

## Трехмерная структура дальних поликомб-опосредованных контактов хроматина в нейронах коры головного мозга человека

Плетенев И.<sup>1\*</sup>, Ваулин Н.<sup>1</sup>, Молодова М.<sup>1</sup>, Солдатенкова А.<sup>1</sup>, Разин С.<sup>2,3</sup>,  
Ульянов С.<sup>2,3</sup>, Храмеева Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центр молекулярной и клеточной биологии, Сколтех, Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт биологии гена РАН, Москва, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, Москва, Россия

\* ilya.pletenev@skoltech.ru

**Ключевые слова:** хроматин; поликомб; нейроны; транскрипционные факторы; snm3C-seq

**Мотивация и цель:** Одной из особенностей трехмерной структуры хроматина нейронов коры головного мозга человека являются дальние контакты, предположительно формируемые белками группы поликомб [1]. Данные контакты были обнаружены в нейронах взрослого мозга, где они соединяют промоторы неактивных генов, кодирующих транскрипционные факторы, многие из которых участвуют в развитии нервной системы. Однако роль поликомбовых контактов в жизни клетки остается неясной. Прежде при изучении этих контактов мы использовали Hi-C карты нейронов, полученных из взрослого мозга и не разделенных на подтипы [1]. В данной работе мы использовали открытые данные о трехмерной структуре и транскриптоме одиночных нейронов [2–5], чтобы изучить возможные отличия паттерна дальних поликомб-опосредованных контактов в разных подтипах нейронов, а также на разных стадиях развития нейронов.

**Методы и алгоритмы:** В работе были проанализированы открытые данные о трехмерной структуре хроматина одиночных клеток, полученные методом snm3C-seq, а также открытые данные транскриптомики одиночных клеток snRNA-seq. Для анализа и визуализации данных были использованы библиотеки Python: cooler [6], cooltools [7], scanpy [8], а также программа HiGlass [9].

**Результаты:** Мы обнаружили, что паттерн поликомбовых контактов отличается в возбуждающих и тормозных нейронах. В частности, в тормозных нейронах, в отличие от возбуждающих, отсутствуют поликомбовые контакты с геном SOX2, кодирующим транскрипционный фактор, участвующий в развитии нервной системы, а сам ген имеет высокую экспрессию. Кроме того, интенсивность нейрональных поликомбовых контактов изменяется в ходе развития нервной системы, достигая максимума во взрослых нейронах.

**Выводы:** Полученные результаты позволяют предположить, что дальние поликомбовые контакты регулируют работу транскрипционных факторов в ходе развития мозга, а также могут быть важны для формирования разных подтипов нейронов.

**Финансирование:** Исследование поддержано грантом РНФ (№ 21-74-10102).

# 3D structure of long-range neuronal polycomb interactions in the human brain cortex

Pletenev I.<sup>1\*</sup>, Vaulin N.<sup>1</sup>, Molodova M.<sup>1</sup>, Soldatenkova A.<sup>1</sup>, Razin S.<sup>2,3</sup>, Ulianov S.<sup>2,3</sup>, Khrameeva E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Center for Molecular and Cellular Biology, Skoltech, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Institute of Gene Biology, RAS, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty, Moscow, Russia

\* ilya.pletenev@skoltech.ru

**Key words:** chromatin; polycomb; neurons; transcription factors; snm3C-seq

**Motivation and Aim:** Long-range polycomb interactions are the hallmark of neuronal chromatin 3D structure in the human brain cortex [1]. In mature neurons, these interactions bring together promoters of inactive genes that code for transcription factors, many of which are involved in nervous system development. However, the precise role of polycomb interactions in the neuronal development and function remains unclear. Previously, we used bulk Hi-C data to study neurons in the adult brain [1]. In this work, we used publicly available single-nucleus data on 3D structure and transcriptome of neurons [2–5] to study the pattern of polycomb interactions in the subtypes of mature neurons as well as in developing neurons.

**Methods and Algorithms:** In this work publicly available snm3C-seq and snRNA-seq data were analyzed. Python libraries: cooler [6], cooltools [7], and scanpy [8] – were used for analysis, and HiGlass software [9] – for visualization.

**Results:** We discovered that polycomb interactions occur at different loci in excitatory and inhibitory neurons. In particular, polycomb interactions with the *SOX2* gene, that code for neuronal transcription factor, are present in excitatory neurons, but not in inhibitory neurons. Accordingly, *SOX2* gene is expressed exclusively in inhibitory neurons, in line with repressive function of polycomb. We also found that the intensity of neuronal polycomb interactions increases in the course of brain development, reaching maximum in mature neurons.

**Conclusion:** Our results suggests that long-range polycomb interactions are involved in the regulation of neuronal transcription factors during brain development and may also be important for neuronal differentiation into subtypes.

**Funding:** The study is supported by the Russian Science Foundation grant (No. 21-74-10102).

## Список литературы/References

1. Pletenev I.A., Bazarevich M., Zagirova D.R. et al. Extensive long-range polycomb interactions and weak compartmentalization are hallmarks of human neuronal 3D genome. *Nucleic Acids Res.* 2024;52(11):6234-6252. doi 10.1093/nar/gkae271
2. Tian W. et al. Single-cell DNA methylation and 3D genome architecture in the human brain. *Science.* 2023;382:eadf5357. doi 10.1126/science.adf5357
3. Siletti K. et al. Transcriptomic diversity of cell types across the adult human brain. *Science.* 2023;382:eadd7046. doi 10.1126/science.add7046
4. Heffel M. et al. Epigenomic and chromosomal architectural reconfiguration in developing human frontal cortex and hippocampus. *bioRxiv.* 2022. doi 10.1101/2022.10.07.511350
5. Herring C.A. et al. Human prefrontal cortex gene regulatory dynamics from gestation to adulthood at single-cell resolution. *Cell.* 2022;185(23):4428-4447.e28. doi 10.1016/j.cell.2022.09.039

6. Abdennur N., Mirny L.A. Cooler: scalable storage for Hi-C data and other genomically labeled arrays. *Bioinformatics*. 2020;36(1):311-316. doi 10.1093/bioinformatics/btz540
7. Abdennur N. et al. Cooltools: Enabling high-resolution Hi-C analysis in Python. *PLoS Comp Biol*. 2020;20(5):e1012067. doi 10.1371/journal.pcbi.1012067
8. Wolf F., Angerer P., Theis F. SCANPY: large-scale single-cell gene expression data analysis. *Genome Biol*. 2018;19(1):15. doi 10.1186/s13059-017-1382-0
9. Kerpedjiev P., Abdennur N., Lekschas F. et al. HiGlass: web-based visual exploration and analysis of genome interaction maps. *Genome Biol*. 2018;19(1):125. doi 10.1186/s13059-018-1486-1