

УДК 577.2

МЕЖХРОМОСОМНЫЕ КОНТАКТЫ ГЕНОВ рРНК В ТРЕХ ЛИНИЯХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА СВЯЗАНЫ С САЙЛЕНСИНГОМ ГЕНОВ, КОНТРОЛИРУЮЩИХ МОРФОГЕНЕЗ

© 2021 г. Н. А. Чуриков^{1,*}, Е. С. Клушевская¹, Ю. В. Кравацкий¹,
Г. И. Кравацкая¹, Д. М. Федосеева¹

Представлено академиком РАН Г.П. Георгиевым

Поступило 05.10.2020 г.

После доработки 09.10.2020 г.

Принято к публикации 10.10.2020 г.

Для изучения влияния теплового шока на образование контактов генов рРНК с генами *DUX* в хромосоме 4 человека использовали метод 4С. Наши данные свидетельствуют о том, что эти контакты пропадают после теплового шока. Ранее было показано, что кластеры генов рРНК наиболее часто контактируют с областями супер-энхансеров, имеющих протяженные метки H3K27ac. Недавно было обнаружено, что супер-энхансеры вовлечены в образование разделения фаз в ядре. Вместе взятые эти данные свидетельствуют о том, что обратимые контакты кластеров генов рРНК вовлечены в механизмы регуляции с помощью разделения фаз в ядре.

Ключевые слова: гены рРНК, межхромосомные контакты, 4С, сайленсинг генов, морфогенез, эпигенетика

DOI: 10.31857/S2686738921010078

Укладка хромосом в ядре важна как для компактизации ДНК, так и для регуляции экспрессии генов. Появление новых молекулярных методов для полногеномного анализа трехмерных структур хромосом позволяет выявлять не только сближенные внутрихромосомные области, которые, прежде всего, связаны с компактной укладкой хромосом, но и более редкие межхромосомные контакты, которые вовлечены в эпигенетическую регуляцию экспрессии генов [1–4]. Ядрышки являются самыми крупными органеллами в ядрах. Они не отделены от хромосом мембранами и потенциально могут влиять на экспрессию генов в областях разных хромосом, контактирующих с ядрышками. Имеется пять кластеров генов рРНК, которые формируют ядрышки. Они расположены на коротких плечах пяти акроцентрических хромосом 13, 14, 15, 21 и 22 человека. Давно было обнаружено, что в поли-тенных хромосомах дрозофилы ядрышки образуют устойчивые контакты с определенными областями в разных хромосомах [5]. Это позволяет предполагать как постоянство трехмерной орга-

низации хромосом, так и влияние ядрышек на конкретные области в разных хромосомах. С помощью метода 4С (circular chromosome conformation capture) было обнаружено, что ядрышки в клетках человека образуют наиболее частые контакты с областями хромосом, имеющими протяженные области (15–50 kb) меток активного хроматина H3K27ac, которые характерны для супер-энхансеров [6, 7]. Известно, что в раннем развитии гетерохроматизация генов рРНК, которые и формируют ядрышки, сопровождается репрессией или активацией разных генов мыши [8]. Недавно было обнаружено, что ядрышки в клетках человека линии HEK293T, происходящей из почки эмбриона, образуют частые контакты с генами, вовлеченными в дифференцировку и канцерогенез [9]. Поэтому было интересно выяснить, с какими генами ядрышки контактируют в клетках, имеющих разное происхождение.

В настоящей работе мы выявили гены, которые наиболее часто контактируют с ядрышками в двух новых линиях клеток человека – K562, которая происходит из клеток миелоидной лейкемии, и hESM01, содержащей эмбриональные стволовые клетки [10]. В результате нами впервые обнаружено, что в клетках человека, имеющих разное происхождение, ядрышки образуют наиболее устойчивые контакты с определенной группой генов. Она включает несколько сотен генов, кон-

¹ Институт молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
Москва, Россия

*e-mail: tchurikov@eimb.ru

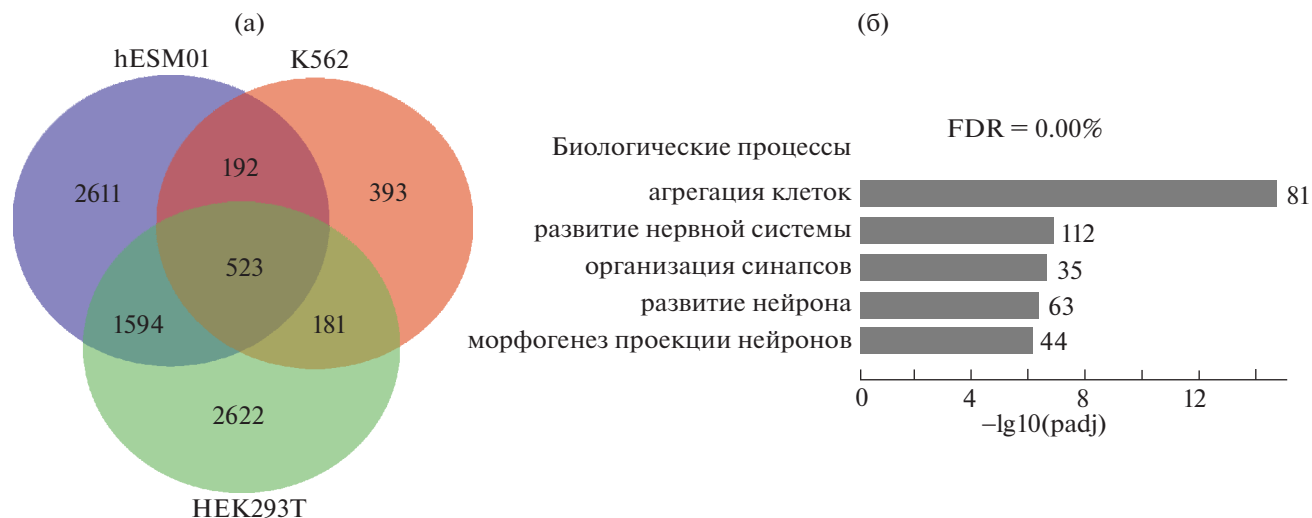


Рис. 1. Анализ генов, контактирующих с ядрышками. (а) Диаграмма Венна, иллюстрирующая перекрытие между генами, контактирующими с ядрышками в трех линиях клеток человека. Для анализа были взяты гены, обнаруживающие 100 и более контактов с ядрышками (100 или более чтений 4С). (б) Анализ 523 генов, общих для трех линий клеток, в базе данных GO (<https://go.princeton.edu/cgi-bin/GOTermFinder>). Показаны пять наиболее частых ассоциаций этих генов с биологическими процессами. Числа у черных прямоугольников указывают число генов, ассоциированных с конкретным процессом.

тролирующих развитие. Среди них имеется более сотни генов, которые в ходе дифференцировки подвергаются концертному сайленсингу, приобретая метку репрессированного хроматина H3K27me3. Эти результаты позволяют предполагать, что при дифференцировке экспрессия этой группы генов в разных типах клеток выключается с помощью контактов с неактивными кластерами генов pPНК.

Контакты генов pPНК в клетках K562 и hESM01 выявляли с помощью метода 4С, как описано ранее [6, 9]. Препараты ДНК после процедуры 4С использовали для амплификации с помощью pPНК-специфических праймеров 5' TCTTTGAAAAAATCCAGAGTGGT 3' и 5' AAGTCCAGAAATCAACTCGCCAGT 3'. Библиотеки для глубокого секвенирования получали, используя наборы реактивов Illumina. Чтение библиотек длиной по 150 нуклеотидов проводили на приборе Illumina HiSeq 1500. Полученные чтения (по две биологических реплики, каждая по 10 млн. чтений) картировали на геном человека версии hg19 с помощью пакета программ BWA. Данные реплик хорошо коррелировали — Pearson = 0.99. Результаты глубокого секвенирования 4С-pPНК помещены в базу данных GEO (accession number GSE49193).

Частоту контактов ядрышек с разными районами хромосом оценивали по числу картированных чтений 4С. В результате были получены списки генов, наиболее часто контактирующих с ядрышками. На рис. 1 представлена диаграмма Венна, показывающая перекрытие между гена-

ми, которые наиболее часто контактируют с ядрышками в трех линиях клеток. Видно, что 523 гена во всех трех линиях — общие. Анализ этих генов в базах Gene Ontology (GO) выявил, что они высоко ассоциированы с контактами между клетками, развитием и морфогенезом. Вместе с тем видно, что имеются значительные различия в местах контактов ядрышек в клетках разного происхождения. Так, в линии hESM01 имеется 2611 генов (около 53%), которые имеют контакты с ядрышками только в этой линии клеток. Этот результат свидетельствует о том, что около половины контактов ядрышек являются специфичными для данного типа клеток. Таким образом, имеются общие и специфические для каждого вида клеток контакты ядрышек с генами. Этот факт подтверждает наше предположение, согласно которому ядрышки участвуют в эпигенетической регуляции больших групп генов [9].

Для дальнейшего анализа генов, общих для трех линий клеток, мы использовали ресурс Enrichr (<http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/>). В результате были получены новые интересные данные об этих 523 генах, регулирующих развитие. Например, в базе ENCODE Histone Modifications 2015 этого ресурса найдена высокая ассоциация ($\text{padj} < 3.5 \cdot 10^{-14}$) 90–140 генов с сайленсингом с помощью гистоновой метки H3K27me3. Концертный сайленсинг этих генов обнаружен в разных типах клеток: в клетках эпителия бронхов и почек, в моноцитах, в клетках эндотелия, кератиноцитах, миоцитах и в ряде других. Эти данные свидетельствуют о том, что в процессе дифферен-

Таблица 1. Ассоциации 119 генов, контактирующих с генами рРНК и подвергающимися сайленсингу с помощью метки H3K27me3 в клетках бронхиального эпителия

Термин онтологии генов	Частота кластера генов	Частота генов в геноме	Padj	Фальшивые позитивы	Гены, аннотированные с термином
nervous system development	48 of 119 genes, 40.3%	2425 of 19751 genes, 12.3%	1.03e-11	0.00	<i>EPHA5, ASTN2, UNC5C, DSCAM1, ZNF804A, HAPLN1, PLCB1, CSMD3, FGF14, PTPRD, AUTS2, COL25A1, GPC6, SH3GL2, RELN, NRG3, PRKGI, SDKI, APBAI, ATP8A2, DCC, UNC5D, LRP2, PCDHAC1, PLXNA4, KIRREL3, CTNND2, ALK, HDAC9, CA10, ROBO1, GABRA5, SEZ6L, HECW1, CNTN4, ROBO2, CNTN5, TRPC4, EPHB1, NRG1, SCN8A, SATB2, EPHA6, DABI, NTM, SEMA6D, CLSTN2, SYNDIG1</i>
modulation of chemical synaptic transmission	21 of 119 genes, 17.6%	452 of 19751 genes, 2.3%	3.84e-10	0.00	<i>CACNAID, STXBPP5L, DGKI, CNTN4, PLCB1, SYN3, FGF14, GRM7, PLCLI, GRM1, RELN, NRG3, EPHB1, DLGAP1, APBAI, SORCS3, DCC, CACNB2, SLC24A2, GRID1, CLSTN2</i>
regulation of trans-synaptic signaling	21 of 119 genes, 17.6%	453 of 19751 genes, 2.3%	4.01e-10	0.00	<i>CACNAID, STXBPP5L, DGKI, CNTN4, PLCB1, SYN3, FGF14, GRM7, PLCLI, GRM1, RELN, NRG3, EPHB1, DLGAP1, APBAI, SORCS3, DCC, CACNB2, SLC24A2, GRID1, CLSTN2</i>
generation of neurons	35 of 119 genes, 29.4%	1552 of 19751 genes, 7.9%	4.23e-09	0.00	<i>EPHA5, ASTN2, UNC5C, DSCAM1, ZNF804A, CSMD3, PTPRD, AUTS2, COL25A1, SH3GL2, RELN, NRG3, PRKGI, SDKI, ATP8A2, DCC, UNC5D, LRP2, KIRREL3, PLXNA4, CTNND2, ALK, HDAC9, ROBO1, GABRA5, HECW1, CNTN4, ROBO2, EPHB1, NRG1, SATB2, EPHA6, DABI, NTM, SEMA6D</i>
neuron development	30 of 119 genes, 25.2%	1134 of 19751 genes, 5.7%	4.31e-09	0.00	<i>ALK, EPHA5, UNC5C, ROBO1, GABRA5, DSCAM1, CNTN4, HECW1, ZNF804A, CSMD3, PTPRD, AUTS2, ROBO2, COL25A1, SH3GL2, RELN, PRKGI, EPHB1, SDKI, ATP8A2, DCC, UNC5D, LRP2, EPHA6, DABI, SEMA6D, KIRREL3, NTM, PLXNA4, CTNND2</i>
neurogenesis	36 of 119 genes, 30.3%	1654 of 19751 genes, 8.4%	5.30e-09	0.00	<i>EPHA5, ASTN2, UNC5C, DSCAM1, ZNF804A, CSMD3, PTPRD, AUTS2, COL25A1, SH3GL2, RELN, NRG3, PRKGI, SDKI, ATP8A2, DCC, UNC5D, LRP2, KIRREL3, PLXNA4, CTNND2, ALK, HDAC9, ROBO1, GABRA5, HECW1, CNTN4, ROBO2, TRPC4, EPHB1, NRG1, SATB2, EPHA6, DABI, NTM, SEMA6D</i>
neuron differentiation	33 of 119 genes, 27.7%	1394 of 19751 genes, 7.1%	5.70e-09	0.00	<i>EPHA5, UNC5C, DSCAM1, ZNF804A, CSMD3, PTPRD, AUTS2, COL25A1, SH3GL2, RELN, PRKGI, SDKI, ATP8A2, DCC, UNC5D, LRP2, KIRREL3, PLXNA4, CTNND2, ALK, HDAC9, ROBO1, HECW1, CNTN4, GABRA5, ROBO2, EPHB1, NRG1, SATB2, EPHA6, DABI, NTM, SEMA6D</i>
neuron projection development	28 of 119 genes, 23.5%	1002 of 19751 genes, 5.1%	7.26e-09	0.00	<i>ALK, EPHA5, UNC5C, ROBO1, DSCAM1, CNTN4, HECW1, ZNF804A, CSMD3, PTPRD, AUTS2, ROBO2, COL25A1, SH3GL2, RELN, PRKGI, EPHB1, SDKI, ATP8A2, DCC, UNC5D, LRP2, EPHA6, DABI, SEMA6D, KIRREL3, PLXNA4, CTNND2</i>
neuron projection morphogenesis	23 of 119 genes, 19.3%	666 of 19751 genes, 3.4%	1.15e-08	0.00	<i>EPHA5, UNC5C, ROBO1, DSCAM1, CNTN4, HECW1, PTPRD, AUTS2, ROBO2, COL25A1, SH3GL2, RELN, EPHB1, ATP8A2, DCC, UNC5D, LRP2, EPHA6, DABI, SEMA6D, KIRREL3, PLXNA4, CTNND2</i>
synaptic signaling	24 of 119 genes, 20.2%	738 of 19751 genes, 3.7%	1.35e-08	0.00	<i>CACNAID, STXBPP5L, DGKI, GABRA5, CNTN4, PLCB1, SYN3, PTPRD, FGF14, GRM7, PLCLI, GRM1, RELN, NRG3, EPHB1, DLGAP1, NRG1, APBAI, SORCS3, DCC, CACNB2, SLC24A2, GRID1, CLSTN2</i>

цировки разных типов клеток человека большие группы генов, контактирующих с ядрышками, подвергаются сайленсингу с помощью метки H3K27me3. В табл. 1 приведены ассоциации с биологическими процессами 119 генов, контактирующих с генами рРНК, которые подвергаются сайленсингу с помощью метки H3K27me3 в клетках бронхиального эпителия. Результаты получены с помощью ресурса <https://go.princeton.edu/cgi-bin/GOTermFinder>. Видно, что репрессируются гены, которые необходимы для дифференцировки нейронов. Видимо, экспрессия этой группы генов не нужна, например, для дифференцировки бронхиального эпителия. Эти данные также свидетельствуют в пользу роли ядрышек в процессах эпигенетической регуляции экспрессии больших групп генов. В разных типах клеток эта группа генов, контролирующая развитие, подвергается концертному сайленсингу. Таким образом, в процессе дифференцировки может происходить выключение экспрессии одной и той же группы генов в разных типах клеток.

Триметильная метка H3K27me3 в гистоне H3 вносится белковым комплексом PRC2 (Polycomb repressive complex) в нуклеосомах целевых генов для их репрессии и обеспечения клеточной идентичности [13]. Ранее мы обнаружили, что места контактов ядрышек часто содержат метку активного хроматина – H3K27ac, которая содержит ацетилированный тот же 27-й лизин гистона H3 [9]. Следовательно, ядрышки могут контактировать с генами, вызывая либо их активацию, либо сайленсинг. Известно, что эти контакты динамичны и могут изменяться при физиологических воздействиях, что свидетельствует в пользу регуляторной роли ядрышек [12, 14].

Пока неясно, как гены рРНК, контактируя с разными генами, могут вызывать активацию или репрессию соответствующих генов. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что это происходит с помощью механизма разделения жидких фаз в ядре (liquid-liquid phase separation) [12]. Такое разделение фаз и образование транскрипционных микрокапель (transcriptional condensates) может происходить с участием ядрышек, которые являются самыми большими органеллами в ядре. Тот факт, что супер-энхансеры вовлечены в механизмы образования разделения фаз в ядре [15], и что гены рРНК часто контактируют с областями супер-энхансеров, имеющих протяженные метки H3K27ac [6, 9, 12], дает основание считать, что ядрышки, являясь крупными органеллами, регулируют большие группы генов с помощью механизма разделения фаз. Известно, что активные кластеры генов рРНК находятся во внутренней области ядрышка, в фибриллярных центрах. Тем не менее образование фаз может приводить к образованию компарментов, содержащих активаторы транскрипции или репрессоры транскрип-

ции [15, 16]. Мы предполагаем, что активные кластеры генов рРНК образуют транскрипционно активные микрокапли, а репрессированные кластеры – неактивные конденсаты. Разные области хромосом попадают в эти микрокапли, что обеспечивает активацию или репрессию больших групп генов при дифференцировке. При этом соответствующие гены сближаются с ядрышками. В настоящее время мы изучаем колокализацию разных генов с ядрышками с помощью FISH.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-14-00122) и Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 20-04-01134 и 18-04-00198).

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят М.А. Лагарькову за предоставления клеток линии hESM01.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dekker J., Rippe K., Dekker M. Capturing chromosome conformation. // *Science*. 2002. V. 95 P. 1306–1311. <https://doi.org/10.1126/science.1067799>
2. Sidorenko D.S., Sidorenko I.A., Zykova T.Y., Goncharov F.P., Larsson J., Zhimulev I.F. Molecular and genetic organization of bands and interbands in the dot chromosome of *Drosophila melanogaster*. // *Chromosoma*. 2019. V. 128, P. 97–117. <https://doi.org/10.1007/s00412-019-00703-x>
3. Ghavi-Helm Y., Jankowski A., Meiers S., Viales R.R., Korbel J.O., Furlong E.E.M. // Highly rearranged chromosomes reveal uncoupling between genome topology and gene expression. *Nat Genet*. 2019. V. 51 (8), P. 1272–1282. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0462-3>
4. Sarnataro S., Chiariello A.M., Esposito A., Prisco A., Nicodemi M. Structure of the human chromosome interaction network. // *PLoS One*. 2017. V. 12 (11): e0188201. doi: . eCollection 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188201>
5. Ananiev E.V., Barsky V.E., Ilyin Y.V., Churiko, N.A. Localization of nucleoli in *Drosophila melanogaster* polytene chromosomes. // *Chromosoma*. 1981. V. 81. P. 619–628. PMID:6790245
6. Tchurikov N.A., Fedoseeva D.M., Sosin D.V., Snezhkina A.V., Melnikova N.V., Kudryavtseva A.V., Kravatsky Y.V., Kretova O.V. Hot spots of DNA double-strand breaks and genomic contacts of human rDNA units are involved in epigenetic regulation. // *J. Mol. Cell. Biol*. 2015. V. 7. P. 366–382. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mju038>
7. Hnisz D., Abraham B.J., Lee T.I., Lau A., Saint-André V., Sigova A.A., Hoke H.A., Young R.A. Super-enhancers in the control of cell identity and disease. // *Cell*. 2013. V. 155. P. 934–947. Epub 2013 Oct 10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.053>

8. *Savić N., Bär D., Leone S., Fromme S.C., Weber F.A., Vollenweider E., Ferrari E., Ziegler U., Kaech A., Shakhova O., Cinelli P., Santoro R.* IncRNA maturation to initiate heterochromatin formation in the nucleolus is required for exit from pluripotency in ESCs. *Cell Stem Cell*. 2014. V. 15. P. 720–734. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2014.10.005>
9. *Tchurikov N.A., Fedoseeva D.M., Klushevskaya E.S., Slovohtov I.Y., Chechetkin V.R., Kravatsky Y.V., Kretova O.V.* rDNA Clusters Make Contact with Genes that Are Involved in Differentiation and Cancer and Change Contacts after Heat Shock Treatment. // *Cells*. 2019 Nov 5; 8 (11): 1393. <https://doi.org/10.3390/cells8111393>
10. *Lagarkova M.A., Shutova M.V., Bogomazova A.N., Vassina E.M., Glazov E.A., Zhang P., Rizvanov A.A., Chestkov I.V., Kiselev S.L.* Induction of pluripotency in human endothelial cells resets epigenetic profile on genome scale. // *Cell Cycle* 9: 937–946 (2010).
11. *Кретова О.В., Федосеева Д.М., Кравацкий Ю.В., Алембеков И.Р., Словохотов И.Ю., Чуриков Н.А.* Гомеотические гены DUX4, контролирующие развитие эмбриона человека на стадии двух бластомеров, окружены областями, которые образуют контакты с кластерами генов рРНК. // Молекулярная биология. 2019. Т. 53, С. 268–273 *Kretova O.V., Fedoseeva D.M., Kravatsky Y.V., Alembekov I.R., Slovohtov I.Y., Tchurikov N.A.* Homeotic DUX4 Genes that Control Human Embryonic Development at the Two-Cell Stage Are Surrounded by Regions Contacting with rDNA Gene Clusters. // *Mol Biol (Mosk)*. 2019 Mar–Apr; 53 (2): 268–273. <https://doi.org/10.1134/S0026898419020083>.
12. *Чуриков Н.А., Клушевская Е.С., Кравацкий Ю.В., Кравацкая Г.И., Федосеева Д.М., Кретова О.В.* Межхромосомные контакты генов рРНК с генами DUX в хромосоме 4 человека чувствительны к тепловому шоку. // *ДАН. Науки о жизни*, 2020. Т. 490. С. 62–66. *Tchurikov N.A., Klushevskaya E.S., Kravatsky Y.V., Kravatskaya G.I., Fedoseeva D.M., Kretova O.V.* Interchromosomal Contacts of rDNA Clusters with DUX Genes in Human Chromosome 4 Are Very Sensitive to Heat Shock Treatment. // *Dokl Biochem Biophys*. 2020 Jan; 490 (1): 50–53. <https://doi.org/10.1134/S1607672920010032>
13. *Lavarone E., Barbieri C.M., Pasini D.* Dissecting the role of H3K27 acetylation and methylation in PRC2 mediated control of cellular identity. // *Nat Commun* V. 10. P. 1679 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09624-w>
14. *Кретова О.В., Федосеева Д.М., Кравацкий Ю.В., Клушевская Е.С., Алембеков И.Р., Словохотов И.Ю., Чуриков Н.А.* Область контактов кластеров генов рРНК с геном FANK1 соответствует неактивной хроматину. // Молекулярная биология. 2020. Т. 54. С. 262–266. *Kretova O.V., Fedoseeva D.M., Kravatsky Y.V., Klushevskaya E.S., Alembekov I.R., Slovohtov I.Y., Tchurikov N.A.* Contact Sites of rDNA Clusters with FANK1 Gene Correspond to Repressed Chromatin. // *Mol Biol (Mosk)*. 2020 Mar–Apr; 54(2):262–266. <https://doi.org/10.31857/S002689842002007X>
15. *Shrinivas K., Sabari B.R., Coffey E.L., Klein I.A., Boija A., Zamudio A.V., Schuijers J., Hannett N.M., Sharp P.A., Young R.A., Chakraborty A.K.* Enhancer Features that Drive Formation of Transcriptional Condensates. // *Mol Cell*. 2019. V. 75. P. 549–561.e7. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.07.009>
16. *You K., Huang Q., Yu C., Shen B., Sevilla C., Shi M., Hermjakob H., Chen Y., Li T.* PhaSepDB: a database of liquid-liquid phase separation related proteins. // *Nucleic Acids Res*. 2020 V. 48 (D1): D354–D359. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz847>

INTER-CHROMOSOMAL CONTACTS OF rDNA CLUSTERS IN THREE HUMAN CELL LINES ARE ASSOCIATED WITH SILENCING OF GENES CONTROLLING MORPHOGENESIS

N. A. Tchurikov^{a, #}, E. S. Klushevskaya^a, Y. V. Kravatsky^a, G. I. Kravatskaya^a, and D. M. Fedoseeva^a

^a *Engelhardt Institute of Molecular Biology Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation*

[#]*e-mail: tchurikov@eimb.ru*

Presented by academician of the RAS G.P. Georgiev

In order to study the rDNA contacts with genes in three human cell lines of different origin we used 4C approach. Our data indicate that the same set of about five hundred genes frequently shape contacts with rDNA clusters in HEK293T, K652, and hESM01 cells. Gene ontology search suggests that the genes are involved in development and morphogenesis. About one hundred of these genes are highly associated with silencing by H3K27me3 mark in different normal cells including bronchial epithelial cells, keratinocytes, myoblasts, monocytes, endothelial cells, kidney epithelial cells, and some others. We conclude that the concerted silencing of specific group of rDNA-contacting genes controlling development occurs during differentiation. We suppose that the phase separation mechanisms could be involved in the rDNA-mediated silencing of a set of genes via the contacts with inactive rDNA clusters.

Keywords: rDNA, inter-chromosomal contacts, 4C, gene silencing, morphogenesis, epigenetics