответствующей участку ДНК из 200 тысяч пар оснований (характерная длина петли в условиях интерфазы согласно [33, 34]), велико по сравнению со временем тепловой релаксации такой петли [39].

Это позволяет считать беспорядок петель замороженным, полагая, что случайные конформации полимерной цепи принадлежат статистически-равновесному ансамблю.

Напомним ключевые для целей нашего рассмотрения крупномасштабные статистические свойства равновесных линейных и кольцевых сегментов идеальной цепи. Функция распределения вероятностей случайного вектора \mathbf{R} , соединяющего два разделенных контурным расстоянием $s \gg l_{\text{eff}}$ участка равновесной цепи, принадлежащих области зазора между петлями, определяется выражением (см. [50, 51])

$$P_{\text{free}}(\mathbf{R}|s) = \frac{1}{(2\pi\sigma_{\text{free}}^2(s))^{3/2}} \exp\left(-\frac{R^2}{2\sigma_{\text{free}}^2(s)}\right), \quad (2)$$

где $\sigma_{\text{free}}^2(s) = \frac{l_{\text{eff}}^2 s}{3}$. В свою очередь, вероятностное распределение вектора \mathbf{R} между двумя участками, лежащими на петле контурной длины L и разделенными контурным расстоянием s ($l_{\text{eff}} \ll s < L$), определяется выражением (см. [51])

$$P_{\text{coil}}(\mathbf{R}|s, L) = \frac{1}{(2\pi\sigma_{\text{coil}}^2(s, L))^{3/2}} \exp\left(-\frac{R^2}{2\sigma_{\text{coil}}^2(s, L)}\right), \quad (3)$$

где $\sigma_{\text{coil}}^2(s, L) = \frac{l_{\text{eff}}^2 s(L-s)}{3L}$. Формулы (2) и (3) служат ключевыми строительными блоками диаграмм

ной техники вычислений, к краткому изложению которой мы переходим.

3. Диаграммное разложение для условной вероятности контакта. Будем говорить, что участки цепи с контурными координатами i и j находятся в контакте в рассматриваемый момент времени, если физическое расстояние между ними не превышает некоторого контактного радиуса a . Рассмотрим условную вероятность $Pr[R_1 < a | R_2 < a]$, где $\mathbf{R}_1 \equiv \mathbf{ij}$ и $\mathbf{R}_2 \equiv \mathbf{jk}$, того, что в произвольно выбранный момент времени участки цепи с контурными координатами j и k находятся в контакте, при условии, что в контакте находятся участки j и i . Здесь и далее мы предполагаем, что $i < j < k$. Обозначим через $p_{jk|ij}(s_1, s_2)$ значение $Pr[R_1 < a | R_2 < a]$, усредненное по всем тройкам точек i, j, k при фиксированных разностях $s_1 = j - i$ и $s_2 = k - j$, которые предполагаются малыми в сравнении с полной контурной длиной хромосомы. Вычисление условной вероятности $p_{jk|ij}(s_1, s_2)$ является основной целью этой работы.

В общем случае имеет место бесконечно большой набор сценариев взаимного расположения участков i, j и k , контактами между которыми мы интересуемся, и баз петель, возникших за счет моторной активности SMC-комплексов. Однако, если $\lambda/d \ll 1$, то при вычислении функции $p_{jk|ij}(s_1, s_2)$ в диапазоне контурных расстояний $s_1, s_2 \ll d$ можно принять однопетлевое приближение. Словом, разделение масштабов, обеспечиваемое малостью параметров $\lambda/d, s_1/d$ и s_2/d , позволяет пренебречь вероятностью встретить реализацию ансамбля петель, для которой между участками i и k лежит более одного SMC-комплекса. Таким образом, достаточно рассмотреть 9 вариантов, схематически представленных в виде диаграмм на рис. 2.

С учетом сказанного, условная вероятность контакта может быть записана в следующей форме:

$$p_{jk|ij}(s_1, s_2) = \sum_{\alpha=1}^9 \langle p_{jk|ij}^{(\alpha)}(s_1, s_2 | \{A\}_\alpha) \rangle_{\text{loops}}, \quad (4)$$

где индекс α нумерует диаграммы согласно рис. 2, $p_{jk|ij}^{(\alpha)}(s_1, s_2 | \{A\}_\alpha)$ – это условная вероятность контакта при фиксированной реализации ансамбля случайных петель, $\{A\}_\alpha$ – набор случайных величин, параметризующих соответствующую диаграмму, а угловые скобки $\langle \dots \rangle_{\text{loops}}$ обозначают усреднение по параметрам $\{A\}_\alpha$. Так как беспорядок предполагается замороженным, то усреднение по тепловым флуктуациям предшествует усреднению по статистике случайных петель.

Вклады различных диаграмм в искомую условную вероятность имеют вид

$$\begin{aligned} p_{jk|ij}^{(\alpha)}(s_1, s_2 | \{A\}_\alpha) &= \\ &= \frac{\int_{R_1 \leq a} \int_{R_2 \leq a} d^3 R_1 d^3 R_2 \mathcal{P}_{12}^{(\alpha)}(\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2 | \{A\}_\alpha, s_1, s_2)}{\int_{R_1 \leq a} d^3 R_1 \mathcal{P}_1^{(\alpha)}(\mathbf{R}_1 | \{A\}_\alpha, s_1, s_2)} \approx \\ &\approx \frac{4}{3} \pi a^3 \frac{\mathcal{P}_{12}^{(\alpha)}(\mathbf{0}, \mathbf{0} | \{A\}_\alpha, s_1, s_2)}{\mathcal{P}_1^{(\alpha)}(\mathbf{0} | \{A\}_\alpha, s_1, s_2)}, \end{aligned} \quad (5)$$

где $\mathcal{P}_{12}^{(\alpha)}(\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2 | \{A\}_\alpha, s_1, s_2)$ – совместная функция распределения случайных векторов \mathbf{R}_1 и \mathbf{R}_2 , $\mathcal{P}_1^{(\alpha)}(\mathbf{R}_1 | \{A\}_\alpha, s_1, s_2)$ – частная функция распределения вектора \mathbf{R}_1 . Данное выражение записано в предположении, что $a \ll \langle R_1 \rangle, \langle R_2 \rangle$.

Таким образом, поставленная нами задача сводится к поиску условных вероятностей согласно ур. (5) и дальнейшему усреднению полученных выражений по беспорядку случайных петель. Для идеальной цепи описанная программа вычислений может быть реализована до конца. В файле с дополнительными материалами, опираясь на формулы (2) и (3), а также на аналогию между конформацией длинного идеального полимера и формой траектории броуновского движения, мы вычисляем вклады диаграмм и их статистические веса. Следующий раздел посвящен изложению результатов.

4. Результаты. В отсутствии беспорядка случайных петель вероятность контакта между участками j и k при условии, что в контакте находятся участки i и j , имеет вид

$$p_{jk|ij}^{\text{free}}(s_1, s_2) = \sqrt{\frac{6}{\pi}} \left(\frac{a}{l_{\text{eff}}} \right)^3 \frac{1}{s_2^{3/2}}, \quad (6)$$

и не зависит от s_1 , что является следствием марковского свойства линейной гауссовой цепи со свободными концами. При наличии беспорядка петель условная вероятность контакта на масштабе $s_1, s_2 \ll d$ в однопетлевом приближении оказывается равной

$$p_{jk|ij}(s_1, s_2) = \sqrt{\frac{6}{\pi}} \left(\frac{a}{l_{\text{eff}}} \right)^3 \frac{1}{s_2^{3/2}} \left(1 + \frac{\lambda}{d} F\left(\frac{s_1}{\lambda}, \frac{s_2}{\lambda}\right) \right), \quad (7)$$

где функция $F(z_1, z_2)$ дана формулой (S85) в файле с дополнительными материалами и требует численного анализа.

Сравнивая уравнения (6) и (7), мы видим, что беспорядок редких петель ведет к появлению линейной по малому параметру λ/d поправки к “невозмущенной” условной вероятности контакта. Эта поправка

оказывается зависящей от отношения s_2/λ , так как петли нарушают масштабную инвариантность цепи, вводя в задачу характерный масштаб λ . Кроме того, поправка зависит от s_1/λ , что отражает разрушение петлями марковости исходной цепи. Отметим также, что в рамках однопетлевого приближения среднее расстояние между петлями $d \gg \lambda$ влияет только на амплитуду поправки, но не на ее функциональный вид.

Для наглядной демонстрации отсутствия масштабной инвариантности и марковского свойства идеальной цепи с беспорядком петель, удобно рассмотреть логарифмическую производную условной вероятности контакта в зависимости от перемасштабированного контурного расстояния s_2/λ . Из уравнений (6) и (7) понятно, что идеальная цепь со свободными концами характеризуется фиксированным значением логарифмической производной $-3/2$, в то время как в присутствии редких случайных петель данная характеристика дается выражением

$$\frac{\partial[\log_{10} p_{jk|ij}(s_1, s_2)]}{\partial[\log_{10} \frac{s_2}{\lambda}]} = -\frac{3}{2} + \frac{\lambda s_2}{d \lambda} F'_{z_2} \left(\frac{s_1}{\lambda}, \frac{s_2}{\lambda} \right). \quad (8)$$

Соответствующий график представлен на рис. 3 и показывает, что беспорядок петель проявляется в немонотонности зависимости логарифмической производной условной вероятности парного контакта от кон-

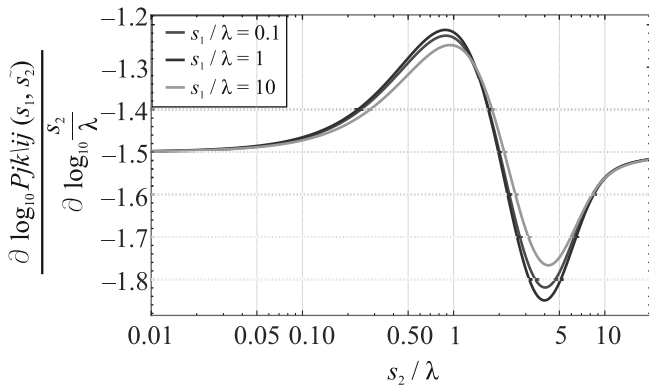


Рис. 3. (Цветной онлайн) Логарифмическая производная условной вероятности контакта как функции от s_2/λ для трех различных значений s_1/λ при фиксированном отношении $\lambda/d = 0.1$

турного расстояния s_2 . Наибольшее отклонение от свойств “невозмущенной” цепи наблюдается на промежуточном масштабе контурных расстояний $s_2 \sim \lambda$, в то время как при $s_2 \ll \lambda$ и $s_2 \gg \lambda$ масштабная инвариантность сохраняется, что связано, соответственно, с нечувствительностью мелкомасштабной статистики конформации цепи к присутствию

петель и с самоусреднением эффекта петель на больших масштабах. Кроме того, профиль логарифмической производной чувствителен к изменению значения переменной s_1 , что свидетельствует об отклонении от марковости. Отметим, однако, что в широком диапазоне значений s_1 положение максимума логарифмической производной условной вероятности парного контакта как функции от s_2 остается близким к среднему размеру петли λ . Указанное наблюдение справедливо независимо от значения d , поскольку, как уже было сказано выше, в силу структуры формулы (7) изменение этой величины не влияет на масштаб графика вдоль горизонтальной оси.

Для более детального исследования корреляций в статистике контактов, нормируем условную вероятность контакта $p_{jk|ij}(s_1, s_2)$ на частную $p_{jk}(s_2) = \sqrt{\frac{6}{\pi}} \left(\frac{a}{l_{\text{eff}}} \right)^3 \frac{1}{s_2^{3/2}} \left(1 + \frac{\lambda}{d} f \left(\frac{s_2}{\lambda} \right) \right)$ (см. работу [39] и формулы (S86) и (S87) в файле с дополнительными материалами), т.е. рассмотрим отношение

$$I(s_1, s_2) = \frac{p_{jk|ij}(s_1, s_2)}{p_{jk}(s_2)} \approx 1 + \frac{\lambda}{d} \left[F \left(\frac{s_1}{\lambda}, \frac{s_2}{\lambda} \right) - f \left(\frac{s_2}{\lambda} \right) \right]. \quad (9)$$

На рисунках 4 и 5 представлены графики $I(s_1, s_2)$ как функции от s_2/λ и s_1/λ соответственно. Как

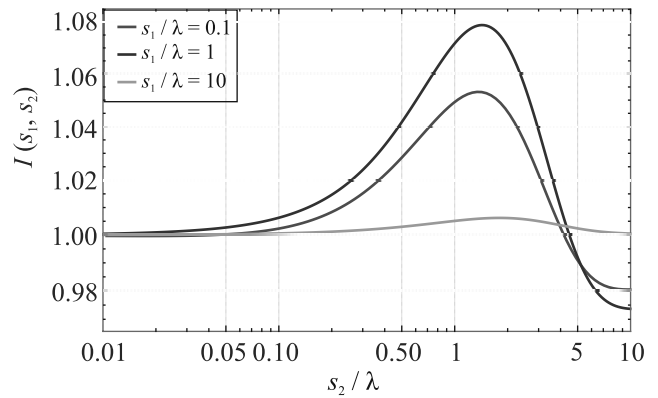


Рис. 4. (Цветной онлайн) Отношение условной вероятности контакта к частной, $I(s_1, s_2)$ (см. ур. (9)), как функция от s_2/λ

и в обсуждавшемся выше случае логарифмической производной, данные зависимости немонотонны, а их экстремумы приходятся на масштабы $s_2 \sim \lambda$ и $s_1 \sim \lambda$.

Интересно отметить, что условие наличия контакта между участками i и j может приводить к уменьшению вероятности контакта между участками j и k . Действительно, из представленных графика

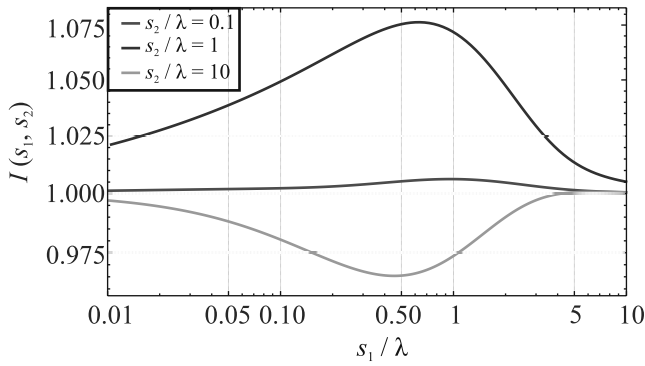


Рис. 5. (Цветной онлайн) Отношение условной вероятности контакта к частной, $I(s_1, s_2)$ (см. ур. (9)), как функция от s_1/λ

ков видно, что $I(s_1, s_2) < 1$ при $s_2 \gg s_1, \lambda$. Это наблюдение идет вразрез с результатами работы [53], где предложенная для описания статистики кратных контактов модель неоднородных петель предсказывала, что $I(s_1, s_2) \geq 1$ для любых значений s_1 и s_2 . Объяснение этого несоответствия состоит в том, что доказательство неравенства $I(s_1, s_2) \geq 1$, представленное в работе [53], опирается на модельную предпосылку о гауссовости статистики хроматина, а потому не может быть распространено на рассматриваемую нами модель. В нашей модели гауссовым свойством обладает только “невозмущенная” (т.е. свободная от петель) цепь, тогда как статистика конформаций цепи со случайными петлями уже не является гауссовой.

5. Заключение. Хорошее совпадение результатов численного моделирования полимерных цепей, подверженных механизму выпетливания, с экспериментальными данными по частотам парных контактов *in vivo* [32–35], а также наблюдение моторной активности SMC-белков методами микроскопии в условиях *in vitro* [27–31], позволяет считать присутствие процесса активного выпетливания в ядрах живых клеток твердо установленным. В то же время, прямое наблюдение методами микроскопии петель, созданных SMC-белками, в условиях живой клетки остается сложной задачей, поскольку хроматин имеет довольно большую плотность, а обсуждаемые петли являются динамическими образованиями. Кроме того, на контактных картах, предоставляемых методиками определения конформации хромосом, контакты, обусловленные петлями, невозможно отличить от доминирующего множества прочих случайных контактов. В этой связи актуальным является развитие аналитических моделей, которые позволяли бы получать количественные оценки для харак-

теристик процесса выпетливания из экспериментальных данных микробиологических экспериментов.

Опыт наших предыдущих работ по этой тематике (см. [39, 52]), показывает, что модель идеального гауссового полимера с беспорядком петель дает качественно верное представление о характере влияния процесса активного выпетливания на статистику парных контактов для хроматина в условиях интерфазы. Здесь эта модель была использована нами для анализа статистики тройных контактов, которая может быть собрана посредством ряда развитых в последнее время экспериментальных методов [25, 40–48].

Полученные результаты подсказывают способ извлечения оценки для средней длины петли на основе экспериментальных данных. А именно, мы обнаружили, что логарифмическая производная условной вероятности парного контакта и отношение условной вероятности к частной, будучи рассмотренными как функции от контурных расстояний, являются монотонными, причем положения экстремумов близки к средней длине петли.

Помимо этого, наш анализ выявил, что при выполнении определенных условий оказывается справедливым неравенство $p_{jk|ij}(s_1, s_2) < p_{jk}(s_2)$ между условной и частной вероятностями контакта, которое, как было показано в публикации [53], невозможно, если моделировать хроматин в рамках гауссовой модели неоднородных петель (Heterogeneous Loop Model). Таким образом, полученные результаты показывают, что часто используемые по соображениям вычислительной простоты гауссовы модели [54–56] могут быть неспособны уловить некоторые интересные особенности статистики контактов участков хромосом.

Отметим в заключение, что, хотя модель идеальной цепи с беспорядком редких петель позволяет относительно легко получить качественное представление касательно влияния активного выпетливания на конформационную статистику хроматина, для достижения количественного согласия с экспериментальными данными могут потребоваться более сложные полимерные модели. В частности, было бы интересно попробовать обобщить представленные однопетлевые вычисления на случай полимерной цепи с произвольной фрактальной размерностью [57], подобно тому как это было сделано в работе [39] для частной вероятности контакта. Кроме того, отдельного исследования требует вопрос о том, способно ли однопетлевое приближение уловить особенности статистики тройных контактов в режиме $\lambda/d \gtrsim 1$.

Работа поддержана Российским научным фондом (РНФ), проект # 20-72-00170.

1. J. H. Gibcus and J. Dekker, *Molecular Cell* **49**(5), 773 (2013).
2. A. Y. Grosberg, S. K. Nechaev, and E. I. Shakhnovich, *Journal de Physique* **49**(12), 2095 (1988).
3. A. Grosberg, Y. Rabin, S. Havlin, and A. Neer, *EPL (Europhysics Letters)* **23**(5), 373 (1993).
4. В. А. Аветисов, Б. Х. Бикулов, О. А. Васильев, С. К. Нечаев, А. В. Чертович, *ЖЭТФ* **36**(3), 566 (2009).
5. Е. Г. Яшина, С. В. Григорьев, *ЖЭТФ* **156**(3), 540 (2019).
6. W. Flemming, *J. Cell Biol.* **25**, 3 (1965).
7. T. Misteli, *Cell* **128**(4), 787 (2007).
8. D. U. Gorkin, D. Leung, and B. Ren, *Cell Stem Cell* **14**(6), 762 (2007).
9. P. H. L. Krijger and W. De Laat, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **17**(12), 771 (2016).
10. D. G. Lupiáñez, K. Kraft, V. Heinrich et al. (Collaboration), *Cell* **161**(5), 1012 (2015).
11. J. Dekker, K. Rippe, M. Dekker, and N. Kleckner, *Science* **295**, 1306 (2002).
12. C. Molenaar, K. Wiesmeijer, N. P. Verwoerd, S. Khazen, R. Eils, H. J. Tanke, and R. W. Dirks, *EMBO J.* **22**(24), 6631 (2003).
13. E. Lieberman-Aiden, N. L. van Berkum, L. Williams et al. (Collaboration), *Science* **326**, 289 (2009).
14. I. Bronstein, Y. Israel, E. Kepten, S. Mai, Y. Shav-Tal, E. Barkai, and Y. Garini, *Phys. Rev. Lett.* **103**(1), 018102 (2009).
15. T. Cremer and M. Cremer, *Cold Spring Harbor perspectives in biology* **2**(3), a003889 (2010).
16. T. Nagano, Y. Lubling, T. J. Stevens, S. Schoenfelder, E. Yaffe, W. Dean, E. D. Laue, A. Tanay, and P. Fraser, *Nature* **502**, 59 (2013).
17. W. A. Bickmore and B. van Steensel, *Cell* **152**(6), 1270 (2013).
18. S. Shachar, T. C. Voss, G. Pegoraro, N. Sciascia, and T. Misteli, *Cell* **162**, 911 (2015).
19. J. Fraser, I. Williamson, W. A. Bickmore, and J. Dostie, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **79**, 347 (2015).
20. J. Kind, L. Pagie, S. S. de Vries et al. (Collaboration), *Cell* **163**, 134 (2015).
21. H. D. Ou, S. Phan, T. J. Deerinck, A. Thor, M. H. Ellisman, and C. C. O'shea, *Science* **357**(6349), eaag0025 (2017).
22. T. Nagano, Y. Lubling, C. Várnai et al. (Collaboration), *Nature* **547**(7661), 61 (2017).
23. M. E. Oomen, A. K. Hedger, J. K. Watts, and J. Dekker, *Nat. Methods* **17**, 1002 (2020).
24. N. Krietenstein, S. Abraham, S. V. Venev et al., *Mol. Cell* **78**, 554 (2020).
25. R. Kempfer and A. Pombo, *Nat. Rev. Genet.* **21**(4), 207 (2020).
26. L. Mirny and J. Dekker, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* a040147 (2021).
27. M. Ganji, I. A. Shaltiel, S. Bisht, E. Kim, A. Kalichava, C. H. Haering, and C. Dekker, *Science* **360**, 102 (2018).
28. I. F. Davidson, B. Bauer, D. Goetz, W. Tang, G. Wutz, and J. M. Peters, *Science* **366**(6471), 1338 (2019).
29. Y. Kim, Z. Shi, H. Zhang, I. J. Finkelstein, and H. Yu, *Science* **366**(6471), 1345 (2019).
30. S. Golfier, T. Quail, H. Kimura, and J. Brugués, *Elife* **9**, e53885 (2020).
31. J. K. Ryu, A. J. Katan, E. O. van der Sluis, T. Wisse, R. de Groot, C. H. Haering, and C. Dekker, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **27**(12), 1134 (2020).
32. A. L. Sanborn, S. S. Rao, S.-C. Huang et al. (Collaboration), *Proceedings of the National Academy of Sciences* **112**, E6456 (2015).
33. G. Fudenberg, M. Imakaev, C. Lu, A. Goloborodko, N. Abdennur, and L. A. Mirny, *Cell Rep.* **15**(9), 2038 (2016).
34. G. Fudenberg, N. Abdennur, M. Imakaev, A. Goloborodko, and L. Mirny, *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* **82**, 45 (2017).
35. L. A. Mirny, M. Imakaev, and N. Abdennur, *Curr. Opin. Cell Biol.* **58**, 142 (2019).
36. J. R. Dixon, S. Selvaraj, F. Yue et al. (Collaboration), *Nature* **485**(7398), 376 (2012).
37. E. P. Nora, B. R. Lajoie, E. G. Schulz et al. (Collaboration), *Nature* **485**, 381 (2012).
38. O. Symmons, V. V. Uslu, T. Tsujimura, S. Ruf, S. Nassari, W. Schwarzer, L. Ettwiller, and F. Spitz, *Genome Res.* **24**, 390 (2014).
39. K. Polovnikov, S. Belan, M. Imakaev, H. B. Brandao, and L. A. Mirny, *bioRxiv preprint* <https://doi.org/10.1101/2022.02.01.478588>; <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.02.01.478588v1.full.pdf>.
40. E. M. Darrow, M. H. Huntley, O. Dudchenko et al. (Collaboration), *Proceedings of the National Academy of Sciences* **113**(31), E4504-E4512 (2016).
41. P. Olivares-Chauvet, Z. Mukamel, A. Lifshitz et al. (Collaboration), *Nature* **540**(7632), 296 (2016).
42. R. A. Beagrie, A. Scialdone, M. Schueler et al. (Collaboration), *Nature* **543**(7646), 519 (2017).
43. B. Bintu, L. J. Mateo, J. H. Su et al. (Collaboration), *Science* **362**(6413), eaau1783 (2018).
44. S. A. Quinodoz, N. Ollikainen, B. Tabak et al. (Collaboration), *Cell* **174**(3), 744 (2018).
45. A. M. Oudelaar, J. O. Davies, L. L. Hanssen et al. (Collaboration), *Nat. Genet.* **50**(12), 1744 (2018).

46. A. Allahyar, C. Vermeulen, B.A. Bouwman et al. (Collaboration), *Nat. Genet.* **50**(8), 1151 (2018).
47. N. Ulahannan, M. Pendleton, A. Deshpande et al. (Collaboration), *bioRxiv* 833590 (2019).
48. C. Vermeulen, A. Allahyar, B.A. Bouwman et al. (Collaboration), *Nat. Protoc.* **15**(2), 364 (2020).
49. A. Goloborodko, J. F. Marko, and L. A. Mirny, *Biophys. J.* **110**(10), 2162 (2016).
50. P. G. De Gennes, *Scaling concepts in polymer physics*, Cornell university press, Ithaca and London (1979).
51. A. Y. Grosberg and A. Khokhlov, *Statistical Physics of Macromolecules*, AIP press, Woodbury, NY (1994).
52. D. Starkov, V. Parfenyev, and S. Belan, *J. Chem. Phys.* **154**(16), 164106 (2021).
53. L. Liu, B. Zhang, and C. Hyeon, *PLoS Comput. Biol.* **17**(12), e1009669 (2021).
54. L. Liu, M. H. Kim, and C. Hyeon, *Biophys. J.* **117**(3), 613 (2019).
55. L. Liu and C. Hyeon, *Nucleic. Acids. Res.* **48**(20), 11486 (2020).
56. J. H. Bak, M. H. Kim, L. Liu, and C. Hyeon, *Comput. Biol.* **17**(3), e1008834 (2021).
57. K. E. Polovnikov, S. Nechaev, and M. V. Tamm, *Phys. Rev. E* **99**(3), 032501 (2019).