

МОДЕЛЬ ФРАКТАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА В ДВУМЕРНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

С. В. Григорьев^{a,b}, О. Д. Шнырков^a, К. А. Пшеничный^a, П. М. Пустовойт^a,*

Е. Г. Яшина^{a,b}

^a *Петербургский институт ядерной физики, НИЦ «Курчатовский институт»
188300, Гатчина, Ленинградская обл., Россия*

^b *Санкт-Петербургский государственный университет
198504, Санкт-Петербург, Россия*

Поступила в редакцию 25 марта 2022 г.,
после переработки 19 октября 2022 г.
Принята к публикации 29 октября 2022 г.

Хроматин, состоящий из метровой нити ДНК и сопутствующих белков, плотно, но без запутывания упакован в ядре биологической клетки. При этом существует гипотеза, подтверждаемая экспериментами с использованием технологии захвата конформации хроматина [1], что кривые, плотно заполняющие пространство (кривая Пеано или кривая Гильберта), являются хорошей теоретической моделью для описания укладки хроматина в ядре. Однако эксперименты по малоугловому рассеянию нейтронов демонстрируют бифрактальную организацию хроматина в интерфазном ядре, показывая наличие логарифмического фрактала на больших масштабах и объемного фрактала — на меньших [2]. В работе с помощью метода численного фурье-анализа в двумерном пространстве смоделирован процесс рассеяния нейтронов и представлена модель единого бифрактального объекта. Показано, что в численных экспериментах по рассеянию излучения в двумерном пространстве массовые и логарифмические фракталы существенно отличаются от кривых, заполняющих пространство, и от нефрактальных объектов. Так, для логарифмического фрактала с размерностью Хаусдорфа 2 интенсивность рассеяния уменьшается с ростом координаты Фурье q по степенному закону q^{-2} . Для кривых, заполняющих двумерное пространство, интенсивность убывает по степенному закону q^{-3} , как и для нефрактальных объектов с резкой границей на плоскости. Таким образом, во-первых, показана недостаточность модели кривых, заполняющих пространство, для описания укладки хроматина в ядре биологической клетки, во-вторых, предложена модель единого бифрактального объекта, соединяющего в себе логарифмический и массовый фракталы на различных масштабах, и, в-третьих, предложена модель укладки хроматина, способная описать данные экспериментов как по малоугловому рассеянию нейтронов, так и с использованием технологии захвата конформации хроматина.

DOI: 10.31857/S0044451023030148
EDN: QFLNDR

1. ВВЕДЕНИЕ

Многие физические объекты и явления живой природы обладают свойствами самоподобия или, иначе, фрактальными свойствами [3–6]. Среди них и такой важный для всего живого на Земле объект, как ядро биологической клетки. В целом ря-

де работ с использованием малоуглового рассеяния нейтронов было показано, что структура хроматина в интерфазном ядре биологической клетки имеет фрактальный характер [2, 7–12]. Более того, оказалось, что в ядре существует два масштабных уровня с двумя принципиально разными фрактальными организациями: на масштабе от единиц микрометра до сотни нанометров реализуется фрактальная структура, называемая логарифмической, а на масштабе от сотни нанометров до десятка нанометров — структура объемного фрактала. Не вызывает сомнений, что фрактальная модель укладки хроматина в ядре является одной из самых перспективных и при-

* E-mail: grigoryev_sv@pnpi.nrcki.ru

влекательных, однако детального описания самой модели, описывающей его бифрактальную структуру, так и не было представлено.

Впервые гипотеза о фрактальной укладке хроматина была сформулирована группой ученых, специализировавшихся в области теоретической биофизики и физики полимеров под руководством А. Ю. Гросберга [13, 14]. Ими была разработана модель складчатой глобулы (crumpled globule), которая предлагается в качестве трехмерной структуры ДНК [13]. Складчатая глобула — модель одномерной полимерной цепи, плотно заполняющей пространство без самопересечений, аналогом которой во фрактальной геометрии является кривая Пеано или любая другая кривая, заполняющая трехмерное пространство (Гильберта, Госпера и т. д.) В результате складчатая глобула стала дополнительно называться фрактальной.

Гипотеза складчатой глобулы получила подтверждение в экспериментах с использованием технологии по захвату конформации хроматина (метод Hi-C) [1]. С помощью метода Hi-C были построены карты пространственной близости генома человека. Эти карты подтвердили, во-первых, наличие хромосомных территорий и, во-вторых, пространственную близость небольших, богатых генами хромосом. Таким образом был идентифицирован дополнительный уровень организации генома, который характеризуется пространственной сегрегацией открытого и закрытого хроматина (эухроматина и гетерохроматина) с образованием двух полногеномных компарментов. Оказалось, что обнаруженная в эксперименте конформация хроматина согласуется с фрактальной глобулой, конформацией без узлов, которая обеспечивает максимально плотную упаковку, сохраняя при этом способность легко сворачиваться и разворачиваться в любом геномном локусе [1]. В настоящее время технология захвата конформации хроматина широко используется в исследованиях свойств хроматина в ядрах самых различных типов клеток [15, 16].

С разработкой технологии по захвату конформации хроматина оказалось возможным как развитие теории, так и моделирование укладки хроматина на основе хорошо разработанного теоретического базиса физики полимеров [17–20]. В этих работах авторы связывают концепцию складчатой (фрактальной) глобулы с результатами работы [1] и утверждают, что именно топологические ограничения являются основным фактором, управляющим формированием хромосомных территорий. Для доказательства этого тезиса используется молекулярно-

динамическое моделирование равновесной глобулы (гауссова клубка) и складчатой глобулы [17–20] и показывается, что экспериментальные данные [1] подтверждают выводы теории, а моделирование незаузленной складчатой глобулы приводит к образованию хромосомных территорий, подобных экспериментально обнаруженным, и хорошо описывает не только расположение хроматина, но и процессы, происходящие внутри ядра. Таким образом, была построена модель укладки хроматина в интерфазном ядре, которая основана на концепции незаузленного полимера, плотно уложенного как кривые заполняющие пространство (типа кривой Гильберта), которые, вследствие незаузленности, формируют отдельные хромосомные территории [17, 19].

Будучи несомненно успешной, модель складчатой глобулы не различает структуры различных компарментов А/В — активного и пассивного (открытого и закрытого, эу- и гетеро-) хроматина. В то же время метод захвата конформации хроматина (метод Hi-C) демонстрирует возможности различить эти два вида хроматина. Причем пассивный хроматин В оказывается более плотным по сравнению с компартаментами активного хроматина А, подчеркивая тот факт, что эти компарменты могут иметь разную пространственную структуру. Следует особо отметить, что модель складчатой глобулы как кривой, заполняющей пространство, не может описать экспериментальные данные малоуглового рассеяния нейтронов (МУРН), которые на больших масштабах (100–5000 нм) хорошо укладываются в модель логарифмического фрактала [2]. С точки зрения экспериментов МУРН складчатая глобула (типа кривой Пеано) неотличима от любого другого однородно заполненного объекта, воспроизводящего ее форму. Следовательно, МУРН на фрактальной глобуле должен представлять классический случай рассеяния на нефрактальных трехмерных неоднородностях [21]. В действительности эксперименты МУРН на хроматине уверенно демонстрируют наличие фрактальной структуры на всех масштабах — от нанометров до микрометров [7–12], что не укладывается в модель складчатой глобулы и требует ее доработки. Можно предположить, что структура хроматина в компартаментах А и В различна, и если компармент В описывается кривой, заполняющей пространство (плотный, закрытый хроматин), то в компарменте А открытый, активный хроматин представляет собой фрактальную структуру, на малых масштабах характеризующуюся объемным фракталом, а на больших масштабах — логарифмическим фракталом.

Концепция логарифмических фракталов остается малоизученной и практически неосмысленной научным сообществом. Концепция логарифмического фрактала для двумерного пространства была введена в работе [22] для описания роста и ветвления дерева по так называемому принципу Леонардо да Винчи. Этот принцип — открытие Леонардо — известен также как правило сохранения площади, согласно которому площадь сечения ветки ниже точки ветвления равна сумме площадей сечений дочерних веток выше ее [23]. Основываясь на этом правиле, можно сделать вывод, что площадь сечения ствола дерева равна сумме площадей сечений всех веток на любом из уровней ветвления дерева. Отметим, что в случае трехмерного пространства в логарифмических фракталах неизменным оказывается объем, добавляющийся на каждом шаге «ветвления» объекта, а сама концепция дополняет классификацию фракталов, основанную на исследованиях методом малоуглового рассеяния нейтронов и рентгеновских лучей [21]. Пример такого трехмерного логарифмического фрактала, состоящего из кубов различного размера, был дан в работе [12].

В этой работе мы моделируем процесс рассеяния на различных типах фрактальных структур в двумерном пространстве. Представлены результаты численных экспериментов на классических фракталах, логарифмических фракталах и на кривых, заполняющих пространство. Показано, что картина рассеяния на кривых, заполняющих пространство, существенно отличается от картины рассеяния на фракталах. Кроме того, смоделирован бифрактальный объект, который иллюстрирует возможность сосуществования в одной структуре классического и логарифмического фракталов. Таким образом, мы показываем на примерах двумерного пространства, что эксперименты по рассеянию если не дают ключ к разгадке сложной организации хроматина, то ставят фундаментальные вопросы о механизмах образования фрактальных структур в ядре на масштабах от 10 нм до 10 мкм.

Работа организована следующим образом. В разд. 2 представлена классификация фрактальных объектов, проводимая с помощью метода малоуглового рассеяния проникающих излучений для случая трехмерного пространства. Аналогичная классификация фракталов для двумерного пространства разработана на основе численного анализа Фурье. В разд. 3 описывается метод численного анализа Фурье, который моделирует эксперимент по малоугловому рассеянию в двумерном пространстве. В разд. 4 показано исследование логарифмических

фракталов в двумерном пространстве, а в разд. 5 — кривых, заполняющих двумерное пространство (кривые Пеано, Госпера, Гильберта). В разд. 6 сконструирован бифрактальный объект, который может рассматриваться как иллюстрация модели пространственной организации хроматина в ядре биологической клетки, и в разд. 7 представлены выводы.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ ФРАКТАЛОВ МЕТОДОМ МАЛОУГЛОВОГО РАССЕЯНИЯ

Методы малоуглового рассеяния нейтронов и малоуглового рентгеновского рассеяния (МУРР) уже давно стали классическим способом изучения фракталов нанометрового масштаба [24–27] и часто используются для измерения главного параметра, характеризующего фрактальную структуру, — размерности Хаусдорфа, которую также называют фрактальной размерностью.

Этими методами измеряют степенную зависимость интенсивности рассеяния от переданного импульса q :

$$I(q) \sim q^{-\Delta}, \quad (1)$$

где Δ — показатель степени, связанный с фрактальной размерностью изучаемого объекта.

Рассеяние на трехмерных однородных частицах с гладкой границей хорошо описывается законом Порода, который формулируется следующим образом: интенсивность рассеянного излучения есть степенная функция переданного импульса q (см. (1)) с $\Delta = 4$ для $q \gg 1/\xi$, где ξ — характерный размер рассеивающей частицы. Как было показано в [24–27], показатель степени Δ напрямую связан с фрактальной размерностью D , но для разных типов фракталов эта связь разная. Для массовых фракталов в трехмерном пространстве $\Delta = D$, для поверхностных фракталов $\Delta = 6 - D$. Промежуточный случай между массовыми и поверхностными фракталами соответствует логарифмическим фракталам [21]. Этот тип фракталов может быть также идентифицирован с помощью экспериментов по рассеянию, в этом случае $\Delta = 3$. Логарифмические фракталы отличаются особым типом самоподобия: в них реализуется аддитивный закон масштабирования, а не мультипликативный, как в случае с массовыми фракталами [8, 21]. Было показано, что кубическая зависимость интенсивности рассеяния нейтронов связана преобразованием Фурье с корреляционной функцией объекта $\chi(r)$, пропорциональной

$\ln(r/\xi)$, где $r/\xi < 1$, т.е. во фрактальной области [21].

Аналогично фракталам в трехмерном пространстве, с помощью метода численного фурье-анализа проведена классификация и продемонстрированы характерные особенности фрактальных объектов на плоскости [28]. В двумерном пространстве также, помимо однородных объектов с гладкой границей, можно выделить три типа фракталов: массовые, граничные и логарифмические. Фрактальные объекты в двумерном пространстве также описываются с помощью меры Хаусдорфа. Мера нефрактального объекта в двумерном пространстве равна r^2 , где r — линейный размер объекта. Для фрактальных объектов мера Хаусдорфа содержит пробную степенную функцию $h(\varepsilon) = \varepsilon^D$, а в случае логарифмических фракталов пробная функция дополнительно содержит логарифм: $h(\varepsilon) = \varepsilon^D (\ln 1/\varepsilon)^{\Delta_f}$, где ε — линейный размер пробного элемента, D — топологическая размерность объекта, Δ_f — логарифмическая под-размерность фрактала. В экспериментах по рассеянию пробные функции объектов на плоскости связаны с показателем степени Δ в (1) соотношениями, представленными в табл. 1.

Для однородно заполненных объектов с гладкой границей в двумерном пространстве (например, для круга) интенсивность рассеяния убывает с ростом q как $q^{-\Delta}$ с показателем степени $\Delta = 3$. Этот показатель на единицу меньше, чем для шара в трехмерном пространстве. Для массовых фракталов $1 < \Delta < 2$ и $\Delta = D$, для граничных $2 < \Delta < 3$ и $\Delta = 4 - D$. Промежуточный случай $\Delta = 2$ соответствует логарифмическому фракталу. Классификация фрактальных и нефрактальных объектов в двумерном пространстве, проведенная с помощью численного фурье-анализа, представлена в табл. 1. Таблица 1 содержит информацию о таких объектах, как кривая Пеано и логарифмический фрактал, исследования которых представлены в этой работе (см. разд. 4 и 5).

Пользуясь классификацией, разработанной на основе метода малоуглового рассеяния нейтронов и рентгеновского излучения, можно, сконструировав фрактальные и нефрактальные объекты в двумерном пространстве, аттестовать их методом численного фурье-анализа, моделирующего процессы рассеяния. В данном случае численный эксперимент по рассеянию используют как способ верификации, удостоверяющий, что объект действительно является фракталом, которому присваиваются определенные свойства, характерные для массового, граничного, логарифмического фрактала или вовсе нефрактального объекта.

Таблица 1. Классификация фрактальных и нефрактальных объектов в двумерном пространстве в экспериментах по рассеянию (*данные для логарифмического фрактала и кривой Пеано получены в рамках данной работы). Здесь Δ — показатель степени в зависимости интенсивности рассеяния от переданного импульса, определяемой в реальном или численном эксперименте, D — фрактальная размерность или размерность Хаусдорфа

Объект	Показатель степени	Размерность Хаусдорфа
Нефрактальный объект	$\Delta = 3$	$D = \Delta - 1$
Кривая Пеано	$\Delta = 3$	$D = 2^{(*)}$
Граничный фрактал	$2 < \Delta < 3$	$D = 4 - \Delta$
Логарифмический фрактал	$\Delta = 2$	$D = \Delta^{(*)}$
Массовый фрактал	$1 < \Delta < 2$	$D = \Delta$

3. МЕТОД ЧИСЛЕННОГО ФУРЬЕ-АНАЛИЗА В ДВУМЕРНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Следует отметить, что моделирование процесса рассеяния в двумерном пространстве с помощью фурье-анализа имитирует рассеяние света на двумерных объектах — «масках», и давно вошло в учебники [29,30]. Численное моделирование экспериментов по рассеянию света на двумерных регулярных геометрических фракталах стало применяться сравнительно недавно [28,31]. В качестве модельной картины рассеяния определяют квадрат модуля фурье-образа двумерного объекта. Эксперимент по малоугловому рассеянию света моделируют, используя схему, представленную на рис. 1.

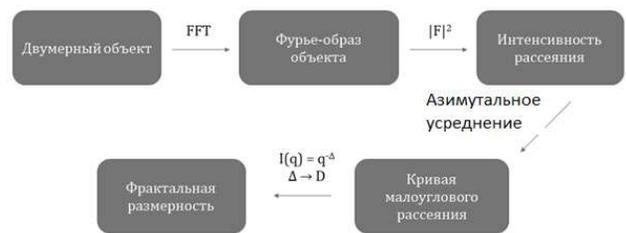


Рис. 1. Схема численного моделирования эксперимента по малоугловому рассеянию света на двумерных объектах

Схема такого численного эксперимента достаточно проста и состоит из четырех последовательных шагов. Объект исследования представляет собой образ внутри квадрата с размерами $1 \times 1 \text{ см}^2$, описывающегося бинарной двумерной матрицей. Первый шаг — фурье-преобразование объекта. Полученный фурье-образ — тоже двумерная матрица, каждый элемент которой — комплексное число — характеризуется амплитудой и фа-

зой. Второй шаг — формирование двумерной карты интенсивности, как квадрата модуля фурье-образа объекта, моделирующей интенсивность рассеяния. На этом шаге теряется информация о фазе фурье-образа. Третий шаг алгоритма — азимутальное усреднение карты интенсивности вокруг центра и получение кривой усредненной интенсивности, которая имитирует кривую малоуглового рассеяния, т.е. зависимость интенсивности рассеяния от переданного импульса (I от q). Последним шагом является определение показателя степени Δ степенного закона $I(q)$ как отношения логарифмов усредненной интенсивности $\ln I$ и координаты Фурье $\ln q$. Показатель Δ напрямую связан с фрактальной размерностью, но по-разному для разных типов фрактальных объектов (см. табл. 1).

Для обработки фрактальных изображений мы создали программу на платформе Qt [32], которая выполняет первые три шага этого алгоритма. В этом методе двумерный объект представляет собой квадрат $1 \times 1 \text{ см}^2$, состоящий из $N \times N$ единичных элементов (пикселей), где N должно быть равно 2^n , $n = 1, 2, 3, \dots$. Мы используем быстрое преобразование Фурье, чтобы сократить время вычислений. Карта интенсивности — это распределение интенсивности «рассеяния» по компонентам вектора Фурье q_x, q_y , выраженным в единицах обратной длины. Максимальное значение координаты q можно вычислить как $\pi N/X$, где X — общий размер изображения в единицах длины, N — размер изображения в пикселях, X/N — размер одного пикселя в единицах длины. Оси q_x и q_y разделены на N равных интервалов, а размер пикселя в пространстве Фурье равен π/X . Поскольку все реальные фракталы ограничены как по максимальному размеру, так и по размеру минимального элемента, важно контролировать разрешающую способность метода Фурье. Во-первых, размер фрактального объекта должен быть меньше размера всего изображения и, во-вторых, размер минимального элемента фрактала должен быть в несколько раз (>3) больше размера минимального элемента изображения (одного пикселя). При анализе кривых усредненных интенсивностей необходимо отличать фрактальный диапазон координаты Фурье от нефрактальных диапазонов, возникающих при очень малом и очень большом q .

4. ЛОГАРИФМИЧЕСКИЙ ФРАКТАЛ В ДВУМЕРНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Сконструируем пример логарифмического фрактала на плоскости, покажем, что объект действи-

тельно соответствует определению логарифмического фрактала, и определим нишу, в которую такой объект попадает в рамках классификации по методу малоуглового рассеяния.

По определению логарифмические фракталы — это фракталы с логарифмической мерой. Пробная функция в такой мере является произведением степенной функции с аргументом ε и степенной функции от логарифма $1/\varepsilon$ [3, 22]:

$$h(\varepsilon) = \varepsilon^D \left(\ln \frac{1}{\varepsilon} \right)^{\Delta_f}. \quad (2)$$

Здесь D — фрактальная размерность, Δ_f — фрактальная подразмерность, ε — линейный размер пробных элементов, покрывающих фрактал.

Известен двумерный логарифмический фрактал, описывающий рост дерева и основанный на «принципе да Винчи» [22, 23]: сумма площадей поперечных сечений ветвей на каждом уровне равна площади поперечного сечения ствола дерева (фрактал «Дерево да Винчи»). На рис. 2 показан принцип построения этого фрактала.

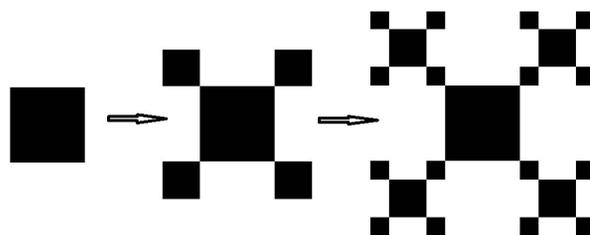


Рис. 2. Построение логарифмического фрактала роста дерева по принципу «да Винчи» (базовый элемент — квадрат, 1 и 2 поколения)

В каждом новом поколении к углам каждого наименьшего на данный момент квадрата добавляются четыре квадрата, каждый из которых по площади в четыре раза меньше квадрата предыдущего поколения. Следует отметить, что в отличие от построения геометрических фракталов, таких как ковер Серпинского, здесь добавление квадратов следующего поколения происходит не для всего фрактала, а только для квадратов предыдущего поколения.

Площадь фрактала с каждым новым поколением увеличивается на площадь «ствола» (самого большого квадрата). Таким образом, площадь всего фрактала n -го поколения будет в n раз больше площади «ствола».

Пусть линейный размер «ствола» равен 1. Тогда площадь всего фрактала n -го поколения будет равна n , а линейный размер ε квадратов n -го поколения

и число поколений n фрактала будут связаны следующими выражениями:

$$\varepsilon = \frac{1}{2^{n-1}}, \quad n = \frac{1}{\ln 2} \ln \frac{1}{\varepsilon} + 1. \quad (3)$$

Пусть $N(\varepsilon)$ — количество квадратов линейного размера ε , покрывающих весь фрактал. Тогда $N(\varepsilon)$ можно выразить как

$$N(\varepsilon) = \frac{n}{\varepsilon^2} = \frac{1}{\varepsilon^2} \left(\ln \frac{1}{\varepsilon} / \ln 2 + 1 \right). \quad (4)$$

Как известно [3, 22], фрактальная мера $\mu(\varepsilon)$ — это величина, поведение которой определяется произведением пробной функции $h(\varepsilon)$ и числа покрытий $N(\varepsilon)$. По определению, мера должна стремиться к константе, когда значение ε стремится к нулю. Таким образом, пробная функция этого объекта имеет вид

$$h(\varepsilon) = \varepsilon^2 \left(\ln \frac{1}{\varepsilon} \right)^{-1}, \quad N(\varepsilon)h(\varepsilon) \xrightarrow{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{1}{\ln 2}. \quad (5)$$

Сравнивая соотношения (2) и (5), получаем $D = 2$, $\Delta_f = -1$. Таким образом, фрактал, описывающий рост дерева, построенный по принципу «да Винчи», действительно является логарифмическим фракталом с фрактальной размерностью 2, что равно его топологической размерности [22].

Мы исследовали изображения этого фрактала разных поколений от 1-го до 7-го методом численного анализа Фурье. Для каждого изображения были получены усредненные зависимости интенсивности от координаты Фурье q , моделирующие кривые малоуглового рассеяния. Размер изображений — $1 \times 1 \text{ см}^2$ и 2048×2048 пикселей².

На рис. 3а, б показаны 3-е и 7-е поколения этого фрактала. Усредненные значения интенсивности в зависимости от координаты Фурье q показаны на рис. 3с.

Кривые, полученные в результате преобразования Фурье на рис. 3с, демонстрируют осциллирующее поведение, затухающее при увеличении переданного импульса q . Осцилляции имеют квазипериодический характер в логарифмическом масштабе в левой части кривых, при этом в правой части они становятся периодическими в линейном масштабе, что указывает на переход к нефрактальному режиму. Кроме того, показатель степени (наклон кривых в логарифмическом масштабе) изменяется при смене режимов. Точка пересечения двух режимов характеризует границу фрактала со стороны малых размеров. Эти точки кроссовера различны для разных поколений и равны 201 см^{-1} для фрактала 3-го

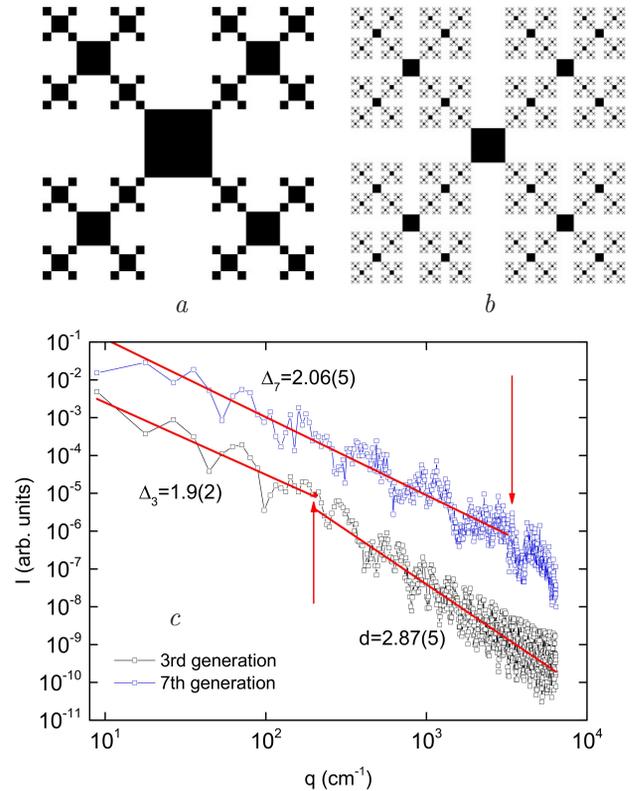


Рис. 3. Изображение логарифмического фрактала 3-го (а) и 7-го (б) поколений. Усредненные зависимости интенсивности от координаты Фурье q для 3-го и 7-го поколений логарифмического фрактала (с). Стрелками показана верхняя (по переданному импульсу q) граница фрактального диапазона

поколения и 3217 см^{-1} для фрактала 7-го поколений. Мы оцениваем эти значения как $\pi \cdot 2048/32$ и $\pi \cdot 2048/2$ для 3-го и 7-го поколений соответственно, учитывая, что линейный размер минимального элемента для фрактала 7-го поколения составляет 2 пикселя, а для фрактала 3-го поколения — 32 пикселя.

Таким образом, кривые в диапазонах $q < 201 \text{ см}^{-1}$ и $q < 3217 \text{ см}^{-1}$ относятся к фрактальной области для 3-го и 7-го поколений соответственно, а кривые для диапазонов $q > 201 \text{ см}^{-1}$ и $q > 3217 \text{ см}^{-1}$ характеризуют минимальный элемент фрактала. Если усреднить осцилляции и аппроксимировать зависимость интенсивности от q степенным законом $q^{-\Delta}$ в разных диапазонах, то показатель степени Δ будет равен $1.9 \pm 0.2 (q < q_c)$ и $2.87 \pm 0.05 (q > q_c)$ для 3-го поколения и $2.06 \pm 0.05 (q < q_c)$ для 7-го поколения (рис. 3с). Таким образом, наклон кривой усредненной интенсивности Δ близок к -2 в пределах фрактального диапазона и близок к -3 вне фрактального диапазона, что соответствует рассеянию

на объектах с резкой границей в двумерном пространстве (квадрат). Можно сделать вывод, что наклон Δ для фрактального диапазона исследуемого объекта равен размерности Хаусдорфа строительного блока фрактального объекта $\Delta = D$.

Как показано в работе [28], если объект не является фрактальным, то наклон кривой рассеяния равен $\Delta = -3$. Логарифмическая специфика фрактала проявляется в том, что наклон кривой на 1 меньше наклона кривой нефрактального объекта.

5. КРИВЫЕ ПЕАНО В ДВУМЕРНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Помимо логарифмических фракталов существует целый класс объектов, имеющих размерность Хаусдорфа равную двум — кривые Пеано. По определению кривые Пеано — это кривые, заполняющие пространство без самопересечений. Сконструируем примеры кривой Пеано на плоскости, вычислим ее меру и покажем, что объект, в соответствии со своим определением, попадает в нишу объектов, обладающих резкой границей и однородных внутри, в соответствии с классификацией по методу малоуглового рассеяния.

Рассмотрим кривую, изобретенную самим Джузеппе Пеано. Принцип ее построения показан на рис. 4. Числа на рис. 4 показывают порядок этапов строительства.

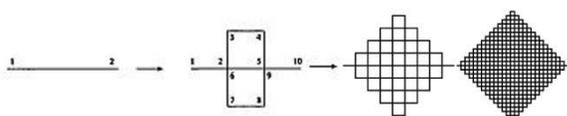


Рис. 4. Построение кривой Пеано от базового элемента до третьего поколения

Эта кривая не имеет самопересечения, хотя в некоторых точках происходит самокасание. Длина сегментов этой кривой уменьшается в три раза для каждого следующего поколения, а количество сегментов линии увеличивается в 9 раз. Следовательно, длина сегментов равна $\varepsilon = 1/3^n$ для n -го поколения кривой Пеано, а количество этих сегментов равно $N(\varepsilon) = 9^n$. Тогда

$$N(\varepsilon) = 3^{2n} = 3^{2 \log_3(1/\varepsilon)} = \frac{1}{\varepsilon^2} = \varepsilon^{-2}. \quad (6)$$

Это показывает, что пробная функция этого объекта равна $h(\varepsilon) = \varepsilon^2$, имеет размерность квадрата, при этом являясь линией. Никакой логарифмической подразмерности у этого объекта нет. Такие

же выражения можно получить для других кривых типа Пеано: кривой Гильберта, кривой Госпера и т. д. Принципы построения кривой Госпера и кривой Гильберта показаны на рис. 5 и рис. 6.

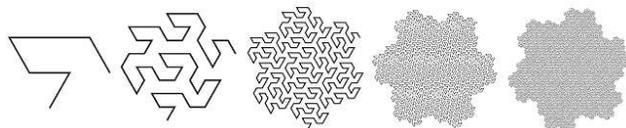


Рис. 5. Построение кривой Госпера от базового элемента до четвертого поколения

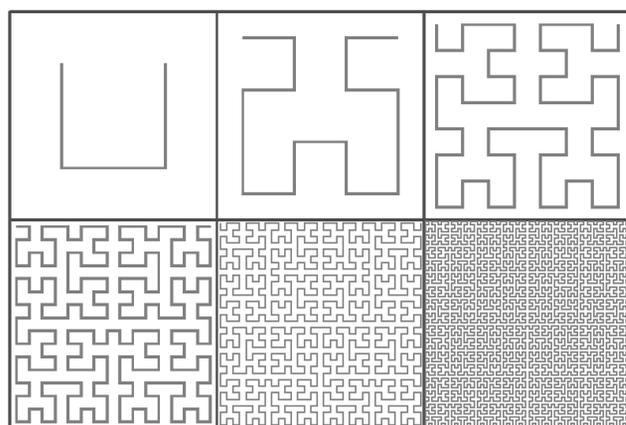


Рис. 6. Построение кривой Гильберта от базового элемента до пятого поколения

С помощью метода численного анализа Фурье мы получили кривую усредненной интенсивности, моделирующую кривую малоуглового рассеяния, для кривых Пеано, Госпера и Гильберта. Они представлены на рис. 7.

Все три кривые демонстрируют убывание интенсивности на левой стороне и систему пиков на правой стороне (рис. 7). Показатели наклона усредненных кривых интенсивности для кривых Пеано и Гильберта рассчитывались как показатели наклона огибающих. Для кривой Госпера мы использовали линейную аппроксимацию данных. Было получено, что наклоны кривых Пеано, Госпера и Гильберта равны $\Delta = 3.01 \pm 0.02$, $\Delta = 2.94 \pm 0.05$ и $\Delta = 2.94 \pm 0.02$ соответственно. Таким образом, для семейства кривых Пеано показатель Δ в (1) близок к 3, как для объекта с резкой границей в двумерном пространстве. Другими словами, эксперимент по рассеянию «видит» такие кривые как фигуры, которые имеют однородную «заливку». Как отмечалось выше, в области больших значений координаты Фурье q возникает некоторая система пиков, своя для каждой кривой. Анализируя кривые усредненной интенсивности для разных поколений каждой

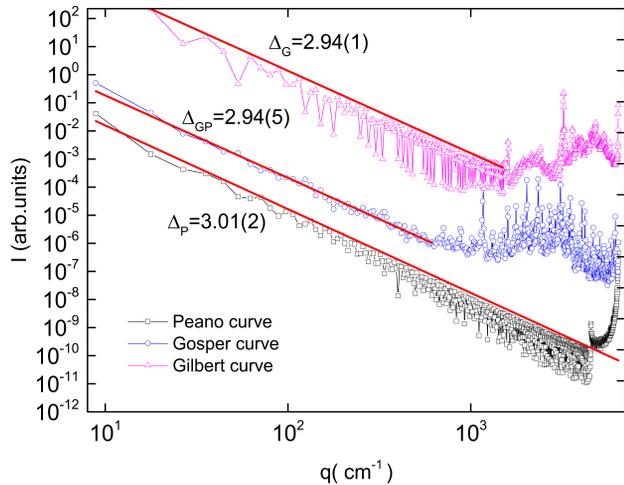


Рис. 7. Кривые усредненной интенсивности для 6-го поколения кривой Пеано (квадраты), 6-го поколения кривой Госпера (кружки) и 7-го поколения кривой Гилберта (треугольники)

кривой Пеано, мы пришли к выводу, что эта система пиков описывает формфактор базового элемента кривой Пеано. Естественно, что базовый элемент кривой, а также его преобразование Фурье для разных кривых различны.

Таким образом, эксперимент по рассеянию «видит» кривые Пеано как двумерные объекты с резкими границами. Это легко понять: в случае, когда кривая заполняет конечный плоский объект, он представляет собой двумерную фигуру (в данном случае квадрат), равномерно заполненную линиями и окруженную пустым пространством. Это равномерное заполнение плоского объекта дает нам показатель степени $\Delta = 3$, как и для любого двумерного однородно заполненного объекта с гладкими границами.

Несмотря на то, что кривые Пеано удовлетворяют нестрогому определению фрактала, которое дал в своей работе Мандельброт [3], поскольку их размерность Хаусдорфа строго больше их топологической размерности равной 1, такие объекты нельзя считать фракталами. Они не фракталы не только из-за их целочисленной размерности Хаусдорфа, но и потому, что плотность кривых Пеано однородно распределена в объекте, тогда как для фрактальных объектов характерно неравномерное распределение плотности в занимаемой фракталом области пространства.

Следует отметить, что, несмотря на то что размерности Хаусдорфа кривой Пеано и объекта с резкой границей совпадают, их все же можно различить в эксперименте по малоугловому рассеянию

благодаря системе пиков, которая присутствует на кривых малоуглового рассеяния при больших значениях переданного импульса. Эта система пиков характеризует фурье-образ минимального элемента, по которому строится та или иная кривая Пеано. В этом их главное отличие от простого нефрактального объекта с резкой границей.

6. МОДЕЛЬ БИФРАКТАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА В ДВУМЕРНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

Эта работа мотивирована необходимостью интерпретации экспериментов по малоугловому рассеянию нейтронов (МУРН) на хроматине внутри ядра биологической клетки [7–12]. Эксперименты МУРН демонстрируют бифрактальную организацию хроматина, которая не укладывается в концепцию складчатой глобулы по типу кривой Пеано, предложенной в работах [13, 14]. Моделирование эксперимента по малоугловому рассеянию в двумерном пространстве ясно демонстрирует, что модель кривых заполнения пространства имитирует однородно заполненный объект с резкой границей и не является ни фрактальным объектом с дробной размерностью Хаусдорфа, ни логарифмическим фракталом. Другими словами, в эксперименте по рассеянию излучения логарифмические фракталы и классические фракталы можно однозначно отличить от кривых Пеано и нефрактальных объектов.

Чтобы сконструировать модель бифрактальной организации хроматина в ядре клетки, мы создали фрактал, который состоит из логарифмического фрактала «Дерево да Винчи» и «вложенного в него» фрактала Вишека («Снежинка Вишека»).

Фрактал Вишека генерируется следующим образом: берем квадрат, разбиваем его на девять одинаковых квадратов и удаляем те квадраты, которые находятся не в углах и не в центре. Затем повторяем эту процедуру для каждого из оставшихся квадратов и т. д. (рис. 8).



Рис. 8. Схема построения фрактала Вишека (2-е, 3-е, 4-е поколения)

Именно такой фрактал мы использовали вместо минимальных элементов фрактала «Дерева да Винчи», которые обычно представляют собой однородные квадраты (рис. 3). Полученный комбинацией двух фракталов объект по существу и является бифракталом. Для того чтобы модель соответствовала масштабам задачи, были выбраны 4-е поколения каждого из фракталов. В этом случае минимальный крест фрактала Вишека в 27 раз меньше всей «Снежинки Вишека», которая является в этой конструкции минимальным элементом «Дерева да Винчи». При этом минимальный элемент «Дерева да Винчи» в 32 раза меньше всего «Дерева да Винчи». Таким образом, минимальный крест фрактала Вишека в 862 раза меньше всего бифрактала, т. е. весь диапазон масштабов этого объекта пробегает 3 порядка по линейной шкале размеров, что соответствует, например, диапазону от 10 нм до 10 мкм. Построенный бифрактал изображен на рис. 9.

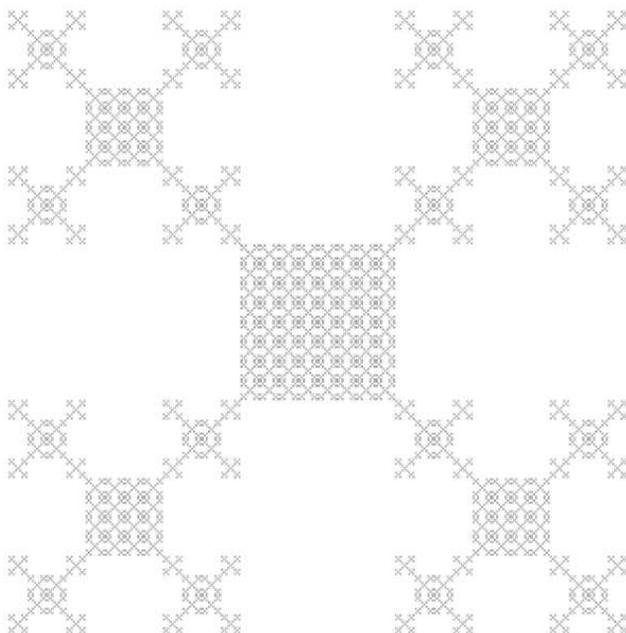


Рис. 9. Бифрактал, состоящий из фрактала «Дерево да Винчи» на крупном масштабе и фрактала «Снежинка Вишека» на более мелком масштабе

Результат численного эксперимента по моделированию процесса рассеяния на таком фрактале показан на рис. 10. Как видно из рис. 10, кривая рассеяния, построенная в двойном логарифмическом масштабе, демонстрирует две фрактальные области: одна имеет наклон $\Delta = 2.09 \pm 0.20$ и соответствует логарифмическому фракталу, вторая имеет наклон 1.47 ± 0.03 и соответствует фракталу «Снежинка Ви-

шека», теоретическая фрактальная размерность которого равна 1.465.

Чтобы четко различать два разных диапазона по переданному импульсу q , мы приводим график Кратки как произведение $(I(q)q^2)$ в зависимости от q на вставке к рис.10. Такое представление экспериментальных данных выделяет кривую рассеяния q^{-2} , делая более очевидными другие особенности. В частности, произведение $(I(q)q^2)$ в q -диапазоне для фрактала «Дерево да Винчи» теперь оказалось константой. Наклон кривой в этой области оказался равен нулю ($\Delta - 2 = 0.04 \pm 0.20$).

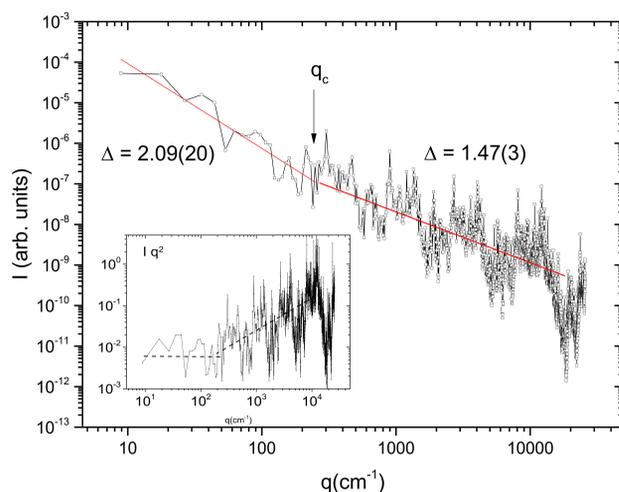


Рис. 10. Усредненная кривая интенсивности для бифрактала, состоящего из 4-й генерации фрактала «Дерево да Винчи» и 4-й генерации фрактала «Снежинка Вишека»

Таким образом, сконструированный нами бифрактальный объект точно воспроизводит бифрактальный характер кривых малоуглового рассеяния нейтронов, получаемых в экспериментах на ядрах различных типов биологических клеток [7–12]. Построенная таким образом бифрактальная конструкция, несмотря на то, что задача решается в двумерном пространстве, может служить еще одним шагом на пути создания модели организации хроматина в ядре биологической клетки.

При переходе в трехмерное пространство вопрос о совместимости модели укладки хроматина, разработанной в результате эксперимента методом захвата конформации хроматина (метод Hi-C) [1, 17–20] — модель складчатой глобулы, и модели на основе данных МУРН — модели бифрактальной структуры [7–12], остается открытым. Попытка комбинации данных этих двух экспериментов была сделана в глубоком, всеобъемлющем обзоре [19].

Как указывалось в [19], модель складчатой глобулы основана на предположении об отсутствии сильных вариаций плотности на масштабах порядка длины запутанности и выше. Классические цветные изображения хроматиновых территорий предполагают однородную плотность по всему клеточному ядру. Это, однако, может ввести в заблуждение, поскольку длина волны видимого света слишком велика, чтобы можно было легко разрешить глазу большее изменение локальной плотности. Для того чтобы заглянуть внутрь ядра, необходимо прибегнуть к экспериментам по рассеянию. Правда, единственный известный на тот момент эксперимент на ядрах куриных эритроцитов не позволил провести адекватную процедуру сравнения результатов МУРН и метода Hi-C, поскольку куриные эритроциты весьма отличны от других эукариотических клеток. Дополнительно авторами было выдвинуто предположение, на наш взгляд, ошибочное, что складчатая глобула будет иметь закон рассеяния, пропорциональный Q^{-3} .

В настоящей работе мы показываем, что если складчатая глобула описывается в большей или меньшей степени кривой Гильберта (или Пеано), то закон рассеяния от нее должен иметь вид закона Порода, как от частицы с гладкой поверхностью в трехмерном пространстве, Q^{-4} . При этом закон Q^{-3} соответствует структуре логарифмического фрактала, наблюдаемого в экспериментах по МУРН [7–12]. В то же время структура логарифмического фрактала может быть сформирована некими структурными единицами — объемными фракталами, описываемыми Q^{-D} , где D — фрактальная размерность объекта. Опираясь на данные малоуглового рентгеновского рассеяния, мы идентифицируем этот объект как единицу активного хроматина — компартмента А, наблюдаемого в методе Hi-C. Интересно отметить, что характерный максимальный размер этого объекта меняется в зависимости от степени активности транскрипции в ядре клетки и составляет величину порядка 100 нм. Особенностью нашей модели является и тот факт, что вся структура логарифмического фрактала, состоящего из малых единиц объемного фрактала активного хроматина, окружена плотной укладкой неактивного, закрытого гетерохроматина, который вполне может быть охарактеризован кривой типа Гильберта — компартмент В, наблюдаемый в методе Hi-C. Такой хроматин, по сути, является сплошной средой для нейтронного или рентгеновского излучения, которая, в свою очередь, ограничена размерами ядра. Подробное описание трехмерной модели хроматина выхо-

дит за рамки данной работы, но в ней представлена целостная картина, непротиворечивым образом описывающая результаты экспериментов, как метода МУРН, так и метода Hi-C.

7. ВЫВОДЫ

В этой работе сконструированы логарифмические фракталы и кривая Пеано в двумерном пространстве, а затем исследованы методом численного анализа Фурье, моделирующего эксперименты по малоугловому рассеянию нейтронов. Результаты сведены в классификационную таблицу фрактальных объектов в двумерном пространстве, которая дополнена новым классом — логарифмическими фракталами (табл. 1).

Показано, что для логарифмических фракталов в экспериментах по рассеянию показатель степени Δ равен их размерности Хаусдорфа, а для кривых Пеано в экспериментах по рассеянию показатель Δ равен 3, как для двумерного объекта с резкими границами.

Построена бифрактальная модель пространственной организации хроматина в ядре биологической клетки. Численные эксперименты по малоугловому рассеянию от единого бифрактального объекта, объединяющего в себе логарифмический фрактал и классический фрактал, подтверждают сходство предложенной модели и реального объекта, поскольку модельная кривая повторяет характерные особенности реальных кривых малоуглового рассеяния на ядрах биологической клетки.

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (грант № 20-12-00188).

ЛИТЕРАТУРА

1. 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, R. Sandstrom, B. Bernstein, M. A. Bender, M. K. Groudine, A. Gnirke, J. Stamatoyannopoulos, L. A. Mirny, E. S. Lander, and J. Dekker, *Science* **326**, 289 (2009).
2. Е. Г. Яшина, С. В. Григорьев, *ЖЭТФ* **156**, 540 (2019).
3. B. Mandelbrot, *The Fractal Geometry of Nature*, Freeman, New York (1983).
4. H. O. Peitgen and P. H. Richter, *The Beauty of Fractals*, Springer, Berlin (1986).

5. L. S. Liebovitch, *Fractals and Chaos Simplified for the Life Sciences*, Oxford University Press, New York (1998).
6. I. C. Andronache, H. Ahammer, H. F. Jelineck, D. Peptenatu, Ana-M. Ciobotaru, C. C. Draghici, R. D. Pintilii, A. G. Simion, and C. Teodorescu, *Chaos, Solitons and Fractals* **91**, 310 (2016).
7. D. V. Lebedev, M. V. Filatov, A. I. Kuklin, A. K. Islamov, E. Kentzinger, R. A. Pantina, B. P. Toperverg, and V. V. Isaev-Ivanov, *FEBS Lett.* **579**, 1465 (2005).
8. E. G. Iashina, E. V. Velichko, M. V. Filatov, W. G. Bouwman, C. P. Duif, A. Brulet, and S. V. Grigoriev, *Phys. Rev. E* **96**, 012411 (2017).
9. E. G. Iashina, M. V. Filatov, R. A. Pantina, E. Yu. Varfolomeeva, W. G. Bouwman, Ch. P. Duif, D. Honecker, V. Pipich, and S. V. Grigoriev, *J. Appl. Cryst.* **52**, 844 (2019).
10. S. V. Grigoriev, E. G. Iashina, V. Yu. Bairamukov, V. Pipich, A. Radulescu, M. V. Filatov, R. A. Pantina, and E. Yu. Varfolomeeva, *Phys. Rev. E* **102**, 032415 (2020).
11. S. V. Grigoriev, E. G. Iashina, B. Wu, V. Pipich, Ch. Lang, A. Radulescu, V. Yu. Bairamukov, M. V. Filatov, R. A. Pantina, and E. Yu. Varfolomeeva, *Phys. Rev. E* **104**, 044404 (2021).
12. E. G. Iashina, E. Yu. Varfolomeeva, R. A. Pantina, V. Yu. Bairamukov, R. A. Kovalev, N. D. Fedorova, V. Pipich, A. Radulescu, and S. V. Grigoriev, *Phys. Rev. E* **104**, 064409 (2021).
13. A. Yu. Grosberg, S. K. Nechaev, and E. I. Shakhnovich, *J. Phys. France* **49**, 2095 (1988).
14. A. Grosberg, Y. Rabin, S. Havlin, and A. Neer, *Europhys. Lett.* **23**, 373 (1993).
15. Н. Р. Батуллин, В. С. Фишман, А. А. Хабарова, М. Ю. Помазной, Т. А. Шнайдер, Д. А. Афонников, О. Л. Серов, *Вавиловский журнал генетики и селекции* **18** (2), 338 (2014).
16. A. Zlotina, A. Maslova, N. Kosyakova, A. B. H. Al-Rikabi, T. Liehr, and A. Krasikova, *Chromosome Res.* **27**, 253 (2019).
17. L. A. Mirny, *Chromosome Res.* **19**, 37 (2011).
18. J. D. Halverson, W. B. Lee, G. S. Grest, A. Y. Grosberg, and K. Kremer, *J. Chem. Phys.* **134**, 204904 (2011).
19. J. D. Halverson, J. Smrek, K. Kremer, and A. Y. Grosberg, *Rep. Prog. Phys.* **77**, 022601 (2014).
20. M. V. Imakaev, K. M. Tchourine, S. K. Nechaev, and L. A. Mirny, *Soft Matter* **11**, 665 (2015).
21. Е. Г. Яшина, С. В. Григорьев, *Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования* **9**, 5 (2017).
22. J. O. Indekeu and G. Flerackers, *Physica A* **261**, 294 (1998).
23. J. P. Richter and R. C. Bell, *The Notebooks of Leonardo da Vinci*, Dover, New York (1970).
24. J. E. Martin and A. J. Hurd, *J. App. Crystallogr.* **20** (2), 61 (1987).
25. J. Teixeira, *J. App. Crystallogr.* **21**, 781 (1988).
26. D. I. Svergun, M. H. J. Koch, P. A. Timmins, and R. P. May, *Small Angle X-ray and Neutron Scattering from Solutions of Biological Macromolecules*, Oxford University Press, Oxford (2013).
27. T. Ficker, A. Len, and P. Nemes, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **40**, 4055 (2007).
28. П. М. Пустовойт, Е. Г. Яшина, К. А. Пшеничный, С. В. Григорьев, *Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования* **12**, 3 (2020).
29. Дж. Гудмен, *Введение в фурье-оптику*, Мир, Москва (1970).
30. А. Н. Матвеев, *Оптика*, Высшая школа, Москва (1985).
31. А. А. Зинчик, Я. Б. Музыченко, А. В. Смирнов, С. К. Стафеев, *Научно-технический вестник СПбГУ ИТМО* **60** (2), 17 (2009).
32. <https://github.com/tre3k/fractal>