**Вторичные структуры ДНК и поликомб-репрессивный комплекс в клетках нейронов**

***Куратцев В.А.1, Рахимов Б.Р. 2***

*Аспирант, студент*

*1. МГУ им. М. В. Ломоносова, Физический факультет, кафедра биофизики*

*2. НИУ ВШЭ, факультет компьютерных наук, международная лаборатория биоинформатики*

*\*vkurattsev@inbox.ru*

Пространственная организация генома в нейронах человека демонстрирует значительные отличия от других типов клеток. Одним из ключевых структурных признаков является формирование дальних сильных контактов, характерных исключительно для клеток нейронов и четко визуализируемых на картах Hi-C за пределами главной диагонали [1]. Данные контакты, называемые “нейрональными точками”, перекрываются с пиками метки H3K27me3 ChIP-seq, связанной с репрессией белками группы Polycomb. В настоящей работе проводится анализ локализации вторичных структур ДНК в областях якорных точек Polycomb-репрессивных комплексов PRC1 и PRC2.

В работе исследовались якорные точки поликомбных петель с целью определения обогащения/обеднения их промоторных областей (2000 нуклеотидов вверх и 1000 вниз от TSS) Z-ДНК и G-квадруплексами. В найденных пересечениях данных областей и вторичных структур ДНК исследовались отдельно гены, кодирующие транскрипционные факторы (ТФ), и гены, их не кодирующие. Для статистической проверки гипотезы об обогащении/обеднении использовался пермутационный тест, в том числе позволивший сравнить обогащение генов ТФ и не ТФ в областях якорных точек с фоновыми данными, включающими все гены. В качестве контроля использовался анализ регионов, не включающих области якорных точек. Для выявленных из пересечений генов был проведен GO-анализ. Разметка областей якорных точек была получена для нейронов, выделенных методом FACS из мозга здоровых пациентов. Данные для исследования были любезно предоставлены лабораторией Е. Е. Храмеевой (Сколтех). Полногеномные карты потенциальных Z-ДНК и G-квадруплексов были получены в лаборатории М. С. Попцовой (НИУ ВШЭ) с использованием методов глубинного обучения [2].

Пермутационный тест (1000 повторений) показал статистически значимое обогащение обеими вторичными структурами ДНК в якорных точках репрессивных комплексов PRC1 и PRC2 в нейронах как для ТФ, так и для не ТФ. Профили распределения Z-ДНК и G-квадруплексов были схожи, что указывает на их совместную локализацию в промоторных областях исследованных генов. GO-анализ показал, что гены ТФ ассоциированы с процессами, связанными с развитием, морфогенезом, формированием органов, дифференцировкой нейронов ЦНС, а также с регуляцией экспрессии генов через РНК-полимеразу II. Также была выявлена связь с белками, содержащими HMG-бокс, которые участвуют в ремоделировании хроматина. Гены, не кодирующие ТФ, ассоциированы с РНК-индуцированным сайленсинг-комплексом, подавлением трансляции, белковыми комплексами, обеспечивающими межклеточную коммуникацию, а также структурами, связанными с тормозными нейронными сигналами. GO-анализ также выявил связь с регуляцией пролиферации эндотелиальных клеток сосудов и активацией сигнального пути VEGF для роста клеток во время ангиогенеза.

1. Pletenev I. A. et al. Extensive long-range polycomb interactions and weak compartmentalization are hallmarks of human neuronal 3D genome //Nucleic Acids Research. – 2024. – Т. 52. – №. 11. – С. 6234-6252.

2. Beknazarov N., Jin S., Poptsova M. Deep learning approach for predicting functional Z-DNA regions using omics data. Sci Rep 10 (1): 19134. – 2020.