

갱신이론과 전산모사를 통한 비고전적 단일 효소 반응시간 분포와 고분자 특이 수송 현상의 정량적 이해

김대현[†], 정인춘[†], 송상근, 김지현^{*}, 성재영
 서울시 동작구 흑석로 84, 중앙대학교 화학과, 156-756.
 E-mail: jihyunkim@cau.ac.kr, jaeyoung@cau.ac.kr.

효소는 생명 현상을 구현하는 단백질 촉매인데 그 동안 효소의 촉매 반응 속도는 Michaelis-Menten(MM) 모델로 대부분 설명되어 왔다. 그러나 MM 모델은 실험으로 측정된 단일 효소 반응시간의 확률분포 모양을 설명할 수 없다. MM 모델에 반응계수의 정적 무질서 개념을 도입한 효소 반응 모델도 기질 농도에 따라 변화하는 효소 반응시간의 통계적 요동을 설명하지 못한다. 우리는 단일 효소 반응시간의 통계적 요동이 기질에 따라 변화하는 양상을 설명하기 위해 효소 반응을 구성하는 개별 화학반응을 단순히 푸아송 과정이 아닌 갱신과정(renewal process)으로 확장한 효소 반응 모델을 제안한다. 우리는 이 단일 효소 반응 모델과 기질에 따른 효소 반응시간 분산 변화 데이터를 비교하여 효소-기질 복합체의 지속시간 분포를 간단한 형태로 얻어내었다. 또한, 이 정보를 토대로 전산모사를 수행하여 효소 반응시간의 확률분포를 얻어내고, 실제 실험 결과 및 기존 이론들과 비교하였다. 뿐만 아니라 단일 효소 반응시간의 확률분포를 연속 시간 임의의 보행자(continuous time random walker)의 대기시간 확률분포(waiting time distribution)로 대응하면, 평균 제곱 변위가 시간에 따라 단순히 증가 하지 않는 고분자의 특이 수송(anomalous diffusion) 현상도 정량적으로 설명할 수 있었다.

핵심어 : 단일 효소 반응, Michaelis-Menten 이론, 효소의 전환 시간의 분포, 갱신과정, 평균 제곱 변위

서론

효소는 생명현상에 없어서는 안 될 중요한 단백질 촉매로, 효소가 생명체 내에서 어떻게 작용하는 지 이해하는 것은 중요한 일이라고 할 수 있다. 효소의 반응속도를 설명하기 위해 도입된 MM 이론¹은 교과서에도 자주 등장하는 잘 알려진 이론이다.

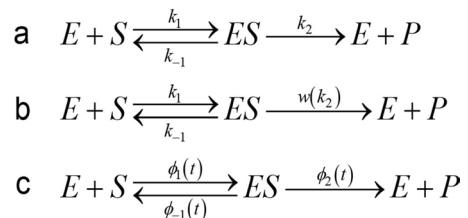


그림 4. 이론 및 계산방법

기존의 MM 이론은 효소 반응에서 효소와 기질이 만나 효소-기질 복합체를 형성하는 반응속

도(k_1)와, 효소-기질 복합체에서 효소와 기질로 다시 분해되는 속도(k_{-1}) 및 효소가 촉매작용을 하여 생성물이 만들어지는 속도(k_2)가 모두 일정하다는 조건(그림 1-a)에서 사용되어 왔다.²⁻⁴ 그러나 실험 기술의 진보로 효소의 반응시간의 분산이나 임의성(Randomness)을 측정할 수 있게 됨에 따라, 기존의 MM 이론으로는 효소 반응시간의 요동을 잘 설명할 수 없었다.⁵⁻⁹ 이를 극복하기 위해 형광 물질을 통해 β -galactosidase 효소의 반응을 연구하여 효소 반응시간의 평균($\langle t \rangle$)과 기질의 농도([S])간의 관계를 알아보고, 기존의 MM 이론에서 k_2 에 정적 무질서도($w(k_2):k_2$ 의 확률분포함수)를 도입(그림 1-b)하여 반응시간의 분포($\psi(t)$)를 구한 바가 있다.¹⁰ 하지만 반응시간의 임의성과 농도와의 상관관계까지는 일관되게 설명하지 못하였다.¹¹ 그러나 매번 반응할 때마다 반응시간의 분포가 변하지 않는 갱신과정일 경우(그림 1-c)에 대해서 효소 반응을 구성하는 개별 화학 과정들이 비 푸아송 과정일 때 임의성을 정량적으로 설명할 수 있음이 밝혀졌다.^{12, 13}

앞서 소개한 기존의 MM 이론의 한계를 극복하기 위해 도입된 두 이론은 각각 반응시간의 평균 및 무질서도의 농도와의 상관관계를 잘 설명하지만, 각 매개 변수들의 값이 서로 일치하지 않는 모순점을 보였다. 그래서 우리는 보다 더 나은 결과를 도출하고자 두 이론을 연결해보기로 하였다. 먼저 갱신과정을 기반으로 하는 비 푸아송 단일 효소 반응 모델에서, 효소-기질 복합체의 지속시간의 분포함수를 추출하고 전산 모사를 수행하여 효소 반응시간의 확률분포를 구해보았다. 그리고 그 결과와 실험을 통해서 얻은 β -galactosidase의 반응시간을 비교하여 우리의 이론이 기존의 MM 이론과 정적 무질서도를 도입한 MM 이론에 비해서 반응시간의 요동을 일관되게 잘 설명함을 보일 수 있었다. 또

한 고분자의 운송 과정에서, 시간에 따른 고분자의 움직임을 표현한 고분자의 평균 제곱 변위($\langle |\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(0)|^2 \rangle$)가 단일 효소 반응 모델에서 보이는 생성물의 평균 개수($\langle n \rangle(t)$)와 관련이 있음을 보일 수 있었다.

먼저 갱신과정을 기반으로 하는 단일 효소 반응 모델에 대해 간략하게 소개하고, 그로부터 얻은 효소의 반응시간의 분포와 반응속도($k(t)$)의 시간에 따른 추이(time trace)를 알아보고, 생성물의 평균 개수와 고분자의 평균 제곱 변위와의 관계에 대한 의미를 설명하도록 하겠다.

이론 및 계산방법

갱신과정은 효소가 기질과 만나 촉매작용을 하여 생성물을 만드는 전체 과정에 소요되는 시간, 즉, 효소의 반응시간에 대한 확률분포가 매 반응 때마다 동일하다는 것을 말한다.^{12, 14} 이 과정을 기반으로, 효소가 기질과 만나 효소-기질 복합체를 만드는 데 걸리는 시간에 대한 확률분포($\phi_1(t)$)와 효소-기질 복합체가 다시 효소와 기질로 분해되는 시간에 대한 확률분포($\phi_{-1}(t)$), 그리고 효소가 촉매작용을 하여 생성물을 만드는 시간에 대한 확률분포($\phi_2(t)$)에서 효소의 반응시간의 확률분포를 구해보면, 라플라스 영역에서

$$\hat{\psi}(s) = \frac{\hat{\phi}_1(s)\hat{\phi}_2(s)}{1 - \hat{\phi}_1(s)\hat{\phi}_{-1}(s)} \quad (1)$$

로 표현된다. 만약 $\phi_1(t) = k_1[S]e^{-k_1[S]t}$, $\phi_{-1}(t) = k_{-1}e^{-(k_{-1}+k_2)t}$, $\phi_2(t) = k_2e^{-(k_{-1}+k_2)t}$ 인 경우 식 (1)은 다음과 같이 표현되는데,

$$\psi(t) = \frac{\beta_+\beta_-}{\beta_+ - \beta_-} (e^{-\beta_+t} - e^{-\beta_-t}) \quad (2)$$

이것은 반응속도들이 일정할 때 얻어지는

기존의 MM 이론과 일치하는 결과이다(

$$\beta_{\pm} = 2^{-1} \left((k_1[S] + k_{-1} + k_2) \pm \sqrt{(k_1[S] + k_{-1} + k_2)^2 - 4k_1k_2[S]} \right) \quad (15)$$

그리고 여기서 k_2 가 임의의 분포 $w(k_2)$ 를 따르며 정적으로 요동치는 경우에는,

$$\psi(t) = \int_0^{\infty} dk_2 w(k_2) \frac{\beta_+ \beta_-}{\beta_+ - \beta_-} (e^{-\beta_- t} - e^{-\beta_+ t}) \quad (3)$$

로 쓰여질 수 있는데, English와 그의 동료들은 $w(k_2)$ 에 감마 분포를 사용하였다

$$(w(k_2) = k_2^{a-1} e^{-k_2/b} / b^a \Gamma(a)).^{10, 16}$$

우리는 효소-기질 복합체가 생성되는 속도가 일정한 비례상수 k_1 을 가지고, 이것이 분해되는 속도가 요동치는 모델을 설계하여, MM이론에 효소-기질 복합체의 지속시간에 대한 분포($\phi_{ES}(t)$)와 효소-기질 복합체에서 촉매작용을 하여 생성물이 만들어질 확률(P_2)을 도입했다. 이 때,

$$\phi_1(t) = k_1[S]e^{-k_1[S]t}, \quad \phi_{-1}(t) = (1 - P_2)\phi_{ES}(t),$$

$\phi_2(t) = P_2\phi_{ES}(t)$ 라고 할 수 있으며, 이를 식 (1)에 대입하면 다음과 같은 식을 얻을 수 있다.

$$\hat{\psi}(s) = \frac{P_2 k_1 [S] \hat{\phi}_{ES}(s)}{s + k_1 [S] - (1 - P_2) k_1 [S] \hat{\phi}_{ES}(s)} \quad (4)$$

이 때의 반응시간의 평균과 임의성은 각각,

$$\langle t \rangle = \frac{K_M \langle t_{ES} \rangle}{P_2} \frac{1}{[S]} + \frac{\langle t_{ES} \rangle}{P_2} \quad (5)$$

$$R_t = P_2 R_{t_{ES}} \frac{[S]}{K_M} \left(\frac{[S]}{K_M} + \frac{2}{R_{t_{ES}}} \right) / \left(1 + \frac{[S]}{K_M} \right)^2 \quad (6)$$

로 얻어지는데, 그림 2-a와 그림 2-b에서 보여지는 것처럼 실험 데이터에 식 (5), (6)을 적용시켜 K_M ($= (k_{-1} + k_2) / k_1$), $\langle t_{ES} \rangle$ ($= \int_0^{\infty} dt_{ES} \phi_{ES}(t_{ES}) t_{ES}$), P_2 , $R_{t_{ES}}$ ($= \langle t_{ES}^2 \rangle / \langle t_{ES} \rangle^2 - 2$, t_{ES} 의 임의성)를 구할 수 있다 ($K_M = 254 \mu M$, $\langle t_{ES} \rangle = 0.927 ms$, $P_2 = 0.443$, $R_{t_{ES}} = 50.8$).

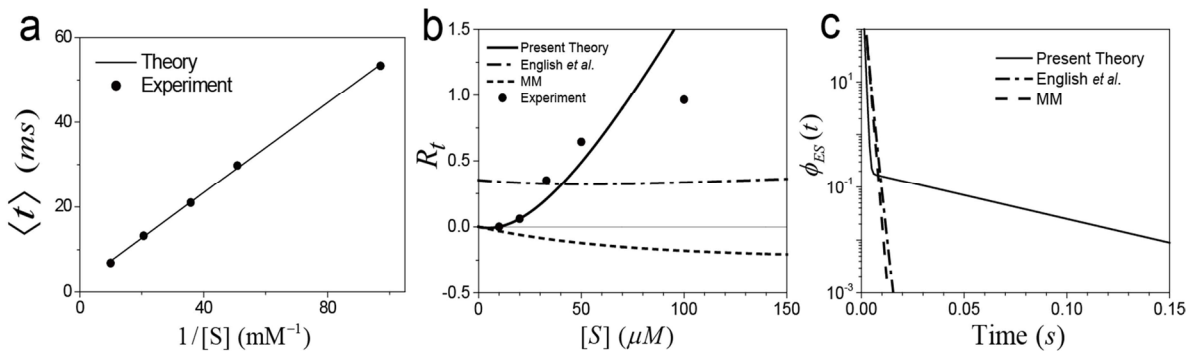


그림 5. (a) 단일 효소 분자의 Lineweaver-Burk plot.¹⁷ (b) 다양한 이론에 따른 임의성. (c) 다양한 이론에 따른 $\phi_{ES}(t)$.

얻어진 $R_{t_{ES}}$ 의 값이 양수이므로 $\phi_{ES}(t)$ 는 초 푸아송(super-Poisson) 확률분포에 해당한다. 따라서 $\phi_{ES}(t)$ 를 두 개의 지수함수가 선형으로 연결되어있는

$$\hat{\phi}_{ES}(s) = \frac{c_1}{s + \lambda_1} + \frac{c_2}{s + \lambda_2} \quad (7)$$

의 형태로 설계하여(그림 2-c) 식 (4)에 대입, $\psi(t)$ 를 얻어냈다. 각 매개 변수들의 값은 $\lambda_1 = \alpha\lambda_2$ 로 두고 $[S] = 10 \mu M$ 에 해당하는 반응시간의 분포 데이터를 이용하여 구하였다($\alpha = 103.6$).

MM 이론에서는 각 변수들의 값을 $k_2 = P_2 / \langle t_{ES} \rangle$, $k_{-1} = (1 - P_2) / \langle t_{ES} \rangle$, $k_1 = K_M^{-1} \langle t_{ES} \rangle^{-1}$ 로 정할 수 있으며, 정적 무질서도를 도입한 MM 이론에서는 참고문헌 10번과 같은 값을 사용($a = 4.2$), $ab = \langle k_2 \rangle = P_2 / \langle t_{ES} \rangle$ 임을 통해 b 의 값을

정했다. 그러므로 그림 2-a에서 볼 수 있듯이 세 이론이 모두 같은 반응시간의 평균을 주지만, 그림 2-b, 2-c와 같이 각기 다른 임의성과 $\phi_{ES}(t)$ 를 보여준다.

여기서 그치지 않고, 효소 반응이 갱신과정일 때는 $\psi(t)$ 를 통해 생성물의 평균 개수도 라플라스 영역에서 다음과 같이 구해볼 수 있다.

$$\langle \hat{n} \rangle(s) = \frac{\hat{\psi}(s)}{s(1 - \hat{\psi}(s))} \quad (8)$$

게다가 이 효소 반응을 어떤 공간상에서의 연속 시간 임의 보행(Continuous Time Random Walk, CTRW)모델¹⁸과 대응시켜보면, 생성물이 하나 생기는 것이 임의의 보행자가 한 번 움직이는 것으로 볼 수 있고, 때문에 생성물의 개수의 평균과 평균 제곱 변위는 동일한 정보를 제공하는 것이라고 할 수 있다.¹⁹

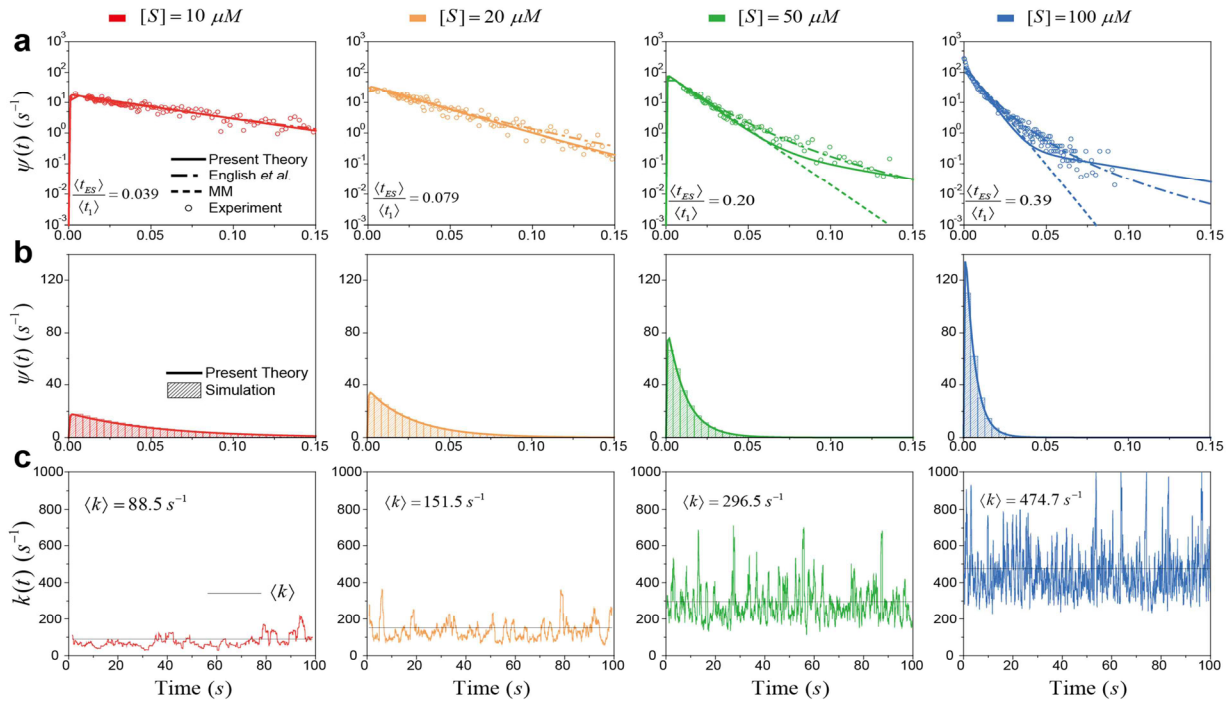


그림 6. 농도에 따른 다양한 이론, 실험, 전산모사 데이터.

따라서 얻어낸 $\psi(t)$ 가 실험 결과와 잘 맞는지 검증해보고 시간에 따른 생성물의 개수의 평균과 고분자의 평균 제곱 변위를 비교해보기 위해, 반응 시간과 생성물의 개수의 평균 데이터들을 얻을 수 있는 전산모사 프로그램을 Fortran 95를 통해 만들어 수행하였다. 이 때, 효소의 반응시간들을 얻기 위해 효소-기질 복합체가 만들어지는 시간을 $\phi(t)$ 로부터, 그리고 그 복합체가 분해되는 시간을 $\phi_{ES}(t)$ 로부터 무작위로 추출하였다. 그리고 복합체가 분해되는 과정에서는 P_2 의 확률로 생성물이 만들어지며 $(1-P_2)$ 의 확률로 효소와 기질로 다시 분리되도록 설계하여, 생성물이 만들어질 때마다 그때까지 걸린 시간을 수집하여 반응시간 데이터를 얻었다. 또, 만들어진 생성물의 개수도 집계하여 단위 시간당 평균적인 생성물의 개수도 얻어냈다. 이것과 비교할 시간에 따른 평균 제곱 변위를 구하기 위해서 EDISON에 등록되어 있는 고분자 용융체에서 고분자의 열역학적 성질 해석을 위한 소프트웨어를 사용하였다.

그림 3은 각각 $10\mu M$ 부터 $100\mu M$ 까지 총 네 가지의 기질 농도 별 실험 데이터들과 기존의 MM 이론, k_2 에 정적 무질서도를 도입한 MM 이론, 그리고 우리가 도입한 이론의 결과들을 비교한 것이고, 이론을 적용시킨 전산모사를 통해 얻어낸 결과 값들 역시 보여주고 있다.

우선, 그림 3-a는 우리가 설계한 모델이 기존 이론과 비교해서 얼마나 더 실험값과 일치하는지를 보여주는 그림으로, 낮은 농도에서는 세가지 이론이 모두 실험값을 잘 설명해 주지만 높은 농도에서는 조금씩 어긋나는 것을 확인할 수 있다. 특히 $50\mu M$

이상의 농도에서 우리가 제안한 이론은 기존의 MM이론보다 나은 결과를 보여주지만 정적 무질서도를 도입한 이론^{10, 16}에 비해서는 덜 나아 보인다. 그럼에도 불구하고 그림 2-b에서 보여주듯이 우리 이론이 다른 두 이론에 비하여, 반응시간의 임의성을 더 잘 설명하는 것을 확인할 수 있다. 이것은 반응시간의 평균, 임의성, 그리고 분포함수를 설명할 때, $\phi_{ES}(t)$ 의 비 푸아송 성질이 중요함을 암시하는 것이다(그림 2-c).

그림 3-b는 우리가 제시한 이론과 그것을 바탕으로 한 전산모사 결과가 얼마나 잘 일치하는 지를 보여준다. 그림 3-c는 시간에 따른 효소의 반응속도의 시간에 따른 추이로, 그림 3-b에서 농도가 증가할수록 더 짧은 시간에 더 많은 반응이 일어난 것과 일관되게 평균 반응속도($\langle k \rangle$)가 커지지만, 평균 주변으로의 요동은 더 큰 폭으로 일어남을 보여준다. 즉, 농도가 진할 때 반응속도를 일정하게 두는 기존의 MM 이론이 실험 결과를 해석하지 못하는 이유를 극명하게 보여준다.

반면, 그림 3-a에서는 농도에 따라서 증가하는 $\langle t_{ES} \rangle / \langle t_1 \rangle$ 의 값들도 같이 표시되고 있는데($\langle t_1 \rangle = \int_0^\infty dt_1 \phi_1(t_1)t_1$), 이것은 효소-기질 복합체의 분해 과정이 전체 반응 과정에 기여하는 바가 클 수록 현재 이론, 즉, 갱신과정 이론이 잘 맞지 않게 됨을 시사한다. 이는 효소가 가지는 동적 상태의 비균질성이 반응 속도 및 과정에 영향을 끼침을 보여주며, 이러한 점을 반영하지 못하는 갱신과정 이론의 한계를 극복해야 할 필요성 역시 시사하고 있다.

그렇다면, 이렇게 검증한 단일 효소 반응 속도에 대한 이론을 다른 계에도 적용할 수

있을까? 그림 4-a는 효소 반응에서의 시간에 따른 생성물 개수 평균을 농도 별로 나타낸 것이며, 그림 4-b는 고분자 용융체가 주어진 시간 동안 얼마나 먼 거리를 움직였는지 보여주는 평균 제곱 변위(mean square displacement)를 단량체의 개수(N)에 따라 보여주고 있다. 효소 반응에서 시간에 따른 개수의 평균과 고분자 용융체에서 평균 제곱 변위의 값이 같은 의미를 가지므로¹⁹ 두 그림을 비교할 수 있으며, 두 데이터는 모두 t^2 에 비례해서 증가하다가 어느 시점을 지나면서 t 에 비례해서 증가하는 모습을 보여준다.

두 값의 해석적 표현을 비교해보면 그 유사성을 더 정확하게 알 수 있다. 평균 제곱 변위의 그래프가 t 에 비례하는 단순 확산일 때, 3차원 공간에서 고분자의 평균 제곱 변위가 $6Dt$ 를 따르며(D : 확산계수), 프로그램에서 가정한 Rouse chain²⁰일때는 이를 $6D_1t/N$ 으로 나타낼 수 있다(D_1 : 단량체의 확산계수).²¹ 그리고 식 (8)을 큰 값의 s , 또는 작은 값의 s 영역에서 테일러 전개를 하면, 짧은 시간 및 긴 시간에서의 개수 평균의 행동양상을 얻을 수 있는데, 이런 방법을 활용하면 긴 시간 에서의 개수의

행동양상이 $l^2k_2(1+x^{-1})^{-1}t$ 를 따르는 것을 알 수 있다($x=[S]/K_M$, l : CTRW에서 한번 이동할 때 움직이는 길이). 이 두 양상을 비교해 볼 때, $l^2k_2 \leftrightarrow 6D_1$, $x^{-1} \leftrightarrow (N-1)$ 로 대응시킬 수 있으며, 따라서 효소 반응 과정에서의 $x^{-1} (=K_M/[S]=\langle t_1 \rangle / \langle t_{ES} \rangle)$, 즉, 효소와 기질이 결합하는 데 걸리는 시간의 효소-기질 복합체 지속시간에 대한 비가 고분자 운송 과정에서의 단량체의 개수에 상응하는 양임을 알 수 있다.

결론

우리가 단일 효소 반응을 설명하기 위해 설계한 비 푸아송 갱신과정 이론은 낮은 농도에서는 실험 데이터와 잘 일치하는 편이지만, 농도가 높아질수록 전환 시간의 임의성과 확률분포가 실험 결과로부터 점점 벗어나는 양상을 보였다. 이것은 낮은 농도일 때, 효소-기질 복합체가 만들어지는 과정이 전체 반응 과정에서의 반응속도 결정 단계이기 때문에 $\phi_{ES}(t)$ 가 반응시간에 미치는 영향이 작지만, 농도가 높아질수록 반응속도 결정 단계에 $\phi_{ES}(t)$ 의 기여도가 커지기 때문이다.

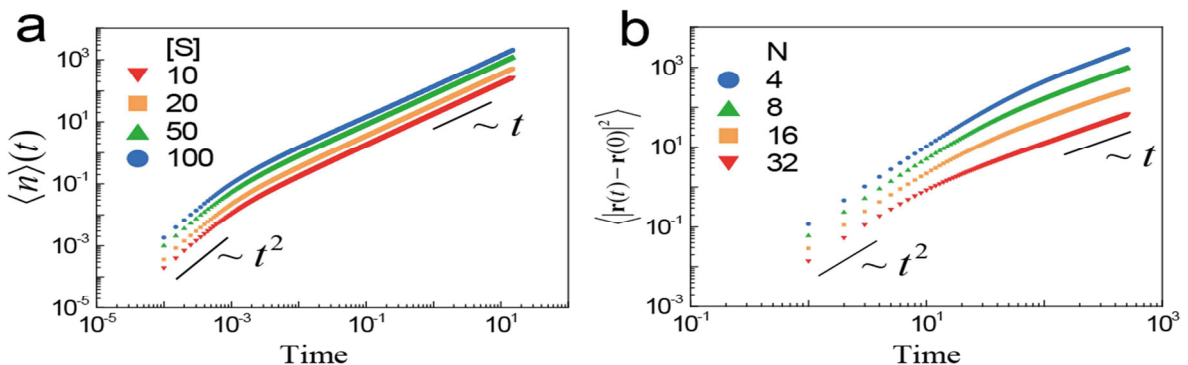


그림 7. 단일 효소 반응에서의 생성물 개수 평균과 고분자의 평균 제곱 변위와의 비교.

즉, 우리 모델에서는 효소-기질 복합체가 만들어지는 과정은 푸아송 갱신과정으로 잘 기술되었지만, 효소-기질 복합체의 지속시간의 분포인 $\phi_{ES}(t)$ 의 경우 두 개의 지수함수가 선형으로 연결된 분포 함수로는 효소반응을 정확하게 묘사할 수 없었다. 그러나 기존의 두 이론에 비해 반응시간의 임의성과 확률 분포를 보다 일관되게 설명할 수 있기 때문에, $\phi_{ES}(t)$ 가 다른 초 푸아송 확률 분포이거나 혹은 갱신과정이 아닐 경우에 대해서 고려해 볼 직하다. 그리고 효소 반응물의 평균 개수와 고분자의 평균 제곱 변위 사이의 비교를 통해 일견 상이해 보이는 두 과정이지만 이론적으로는 동일한 정보를 준다는 것을 알 수 있었다.

감사의 말

본 논문은 2015년도 정부(미래창조과학부)의 재원으로 한국연구재단 첨단 사이언스•교육 허브 개발 사업의 지원을 받아 수행된 연구(No. NRF-2012-M3C1A6035357)로부터 작성되었다.

참고문헌

1. Michaelis, L.;Menten, M. L. Die kinetik der invertinwirkung. *Biochem. z* **1913**, *49*(333-369); 352.
2. Steinfeld, J. I.; Francisco, J. S.;Hase, W. L. *Chemical kinetics and dynamics*, vol. 3. Prentice Hall Englewood Cliffs (New Jersey), 1989.
3. Schnitzer, M.;Block, S. Statistical kinetics of processive enzymes. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology; 1995: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1995. p. 793-802.
4. Qian, H.;Elson, E. L. Single-molecule enzymology: stochastic Michaelis–Menten kinetics. *Biophys. Chem.* **2002**, *101*; 565-576.
5. Moerner, W.;Orrit, M. Illuminating single molecules in condensed matter. *Science* **1999**, *283*(5408); 1670-1676.
6. Xie, X. S.;Trautman, J. K. Optical studies of single molecules at room temperature. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1998**, *49*(1); 441-480.
7. Ishijima, A.;Yanagida, T. Single molecule nanobioscience. *Trends Biochem. Sci* **2001**, *26*(7); 438-444.
8. Weiss, S. Fluorescence spectroscopy of single biomolecules. *Science* **1999**, *283*(5408); 1676-1683.
9. Bustamante, C.; Bryant, Z.;Smith, S. B. Ten years of tension: single-molecule DNA mechanics. *Nature* **2003**, *421*(6921); 423-427.
10. English, B. P.; Min, W.; van Oijen, A. M.; Lee, K. T.; Luo, G.; Sun, H., *et al.* Ever-fluctuating single enzyme molecules: Michaelis-Menten equation revisited. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, *2*(2); 87-94.
11. Yang, S.; Cao, J.; Silbey, R. J.;Sung, J. Quantitative interpretation of the randomness in single enzyme turnover times. *Biophys. J.* **2011**, *101*(3); 519-524.

12. Cao, J.; Silbey, R. J. Generic schemes for single-molecule kinetics. 1: self-consistent pathway solutions for renewal processes. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*(41); 12867-12880.
13. Jung, W.; Yang, S.; Sung, J. Novel chemical kinetics for a single enzyme reaction: relationship between substrate concentration and the second moment of enzyme reaction time. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*(30); 9840-9847.
14. Gopich, I. V.; Szabo, A. Theory of the statistics of kinetic transitions with application to single-molecule enzyme catalysis. *J. Chem. Phys.* **2006**, *124*(15); 154712.
15. Sung, J.; Silbey, R. J. Exact dynamics of a continuous time random walker in the presence of a boundary: Beyond the intuitive boundary condition approach. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*(16); 160601.
16. Kou, S.; Cherayil, B. J.; Min, W.; English, B. P.; Xie, X. S. Single-molecule michaelis-menten equations. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*(41); 19068-19081.
17. Segel, I. H. *Enzyme kinetics*, vol. 360. Wiley, New York, 1975.
18. Montroll, E. W.; Weiss, G. H. Random walks on lattices. II. *J. Math. Phys.* **1965**, *6*(2); 167-181.
19. Chechkin, A. V.; Hofmann, M.; Sokolov, I. M. Continuous-time random walk with correlated waiting times. *Phys. Rev. E* **2009**, *80*(3); 031112.
20. Rouse Jr, P. E. A theory of the linear viscoelastic properties of dilute solutions of coiling polymers. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*(7); 1272-1280.
21. Rubinstein, M.; Colby, R. *Polymers Physics*. Oxford, 2003.