

ЕПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ОБЛАСТЕЙ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ ХРОМАТИДОВ 15-ОЙ АКРОЦЕНТРИЧЕСКОЙ ХРОМОСОМЫ ПРИ РАКЕ ЛЕГКИХ

T. LEZHAVA¹, T. BUADZE¹, N. MIKAIA¹, T. JOKHADZE¹, T. SIGUA¹, M. GAIOSHVILI¹, T. MELKADZE²

¹ Genetics Department of the Ivane Javakishvili Tbilisi State University, Tbilisi 0128, Georgia

² Oncology laboratory, F. Todua Medical Center, Georgia

E-mail: lezhavat@yahoo.com

After the completion of the Human genome project, the strategic direction of modern genetics shifted towards functional genomics, which also studies non-coding regions of DNA, located in heterochromatin. Most functions of heterochromatin are yet to be determined. Short-arm telomeres of each human acrocentric chromosome (13, 14, 15, 21, and 22) have satellite strands, called nucleolar organizer regions (NORs), which consist of heterochromatin. Human NORs contain from 250 to 670 gene replicas of ribosomal RNA (rRNA) and only 50 % of these replicas are transcribed. The satellite strands of chromatids in some acrocentric chromosomes are united, forming «satellite associations» (SAs), which are always transcriptionally active. The phenomenon of SA lies in the fact that it is a highly specific indicator of the structure and function of the nucleolus in the preceding interphase. rDNA in human genome may be subject to changes due to cancer. In this study, we determined the epigenetic variability of ribosomal cistrons in lung cancer (LC). It was found that the frequency of chromatid SAs per cell was reliably increased ($p < 0.05$) in patients with LC (1.76 ± 0.08) as compared with the similar index for clinically healthy persons, aged 22–45 (control group) (1.35 ± 0.03). The associative activity of chromatids of the 15th chromosome was decreased in the control group ($p < 0.01$) as compared with the activity of chromatids of other chromosomes. Contrary to the control group, in patients with LC the chromatids of the 15th chromosome manifested higher involvement in the associations ($p < 0.05$) than the chromatids of other acrocentric chromosomes, which corresponded to the order: $15 > 13 = 14 > 21 > 22$. A similar phenomenon was observed for the associations of chromatids of homologous chromosomes (15 : 15) in patients with LC, which reliably exceeded the index for this type of SA in healthy middle-

aged people ($p < 0.001$). Our results demonstrated that the differential activity of satellite strands of the chromatids of the 15th chromosome in patients with LC is subject to epigenetic variability which highlights the relevance of studying SAs for diagnostics and elaboration of treatment strategy. The studies on epigenetic variability of ribosomal cistrons of acrocentric chromatids under pathology is a new direction in medicine, aimed at diagnostics of diseases and determining a new treatment strategy in future.

Key words: chromatid associations, heterochromatinization, lung cancer, NOR, satellite strands.

ЕПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ ОБЛАСТЕЙ РИБОСОМНЫХ ЦИСТРОНОВ ХРОМАТИДОВ 15-ОЙ АКРОЦЕНТРИЧЕСКОЙ ХРОМОСОМЫ ПРИ РАКЕ ЛЕГКИХ

После завершения проекта «Геном человека» стратегическое направление современной генетики переместилось в сторону функциональной геномики, в сферу изучения которой входят и некодирующие области ДНК. Некодирующие области локализованы в гетерохроматине. Функции гетерохроматина в значительной степени остаются неясными. Теломеры короткого плеча каждой акроцентрической хромосомы человека (13, 14, 15, 21 и 22) имеют сателлитные нити, называемые ядрышкообразующими районами (ЯОР) и состоящие из гетерохроматина. ЯОР человека содержат от 250 до 670 копий генов рибосомной РНК (рРНК). Транскрибируются только около 50 % этих копий. Спутничные нити хроматид некоторых акроцентрических хромосом соединяются, образуя «спутничные ассоциации» (СА). СА всегда транскрипционно активны. Феномен СА является высокоспецифичным индикатором структуры и функции ядрышка в предшествующей интерфазе. При раке в геноме человека рДНК может изменяться. В данной работе мы определили эпигенетическую изменчивость рибосомных цистронов при раке легких (РЛ). Было обнаружено, что частота хроматидных СА на клетку была достоверно увеличена ($p < 0,05$) у пациентов с РЛ ($1,76 \pm 0,08$), по сравнению с аналогичным показателем клинически здоровых лиц в возрасте от 22 до 45 лет (контрольная группа) ($1,35 \pm 0,03$). Ассоциативная активность хроматид 15-ой хромосомы в контрольной группе была снижена ($p < 0,01$) по сравнению с активностью хроматид других хромосом. У пациентов с РЛ, хроматиды 15-ой хромосомы, в отличие от контрольной группы, проявили более высокую активность включения в ассоциации ($p < 0,05$), чем хроматиды других акроцентрических хромосом, что соответствовало порядку: $15 > 13 = 14 > 21 > 22$. Подобное явление наблюдалось для ассоциаций хроматид гомологичных хро-

© T. LEZHAVA, T. BUADZE, N. MIKAIA,
T. JOKHADZE, T. SIGUA, M. GAIOSHVILI,
T. MELKADZE, 2021

мосом (15 : 15) у пацієнтів с РЛ, що достовірно превышало показатель данного типа СА у здоровых индивидов среднего возраста ($p < 0,001$). Наши результаты показали, что дифференциальная активность спутничных нитей хроматид хромосомы 15 у пацієнтів с РЛ подвержена эпигенетической изменчивости, что подчеркивает важность изучения СА для диагностики и стратегии лечения. Исследования эпигенетической вариабельности активности рибосомных цистронов акроцентрических хроматид при патологии – новое направление в медицине, нацеленное на диагностику заболеваний и определяющее в будущем новую стратегию лечения.

Ключевые слова: хроматидные ассоциации, гетерохроматинизация, рак легкого, ЯОР, сателлитные нити.

REFERENCES

- Baranov V, Kuznecova T. (2006) Cytogenetics of human Embryonic Development. Book, Published by Nauka, Leningrad 3–329
- Bartova E. (2010) Structure and Epigenetics nucleoli compared with an unusual nucleola compartments. *J Histochem Cytochem* 58:391–403
- Caudron-Herger M, Pankert T, Seiler J et al. (2015) Alu element-...containing RNAs maintain nucleolar structure and function. *EMBO J* 34:2758–2774
- Caudron-Herger M, Diederichs S. (2018) Mitochondrial mutations in human cancer: Curation of translation. *RNA Biol* 15:62–69
- Cong R, Das S, Ugrinova I et al. (2012) Interaction of nucleolin with ribosomal RNA genes and its role in RNA polymerase I transcription. *Nucleic Acid Res* 19:9441–9454
- Donat G, Montanaro L, Derenzini M. (2012) Ribosome biogenesis and control of cell proliferation: p53 is not alone. *Cancer Res* 72:1602–1607
- Ginisty H, Sicard H, Roger B et al. (1999) Structure and functions of nucleolin. *J Cell Sci* 12:761–772
- Grummt I, Pikaard C. (2003) Epigenetic mechanisms controlling RNA polymerase I transcription. *Nature Rev Mol Cell Biol* 4:641–649
- Hirota K, Miyoshi T, Kugou K. (2008) Stepwise chromatin remodeling by a cascade of transcription initiation of non-coding RNA. *Nature* 456:130–134
- Horn L, Lovely C. (2018) Neoplasms of the lung. In Jameson JL et al (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (20th.) Chapter 74.
- Kadotani T, Watanabe Y, Makino, S. (2002) Chromosome study in aging. *Int J Human Genet* 2:5–9
- Kim J, Dilthey A, Nagaraja R et al. (2018) Variation in human chromosome 21 ribosomal RNA gene characterized by TAR cloning and long-read sequencing. *Nucleic Acids Res* 46:6712–6725
- Lezhava T. (2006) *Human Chromosomes and Aging: from 80 to 114 Years*. Nova Science Publisher, New York 3–177.
- Lezhava T, Jokhadze T, Monaselidze J (2012) The Functioning of «Aged» Heterochromatin. *Intech open science/Edited by Tetsuji Nagata/Senescence*, chapter 26:631–664
- Lezhava T, Buadze T, Jokhadze T at al. (2019) Normalization of epigenetic change in the genome by peptide bioregulator (Ala-Glu-Asp-Glu) in Pulmonary Tuberculosis. *Int J pept Res Ther* 25:555–563
- Lezhava T, Buadze T, Monaselidze J et al. (2020) Epigenetic Changes of Activity of the Ribosomal Cistrons of Human Acrocentric Chromatids in Fetuses, Middle-aged (22–45 years) and Old Individuals (80–106 years). *Cytol Genet* 54:233–242
- Malinovskaya E, Ershova E, Golimbet V et al. (2018) Copy Number of Human Ribosomal Genes With Aging: Unchanged Mean, but Narrowed Range and Decreased Variance in Elderly Group. *Front Genet* doi: 10.3389/fgene.2018.00306
- Mattick J, Mehler M. (2008) RNA editing, DNA re-coding and the evolution of human cognition. *Trends Neurosci* 31:227–233
- Mayer C, Neubert M, Grummt I. (2008) The structure of NoRC-associated RNA is crucial for targeting the chromatin remodelling complex NoRC to the nucleolus. *EMBO Rep* 9:774–780
- Mazin A. (2009) Suicidal function of DNA methylation in age-related genome disintegration. *Ageing Res Rev* 8:4:314–327
- Nemeth A, Langst G. (2011) Genome organization in and around the nucleolus. *Trends in Genetics* 27:149–156
- Olson M. (2011) *The nucleolus*. Springer Science LLC 105–278
- Pankaj K., Desai B. (2016) Frequency of Satellite Associations of Acrocentric Chromosomes in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients after 5-FU and Cisplatin Treatments. *Intern J Molr Med Sci* 6:1–5
- Porokhovnik L, Gerton J. (2019) Ribosomal DNA-connecting ribosome biogenesis and chromosome biology. *Chrom Res* 27:1–3
- Porokhovnik L, Lyapunova N. (2019) Dosage effects of human ribosomal genes (rDNA) in health and disease. *Chrom Res*. 27:5–17
- Prokofeva-Belgovskaya A. (1986) Heterochromatin regions of chromosomes. *M Nauka* 3–431
- Santoro R, Grummt I. (2005) Epigenetic mechanism of rRNA gene silencing: temporal order of NoRC mediated histone modification, chromatin remodeling, and DNA methylation. *Mol Cell Biol* 25:2539–2546
- Savku R, Olson M. (1998) Protein B23 endoribonuclease could play a role in pre-rRNA processing. *Nucl Acids Res* 26:4508–4515

- Schmitz K, Schmit N, Hoffman-robrer U et al. (2009) TAF12 recruits Gadd45a and the nucleotide excision repair complex to the promoter of rRNA genes leading to active DNA demethylation. *Mol Cell* 33:344–353
- Shen H, Zhu M, Wang C. (2019) Precision oncology of lung cancer: genetic and genomic differences in Chinese population. *NPJ Precis Onc* doi.org/10.1038/s41698-019-0086-1
- Sluis M, Vuuren C, Mangan H et al. (2020) NORs on human acrocentric chromosome p-arms are active by default and can associate with nucleoli independently of rDNA. *PNAS* 117:10368–10377
- Storck S, Shukla M, Dimitrov S et al. (2007) Functions of the histone chaperone nucleolin in diseases. *Biochem* 41:25–44
- Valori V, Tus K, Laukaitis C et al. (2020) Human rDNA copy number is unstable in metastatic breastcancers. *Epigenetics* 15:85–106

Received October 20, 2020
Received December 16, 2020
Accepted September 18, 2021