

Специфические черты 3D-архитектуры хроматина в нейронах человека и ограничения их воспроизведения в нейронах, дифференцированных *in vitro*

Научный руководитель – Храмеева Екатерина Евгеньевна

Загирова Диана Рамазановна

Аспирант

Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

E-mail: diana.zagirova@yandex.ru

Пространственная организация хроматина лежит в основе поддержания клеточной идентичности и специфической работы клеток, включая нейроны. Несмотря на достижения в области анализа 3D-генома, структурные особенности хроматина в зрелых нейронах человека практически не были охарактеризованы. Также оставалась неясной степень воспроизведения этих особенностей в нейронах, дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК), которые считаются их функциональными аналогами и широко используются для моделирования заболеваний.

Для восполнения этих пробелов мы создали крупнейший на сегодняшний день ресурс единообразно обработанных нейрональных Hi-C данных (<https://www.skoltech.ru/3d-genome-datasets>), включающий более 300 карт различных стадий нейронального развития: клеток-предшественников, фетальных, ИПСК-дифференцированных и постмортальных нейронов. На основе этого ресурса был проведен комплексный сравнительный анализ трехмерной организации хроматина с интеграцией транскриптомных и эпигеномных данных.

Впервые охарактеризованы отличительные черты хроматиновой организации зрелых нейронов человека: по сравнению с не-нейрональными клетками для них характерно усиление локальных хроматиновых взаимодействий и снижение силы компартиментализации. В нейронах выявлены укрупненные топологически ассоциированные домены (ТАДы), специфические границы которых обогащены активными хроматиновыми метками и генами, отвечающими за синаптическую передачу. Уникальной чертой зрелых нейронов оказалось наличие протяженных взаимодействий, опосредованных белками группы Polycomb и репрессивной меткой H3K27me3, обеспечивающих подавление программ раннего развития.

В отличие от зрелых нейронов, нейроны, дифференцированные из ИПСК *in vitro*, не достигают аналогичного уровня хроматиновой организации на всех анализируемых структурных уровнях вне зависимости от продолжительности протокола дифференцировки. Они занимают промежуточное положение между нейральных прогениторами и фетальными нейронами, демонстрируя усиленную компартиментализацию, дополнительные границы ТАДов, обогащенные генами раннего развития, а также снижение H3K27me3-опосредованных взаимодействий. Такие особенности указывают на неполное формирование репрессивных механизмов и ограниченное созревание хроматина *in vitro*. Вместе с тем, ИПСК-нейроны сохраняют специфические дальние взаимодействия, перекрывающиеся с GWAS-локусами неврологических заболеваний, что определяет их ценность для аннотации генетических вариантов риска и исследования патогенеза таких расстройств.

Исследование впервые дает комплексное описание 3D-архитектуры хроматина нейронов человека и выявляет критические ограничения существующих ИПСК-моделей в воспроизведении этой структуры. Эти результаты открывают возможности для совершенствования дифференцировки нейрональных культур и предоставляют ценную платформу для дальнейших геномных исследований клеток мозга.