doi 10.18699/bgrs2026-119

Шизофрения сопровождается изменением размеров нейрональных ядер и увеличением частоты дальних контактов хроматина в процессе старения

Ульянов К.[1]*, Молодова М.[1], Загирова Д.[1, 2], Морозов К.[1], Морозова П.[3], Ефимова О.[4], Ульянов С.[5], Разин С.[5], Хайтович Ф.[4], Храмеева Е.[1]

[1] *Центр био- и медицинских технологий, Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия*
[2] *Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия*
[3] *Московский институт психоанализа, Москва, Россия*
[4] *Центр нейробиологии и нейрореабилитации имени Владимира Зельмана, Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия*
[5] *Институт биологии гена РАН, Москва, Россия*
* *kirill.ulianov.correspondence@gmail.com*

Ключевые слова: шизофрения; хроматин; клеточное ядро; старение, мозг

Мотивация и цель: Шизофрения – комплексное психиатрическое заболевание, этиология которого остаётся слабо изученной. Исследования, включающие поиск полногеномных ассоциаций, выявляют несколько сотен генетических вариантов, связанных с риском развития шизофрении [1]. Однако, несмотря на высокую наследуемость заболевания, отдельные варианты обладают лишь слабыми эффектами [2]. Более того, большинство охарактеризованных вариантов находятся не в кодирующих, а регуляторных элементах генома [3]. Следовательно, можно предположить, что при шизофрения может быть нарушение регуляции генов, а не структуры белков. В связи с этим становится актуальной задача исследования регуляторного ландшафта генома. В свою очередь регуляция активности генов тесно связана с пространственной архитектурой хроматина. Целью представленной работы является получение данных о пространственных контактах генома методом Hi-C с их последующим биоинформатическим анализом.
Методы и алгоритмы: В исследовании были использованы постмортальные образцы ткани коры головного мозга (поле 22 по Бродману). Клеточные ядра были выделены из образцов замороженной ткани, а затем сортированы на нейрональную и глиальную популяции методом флуоресцентно-активируемой сортировкой клеток. Для обеих популяций ядер были приготовлены и отсеквенированы библиотеки Hi-C. Данные секвенирования были обработаны с использованием системы конвейеризации distiller-nf [4]. Дальнейший анализ Hi-C карт был выполнен на языке программирования Python.
Результаты: Полученные Hi-C карты показали отсутствие изменений в локальных структурах хроматина, таких как топологически-ассоциированных домены и петли. В то же время анализ вероятности контакта между участками генома выявил возрастную динамику для нейрональных образцов – по мере старения возрастала вероятность дальних взаимодействий в группе здоровых доноров. Однако при шизофрении вероятность контакта не отличалась для молодых и старых доноров для любых геномных дистанций. Флуоресцентная микроскопия срезов коры мозга показала увеличение размеров ядер нейронов при шизофрении.
Выводы: Полученные результаты свидетельствуют о том, что шизофрения сопровождается изменённым характером дальних взаимодействий хроматина в нейронах. Причиной этому может быть увеличение размеров ядер нейронов.
Финансирование: Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (№ 25-71-20017).

Schizophrenia is accompanied by changes in the size of neuronal nuclei and an increase in the frequency of long-range chromatin contacts in aging

Ulianov K.[1]*, Molodova M.[1], Zagirova D.[1, 2], Morozov K.[1], Morozova P.[3], Efimova O.[4], Ulianov S.[5], Razin S.[5], Khaitovich P.[4], Khrameeva E.[1]

[1] *Center for Bio- and Medical Technologies, Skoltech, Moscow, Russia*
[2] *Institute for Information Transmission Problems (the Kharkevich Institute), Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*
[3] *Moscow Institute of Psychoanalysis, Moscow, Russia*
[4] *Vladimir Zelman Center for Neurobiology and Brain Rehabilitation, Skoltech, Moscow, Russia*
[5] *Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*
* *kirillulianov98@gmail.com*

Key words: schizophrenia; chromatin; cellular nucleus; aging; brain

Motivation and Aim: Schizophrenia is a complex psychiatric disorder whose etiology remains poorly understood. Genome-wide association studies have identified several hundred genetic variants associated with the risk of developing schizophrenia [1]. However, despite the high heritability of the disorder, individual variants have only small effect sizes [2]. Moreover, most of the characterized variants are located not in coding regions but in regulatory elements of the genome [3]. Therefore, schizophrenia can be hypothesized to be a disease of gene regulation rather than protein

structure. In this context, studying the regulatory landscape of the genome becomes particularly important. Gene activity regulation is closely linked to the three-dimensional architecture of chromatin. The aim of the present work is to obtain data on spatial genome contacts using the Hi-C method followed by their bioinformatic analysis.
Methods and Algorithms: Postmortem samples of cerebral cortex tissue (Brodmann area 22) were used in this study. Cell nuclei were isolated from frozen tissue samples and then sorted into neuronal and glial populations using fluorescence-activated cell sorting. Hi-C libraries were prepared and sequenced for both neuronal and glial populations. The sequencing data were processed using the distiller-nf pipeline [4]. Further analysis of the Hi-C maps was performed in the Python programming language.
Results: The obtained Hi-C maps showed no detectable changes in local chromatin structures such as topologically associating domains and chromatin loops. At the same time, analysis of contact probability between genomic loci revealed age-dependent dynamics in neuronal samples: with increasing age, the probability of long-range interactions increases in the group of healthy donors. However, in schizophrenia, the contact probability did not differ between young and old donors at any genomic distance. Fluorescence microscopy of cortical sections showed an increase in neuronal nuclear size in schizophrenia.
Conclusion: The obtained results indicate that schizophrenia is associated with an altered pattern of long-range chromatin interactions in neurons. One possible explanation for this effect is the increased nuclear size of neurons.
Funding: The study is supported by the Russian Science Foundation (No. 25-71-20017).

Список литературы/References
1. Trubetskoy V, Pardiñas AF, Qi T, Panagiotaropoulou G, Awasthi S, Bigdeli TB, et al. Mapping ge-nomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia. Nature. 2022 Apr;604(7906):502–8. doi:10.1038/s41586-022-04434-5
2. Owen MJ, Legge SE, Rees E, Walters JTR, O'Donovan MC. Genomic findings in schizophrenia and their implications. Mol Psychiatry. 2023 Sep;28(9):3638–47. doi:10.1038/s41380-023-02293-8
3. Weinberger DR. Future of Days Past: Neurodevelopment and Schizophrenia. Schizophr Bull. 2017 Oct 21;43(6):1164–8. doi:10.1093/schbul/sbx118
4. Goloborodko A, Venev S, Spracklin G, Abdennur N, agalitsyna, Shaytan A, et al. open2c/distiller-nf: v0.3.4 [Internet]. Zenodo; 2022 [cited 2026 Mar 11]. Available from: https://zenodo.org/records/7309110 doi:10.5281/zenodo.7309110