

РОЛЬ ЛИНКЕРНЫХ ГИСТОНОВ В СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА. 1. ГИСТОНЫ СЕМЕЙСТВА Н1

© 2018 г. Е. Чихиржина*, Т. Старкова*, А. Поляничко* **

*Институт цитологии РАН, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий просп., 4

E-mail: chikhir@gmail.com

**Физический факультет Санкт-Петербургского государственного университета, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

E-mail: a.polyanichko@spbu.ru

Поступила в редакцию 29.12.17 г.

В обзоре представлены накопленные к настоящему моменту данные о роли линкерных гистонов семейства Н1 в структурной организации и функционировании хроматина. Рассмотрена структура гистона Н1 и его посттрансляционные модификации. Особое внимание уделено роли гистона Н1 в формировании хроматина в транскрипционно неактивном состоянии с высокой степенью компактизации ДНК.

Ключевые слова: линкерный гистон Н1, посттрансляционные модификации гистона Н1, структура хроматина.

DOI: 10.1134/S0006302918060030

Хроматин эукариотических клеток представляет собой достаточно сложно организованный высоко динамичный ДНК-белковый комплекс, функционирование которого тесно связано с его многоуровневой структурной организацией. Обратимые структурные преобразования в хроматине позволяют регулировать степень его компактности и не только обеспечивают более плотную упаковку ДНК в клеточном ядре, но и лежат в основе функционирования генома в целом [1–8]. Длина молекулы ДНК в каждой из хромосом в тысячи раз превышает размеры клеточного ядра, составляющего всего несколько микронов, а следовательно, упаковка ДНК в ядре невозможна без сильной компактизации молекулы. В первую очередь длина ДНК сильно уменьшается за счет ее взаимодействия с гистонами и негистоновыми белками. Последующие этапы компактизации ДНК связаны с изменениями структуры хроматина. В результате этих преобразований достигается высокая плотность упаковки ДНК в клеточном ядре. Характер упаковки ДНК в хромосомах играет важную роль, так как от него зависит не только структура хроматина, но и возможность функционирования генетического аппарата клетки.

Гистоны – белки основного характера. По молекулярному весу и по аминокислотному составу различают пять фракций гистонов – Н1, Н2А, Н2В, Н3 и Н4. Четыре из них (Н2А,

Н2В, Н3 и Н4) образуют белковую частицу, вокруг которой закручена ДНК. Пятый гистон Н1 (в хроматине эритроцитов птиц существует вариант, названный Н5) связывает эти ДНК-белковые частицы между собой. Именно этот белок играет ключевую роль при формировании высших уровней структурной организации хроматина, которые будут подробно рассмотрены в отдельной публикации [9].

СТРУКТУРА ЛИНКЕРНЫХ ГИСТОНОВ СЕМЕЙСТВА Н1

Молекула гистона Н1 условно может быть разделена на три области: неполярный центральный домен (порядка ~80 а.о.) и положительно заряженные неупорядоченные N- и C-концевые участки (~20 и ~100 а.о. соответственно) (рис. 1) [10–12]. Центральный участок белка в растворах с высокой ионной силой способен образовывать глобулу, структура которой была решена сначала для гистона Н5 с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 2) [13], а затем и для гистона Н1 методом ЯМР [14]. На основании полученных данных было установлено, что глобулярный домен состоит из трех α -спиральных участков, образующих классический мотив «спираль–поворот–спираль» [11,12]. Было также показано, что структура глобулярного домена отличается высокой межвидовой консервативностью [15].

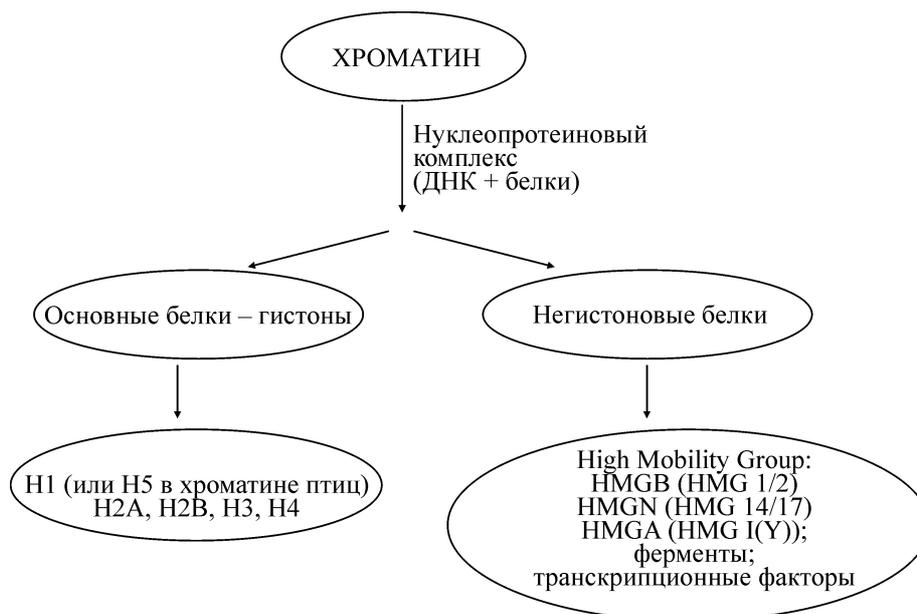


Рис. 1. Основные составные элементы хроматина.

Неупорядоченный N-концевой фрагмент молекулы Н1 состоит приблизительно из 20–35 а.о. Условно этот фрагмент может быть разделен на две части, существенно различающиеся по своему аминокислотному составу. Одна из них (N-концевая) обогащена остатками аланина, пролина и гидрофобными аминокислотными остатками. Как следствие, эта часть полипептидной цепи лишена положительного заряда и не принимает активного участия в связывании с ДНК [16]. В отличие от нее, вторая область, расположенная ближе к глобулярной части молекулы, содержит один остаток аргинина и пять остатков лизина, чем напоминает последовательность гистона Н3 [16]. Высокая плотность положительно заряженных аминокислот и близкое расположение этого участка к глобулярному домену обеспечивают более прочное связывание последнего с ДНК на входе/выходе нуклеосомы [17,18]. Сам по себе N-концевой домен гистона Н1 в водном растворе не обладает вторичной структурой [19]. Однако в трифторэтаноле часть домена принимает α -спиральную конформацию [18]. В нескольких работах было показано, что при взаимодействии Н1 с ДНК наблюдается структуризация N-концевого участка белка [18,20], что, по мнению авторов, может влиять на характер взаимодействия гистона Н1 с ДНК.

C-концевой фрагмент молекулы гистона Н1 содержит около 100 аминокислотных остатков (с 122 по 215 а.о.), отличается по составу у разных подтипов белка [21,22] и в основном состоит из чередующихся остатков лизина

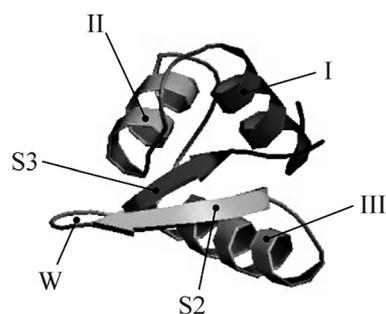


Рис. 2. Пространственная организация глобулярного домена линкерного гистона Н5 (PDB:1HST). Домен состоит из трех α -спиральных участков (I (5–16 а.о.), II (24–34 а.о.) и III (42–56 а.о.)) и трех участков с конформацией β -поворота (S1 (находится за плоскостью рисунка), S2 и S3). α -Спирали I и II соединены через β -поворот S1. Участки S2 и S3 образуют β -шпильку и совместно с S1 формируют β -структуру из трех антипараллельных слоев. При взаимодействии S2 и S3 образуется вытянутая петля W. Рисунок сформирован на основе структуры, представленной в базе данных PDB (1GHC Protein data Bank).

(~40%), аланина (~20–35%) и пролина (~15%) [23]. Исследования разных авторов показали, что именно этот участок отвечает за способность белка компактизовать ДНК [5,6,17, 24–29].

В последнее десятилетие было установлено, что C- и N-концевые домены гистона Н1 являются внутренне неупорядоченными областями, которые при взаимодействии с ДНК принимают определенную конформацию [30]. Кро-

ме того, вторичная структура С-концевого сегмента может модулироваться путем фосфорилирования а.о. в его составе [31]. Внутренняя неупорядоченность белковой молекулы довольно распространена у эукариот [32–34], особенно в архитектурных белках хроматина, таких как гистоны, белки семейства HMG (High Mobility Group) [35–37], протамины и некоторые другие. Вариабельность пространственной структуры линкерных белков приводит к некоторым функциональным преимуществам, таким как способность белка взаимодействовать с различными партнерами и увеличение скорости взаимодействия [23,38,32], что играет важную роль в регуляции структуры хроматина. Это свойство полипептидной цепи может играть важную роль в регуляции динамики хроматина.

СПЕРМИЙ-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ СЕМЕЙСТВА H1

В отличие от других гистонов белки семейства H1 характеризуются высокой степенью видовой и тканевой специфичности. Особенно ярко структурные и функциональные различия между белками этого семейства проявляются в сперматогенных клетках. В процессе сперматогенеза клетки претерпевают ряд биохимических и морфологических изменений, в результате которых ДНК в ядре очень плотно упакована, а хроматин находится в транскрипционно неактивном состоянии [5,6,7,39]. В отличие от соматических клеток с относительно постоянным набором четырех коровых гистонов и линкерного гистона H1 в клетках спермиев присутствуют и другие ДНК-связывающие белки. У представителей многих видов многоклеточных организмов гистоны H1 сохраняются на протяжении всего процесса сперматогенеза, и эти белки структурно практически не отличаются от соматического H1. У млекопитающих механизм более сложный. На начальных стадиях сперматогенеза в клетках присутствуют гистоны H1, которые постепенно замещаются протаминами, и на последних стадиях в спермиях остаются только протамины. Все разнообразие изменения белкового состава сперматогенных клеток можно свести к нескольким основным вариантам (рис. 3): 1) замена гистона H1 на протамины или 2) тиопротамины, 3) появление дополнительных S-белков и 4) замена H1 на спермий-специфические варианты.

Протамины представляют собой особый класс небольших (4–12 кДа) линкерных белков, обнаруженных в сперматозоидах млекопитающих, а также некоторых рыб, птиц и головоногих моллюсков [39,40]. Эти низкомолекуляр-

ные белки не образуют глобулярных участков в центральной части молекул. Последнее может быть связано с отсутствием остатков цистеина и с довольно равномерным распределением положительного заряда по всей полипептидной цепи. В растворе эти белки характеризуются конформацией типа полипролин-II, которая наиболее благоприятна для взаимодействия протаминов с ДНК и при формировании межмолекулярных сшивок в ДНК сперматозоидов [41]. В клетках некоторых амфибий и насекомых гистон H1 замещен на тиопротамины или протамин-подобные белки, занимающие в эволюционном плане промежуточное положение между гистонами H1 и протаминами [7,39]. Они представляют собой короткие (50–60 а.о.) богатые аргинином белки, содержащие по шесть–девять остатков цистеина на молекулу [42]. В хроматине спермиев некоторых организмов [43] помимо полного набора гистонов обнаружены так называемые S-белки – спермий-специфические белки с высоким содержанием аргинина, лизина, серина и аланина. Эти белки характеризуются высокой плотностью положительного заряда, что способствует их сильному взаимодействию с ДНК. В хроматине морских беспозвоночных, некоторых амфибий и рыб гистон H1 [39,44], а иногда и коровые гистоны H2A и H2B [45,46], замещаются на спермий-специфические варианты.

Из одиннадцати вариантов гистона H1 млекопитающих, описанных в литературе, четыре встречаются только в половых клетках – H1t, H1T2, H1₀₀ и H1LS1 [47]. Замена соматических гистонов H1 на белки, специфичные для определенных клеток, указывает на то, что они играют критическую роль в развитии и созревании сперматозоидов и ооцитов. Так, снижение экспрессии H1LS1 в сперматозоидах коррелирует с понижением их подвижности у мужчин, что напрямую связано с мужской фертильностью [48]. Замена H1 на H1₀₀ в ооцитах, вероятно, играет важную роль в организации структуры хроматина в период созревания ооцитов. Однако в целом механизмы регуляции структуры хроматина в раннем эмбриогенезе остаются недостаточно исследованными и требуют дальнейшего изучения.

Хроматин спермиев уникален исключительно высокой плотностью упаковки геномной ДНК. Хроматиновые волокна, содержащие спермий-специфические белки семейства H1, обладают нуклеосомной структурой, аналогично хроматину соматических клеток. Эти белки связываются с линкерной ДНК и стабилизируют структуру тридцатинанометровой фибриллы, дальнейшая компактизация которой и обеспе-



Рис. 3. Схема, иллюстрирующая изменение белкового состава в процессе сперматогенеза [7,39,40,43,44].

чивает высокую плотность упаковки ДНК в сперматозоидах [5,6,39,49]. Протамины связываются с ДНК [39], стимулируя объединение полученных нуклеопротеиновых комплексов в более плотные фибриллы. Стоит отметить, что независимо от того, какие белки принимают участие в компактизации ДНК, диаметр хроматиновой фибриллы всегда остается в пределах 30–50 нм [39].

Основные различия спермий-специфических белков между собой обусловлены в первую очередь различным содержанием остатков лизина и аргинина (т.н. соотношением лизин/аргинин). В протаминных повышенное содержание аргинина приводит к усилению ДНК-связывающей способности гистона Н1 [50,51] и, следовательно, к большей конденсации хроматина в ядре спермиев [52]. В оплодотворенной яйцеклетке с помощью полиаргининовых кластеров происходит активация регуляторных путей [52]. Помимо этого у некоторых представителей спермий-специфических гистонов Н1 обнаружены также различия на уровне вторичной и третичной структур [45, 53–55]. Так, отличительной чертой Н1 спермиев иглокожих является наличие дополнительных участков с α -спиральной конформацией в С-концевых сегментах, которые непосредственно принимают участие в компактизации ДНК [24, 53,56]. Для Н1 спермиев двустворчатых моллюсков характерна способность образовывать левоспиральные структуры за счет уменьшения доли α -спираль-

ных участков [53]. Данные структурные особенности белков оказывают существенное влияние на их взаимодействие с ДНК [5,6,26–29]. Так, например, при связывании ДНК с Н1 спермиев моллюсков не формируются надмолекулярные ДНК-белковые комплексы, характерные для взаимодействия ДНК с другими гистонами семейства Н1 [26–29].

К настоящему времени установлено несколько механизмов, отвечающих за структурные перестройки хроматина, сопровождающие репрессию генома в сперматогенезе [57]. Среди них можно выделить влияние белкового состава сперматогенных клеток на особенности как самих спермиев (форма головки и подвижность сперматозоидов [42,52]), так и на особенности развития раннего эмбриона (см. ссылки в работе [52]). Стоит отметить, что форма головки и подвижность сперматозоидов оказывают непосредственное влияние и на фертильность [42, 49]. В частности, участки ДНК, взаимодействующие с различными спермий-специфическими белками, будут конденсироваться в ядре различным образом, что может привести к функционально значимому перераспределению нуклеосом и регуляторных белков, ассоциированных с различными областями хроматина. Другим важным механизмом регуляции активности хроматина являются посттрансляционные модификации гистонов (в том числе и линкерных), о которых пойдет речь в следующем разделе.

ПОДТИПЫ ГИСТОНА H1

Как уже отмечалось выше, для линкерных гистонов характерна большая ткане- и видоспецифичность [5,6], а в некоторых случаях даже внутривидовая индивидуальная изменчивость [58]. На сегодняшний день выявлено одиннадцать подтипов гистона H1, для которых показано, что выполняемые ими функции могут заметно различаться [15,30,47,58–60]. Все одиннадцать подтипов гистона H1 активно экспрессируются на всех стадиях развития организма: от зародышевых клеток и эмбрионов до тканей взрослого организма. Каждый из подтипов гистона H1 кодируется своим геном, а их общее количество варьирует от одного в инфузориях [61], слизистой плесени [62] или в дрозофиле [63] до одиннадцати подтипов в клетках млекопитающих [59]. Подтипы гистона H1 млекопитающих можно разделить на две группы, одну из которых составляют белки, встречающиеся в соматических клетках, а другую – белки, характерные для сперминных клеток [47,59,64]. Так, гистоны H1t, H1T2, H1oo и H1LS1 встречаются только в половых клетках, в то время как остальные семь (H1.1–H1.5, H1.0 и H1x или по другой номенклатуре H1a–e, H1⁰ и H1x) присутствуют в соматических клетках млекопитающих. Согласно литературным данным [65,66], белки H1.1, H1.0 и H1x тканеспецифичны. В частности, H1.1 встречается в клетках тимусной железы, яичников, селезенке, лимфотической и нервной тканях в значительном количестве, а белок H1x был обнаружен только в культивируемых клетках, несмотря на то, что экспрессия гена H1FX, кодирующего H1x, наблюдается в большинстве тканей [66]. Максимальное количество линкерного гистона H1 обнаружено в полностью дифференцированных клетках позвоночных, а минимальное – в плюрипотентных эмбриональных стволовых клетках [67]. Было установлено, что при созревании некоторых тканей (печень, почки, легкие, кора головного мозга) резко увеличивается H1.0 и H1.5 сопровождается снижением уровня H1.1, H1.3 и H1.4 и замедлением деления клетки. Например, H1.0 и H1.5 составляют соответственно 9,5 и 19% от общего количества H1 в печени новорожденных мышей, но их количество достигает 29 и 40% соответственно в печени взрослой особи. Аналогично, при дифференцировании нейронов головного мозга доля H1.5 достигает наибольшей от общего количества H1, а количество H1.0 растет. Четкая регуляция экспрессии каждого из вариантов H1 и комбинация подтипов гистона H1, специфичная для каждой ткани, при развитии млекопитающих указывают на то, что количество и относитель-

ная доля каждого варианта H1 важны для правильного развития функционирования тканей. Нокаут даже двух вариантов соматических гистонов H1 не приводит к летальному исходу за счет высокого содержания доли других подтипов H1 [68]. Однако нокаут по трем и более подтипам уже вызывает различные нарушения от задержки развития вплоть до летального исхода. Нокаут отдельных генов, кодирующих соматические подтипы гистона H1, не приводит к серьезным патологиям развития, указывая на то, что для нормального эмбриогенеза млекопитающих важно общее количество H1, а не его конкретные подтипы (см. ссылки в работе [47]).

Подтипы гистона H1, встречающиеся в соматических клетках млекопитающих, характеризуются высокой консервативностью первичных структур как в пределах одного организма, так и при сравнении белков, выделенных из одной и той же ткани разных видов животных (<http://www.uniprot.org>) [69,70]. Несмотря на это, были выявлены различия в их эволюционной стабильности [11], сродстве с ДНК и степени ее компактизации при связывании [71,72].

ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫЕ МОДИФИКАЦИИ ГИСТОНА H1

Гистоны семейства H1 на разных этапах клеточного цикла подвергаются различным посттрансляционным модификациям [73], таким как ацетилирование, фосфорилирование, метилирование, убиквитинирование, АДФ-рибозилирование, N-формилирование. Остановимся на некоторых из них более подробно.

Фосфорилирование – наиболее распространенная и важная модификация белков. Многие ферменты и рецепторы становятся активными или неактивными при фосфорилировании/дефосфорилировании, что связано с конформационными изменениями полипептидной цепи. Показана связь фосфорилирования гистонов H1 с такими клеточными процессами, как апоптоз [74], пролиферация и дифференцировка клеток [75], ремоделирование хроматина [30,76,77]. Фосфорилирование C-концевого участка линкерного гистона также может быть связано с деконденсацией хроматина в S-фазе клеточного цикла [78].

Фосфорилирование гистона H1 происходит в основном по серину (Ser, S) и треонину (Thr, T) и зависит от фазы клеточного цикла [79]. Процесс фосфорилирования гистона H1 условно может быть разделен на два этапа [71]. В интерфазе происходит частичное фосфорилирование гистонов H1.2 и H1.4 в положениях S173

и S187 соответственно, что приводит к релаксации хроматина и активации транскрипции [80]. Вследствие этого происходит удвоение ДНК и накопление необходимых для деления структурно-функциональных белков. В дальнейшем, на стадии митоза наблюдается тотальное фосфорилирование гистонов H1 в S/TPXK мотивах (X – любая аминокислота), приводящее к конденсации хроматина и расхождению хромосом в дочерние клетки [71,80,81]. Однако встречаются работы, в которых показана возможность компактизации хромосом в отсутствие гистона H1 [77,82], поэтому вопрос о связи между этими процессами остается открытым.

Метилирование по лизину часто происходит рядом с остатками серина или треонина, фосфорилирование которых может блокировать связывание гистона с другими белками. Это механизм двоичного метилирования/фосфорилирования («binary methylation-phosphorylation switch») [73,83–85]. Подобные домены гистона H1 были идентифицированы в клетках HeLa человека [85] и свойственны для коровых гистонов, например K9/S10 в гистоне H3. Механизм функционирования данной регуляторной области гистона H1 пока до конца не изучен. Известно, что метилирование лизина (Lys, K) в девятом положении, K9, является результатом связывания гистона с гетерохроматиновым белком HP1, что в свою очередь способствует конденсации хроматина [60,86,87]. Однако фосфорилирование соседнего серина в положении 27 блокирует это связывание [84]. При этом фосфорилирование H3 в позиции S10 на стадии митоза приводит к высвобождению белка HP1 и увеличению уровня транскрипции [88].

Систематическое масс-спектрометрическое картирование подтипов гистона H1 человека и мыши показало огромное количество моно-, ди- и триметилированных лизинов, многие из которых расположены в глобулярном домене [89], однако их конкретные функции все еще ждут дальнейшего изучения.

Методом масс-спектрометрии показано, что гистоны семейства H1 могут быть ацетилованы/метилированы по лизиновым остаткам как в области глобулярного домена белков, так и в N- и C-концевых участках [70,89]. Биологическая роль подавляющего большинства выявленных модификаций данного типа остается невыясненной. Одним из наиболее изученных сайтов ацетилирования является асK34 в гистоне H1.4. Ацетилованное состояние этого белка характерно для промоторов активных транскрипционных генов. Известно, что асK34-H1.4 является условием привлечения в область промотора гена транскрипционного фактора

TFIID. Таким образом, асK34-H1.4 – пример модификации, облегчающей доступ коактиваторов транскрипции к хроматину. Деацетилирование K34-H1.4, вероятно, должно приводить к нарушению связывания фактора транскрипции TFIID с промоторными областями транскрипционно активных генов и, как следствие, приводить к снижению уровня транскрипционной активности клеток. Наложение большинства сайтов метилирования и ацетилирования, например в положениях K26, K34/35, K46, позволяет предположить наличие в этих областях бивалентных сайтов метилирование/ацетилирование [70,89]. Таким образом, характер модификации в данной области может определять «активное/неактивное» состояние хроматина.

Примерно 1% гистонов H1 подвергается поли-АДФ-рибозилированию по остаткам глутаминовой кислоты (Glu, E). При этом наиболее интенсивное поли-АДФ-рибозилирование наблюдается в S-фазе клеточного цикла и сопровождается деконденсацией высших структур хроматина [90,91]. Предполагается, что АДФ-рибозилирование H1 уменьшает его сродство к ДНК и изменяет структуру хроматина, что, несомненно, влияет на процессы, зависящие от состояния хроматина [73]. Так, при развитии сперматид АДФ-рибозилирование гистона H1 вызывает реорганизацию хроматина: происходит замена соматического белка на протамин-подобный, а впоследствии на протамин.

С помощью масс-спектрометрии были идентифицированы сайты убиквитинирования гистона H1 как в клеточных линиях человека, так и в тканях мыши [92,93]. Однако значение этих изменений белковой молекулы для функции H1 до сих пор невыяснены. Так же неясными остаются функция и биологическая роль формилирования H1.2K63-K85 и K97 (введение остатка HCO – муравьиной кислоты, как правило, путем замещения атома водорода), выявленного в тканях (в клеточных линиях эта модификация не выявлена) [89].

Одна из основных характеристик клеточного ядра – способность регулировать окислительно-восстановительную среду клетки. Для того чтобы облегчить пролиферацию и защитить ДНК от повреждений, вызванных окислительным стрессом, ядро должно быть в восстановленном состоянии. Действительно, окислительные посттрансляционные модификации ядерных белков, особенно гистонов, играют критическую роль в этих процессах [73]. Одной из таких модификаций является карбонилирование остатков лизина и аргинина (введение карбонильных групп C=O путем взаимодействия с оксидом углерода) [94], которое может

быть вызвано как активными формами кислорода, так и может являться результатом реакции гликирования. В основном карбонилированию подвержены гистоны H1 и H3 [95]. На фибробластах мышцы линии NIH/3T3 было показано, что уровень карбонилирования H1 изменяется в течение всего клеточного цикла и максимален при синтезе ДНК. Снижение уровня карбонилирования H1 наблюдается в печени во время старения крысы [96]. Наконец, карбонилирование H1 может экранировать положительные заряды лизиновых или аргининовых остатков и тем самым влиять на компактизацию хроматина.

Сайты убиквитинирования гистона H1 были идентифицированы с помощью масс-спектрометрии как в клеточных линиях человека, так и в тканях мышцы [92,93]. Однако значение этих изменений белковой молекулы для функции H1 до сих пор не выяснены. В тканях была обнаружена еще одна модификация лизина – формилирование H1.2K63-K85 и K97 [89]. Следует отметить, что в клеточных линиях эта модификация не выявлена. Функции и механизм ее возникновения пока неизвестны. Было высказано предположение, что конкретный фермент может катализировать формилирование из формальдегида, образующегося во время деметилирования лизинов с помощью аминоксидазы LSD1. Альтернативная возможность заключается в том, что сам LSD1 катализирует формилирование гистона [97].

Цитруллирование аргинина – еще одна посттрансляционная модификация, оказывающая прямое влияние на компактизацию хроматина. В хроматине в процессе функционирования тканеспецифических ферментов позвоночных – пептидиларгинин-деиминаз (peptidylarginine deiminases, PADI) – аргинин как коровых, так и линкерных гистонов H1.2, H1.3 и H1.4 [98] может подвергаться замене аргинина на цитруллин (цитруллированию) [99]. Цитруллин представляет собой аминокислоту, которая не кодируется в ДНК специфическим кодоном, а образуется из аргинина уже после синтеза белка. Замена аргинина на цитруллин влияет на химические свойства белка и делает его более гидрофобным, что сказывается на его пространственной структуре и, как следствие, на ДНК-связывающих свойствах. Так например, было показано, что хроматин стволовых клеток характеризуется наличием цитруллирования линкерного гистона H1.2 в положении R54, что приводит к нарушению связывания белка с ДНК и формированию участков с более «рыхлой» структурной организацией [98].

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, большое число посттрансляционных модификаций наблюдаются в С-концевом участке гистона H1, вариативностью которого, по всей видимости, и обусловлены основные функциональные различия между тканеспецифическими подтипами белка [26–29,100–103]. Широкое применение методов масс-спектрометрического анализа для выявления посттрансляционных модификаций белков позволило обнаружить множество модификаций линкерного гистона H1. Однако функции большинства из них до сих пор не определены. Ясно только, что некоторые модификации уникальны для определенных подтипов H1 и играют важную роль в компактизации и ремоделировании хроматина. В дальнейшем предстоит выяснить молекулярные механизмы, лежащие в основе возникновения этих модификаций и биологическое значение каждой из них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для линкерных гистонов семейства H1 характерно высокое структурное разнообразие, наличие большого числа подтипов и посттрансляционных модификаций. И хотя выполняемые белками семейства функции могут заметно различаться, все линкерные гистоны играют ключевую роль при формировании наднуклеосомной организации хроматина. Однако, несмотря на обилие накопленных экспериментальных данных, многие аспекты их функционирования до сих пор остаются неясными. Отчасти это обусловлено широкой вовлеченностью линкерных гистонов в формирование комплексов с различными участками ДНК и другими ядерными белками, отчасти – сложностями экспериментального определения структуры надмолекулярных комплексов в составе хроматина. Во второй части обзора мы постараемся систематизировать опубликованные ранее результаты, касающиеся механизмов взаимодействия гистона H1 с ДНК и другими ядерными белками.

Авторы благодарят за финансовую поддержку Российский фонд фундаментальных исследований (гранты №№ 18-04-01199, 18-08-01500) и Российский научный фонд (грант № 14-50-00068).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. E. White, A. R. Hieb, and K. Luger, *Sci. Rep.* **6**, 19122 (2016).
2. C. L. Woodcock and R. P. Ghosh, *Gold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2**, a000296 (2010). DOI: 10.1101/cshperspect.a000596.

3. K. Luger, M. L. Dechassa, and D. J. Tremethick, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 436 (2012).
4. T. L. Caterino and J. J. Hayes, *Biochem. Cell Biol.* **89**, 35 (2011).
5. Е. В. Чихиржина и В. И. Воробьев, *Цитология* **44**, 721 (2002).
6. E. Chikhirzhina, G. Chikhirzhina, and A. Polyanichko, *Biomed. Spectr. Imaging* **3**, 345 (2014).
7. J. Ausio, *Bioessays* **37**, 46 (2015).
8. C. Crane-Robinson, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 431 (2016).
9. Е. Чихиржина, Т. Старкова и А. Поляничко, *Биофизика*, в печати (2019).
10. H. E. Kasinsky, J. D. Lewis, J. B. Dacks, et al., *FASEB J.* **15**, 34 (2001).
11. I. Ponte, J. M. Vidal-Taboada, and P. Suau, *Mol. Biol. Evol.* **15**, 702 (1998).
12. M. H. Parseghian, *AIMS Biophys.* **2**, 724 (2015).
13. V. Ramakrishnan, J. T. Fich, V. Graziano, et al., *Nature* **362**, 219 (1993).
14. C. Cerf, G. Lippens, V. Ramakrishnan, et al., *Biochem.* **33**, 11079 (1994).
15. A. Izzo, K. Kamieniarz, and R. Schneider, *Biol. Chem.* **389**, 333 (2008).
16. L. Bohm and T. C. Mitchell, *FEBS Lett.* **193**, 1 (1985).
17. J. Allan, T. Mitchell, and N. Harborne, *J. Mol. Biol.* **187**, 591 (1986).
18. R. Vila, I. Ponte, M. Collado, et al., *J. Biol. Chem.* **276**, 46429 (2001).
19. А. В. Любителев, Д. В. Никитин, А. К. Шайтан и др., *Биохимия* **81**(3), 329 (2016).
20. R. Vila, I. Ponte, M. A. Jimenez, et al., *Protein Sci.* **11**, 214 (2002).
21. I. Ponte, R. Vila, and P. Suau, *Mol. Biol. Evol.* **20**, 371 (2003).
22. A. Roque, I. Ponte, and P. Suau, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 444 (2016).
23. J. C. Hansen, X. Lu, E. D. Ross, et al., *J. Biol. Chem.* **281**, 1853 (2006).
24. R. Misselwitz, D. Zirwer, H. Damaschun, et al., *Int. J. Biol. Macromol.* **2**, 194 (1986).
25. Е. И. Рамм, Г. С. Иванов и В. И. Воробьев, *Биохимия* **58**, 1604 (1993).
26. Е. В. Чихиржина, Т. Ю. Старкова, Е. И. Костылева и др., *Цитология* **53** (10), 826 (2011).
27. Е. В. Чихиржина, Е. И. Костылева, Е. И. Рамм и др., *Цитология* **40** (10), 883 (1998).
28. E. Chikhirzhina, T. Starkova, E. Kostyleva, et al., *Spectroscopy* **27**, 433 (2012).
29. E. Chikhirzhina, T. Starkova, E. Kostyleva, et al., *Adv. Biomed. Spectr.* **7**, 177 (2013).
30. A. Roque, I. Ponte, and P. Suau, *Chromosoma* **126**, 83 (2017).
31. A. Roque, I. Ponte, J. L. Arrondo, et al., *Nucl. Acids Res.* **36**, 4719 (2008).
32. L. Breydo, J. M. Redington, and V. N. Uversky, *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* **329**, 145 (2017).
33. V. N. Uversky, *Cell Mol. Life Sci.* **74**, 3065 (2017).
34. A. L. Darling, and V. N. Uversky, *Molecules* **22**, E2027 (2017).
35. M. Stros, *Biochim. Biophys. Acta* **1799**, 101 (2010).
36. M. Stros, E. Polanska, M. Kucirek, et al., *PLoS One* **10**, e0138774 (2015).
37. R. Reeves, *DNA Repair* **36**, 122 (2015).
38. V. N. Uversky, *Prot. Sci.* **22**, 693 (2013).
39. J. M. Eirin-Lopez and J. Ausio, *Bioessays* **31**, 1062 (2009).
40. H. E. Kasinsky, J. M. Eirín-López, and J. Ausió, *Prot. Pept. Lett.* **18**, 755 (2011).
41. Е. И. Рамм, Е. В. Карпова и В. И. Воробьев, *Молекуляр. биология* **17**, 293 (1983).
42. I. A. Belokopytova, E. I. Kostyleva, A. N. Tomilin, et al., *Mol. Reprod. Develop.* **34**, (1993).
43. I. A. Zalenskaya, N. A. Odintsova, and V. I. Vorob'ev, *FEBS Lett.* **188**, 243 (1985).
44. J. D. Lewis, Y. Song, M. E. De Jong, et al., *Chromosoma* **111**, 473 (2003).
45. I. A. Zalenskaya, V. A. Pospelov, A. O. Zalensky, et al., *Nucl. Acids Res.* **9**, 473 (1981).
46. E. Reyes, V. Morin, S. Schwager, et al., *Comp. Biochem. B. Physiol. Biochem. Mol. Biol.* **128**, 451 (2001).
47. C. Pan and Y. Fan, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 496 (2016).
48. P. Jedrzejczak, B. Kempisty, A. Bryja, et al., *Arch. Androl.* **53**, 199 (2007).
49. J. R. Daban, *Biochem. Cell Biol.* **81**, 91 (2003).
50. L. J. Frehlick, J. M. Eirin-Lopez, A. Prado, et al., *J. Exp. Zoolog. A. Comp. Exp. Biol.* **305**, 277 (2006).
51. J. Ausio, K. O. Greulich, E. Haas, et al., *Biopolymers* **23**, 2559 (1984).
52. J. Ausio, J. M. Eirin-Lopez, and L. J. Frehlick, In: *Spermatology*, Ed. by E. R. S. Roldan and M. Gormendio, (Nottingham University Press, Nottingham, 2007), pp. 63–79.
53. Е. И. Рамм, Е. В. Чихиржина, Е. И. Костылева и др., *Биохимия* **60** (1), 150 (1995).
54. J. C. Jenson, P. Chin-Lin, B. Gerber-Jenson, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77**, 1389 (1980).
55. H. Triebel, H. Bar, A. Walter, et al., *Int. J. Biol. Macromol.* **11**, 153 (1989).
56. Е. И. Рамм, Г. С. Иванов и В. И. Воробьев, *Молекуляр. биология* **27** (5): 1061 (1993).
57. A. A. Kalashnikova, R. A. Rogge, and J. C. Hansen, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 455 (2016).
58. A. Kowalski and J. Palyga, *Cell. Biol. Int.* **36**, 981 (2012).
59. N. Happel and D. Doenecke, *Gene* **431**, 1 (2009).
60. D. V. Fyodorov, B. R. Zhou, A. I. Skoultchi, et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **1** (2017). DOI: 10.1038/nrm.2017.94.
61. M. Colavito-Shepanski and M. A. Gorovsky, *J. Biol. Chem.* **258**, 5944 (1983).
62. H. Yasuda, R. D. Mueller, K. A. Logan, et al., *J. Biol. Chem.* **261**, 2349 (1986).

63. S. Nagel and U. Grossbach, *J. Mol. Evol.* **51**, 286 (2000).
64. P. B. Talbert, K. Ahmad, G. Almouzni, et al., *Epigen. Chromatin* **5**, 7 (2012).
65. J. Zlatanova and D. Doenecke, *FASEB J.* **8**, 1260 (1994).
66. N. Happel, E. Schulze, and D. Doenecke, *Biol. Chem.* **386**, 541 (2005).
67. C. L. Woodcock, A. I. Skoultchi, and Y. Fan, *Chromosome Res.* **14**, 17 (2006).
68. Y. Fan, A. Sirotkin, R. G. Russell, et al., *Mol. Cell Biol.* **21**, 7933 (2001).
69. B. Sarg, R. Lopez, H. Lindner, et al., *J. Proteomics* **113**, 162 (2015).
70. T. Yu. Starkova, A. M. Polyanichko, T. O. Artamonova, et al., *Phys. Biol.* **14**, 016005 (2017).
71. H. Talasz, N. Sapojnikova, W. Helliger et al., *J. Biol. Chem.* **273**, 32236 (1998).
72. S. Khochbin, *Gene* **271**, 1 (2001).
73. A. Izzo and R. Schneider, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 486 (2016).
74. S. Mishra, A. Saleh, P. S. Espino, et al., *J. Biol. Chem.* **281**, 5532 (2006).
75. D. Yellajoshyula and D. T. Brown, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 18568 (2006).
76. B. Sarg, W. Helliger, H. Talasz, et al., *J. Biol. Chem.* **281**, 6573 (2006).
77. P. J. Horn, L. M. Carruthers, C. Logie, et al., *Nat. Struct. Biol.* **9**, 263 (2002).
78. A. Stutzer, S. Liokatis, A. Kiesel, et al., *Mol. Cell* **61**, 247 (2016).
79. B. Xhemalce, M. A. Dawson, and A. J. Bannister, In: *Histone modifications Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine*, Ed. by R. Meyers (Wiley, New York, 2011).
80. M. G. Alexandrow and J. L. Hamlin, *J. Cell Biol.* **168**, 875 (2005).
81. S. W. Harshman, N. L. Young, M. R. Parthun, et al., *Nucl. Acids Res.* **41**, 9593 (2013).
82. M. Dasso, S. Dimitrov, and A. P. Wolffe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 12477 (1994).
83. W. Fischle, Y. Wang, and C. D. Allis, *Nature* **425**, 475 (2003).
84. S. Daujat, U. Zeissler, T. Waldmann, et al., *J. Biol. Chem.* **280**, 38090 (2005).
85. J. M. Terme, L. Millán-Arico, R. Mayor, et al., *FEBS Lett.* **588**, 2353 (2014).
86. Y. Li, J. R. Danzer, P. Alvarez, et al., *Development* **130**, 1817 (2003).
87. K. Ayyanathan, M. S. Lechner, P. Bell, et al., *Genes Dev.* **17**, 1855 (2003).
88. S. L. Berger, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **12**, 142 (2002).
89. J. R. Wisniewski, A. Zougman, S. Kröger, et al., *Mol. Cell Proteom.* **6**, 72 (2007).
90. A. Frechette, Huletsky, and R. J. Aubin, *J. Biochem. Cell Biol.* **63**, 764 (1985).
91. R. S. Wu, H. T. Panuasz, L. Hatch, et al., *CRC Crit. Rev. Biochem.* **20**, 201 (1986).
92. J. M. Danielsen, K. B. Sylvestersen, S. Bekker-Jensen, et al., *Mol. Cell. Proteom.* **10**, M110 003590 (2011).
93. R.Y. Tweedie-Cullen, J. M. Reck, and I. M. Mansuy, *J. Proteome Res.* **8**, 4966 (2009).
94. G. T. Wondrak, D. Cervantes-Laurean, E. L. Jacobson, et al., *Biochem. J.* **351**, 769 (2000).
95. J. L. Garcia-Gimenez, A. M. Ledesma, I. Esmoris, et al., *Free Radic. Biol. Med.* **52**, 1453 (2012).
96. R. Sharma, A. Nakamura, R. Takahashi, et al., *Free Radic. Biol. Med.* **40**, 1179 (2006).
97. Y. Shi, F. Lan, C. Matson, et al., *Cell* **119**, 941 (2004).
98. M.A. Christophorou, G. Castelo-Branco, R. P. Halley-Stott, et al., *Nature* **507**, 104 (2014).
99. E. R. Vossenaar, A. J. Zendman, and W. J. Van Venrooij, *Arthritis Res. Ther.* **6**, 1 (2004).
100. M. Suzuki, *EMBO J.* **8**, 797 (1989).
101. M. Suzuki, *J. Mol. Biol.* **207**, 61 (1989).
102. J. C. Hansen, X. Lu, E. D. Ross, et al., *J. Biol. Chem.* **281**, 1853 (2006).
103. X. Lu, B. Hamkalo, M. H. Parseghian, et al., *Biochemistry* **48**, 164 (2009).

The Role of Linker Histones in Structural Organization of Chromatin.

1. The Histone H1 Family

E. Chikhirzhina*, T. Starkova*, and A. Polyanichko* **

**Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, Tikhoretsky prosp. 4, St. Petersburg, 194064 Russia*

***Saint Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia*

In this paper, we represent the data accumulated so far on the role of the linker histone H1 in structural organization and functioning of chromatin. We focus on the structure and posttranslational modifications of the histone H1. Special attention is paid to the role of H1 in formation of highly compact chromatin in transcriptional inactive state with a high level of DNA compaction.

Keywords: linker histone H1, post-translational modifications of the histone H1, chromatin structure