

Пространственная модель организации хроматина в ядре биологической клетки по данным малоуглового рассеяния

Е. Г. Яшина^{+,*1)}, Е. Ю. Варфоломеева⁺, Р. А. Пантина⁺, В. Ю. Байрамуков⁺, Р. А. Ковалев⁺,
Н. Д. Федорова⁺, К. А. Пшеничный⁺, Ю. Е. Горшкова[×], С. В. Григорьев^{+,*}

⁺Петербургский институт ядерной физики,
Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, 188300 Гатчина, Россия

^{*}Санкт-Петербургский государственный университет, 198504 С.-Петербург, Россия

[×]Объединенный институт ядерных исследований, 141980 Дубна, Россия

Поступила в редакцию 15 мая 2023 г.
После переработки 17 октября 2023 г.
Принята к публикации 17 октября 2023 г.

Представлены результаты малоуглового рассеяния нейтронов и рентгеновского излучения на ядрах HeLa с нормальной и подавленной транскрипционной активностью. Данные малоуглового рассеяния нейтронов демонстрируют наличие бифрактальной структуры внутри ядра. На масштабах от размера ядра до нескольких сотен нанометров наблюдается структура логарифмического фрактала, а на меньших масштабах, вплоть до нуклеосомной организации – структура объемного фрактала. Данные малоуглового рассеяния рентгеновского излучения показывают, что наличие структуры объемного фрактала коррелирует с транскрипционной активностью клетки. Принимая во внимание успех описания хроматина моделью складчатой глобулы (результаты данных метода Hi-C), мы предлагаем сценарий формирования бифрактальной структуры внутри ядра. Внутри плотноупакованного закрытого хроматина находится система транспортных каналов (логарифмический фрактал), а активный хроматин локализуется вблизи или внутри транспортных каналов и, в результате транскрипционной активности, образует объемнофрактальные структуры. Таким образом, структура логарифмического фрактала обеспечивает равномерное рассредоточение пустот на разных масштабах, потенциально необходимое для осуществления транскрипции и транспорта веществ внутри ядра, в то время как структура объемного фрактала является следствием транскрипционной активности клетки.

DOI: 10.31857/S1234567823220123, EDN: pftlyr

Вопрос о том, каким образом невероятно длинная макромолекула ДНК уложена в относительно компактном ядре биологической клетки является одной из фундаментальных проблем биологии. На сегодняшний момент хорошо известны первые два уровня компактизации хроматина. Первый из них – нуклеосомный – на этом уровне двуспиральная нить ДНК, толщиной 2 нм, а длиной несколько метров, наматывается на 8 гистоновых белков, образуя 10 нм нуклеосому. Этот уровень компактизации иногда называют “бусины на нитке”, где бусины – это нуклеосомы, а нитка – это ДНК. Благодаря первому, нуклеосомному, уровню упаковки, линейные размеры ДНК компактизуются в 6–7 раз. Считается, что второй уровень организации хроматина – 30 нм фибриллы: нуклеосомы плотно прилегая друг к другу, образуют спираль диаметром 30 нанометров (рис. 1). Однако, ряд структурных и визуализирующих исследова-

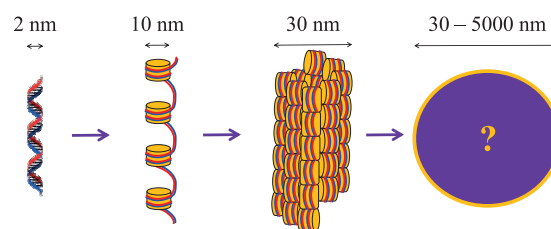


Рис. 1. (Цветной онлайн) Первые два этапа организации хроматина: молекула ДНК наматывается на гистоновые белки, образуя нуклеосомы, которые формируют 30 нм фибриллу

ований показывают, что в клетке в основном наблюдаются неравномерно свернутые 10 нм, а не 30 нм фибриллы [1–3].

Таким образом, на первых двух уровнях организации хроматина ДНК компактизована в десятки раз, и вопрос укладки ДНК сводится к вопросу укладки хроматиновой фибриллы, являющейся комплексом ДНК и связанных с ней гистоновых бел-

¹⁾e-mail: yashina_91@inbox.ru

ков. Хотя длина фибриллы получается меньше длины ДНК в десятки раз, т.е. порядка сантиметра, она все же достаточно велика по сравнению с диаметром ядра, который составляет всего несколько микрометров. Для того, чтобы представить себе проблему укладки хроматиновой фибриллы, полезно увеличить все масштабы в миллион раз, тогда ситуация будет аналогична необходимости упаковать около ста километров обычной веревки сантиметровой толщины в грузовик и распаковать веревку из грузовика, не запутав ее [4]. Кроме того, физическая топология хроматина и экспрессия генов тесно связаны: изменение фрактальной размерности структуры хроматина на нанометровом масштабе влияет на активацию транскрипционных генов [5]. Таким образом, фрактальная организация хроматина играет важную роль в экспрессии генов и эпигенетической репрессии.

На сегодняшний день наиболее популярным методом исследования генома является метод захвата конформации хромосом Hi-C [4, 6, 7]. С помощью этого метода было показано, что хроматин делится на два полногеномных компартмента: “открытый” хроматин образует компартмент А, “закрытый” хроматин – компартмент В. Компартмент В плотно упакован, а взаимодействующие гены проявляют большую тенденцию к близкой пространственной локализации, иными словами, гены чаще всего взаимодействуют с соседними генами. В то время как компартмент А упакован менее плотно, а находящиеся в нем гены могут взаимодействовать друг с другом вне зависимости от их близости на нуклеотидной последовательности ДНК. Кроме того, в отличие от компартмента В, в котором упакованы редко считываемые гены, в компартменте А находятся активно транскрибируемые гены, для которых необходима большая доступность для осуществления экспрессии генов и сборки молекулярных машин [6].

Наиболее популярной моделью для описания крупномасштабной упаковки ДНК является модель складчатой (фрактальной) глобулы, предложенная Гроссбергом в конце XX в. [8, 9]. Согласно этой модели нить ДНК, подобно кривой Гильберта (Пеано), полностью заполняет трехмерное пространство без самопересечений, а ее размерность равна $D_F = 3$ [4, 6–11]. Модель складчатой глобулы является хорошим приближением для описания “закрытого” хроматина (компартмента В), массовая доля которого превалирует в ядре. Однако, эта модель не описывает структуру “открытого” хроматина (компартмента А) [6]. С точки зрения малоуглового рассеяния складчатая глобула неотличима от любого другого однородно заполненного объек-

та, воспроизводящего его форму. Следовательно, малоугловое рассеяние на складчатой глобуле должно представлять классический случай рассеяния на нефрактальных трехмерных неоднородностях [12, 13]. В действительности эксперименты по малоугловому рассеянию нейтронов на хроматине уверенно демонстрируют наличие бифрактальной структуры на всех масштабах от нанометров до микрометров [13–19], что не укладывается в модель складчатой глобулы и требует ее доработки. Для описания экспериментальных данных малоуглового рассеяния нейтронов мы предположили, что структура хроматина в компартментах А и В различна, и если компартмент В описывается кривой полностью заполняющей пространство (плотный, неактивный, закрытый хроматин), то компартмент А представляет собой фрактальную систему разномасштабных полостей, связанных сетью транспортной инфраструктуры, в которой функционирует открытый активный хроматин. На малых масштабах система характеризуется объемным фракталом, а на больших – логарифмическим фракталом.

Эксперименты по МУРН (малоугловое рассеяние нейтронов), Ультра МУРН и Спин-Эхо МУРН на разных типах ядер: куриных эритроцитов [13–16], HeLa [13, 17, 18] и крысиных лимфоцитов [19], показали, что наднуклеосомная организация хроматина представляет собой двухуровневую фрактальную структуру. Во всех исследованных ядрах организация хроматина на масштабах от размера ядра до нескольких сотен нанометров имеет структуру логарифмического фрактала, а на меньших масштабах, вплоть до нуклеосомной организации (~ 10 нм) – структуру объемного фрактала.

В отличие от крысиных лимфоцитов и куриных эритроцитов, клеточная линия HeLa обладает высокой транскрипционной активностью. На рисунке 2 представлены результаты экспериментов по малоугловому и ультрамалоугловому рассеянию нейтронов, полученных на ядрах HeLa, проведенных на установках KWS-2 и KWS-3 (MLZ, Германия Гархинг) в диапазоне переданных импульсов $[10^{-3} - 1]$ нм $^{-1}$. Интенсивность рассеяния нейтронов в диапазоне переданных импульсов $[10^{-3} - 4 \cdot 10^{-2}]$ нм $^{-1}$ описывается степенной функцией с учетом конечного размера рассеивателя $I(Q) \sim (1 + (Q\xi)^2)^{-\nu/2}$ со степенью $\nu = 3.08 \pm 0.002$ и корреляционной длиной $\xi = 6500 \pm 100$ нм. Интенсивность малоуглового рассеяния нейтронов, соответствующая хроматину в диапазоне переданных импульсов $[4 \cdot 10^{-2} - 7 \cdot 10^{-1}]$ нм $^{-1}$, описывается степенной функцией $I(Q) \sim Q^{-\nu}$ со степенью $\nu = 2.55 \pm 0.01$. На кривой рассеяния наблюдается

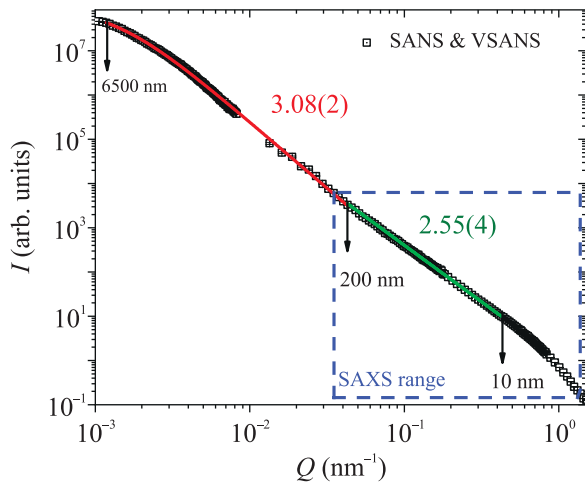


Рис. 2. (Цветной онлайн) Интенсивность малоуглового рассеяния нейтронов на ядрах HeLa, помещенных в тяжелую воду, измеренная на установках KWS-2 и KWS-3 (MLZ, Германия, Гархинг). Выделенная пунктиром область соответствует диапазону переданных импульсов, доступному в эксперименте по малоугловому рассеянию рентгеновского излучения

четкая точка перегиба между двумя фрактальными уровнями, соответствующая $Q = 4 \cdot 10^{-2} \text{ нм}^{-1}$. Мелкомасштабный фрактальный уровень организации хроматина описывается моделью объемного фрактала, в то время как крупномасштабный фрактальный уровень описывается моделью логарифмического фрактала.

Для того, чтобы определить связь транскрипционной активности клетки с изменением структуры хроматина были исследованы три образца ядер HeLa на установке малоуглового рассеяния рентгеновского (МУРР) излучения XEUSS 3.0 (ОИЯИ, Россия, Дубна). Контрольный образец ядер, на котором проводились эксперименты по МУРН, был получен при выделении ядер из клеток, культивированных в нормальных условиях, которые проявляли типичную для этих клеток транскрипционную активность. Вторым образцом был получен при выделении ядер из клеток, культивированных в условиях дефицита питательной среды, за счет чего транскрипционная активность клеток была занижена из-за отсутствия “строительного материала” для осуществления транскрипции. Третий образец ядер был получен при выделении ядер из клеток, культивированных с добавлением ингибитора транскрипции Актиномицина Д, за счет чего транскрипционная активность клеток была подавлена. Получение всех трех образцов проводили по одной схеме, подробно описанной в работах [17, 18].

Измеренная прежде кривая малоуглового рассеяния нейтронов на контрольном образце в тяжелой воде (рис. 2) совпадает с кривой рассеяния рентгеновского излучения (рис. 3) в диапазоне переданных им-

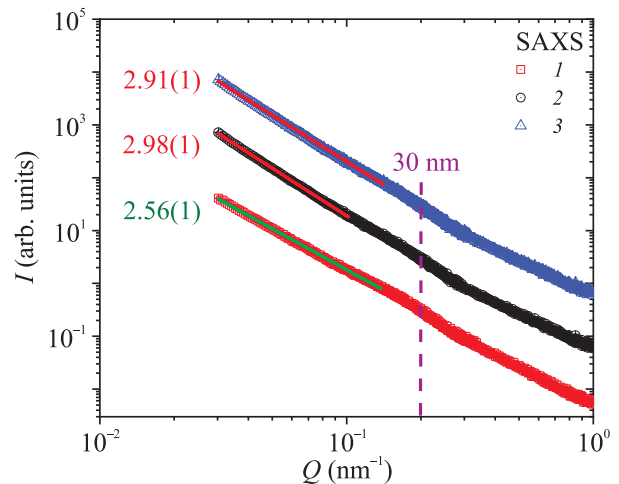


Рис. 3. (Цветной онлайн) 1 – (красные открытые квадраты) – Интенсивность малоуглового рассеяния рентгеновского излучения для референсных ядер HeLa, помещенных в тяжелую воду. 2 – (черные открытые круги) – Интенсивность малоуглового рассеяния рентгеновского излучения для ядер HeLa, культивированных в условиях дефицита питательной среды, помещенных в тяжелую воду. 3 (синие открытые треугольники) – Интенсивность малоуглового рассеяния рентгеновского излучения для референсных ядер HeLa, культивированных с добавлением ингибитора транскрипции Актиномицином Д, помещенных в тяжелую воду

пульсов $[3 \cdot 10^{-2} - 1] \text{ нм}^{-1}$. В этой области переданных импульсов наблюдается структура объемного фрактала $\nu = 2.56 \pm 0.01$. Точка перегиба и перехода в крупномасштабный фрактальный уровень из рентгеновских данных невозможно определить, поскольку она находится на границе разрешающей способности прибора. Однако, из нейтронных данных она определена и равна $Q_c = 0.04 \text{ нм}^{-1}$. С другой стороны, кривые рассеяния на образцах с подавленной транскрипционной активностью демонстрируют закон рассеяния близкий к кубическому, что соответствует структуре логарифмического фрактала в трехмерном пространстве. Как показано на рис. 3, для образца ядер клеток, культивированных в условиях дефицита питательной среды наблюдается степенной закон рассеяния с показателем $\nu = 2.98 \pm 0.01$ в диапазоне переданных импульсов $[3 \cdot 10^{-2} - 10^{-1}] \text{ нм}^{-1}$, а для образца ядер клеток, культивированных с добавлением ингибитора транскрипции Актиномицина Д (рис. 3) наблюдается степенной закон рассеяния с показате-

лем $\nu = 2.91 \pm 0.01$ в диапазоне переданных импульсов $[3 \cdot 10^{-2} - 1.5 \cdot 10^{-1}] \text{ нм}^{-1}$. Таким образом, можно сделать вывод о том, что наличие структуры объемного фрактала на масштабе $[3 \cdot 10^{-2} - 10^{-1}] \text{ нм}^{-1}$ связано с транскрипционной активностью клетки, а структура логарифмического фрактала связана с ее отсутствием.

В классификации малоуглового рассеяния на фрактальных объектах [12] модель логарифмического фрактала описывает иерархическую структуру, которая характеризуется логарифмической мерой и формируется согласно принципу сохранения объема при изменении масштаба. Экспериментально структура логарифмического фрактала наблюдается как кубический закон в интенсивности малоуглового рассеяния в зависимости от модуля переданного импульса. На рисунке 4 показан принцип построения этого

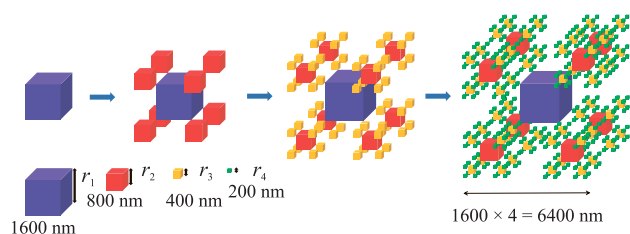


Рис. 4. (Цветной онлайн) Построение первых 4 поколений логарифмического фрактала, основанного на принципе сохранения объема при масштабировании

фрактала до четвертой итерации: к вершинам куба объемом V добавляются 8 одинаковых кубов меньшего объемом V_1 , а сумма их объемов равна объему исходного куба $\sum V_1 = V$; на следующей итерации к вершинам каждого из добавленных в предыдущей итерации куба добавляются еще по 8 кубов меньшего объемом V_2 , а сумма их объемов равна сумме объемов кубов, добавленных на предыдущей итерации, а также объему исходного куба $\sum V_2 = \sum V_1 = V$ и т.д. В ядрах некоторых клеток число итераций доходит до 4 или 5.

В отличие от модели логарифмического фрактала, модель объемного фрактала соответствует однородной самоподобной классической фрактальной структуре, характеризующейся хаусдорфовой размерностью D_F [20, 21] и наблюдается в эксперименте, как убывающая степенная зависимость интенсивности малоуглового рассеяния от вектора рассеяния с показателем $2 < \nu < 3$ ($\nu = D_F$).

В качестве модели для описания объемнофрактальной структуры, наблюдаемой в малоугловом рассеянии, можно выбрать кривую Коха (рис. 5а). Процесс построения классической кривой Коха заключается следующем: берется единичный отрезок,

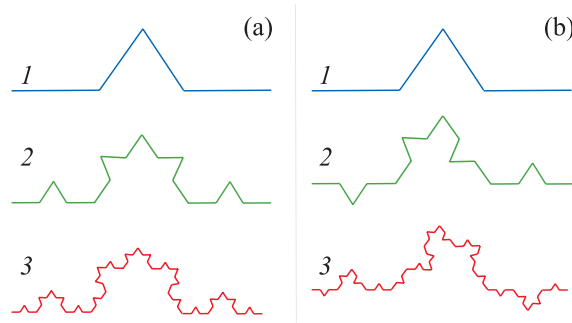


Рис. 5. (Цветной онлайн) Построение первых 3 поколений фрактала Снежинка Коха: (а) – геометрически регулярного фрактала Снежинка Коха; (б) – стохастического фрактала Снежинка Коха со случайной ориентацией сторон треугольника, на которые заменяется средний сегмент отрезка

разделяется на три равные части и средний сегмент заменяется двумя сторонами равностороннего треугольника длины $1/3$. В результате образуется ломаная, состоящая из четырех звеньев длины $1/3$. На следующем шаге повторяем операцию для каждого из четырех получившихся звеньев (рис. 5а) и т.д... Если в процесс замены среднего сегмента на две стороны треугольника добавить фактор случайности, то кривая Коха приобретет менее регулярный стохастический вид, однако, сохранит свои фрактальные свойства [22] (рис. 5б).

Гипотеза о механизме формирования бифрактальной структуры активного хроматина заключается в следующем: структура логарифмического фрактала образуется из пустот, которые формируют незаполненное хроматином пространство, потенциально необходимое для транспорта веществ внутри ядра и транскрипционной активности клетки. Далее, когда начинается транскрипция, ДНК выпетливается в пустоты логарифмического фрактала или вблизи его границ, образуя объемнофрактальную структуру вследствие суперскрученности ДНК, что в свою очередь облегчает диффузию веществ и, как следствие, сборку молекулярных машин и белково-нуклеиновых комплексов. Таким образом, структура логарифмического фрактала обеспечивает равномерное рассредоточение пустот на разных масштабах, потенциально необходимое для осуществлении транскрипции и транспорта веществ внутри ядра, в то время как структура объемного фрактала является следствием транскрипционной активности клетки. Сосуществование в ядре вышеописанных структур схематично изображено на рис. 6.

Построенная таким образом бифрактальная конструкция является еще одним шагом на пути созда-

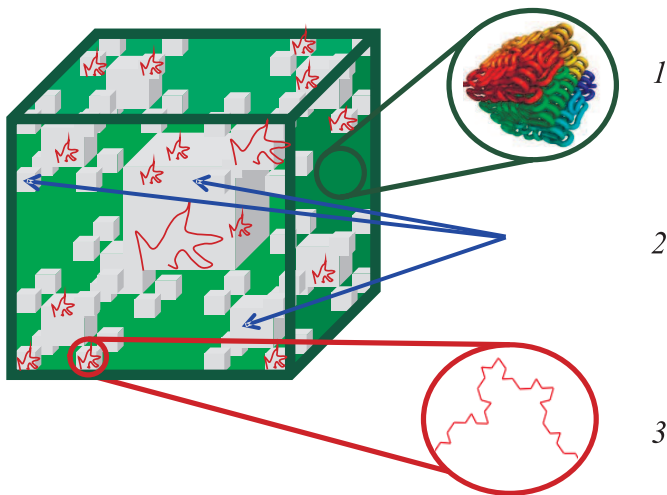


Рис. 6. (Цветной онлайн) Пространственная модель организации хроматина, согласно которой внутри плотнозапакованного транскрипционно-неактивного (“закрытого”) хроматина – 1, упакованного по принципу трехмерной кривой Пеано, находится система полостей – 2, формирующая структуру транспортных каналов по принципу логарифмического фрактала, а транскрипционно-активный (“открытый”) хроматин – 3 образует объемнофрактальные структуры внутри транспортных каналов или вблизи их границ

ния модели организации хроматина в ядре биологической клетки. Отметим, что структура логарифмического фрактала является универсальной для большинства типов ядер и образуется из системы полостей, которые формируют систему транспортных каналов, необходимую для метаболизма и инфраструктуры внутри ядра, а также формирует собой пространство, потенциально необходимое для осуществления биологических функций ДНК, таких как транскрипция. Эта система полостей-каналов логарифмического фрактала находится внутри плотнозапакованной ДНК по принципу фрактальной глобулы и заполнена активным хроматином. Необходимость существования в ядре системы каналов была высказана в работе [23]. Предполагалось, что ядерный матрикс представляет собой систему каналов, по которым осуществляется транспорт мРНК из ядра в цитоплазму и транспорт различных цитоплазматических продуктов к местам их утилизации в ядре. Наличие транспортных каналов в хроматине для облегченной диффузии РНК, белков и других клеточных компонентов была теоретически обоснована в работе [24]. В работах [25, 26, 27] были получены свидетельства того, что новосинтезированная РНК не просто диффундирует от места ее синтеза во всех возможных направлениях, но следует по определенным путям (каналам).

Таким образом, наблюдаемая в экспериментах по малоугловому рассеянию нейтронов и рентгеновского излучения, структура логарифмического фрактала обеспечивает равномерное по всему пространству ядра рассредоточение полостей на разных масштабах, потенциально необходимых для обеспечения быстрого и эффективного транспорта и возможности осуществления биологической функции в любом месте ядра. Как показано выше, транскрипционная активность хроматина скоррелирована и, возможно, определяет появление, размер и размерность объемного фрактала.

В заключение, стоит отметить, что структура логарифмического фрактала представляет собой незаполненную хроматином систему полостей, необходимую для метаболизма и инфраструктуры внутри ядра, а также формирует собой пространство, потенциально необходимое для осуществления биологических функций ДНК, таких как транскрипция. Предположительно, такая транспортная система каналов заполнена нуклеоплазмой и сформирована гидродинамическими силами, возникающими из-за разности токов на границе раздела фаз.

Далее, когда и если начинается транскрипционная активность, ДНК выпетливается в пустоты логарифмического фрактала и там начинается сборка молекулярных машин и белково-нуклеиновых комплексов, и тем самым, в пустотах логарифмического фрактала активный хроматин образует структуру объемного фрактала, в котором происходит облегченная диффузия для осуществления транскрипции. Предположительно, возникновение объемнофрактальных структур является следствием механизмов суперскрученности ДНК, которая появляется в следствии транскрипции [28]. Транскрипционно активный хроматин демонстрирует большую физическую жесткость, по сравнению с неактивным хроматином, являясь при этом менее плотным [29]. Также, принимая во внимание, что хроматин не является статичным, т. е. в нем постоянно происходит та или иная динамика, логично предположить, что наиболее часто считываемые гены локализуются либо внутри полостей-каналов логарифмического фрактала, либо вблизи его границы в запакованном состоянии внутри фрактальной глобулы. Структура каналов-полостей логарифмического фрактала является местом локализации активного хроматина. В работе [13, 17] было показано, что структура логарифмического фрактала обладает очень разветвленной поверхностью и, как следствие, большой площадью поверхности. В связи с этим, в плотнозапакованном хроматине вблизи поверхности полостей-каналов мо-

жет локализоваться большое количество генов, которые способны быстро распаковаться в пространство полости логарифмического фрактала. Таким образом, структура логарифмического фрактала обеспечивает равномерное рассредоточение пустот-каналов на разных масштабах, потенциально необходимых для обеспечения транспортной инфраструктуры ядра и пространства для биологической активности ДНК, в то время как структура объемного фрактала является следствием транскрипционной активности клетки.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант # 20-12-00188).

Авторы выражают благодарность нейтронному центру MLZ за предоставление пучкового времени на установках KWS-2 и KWS-3, и А. Радulescu (A. Radulescu) и В. Пипича (V. Pipich) за помощь в проведении эксперимента. Также авторы благодарны Объединенному институту ядерных исследований за предоставление пучкового времени на малоугловой установке рентгеновского излучения XEUSS 3.0, и Ю. Горшковой и Г. Копице за помощь в проведении эксперимента.

1. Ya. Joti, T. Hikima, Y. Nishino, F. Kamada, S. Hihara, H. Takata, T. Ishikawa, and K. Maeshima, *Nucleus* **3**, 404 (2012).
2. Y. Takizawa and H. Kurumizaka, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Regulatory Mechanisms* **1865**, 194851 (2022).
3. K. Maeshima, S. Ide, and M. Babokhov, *Curr. Opin. Cell Biol.* **58**, 95 (2019).
4. J.D. Halverson, J. Smrek, K. Kremer, and A.Y. Grosberg, *Rep. Prog. Phys.* **77**(2), 022601 (2014).
5. L. M. Almossalha, A. Tiwari, P. T. Ruhoff, Y. Stypula-Cyrus, L. Cherkezyan, H. Matsuda, M. A. Dela Cruz, J. E. Chandler, C. White, C. Maneval, H. Subramanian, I. Szleifer, H. K. Roy, and V. Backman, *Sci. Rep.* **7**, 41061 (2017).
6. E. Lieberman-Aiden, N. L. Van Berkum, L. Williams et al. (Collaboration), *Science* **326**(5950), 289 (2009).
7. L. A. Mirny, *Chromosome research* **19**, 37 (2011).
8. A. Y. Grosberg, S. K. Nechaev, and E. I. Shakhnovich, *Journal de physique* **49**(12), 2095 (1988).
9. A. Grosberg, Y. Rabin, S. Havlin, and A. Neer, *Europhysics Letters* **23**(5), 373 (1993).
10. J. D. Halverson, W. B. Lee, G. S. Grest, A. Y. Grosberg, and K. Kremer, *J. Chem. Phys.* **134**(20), 204904 (2011).
11. M. V. Imakaev, K. M. Tchourine, S. K. Nechaev, and L. A. Mirny, *Soft matter* **11**(4), 665 (2015).
12. Е. Г. Яшина, С. В. Григорьев, *Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования* **9**, 5 (2017).
13. Е. Г. Яшина, С. В. Григорьев, *ЖЭТФ* **156**(3), 540 (2019).
14. D. V. Lebedev, M. V. Filatov, A. I. Kuklin, A. K. Islamov, E. Kentzinger, R. Pantina, B. P. Toperverg, and V. V. Isaev-Ivanov, *FEBS Lett.* **579**(6), 1465 (2005).
15. 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**(1), 012411 (2017).
16. 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).
17. 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).
18. 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).
19. 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).
20. B. Mandelbrot, *The Fractal Geometry of Nature*, Freeman, N.Y. (1983).
21. J. Feder, *Fractals*, Plenum, N.Y. (1998).
22. A. V. Ilatovskiy, D. V. Lebedev, M. V. Filatov, M. G. Petukhov, and V. V. Isaev-Ivanov, *J. Phys.: Conf. Ser.* **351**(1), 012007 (2012).
23. S. V. Razin and I. I. Gromova, *BioEssays* **17**(5), 443 (1995).
24. T. Cremer, M. Cremer, B. Hubner, A. Silahtaroglu, M. Hendzel, C. Lanctôt, and H. Strickfaden, *BioEssays* **42**(2), 1900132 (2020).
25. Y. Xing, C. V. Johnson, P. R. Dobner, and J. B. Lawrence, *Science* **259**(5099), 1326 (1993).
26. M. Mazzocca, T. Fillot, A. Loffreda, D. Gnani, and D. Mazza, *Biochem. Soc. Trans.* **49**(3), 1121 (2021).
27. M. Mazzocca, E. Colombo, A. Callegari, and D. Mazza, *Current Opinion in Structural Biology* **71**, 239 (2021).
28. P. Chatterjee, N. Goldenfeld, and S. Kim, *Phys. Rev. Lett.* **127**(2)1, 218101 (2021).
29. V. Yu. Bairamukov, M. V. Filatov, R. A. Kovalev, N. D. Fedorova, R. A. Pantina, A. V. Ankudinov, E. G. Iashina, S. V. Grigoriev, and E. Yu. Varfolomeeva, *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1866**(12), 130234 (2022).