



TADs (Topologically Associated Domains) were discovered in 2012, and represent 200 - 800 kb regions of the chromosome with many local contacts (Dixon et al., 2012, and Nora et al., 2012). However, the structures of TADs and the forces that make TADs are still unknown. Using polymer simulations, we tested three models of TAD organization based on general properties of chromosomes and then compared our results with published Hi-C data. The models were:

- 1) Small linker regions are attracted to the lamina, and the rest of the chromosome is not attracted;
 - 2) The majority of the chromosome (large regions) is attracted to the lamina, with small linker regions that are not attracted;
 - 3) The chromosome contains some "sticky" monomers, representing enhancer-promoter interactions. There are regions rich in sticky monomers separated by linkers without any of them.
- Our simulations show that none of these models are able to create TADs. We then created a spatial model of TADs by using a non-physical model of specific attraction inside domains. The spatial model showed that TADs structure varies from cell to cell, and TADs that have contact probability that agree with Hi-C are not completely spatially distinct.

ТАДы (Топологически Ассоциированные Домены) были открыты в 2012 году (Dixon et al., 2012, and Nora et al., 2012). Они представляют собой участки хромосомы величиной 200 - 800 kb, с большим количеством контактов внутри. Структура ТАДов и механизм их образования до сих пор неизвестны. Мы постарались восполнить этот пробел, и протестировали три полимерных модели организации ТАДов, основанных на известных на данный момент свойствах хромосом. Полученные результаты мы сравнили с экспериментальными данными Hi-C. Ниже представлены эти модели:

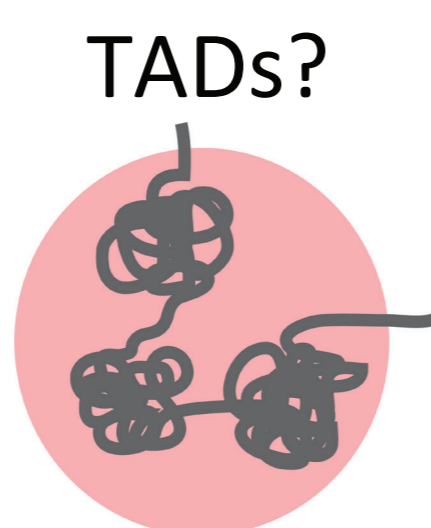
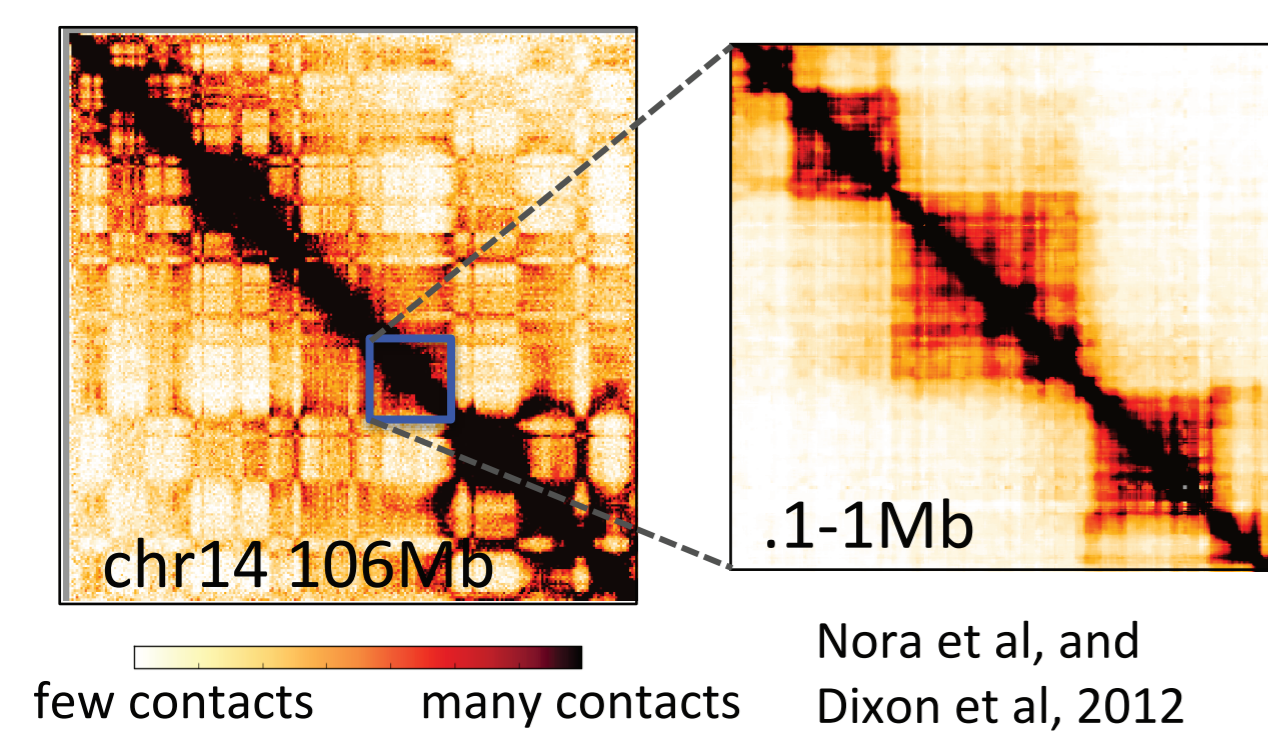
- 1) Небольшие участки хромосом активно взаимодействуют с ядерной ламиной, большие участки между ними - нет;
- 2) Большая часть хромосомы испытывает притяжение ядерной ламины, малые участки - нет;
- 3) Существуют большие участки хромосомы, богатые так называемыми "липкими" мономерами; такие участки перемежаются с участками, не содержащими "липких" мономеров.

Результаты показали, что ни одна из предложенных моделей не согласуется с экспериментальными данными и не приводит к образованию ТАДов. Мы также создали гипотетическую пространственную модель ТАДов, используя силы нефизического взаимодействия внутри доменов. Эта модель совпадает с экспериментальными данными, и показывает, что:

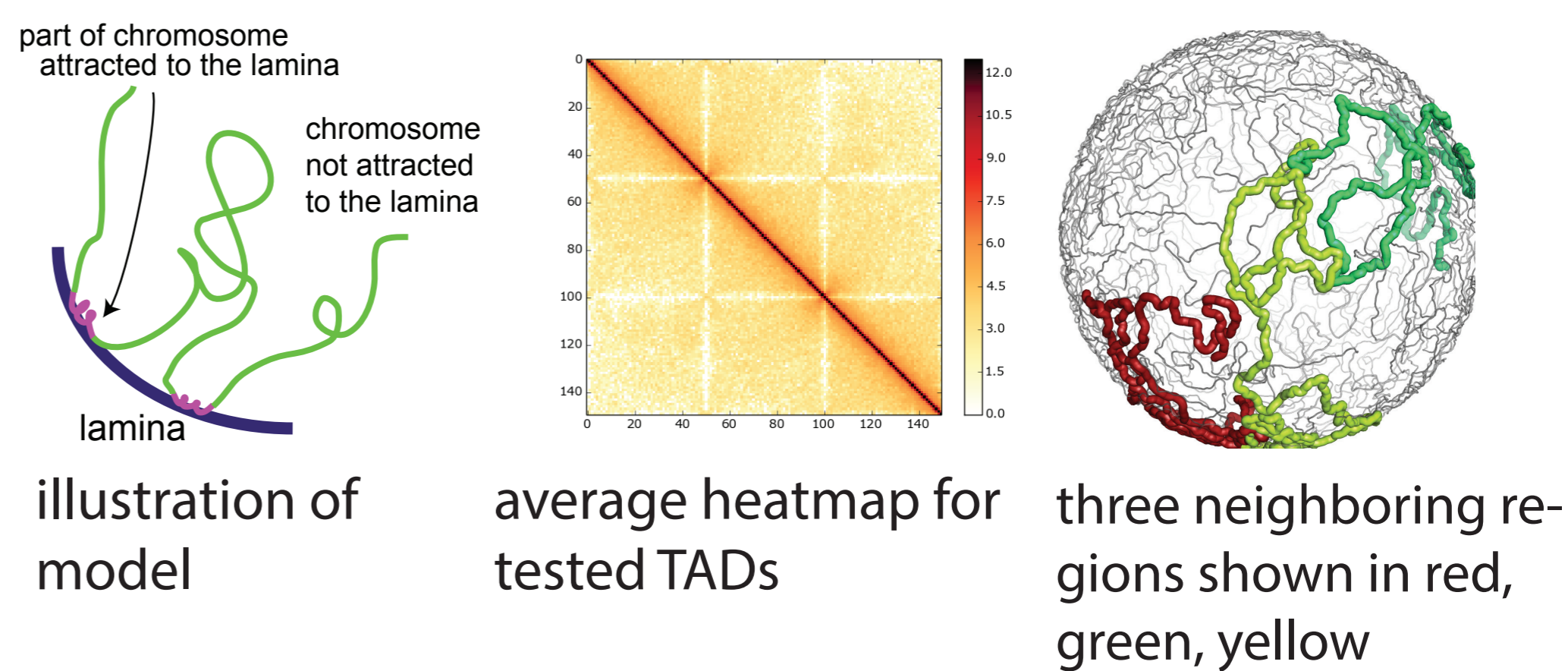
- 1) Структура ТАДов широко варьирует от клетки к клетке;
- 2) ТАДы, имеющие вероятность контактов внутри домена, согласующуюся с Hi-C, имеют нечёткую пространственную структуру.

experimental data:

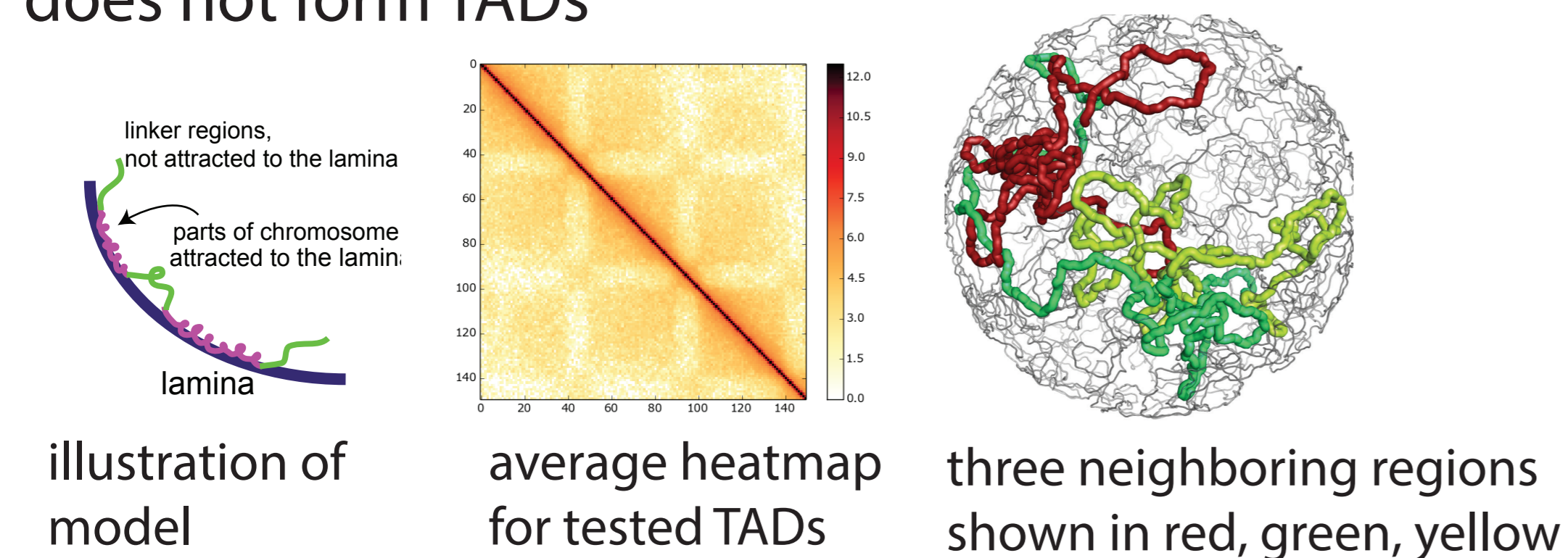
Experimental Hi-C data has previously found TADs at small genomic distances



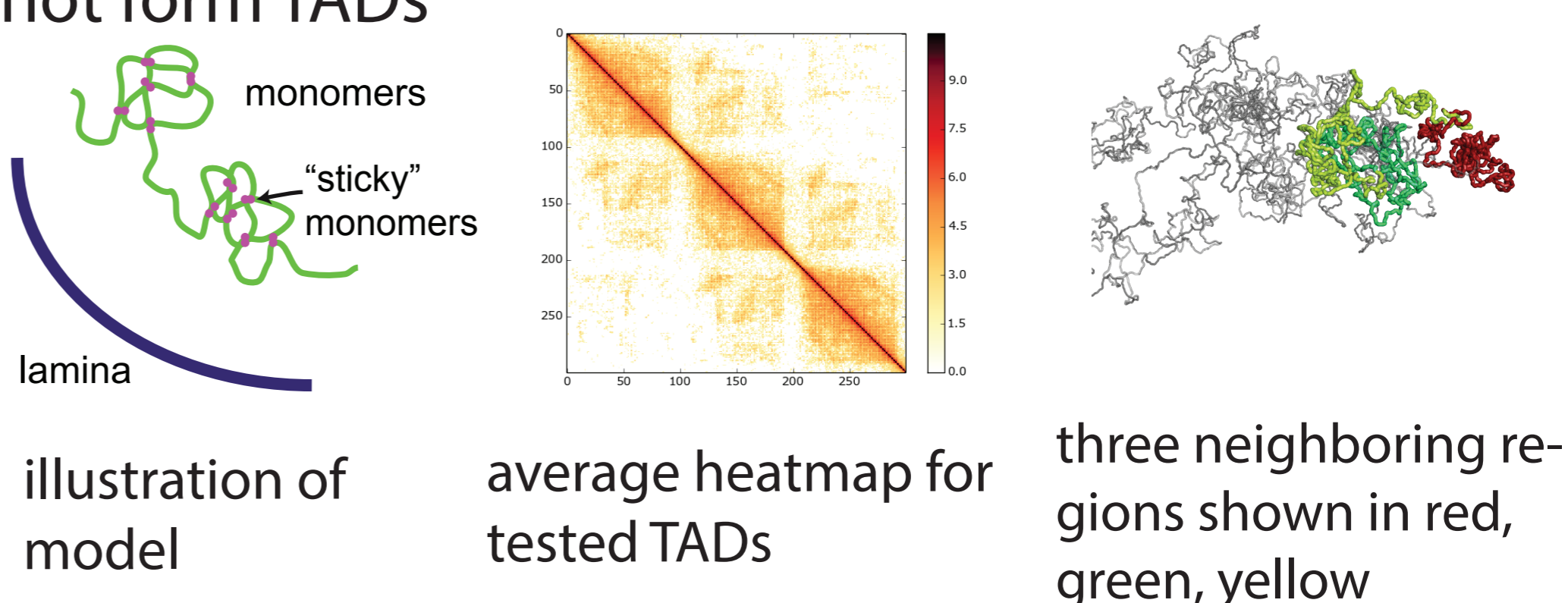
model 1: A model with small linker regions attracted to the lamina does not form TADs



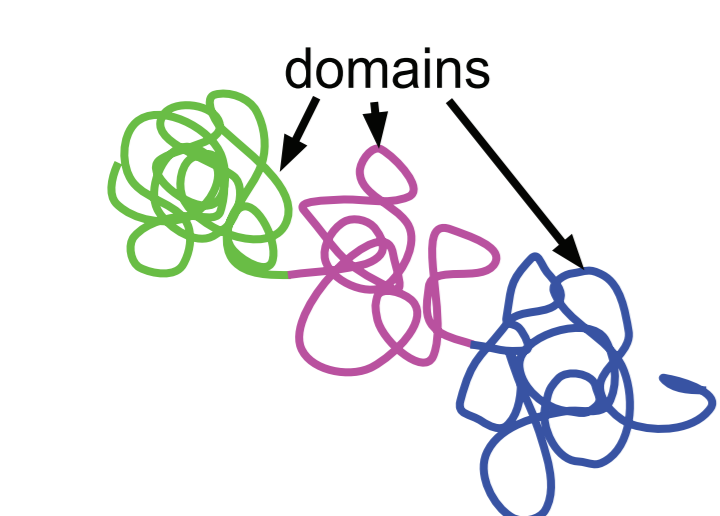
model 2: A model with large domains attracted to the lamina and small linkers between them does not form TADs



model 3: A model of domains with sticky monomers separated by linkers without sticky monomers does not form TADs



model 4: A spatial model of TADs shows that they are not completely spatially distinct; this is seen in the polymer model which matches the experimental data (within-domain attraction = 0.2)



Right: models show three neighbouring regions in different colors; plots show the contact probability between domains and within domains

From top:

- 1 - attr. strength=0.25
- 2 - attr. strength=0.2
- 3 - attr. strength=0.1

illustration of model

