

РОЛЬ ЛИНКЕРНЫХ ГИСТОНОВ В СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА. 2. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДНК И ЯДЕРНЫМИ БЕЛКАМИ

© 2020 г. Е.В. Чихиржина*, Т.Ю. Старкова*, А.М. Поляничко*, **

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

E-mail: chikhir@gmail.com

**Санкт–Петербургский государственный университет,
199034, Санкт–Петербург, Университетская наб., 7/9

E-mail: a.polyanichko@spbu.ru

Поступила в редакцию 30.01.2019 г.

После доработки 02.10.2019 г.

Принята к публикации 24.01.2020 г.

В первой части обзора (Биофизика, 63, 1070 (2018)) были рассмотрены структура линкерных гистонов семейства H1, их посттрансляционные модификации, а также роль гистона H1 в формировании компактного транскрипционно неактивного хроматина. Вторая часть посвящена роли линкерных гистонов семейства H1 в структурной организации хроматина на различных уровнях: от нуклеосом до метафазных хромосом. Обсуждаются механизмы взаимодействия гистона H1 с другими элементами хроматина, в том числе с ДНК и ядерными белками.

Ключевые слова: ДНК, коровые гистоны, линкерный гистон H1, нуклеосома, структура хроматина, HMG белки.

DOI: 10.31857/S0006302920020040

В последние годы опубликовано большое количество работ, посвященных исследованию структурной организации хроматина и основанных на сочетании разнообразных молекулярно-биологических, биохимических, физических и математических подходов [1–11]. Среди них – данные электронной и атомно-силовой микроскопии [12–14], рентгеноструктурного анализа [3, 15–18], методов молекулярной спектроскопии [19–24], в т.ч. кругового дихроизма [25–33], флуоресцентной спектроскопии [34, 35], методов биоинформатики [11] и т. д. Согласно современным представлениям ключевую роль в структурной организации хроматина играют ДНК-белковые и белок-белковые взаимодействия. В первой части обзора [36] нами были рассмотрены вопросы, касающиеся структуры линкерных гистонов, посттрансляционные модификации гистона H1 и их роль в функционировании хроматина. Особое внимание было уделено особенностям структуры линкерных гистонов H1 в ядрах транскрипционно неактивных клеток, отличающихся высокой степенью компактизации ДНК. Во второй части обзора мы предприняли попытку отразить наиболее интересные, с нашей точки зрения, результаты, иллюстрирующие роль линкерных гистонов

семейства H1 в формировании различных уровней структурной организации хроматина.

НУКЛЕОСОМА

Структура хроматина характеризуется достаточно сложной многоуровневой организацией, которая обеспечивается разнообразными ДНК-белковыми и белок-белковыми взаимодействиями (рис.1). Самыми многочисленными из ядерных белков, принимающих участие в формировании структуры хроматина, являются белки гистоновой группы, характеризующиеся высоким содержанием положительно заряженных аминокислотных остатков лизина и аргинина. Белки данного типа подразделяются на две функционально различные группы: так называемые коровые (H2A, H2B, H3 и H4) и линкерные гистоны семейства H1 (в эритроцитах птиц существует вариант, названный H5). Именно взаимодействие гистоновых белков с ядерной ДНК обеспечивает формирование первого и наиболее хорошо изученного уровня структурной организации хроматина – нуклеосом, которые традиционно считаются элементарными структурными единицами хроматина.

Значительный прогресс в изучении механизма упаковки ДНК в хроматине был достигнут еще в

При подготовке рукописи все авторы внесли равный вклад.

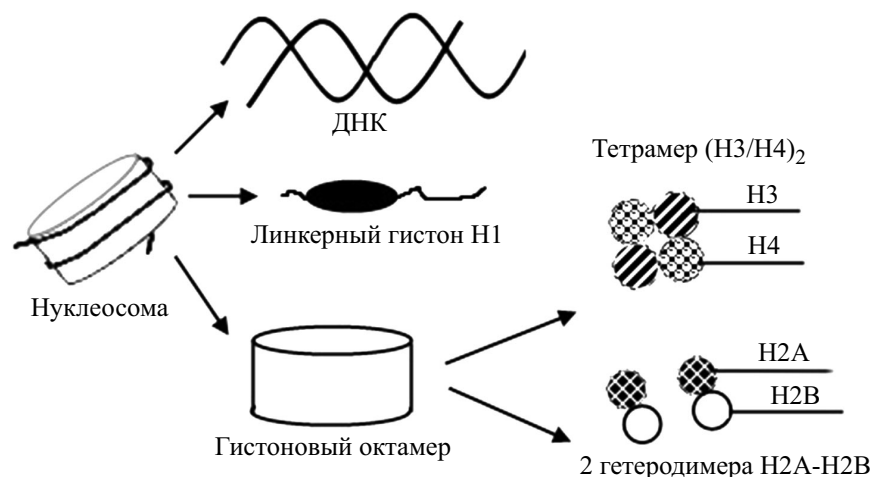


Рис. 1. Уровни структурной организации хроматина.

1974 г. после открытия субъединичной структуры хроматиновой фибриллы. С помощью метода электронной микроскопии было установлено, что у всех эукариот элементарная хроматиновая фибрилла представляет собой линейно упорядоченную цепочку периодически повторяющихся субъединиц — нуклеосом, которые соединяются линкерной ДНК [12]. Затем методом дифракции нейтронов была показана локализация ДНК в нуклеосоме снаружи белковой частицы [37].

Нуклеосома состоит из белковой сердцевины (так называемый кор, от англ. «core»), по форме напоминающей цилиндр диаметром 11 нм и высотой 5,7 нм, вокруг которого уложен по спирали фрагмент ДНК длиной ~146 п.н. (рис. 1) [17]. ДНК на поверхности белковой частицы стабилизирована многочисленными электростатическими взаимодействиями и водородными связями [15]. Белковый кор формируется при взаимодействии друг с другом гистонов H2A, H2B, H3 и H4 [3, 5, 6, 15, 38], откуда и происходит термин «коровые гистоны». Коровые гистоны представляют собой небольшие (102–135 а.о.) высококонсервативные глобулярные белки с молекулярной массой 11–16 кДа [3, 15, 38, 39]. Коровая частица содержит по две молекулы каждого из четырех гистонов: центральный тетрамер (H3/H4)₂ и два гетеродимера H2A–H2B, расположенные на периферии. Данные рентгеноструктурного анализа с разрешением 1.9 Å [40] и 2.8 Å [15] подтвердили, что на белковую коровую частицу накручен участок двухцепочечной ДНК длиной 145–147 п.н. с образованием левозакрученной суперспирали (80 п.н. на виток), при этом боковые группы аминокислотных остатков коровых гистонов взаимодействуют с ДНК.

Совсем недавно получено экспериментальное подтверждение возможности структурных пере-

строек внутри коровой частицы [41–43], которые играют ключевую роль в процессах ремоделирования хроматина. В частности, для разворачивания молекулы ДНК при транскрипции и для стабильности самой нуклеосомы необходима некоторая пластичность димера H2A–H2B. При накручивании ДНК на поверхность гистонного октамера 121 из 146 п.н., входящих в состав нуклеосомы, связываются с глобулярными доменами гистонов. Оставшиеся 25 п.н. взаимодействуют с вытянутыми N-концевыми участками коровых гистонов, которые выходят на поверхность нуклеосомы сквозь витки ДНК приблизительно через каждые 20 п.н. [15, 38, 44–47]. Высокая эволюционная консервативность аминокислотной последовательности коровых гистонов обеспечивает, помимо прочего, эффективную самосборку нуклеосомы, а многочисленные посттрансляционные модификации коровых гистонов позволяют сделать этот процесс обратимым и управляемым [4, 10, 48, 49].

Во всех эукариотических клетках нуклеосомы соединены между собой коротким фрагментом ДНК, так называемым «линкерным» участком, формируя структуру типа «бусины–на–нити» (beads-on-a-string) [38]. Нуклеосома вместе с линкерной ДНК образуют полную нуклеосому. В отличие от инвариантной структуры нуклеосомы, одинаковой в хроматине всех эукариот, полные нуклеосомы в ядрах клеток различных видов могут существенно отличаться как за счет различий в длине линкерной ДНК, так и по структуре связанного с ней гистона H1. Длина фрагмента ДНК в составе полной нуклеосомы может варьировать в клетках различных тканей от 195–200 п.н. в активном хроматине до 230–270 п.н. в его транскрипционно неактивных областях. Недавно было обнаружено [50], что при обработке экзонуклеазой III можно получить две новые

промежуточные частицы, названные авторами «протохроматосомы», содержащие по 7 п.н. линкерной ДНК соответственно с одного или с обоих концов нуклеосомы. Эти частицы, по мнению авторов работы [50], могут определять свойства сайта связывания гистона H1, однако в деталях роль прото-хроматосомной частицы в структурной организации хроматина пока не ясна.

По сравнению с коровыми гистонами, структурно-функциональные особенности взаимодействия H1 с другими элементами хроматина, равно как и структурные характеристики этого белка в свободном состоянии, существенно менее изучены [36]. Взаимодействие гистона H1 с линкерной ДНК на входе/выходе из нуклеосомы [47] приводит к стабилизации нуклеосомного комплекса путем «стягивания» расположенных по соседству нуклеосом [51, 52] и способствует формированию высших (наднуклеосомных) уровней структурной организации хроматина, таких как 30-нанометровая фибрилла [40].

ПОСТНУКЛЕОСОМНЫЙ УРОВЕНЬ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА

Следующий уровень структурной организации хроматина — формирование 30-нанометровой фибриллы — обеспечивает дополнительное уменьшение линейных размеров ДНК в 40–50 раз. Формирование 30-нанометровой фибриллы происходит в два этапа: образование цепи нуклеосом диаметром 10 нм (10-нанометровая фибрилла) вследствие их стягивания гистонами H1 [6, 7] и дальнейшее сворачивания этой 10-нанометровой фибриллы в более компактные наднуклеосомные структуры с диаметром 30 нм [2, 5, 6, 53]. Вместе с тем процессы формирования 30-нанометровых фибрилл обратимы и по сути хроматин представляет собой систему, находящуюся в динамическом равновесии между «открытой» конформацией типа «бусины—на—нити» и компактной 30-нанометровой фибриллой [54]. На формирование последней оказывают существенное влияние различные варианты (подтипы) гистонов, их посттрансляционные модификации, а также различные негистоновые белки хроматина. Фундаментальной структурной единицей 30-нанометровой фибриллы является хроматосома, которая содержит гистоновый октамер и одну молекулу гистона H1, связанные со 165 парами нуклеотидов ДНК [55].

Несмотря на то что структура нуклеосомы была решена достаточно давно, вопрос о структуре хроматосомы до сих пор остается открытым. В 2015 г. была получена первая кристаллическая структура комплекса нуклеосомы с глобулярным доменом гистона H5 и 167 п.н. ДНК [56] с разрешением, близким к атомному (near-atomic resolu-

tion), которая наглядно демонстрирует связывание гистона H1 с ДНК на входе/выходе из нуклеосомы. Взаимодействие линкерного гистона с нуклеосомой происходит за счет связывания Lys и Arg глобулярного домена белка с фосфатными группами основной цепи ДНК. При этом ДНК остается в В-форме [25, 56]. Кроме того, в глобулярном домене гистона H5 располагаются пять ключевых аминокислотных остатков Ile, которые отвечают за связывание этой области с нуклеосомой [57]. Использование метода ядерного магнитного резонанса и криоэлектронной микроскопии позволило установить, что концевые домены гистона H1 не вовлечены в непосредственное взаимодействие с нуклеосомой [57, 58].

В последние годы для исследования структуры нуклеосомы успешно применяются и такие методы, как численное моделирование и малоугловое рентгеновское и нейтронное рассеяние (SAXS и SANS). Метод малоуглового рассеяния является мощным инструментом исследования пространственной структуры хроматина и митотических хромосом, который позволяет выявлять периодические структуры в биологических образцах в растворе. Использование нового инструментария поставило под вопрос гипотезу о наличии стабильных уровней структурной организации хроматина более высокого порядка, чем 30-нанометровая фибрилла. Совсем недавно с помощью этого метода было показано, что хроматин в интерфазных ядрах и митотических хромосомах в основном состоит из нерегулярно сложенных волокон без строгой структуры 30-нанометровой фибриллы [59]. Таким образом, авторы пришли к выводу, что в интерфазном и митотическом хроматине компактизация и нерегулярное сворачивание хроматиновой фибриллы может проходить без образования структур диаметром 30 нм. Более подробно познакомиться с этими вопросами можно в опубликованных в последнее время обзорах по структуре хроматина (например, [1, 2, 9, 11, 60–62]).

В настоящее время в литературе рассматриваются два типа моделей вторичной структуры хроматина [13]: модель соленоида (спираль «one-start») и зигзагообразная модель (спираль «two-start»). В первом случае нуклеосомы в фибрилле взаимодействуют с пятой и шестой соседними нуклеосомами, а линкерная ДНК изгибается, образуя спираль [62, 64]. В зигзагообразной модели нуклеосомы расположены в виде зигзага таким образом, что линкерный участок ДНК остается прямым [2].

В образовании 30-нанометровой хроматиновой фибриллы первостепенную роль играет именно длина линкерной ДНК, которая варьирует от 20 п.н. у дрожжей до 35–50 п.н. в соматических клетках позвоночных [2, 5] и до 70–100 п.н.

в спермиях иглокожих [5, 6]. Вариация длины линкерной ДНК обеспечивает разнообразие структуры хроматина в клетках различного типа.

Сравнительный анализ хроматина в транскрипционно неактивных и активных клетках позволяет заключить, что присутствие обогащенных аргинином линкерных белков и большая длина линкерной ДНК обеспечивают плотную упаковку нуклеосом и суперкомпактное состояние хроматина в транскрипционно неактивных клетках. Напротив, короткая линкерная ДНК ответственна за менее компактное расположение ДНК в нуклеосомной цепочке, что поддерживает хроматин нейронов в состоянии, способном к транскрипции. Таким образом, длина линкерной ДНК является важным параметром, который оказывает существенное влияние на высшие уровни организации и функциональную активность хроматина. Вариация длины линкерной ДНК обеспечивает разнообразие структуры хроматина в клетках различного типа.

На сегодняшний день все еще нет четкого представления о структуре высших уровней организации хроматина. Роль 30-нанометровой хроматиновой фибриллы в ядре не ограничивается компактизацией ДНК. Она также может модулировать возможность доступа специфических последовательностей ДНК для регуляторных факторов. Считается, что 30-нанометровая фибрилла организована в петельные домены (50–150 тыс. п.н.), которые закреплены на ядерном матриксе. При этом каждый домен представляет собой кластер генов, функционально связанных между собой. Природа подобных доменов пока окончательно не ясна, однако, по всей видимости, они построены по принципу суперспирали более высокого порядка.

ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛИНКЕРНОГО ГИСТОНА Н1 С ДНК

Взаимодействие ДНК с гистонами семейства Н1 происходит, прежде всего, между отрицательно заряженным сахарофосфатным остовом и положительно заряженными аминокислотными остатками белка [19, 20, 65]. Вместе с тем в некоторых экспериментах наблюдали взаимодействие глобулярного домена гистона Н1 с основаниями ДНК в области большой бороздки [14, 20–22, 24]. Было показано, что связывание гистона Н1 приводит к некоторому нарушению конформации двойной спирали ДНК [25, 26, 28, 32]. Однако вплоть до настоящего времени нет прямых структурных данных для характеристики комплексов гистона Н1 с линкерной ДНК. Непрямые структурно-чувствительные методы, такие как круговой дихроизм в ультрафиолетовой области, оказываются неинформативными при изучении надмолекулярных структур в силу высокого

рассеяния растворов подобных комплексов, что проявляется в виде так называемого ψ -типа (PSI – Polymer and Salt Induced) спектров кругового дихроизма ДНК [14, 19–24, 66]. Такое состояние ДНК возникает при связывании не только с лизин-богатыми гистонами Н1, но и с катионными полипептидами и некоторыми другими ядерными белками [5, 14, 24–26, 28–30, 32, 67]. В случае взаимодействия ДНК с ядерными белками появление ψ -типа спектров кругового дихроизма ДНК обусловлено формированием надмолекулярных структур и эффектами рассеяния поляризованного света на крупных конденсированных частицах. При этом эксперименты по рентгеновскому рассеянию показали, что ДНК в этих случаях остается в В-форме [25, 68, 69].

Гистоны Н1 и Н5 способны избирательно и с высоким сродством взаимодействовать с участками ДНК, уже имеющими структурные нарушения: разнообразные перекрестные структуры [70], структуры типа хиазмы Холлидея [71], участки связывания ДНК с лекарственными препаратами [72, 73] и проч. Степень предпочтения гистона Н1 к связыванию с нуклеосомной ДНК выше по сравнению с его сродством к свободной ДНК по разным данным от двух-десяти [74] до 150 [1] раз. Столь существенный разброс может объясняться тем, что разные авторы использовали в своих исследованиях различные по длине участки ДНК в качестве модельной мишени связывания. Так, сродство Н1 к перекрестным структурам ДНК типа 4Н/4WJ (Four Way Junction) примерно в 100 раз выше, чем к линейной ДНК [1].

Важную роль во взаимодействиях с ДНК играет положительно заряженный С-концевой участок гистона Н1 [1, 75]. Как уже было отмечено ранее, основные функциональные различия между подтипами белка Н1, по мнению ряда авторов [1, 5, 6, 76–80], обусловлены вариативностью первичной структуры их С-концевого фрагмента. Это предположение находит свое подтверждение, в частности, на примере исследования взаимодействия ДНК со спермий-специфическими гистонами семейства Н1 [26–28, 32, 67]. Немаловажным представляется и то, что С-концевой участок сохраняется и в белках, родственных гистону Н1, но лишенных канонического глобулярного домена [81]. Характерной чертой С-концевого фрагмента является большое количество достаточно равномерно распределенных вдоль полипептидной цепи остатков лизина [81, 82], что способствует стабилизации комплексов ДНК–Н1 в хроматине. Согласно литературным данным, гистон Н1, лишенный N-концевой последовательности, конденсирует ДНК так же, как и интактная молекула [83]. Это служит косвенным подтверждением того, что в конденсации хроматина принимает активное участие именно С-кон-

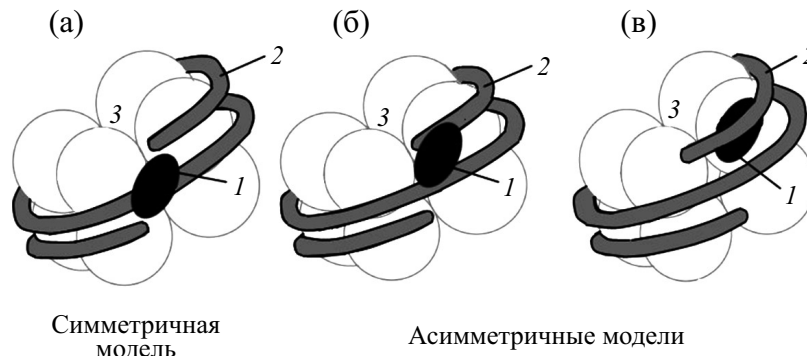


Рис. 2. Схематическое представление моделей возможной локализации глобулярного домена Н1 на нуклеосоме: симметричная (а) и ассиметричные (б, в) модели; 1 – глобулярный домен гистона Н1; 2 – ДНК; 3 – гистоновый октамер.

цевой участок Н1 [36]. Именно этот фрагмент белка взаимодействует с ДНК и необходим для прочного связывания линкерных гистонов с нуклеосомой [84, 85]. При этом в пределах С-концевого фрагмента молекулы Н1 выделяют две области, разделенные коротким линкером [51, 78, 79]: область I – с 97-го по 121-й а.о., расположенная непосредственно за глобулярным доменом Н1, и область II – со 145-го по 169-й а.о. Интересно отметить, что удаление фрагментов 122–144 и 170–196 а.о. не приводит к изменениям функции С-концевого домена. Кроме того, исследование мутантных белков, в которых была проведена замена аминокислот со 122-го по 144-й и со 170-го по 196-й на последовательность 97–121, показало, что модифицированный белок ведет себя так же, как и белок дикого типа [51, 76].

Недавние исследования показали, что ДНК-связывающие свойства гистона Н1 сохраняются и при изменении очередности расположения аминокислот в С-концевом домене [84, 86, 87]. Таким образом, основными факторами в регуляции взаимодействия С-концевого домена Н1 с линкерной ДНК являются специфические аминокислотные остатки в этой области, т.е. определенный набор образующих его аминокислотных остатков, а не какая-либо конкретная аминокислотная последовательность [51, 75–77, 84, 85, 88]. Это означает, что для компактизации ДНК важно наличие определенных аминокислот, но не порядок их расположения.

Кроме С-концевого участка Н1 во взаимодействии с ДНК принимает участие и глобулярный домен. На основании проведенных экспериментов было предложено несколько моделей связывания линкерных гистонов с нуклеосомой (рис. 2). На сегодняшний день все предложенные модели можно разделить на модели симметричного и несимметричного связывания. Эти модели отличаются друг от друга расположением глобулы относительно оси симметрии нуклеосомы и дли-

ной участка ДНК, который закрыт белком от воздействия микрооккковой нуклеазы. В симметричной модели [89] глобулярный домен расположен в центре нуклеосомы с внешней стороны, а N- и С-концевые фрагменты белка взаимодействуют с нуклеосомной ДНК и защищают по 10 п.н. с каждой стороны от точки ее входа/выхода из нуклеосомы (рис. 2). Согласно ассиметричной модели [90, 91], ДНК защищена у оси симметрии по 15 и 5 п.н. с каждой стороны в месте входа/выхода ДНК из нуклеосомы. При этом глобула расположена на расстоянии 70 п.н. от оси симметрии таким образом, что она соединяет два витка спирали ДНК (рис. 2а). Согласно альтернативному варианту несимметричной модели [92, 93] глобулярный домен расположен между ДНК и нуклеосомой (рис. 2б). В этой модели 20 п.н. защищены только с одной стороны оси симметрии.

Основываясь на последних структурных исследованиях методами криоэлектронной микроскопии и ядерного магнитного резонанса, удалось подтвердить существование элементов хроматина, удовлетворяющих ассиметричной модели связывания [84]. В дополнение к ранее описанным вариантам модели несимметричного связывания в этом случае глобулярный домен линкерного гистона, ДНК и коровая частица соединены мостиками и также несимметричным образом защищены 10 п.н. ДНК (так называемая «off-dyad» модель, рис. 3б). В глобулярном домене выделены три сайта связывания белка с ДНК, точное положение которых до сих пор не определено [84, 94]. Однако показано, что в каждом из них есть Arg74 [95]. Кроме того, показано, что в образовании комплекса гистона Н5 с нуклеосомой принимает участие и С-концевой домен гистона Н2А [84].

Таким образом, многочисленные исследования, посвященные взаимодействию гистона Н1 с нуклеосомой, позволяют сделать вывод, что возможно существование различных альтернатив-

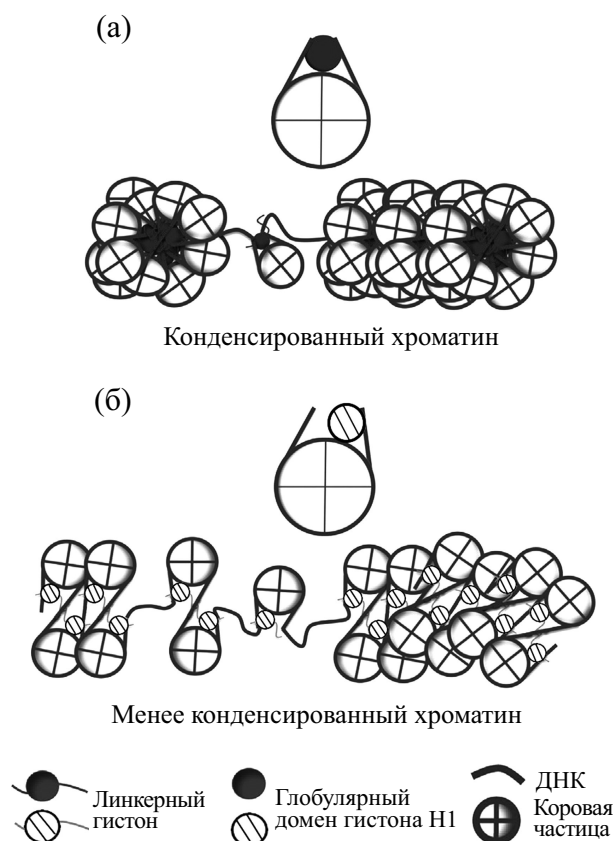


Рис. 3. Связывание нуклеосомной ДНК с глобулярным доменом гистона H5, выделенного из эритроцитов курицы [56]. Рисунок представлен с любезного согласия авторов. (а) — Модель «on-dyad» связывания, соответствующая более конденсированному состоянию хроматина; (б) — модель «off-dyad» связывания, соответствующая менее конденсированному состоянию хроматина.

ных структур такого комплекса. В частности, эти конфигурации отличаются положением и ориентацией глобулярного домена линкерного гистона относительно самой нуклеосомы. Совсем недавно с помощью рентгеноструктурного анализа и метода ядерного магнитного резонанса удалось описать взаимодействие 165 п.н. нуклеосомной ДНК с глобулярным доменом гистона H5, выделенного из эритроцитов курицы [56], с разрешением 3.5 Å. Надо отметить, что эта модель не противоречит моделям, описанным ранее. Авторы показали, что глобула гистона H5 располагается на оси нуклеосомы и перекрывает оба плеча линкерной ДНК, демонстрируя симметричное («on-dyad») связывание (рис. 3а) [56].

Авторы моделей симметричного «on-dyad» (рис. 3а) и несимметричного «off-dyad» (рис. 3б) связывания предполагают, что первая из них относится к случаю разрыхленного состояния хроматина, а вторая описывает конденсированный хроматин [56].

Структура гистонов H1 и H5 очень схожа (гомология H5 курицы с H1.0 мыши составляет ~88%), и можно ожидать, что и связывание этих белков с ДНК будет проходить схожим образом. Несмотря на то что концевые участки линкерного гистона не играют важной роли в позиционировании глобулы в хроматосоме, высокий положительный заряд N-концевого домена может стабилизировать связывание белка с ДНК. Вероятнее всего, существуют несколько различных механизмов, подобных описанным выше, посредством которых линкерные гистоны формируют структуры хроматина высшего порядка.

Несмотря на то что и глобулярный домен гистона H1, и его C-концевой участок отвечают за связывание с ДНК, их функции при этом совершенно различны. Глобулярный домен служит якорем при взаимодействии гистона с линкерной ДНК. Этот домен имеет по меньшей мере два сайта связывания с ДНК: основной сайт расположен со стороны большой бороздки суперспирали ДНК, а второй — с внутренней стороны малой вблизи оси симметрии. Наличие таких разделенных в пространстве сайтов взаимодействия с ДНК отчетливо проявляется при связывании гистона H1 с перекрестными или деформированными участками ДНК [70–73], а также при связывании линкерного гистона в точке входа/выхода из нуклеосомы. Обнаруженные в C-концевой последовательности S/TPKK-мотивы (Ser/Thr-Pro-Lys-Lys) отвечают за способность этого участка изгибать ДНК при ее взаимодействии с H1 и тем самым модулировать геометрию двойной спирали ДНК в хроматине. По всей видимости, глобулярный домен может рассматриваться как независимый нуклеосома-связывающий домен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛИНКЕРНОГО ГИСТОНА H1 С ДРУГИМИ БЕЛКАМИ

В состав хроматина помимо гистонов входит большое количество разнообразных негистоновых белков. Гистон H1 иногда относят к природно неупорядоченным белкам [36, 69, 82], способным взаимодействовать со множеством разнообразных партнеров. Взаимодействия H1 с другими белками оказываются существенными для формирования высших уровней структурной организации хроматина [63, 96]. Белки, взаимодействующие с гистонами H1, можно условно разделить на несколько категорий. Среди них белки, принимающие участие в сплайсинге; в процессах, связанных с распознаванием повреждений ДНК; в транскрипции и трансляции; выступающие в качестве шаперонов для коровых гистонов при сборке/разборке нуклеосомной частицы [77].

Специфическое связывание H1 с белками было продемонстрировано с помощью различных

методов. Сочетание метода иммунопреципитации и масс-спектрометрического анализа позволило выявить белки, специфически взаимодействующие с Н1 [97]. Среди них компоненты рибосомальных субъединиц 40S и 60S, а также некоторые ядерные рибонуклеопротеиды. Было показано, что взаимодействие гистона с этими белками вызывает подавление транскрипции некоторых генов. На сегодняшний день с помощью масс-спектрометрии в ядре и ядрышке выявлено более сотни белков, которые прямо или косвенно взаимодействуют с Н1.0 [77]. Установлено, что гистон Н1 является ключевым белком, необходимым для формирования канонической структуры ядрышка и для его функционирования [98]. Кроме того, Н1 может быть участником более крупных макромолекулярных белок-белковых комплексов.

Хорошо известно, что линкерный гистон Н1 может быть медиатором транскрипции [77, 99]. При этом он способен выступать как в качестве репрессора специфической генной транскрипции [96, 97, 100, 101], так и в качестве активатора транскрипционных процессов [77, 80, 102, 103]. Недавние исследования показали, что Н1 играет важную роль в эпигенетических процессах [104]. Например, снижение уровня экспрессии Н1.2, Н1.3 и Н1.4 в клетках приводит к понижению уровня метилирования ДНК [62, 104]. Согласно литературным данным, Н1.0 связывается с рядом белков, принимающих непосредственное участие в процессах репарации ДНК [62, 77]. К ним относятся белки Ku70 и Ku86, валозинсодержащий белок VCP и др. Взаимодействие гистона Н1.0 с этими белками приводит к сильному уплотнению хроматина и тем самым способствует защите поврежденных участков.

Одними из первых белков, для которых была показана способность взаимодействовать с линкерными гистонами, являются представители большого семейства ядерных белков с высокой электрофоретической подвижностью — НМГ-белки (High Mobility Group). Первая группа — белки НМGN (ранее известные как НМГ14/17). Эти белки, формируя гетеродимерный комплекс, взаимодействуют с нуклеосомой и облегчают транскрипцию, но при этом не являются частью транскрипционного комплекса [105]. Взаимодействию линкерного гистона Н1 с белками данной группы в процессах ремоделирования структуры хроматина способствует близкое расположение глобулярных доменов НМGN и Н1 [106]. Не исключено, что имеет место конкуренция между НМGN белками и Н1 за участок связывания с ДНК [107]. В частности, показано, что конкуренция между гистонами Н1 и НМGN белками за связывание с АТ-богатыми участками влияет на компактизацию хроматина [108]. В активно транскрибируемых генах обогащение некоторых

участков белком НМGN сопровождается истощением Н1 [109, 110]. Белок НМGN снижает уровень компактизации хроматина, вызванной гистонами Н1, и стимулирует транскрипцию [111]. Совсем недавно было установлено, что белки группы НМGN оказывают непосредственное влияние на стабилизацию высокоупорядоченной структуры хроматина и на взаимодействие концевых участков гистонов с ДНК [112].

Вторая группа НМГ белков, взаимодействующих с линкерными гистонами, — это самые распространенные и наиболее изученные на сегодняшний день негистоновые белки хроматина — НМGB-доменные белки (НМGB1/2) [113–115]. НМGB-белки имеют в своем составе гомологичные структурно-консервативные ДНК-связывающие домены (так называемые НМGB-домены). Представителями сайт-специфичных однодоменных НМGB-белков являются транскрипционные факторы TCF и LEF-1 [116], белки, определяющие пол SRY и SOX [117–120], факторы перестройки хроматина BAF57 и PB1 [121–123] и т. д. Среди многодоменных белков данного семейства можно выделить белки НМGB1-4 [113–115, 122, 124, 125], митохондриальные факторы mtTF1 и ABF2 [122], транскрипционный фактор РНК-полимеразы I UBF [126] и т. д.

Как и гистоны Н1, белки НМGB1 и НМGB2 взаимодействуют с линкерным участком ДНК [113, 127] в точке входа/выхода ее из нуклеосомы и могут выступать как в качестве конкурентов, так и в качестве партнеров при связывании с ДНК [128]. Имеющиеся экспериментальные данные указывают, что связывание одного из белков с ДНК стимулирует связывание с ней и второго [14, 20, 22, 24, 66]. При их одновременном присутствии в комплексе с ДНК положительно заряженный гистон Н1 взаимодействует преимущественно с фосфатными группами ДНК и С-концевым доменом НМGB1, экранируя их отрицательные заряды и стабилизируя образующиеся надмолекулярные ДНК-белковые комплексы [14, 24]. Исследования структуры комплекса, образованного ДНК с гистонами Н1 в присутствии НМGB1 [14, 24, 66, 130], показали, что наблюдается связывание индивидуальных белков как с сахарофосфатным остовом, так и с основаниями ДНК [14, 19, 66]. Методом атомной силовой микроскопии было показано, что в комплексе НМGB1/Н1 с ДНК наблюдается формирование фибрилло-подобных структур, каждая из которых образована несколькими молекулами ДНК [14, 66, 131]. При этом белковые молекулы связывают друг с другом индивидуальные молекулы ДНК в фибрилле. Множественные белок-белковые и ДНК-белковые взаимодействия делают такие структуры весьма стабильными.

В других работах [130, 132, 133] было продемонстрировано взаимодействие Н1 с НМGB1 (в отсутствие ДНК) *in vitro*. Прямое взаимодействие двух белков было также показано методами кругового дихроизма и динамического светорассеяния [134], а также флуоресцентными методами [34, 35]. Взаимодействие двух белков приводит к изменению структуры как минимум одного из них: увеличивается доля α -спиральных участков, что вызывает небольшие изменения третичной структуры [35, 134]. Возможность взаимодействия между гистонами Н1 и белком НМGB1 посредством их С-концевых участков также была показана с использованием малоуглового рентгеновского рассеяния и метода ядерного магнитного резонанса [130]. В некоторых работах указывается на то, что результат взаимодействия двух белков может зависеть от редокс-состояния (от англ. redox – reduction/oxidation) остатков цистеина белка НМGB1 [114, 135]. Восстановленная форма НМGB1 легко вытесняет гистон Н1 с ДНК, в то время как связывание белка в окисленном состоянии заметно ограничивает мобильность обоих белков в хроматине [114].

Имеющиеся на сегодняшний день экспериментальные данные указывают, что взаимодействие гистона Н1 с другими белками происходит в основном за счет его С-концевого участка [60, 77, 97, 136]. В недавних экспериментах было показано, что удаление С-концевого участка приводит к потере примерно 25% обнаруженных в ядре взаимодействий Н1.0 с другими белками [60]. Полагают, что, связываясь с другими белками, гистон Н1 экранирует отрицательный заряд молекулы-партнера и тем самым облегчает ее взаимодействие с ДНК. Недавние исследования белка Н1.0 показали возможность участия во взаимодействии с другими белками и его глобулярного фрагмента [60]. Авторы предполагают, что влияние каждого из трех функциональных доменов Н1 на его связывание с другими белками отвечает за специфическое взаимодействие с большинством из них. Структурная неупорядоченность N- и С-концевых доменов может облегчать конкретные белок-белковые взаимодействия. Однако в целом вопросы о влиянии этих областей на взаимодействие Н1 с различными белками остаются открытыми.

Связывание различных подтипов гистона Н1 с хроматином носит динамический характер. Основным фактором, определяющим характер этого связывания, является длина С-концевого фрагмента белка: наименьшая продолжительность пребывания на нуклеосоме выявлена для Н1 с самым коротким С-концевым участком [87]. Величина промежутка времени, когда Н1 связан с нуклеосомой, регулирует степень конденсации хроматина и его доступность для других белков, а также возможность прохождения процессов ре-

моделирования хроматина [137]. Кроме того, время связывания Н1 с нуклеосомой влияет и на возможность доступа к ДНК транскрипционных факторов и других ядерных белков [138]. НМGB-белки также мобильны, время пребывания на нуклеосоме этих белков, так же как и гистона Н1, непродолжительно [128]. Однако Н1 значительно дольше находится на нуклеосоме по сравнению со всеми представителями белков НМG-семейства [139–141]. Учитывая, что взаимодействие между Н1 и НМG происходит в течение довольно короткого времени, достаточно трудно установить, какое именно биологическое значение имеет конкретное взаимодействие НМG-белков с гистонами Н1. Вполне вероятно, что эти взаимодействия также оказывают определенное влияние на конкретный ген или ткань [139, 140]. Предполагается, что ряд биологических эффектов напрямую связан с взаимодействиями между Н1 и НМG-белками [128]. Однако вопрос о том, как связывание между конкретными вариантами Н1 и НМG-белков влияет на структуру и биологические функции генома, остается открытым по настоящее время.

Не стоит забывать и о посттрансляционных модификациях гистона Н1, которые также могут модулировать ДНК-белковые и белок-белковые взаимодействия (подробнее см. в первой части обзора [36]). Кроме того, обратимые изменения в состояниях модификаций гистонов влияют на структуру хроматина в целом [142]. Например, метилирование лизина 26 в Н1.4 способствует его взаимодействию с гетерохроматиновым белком HP1, что приводит к формированию областей хроматина с пониженным уровнем транскрипции [143]. Деметилирование лизина 26 в Н1.4 способствует блокированию данного белок-белкового взаимодействия и, следовательно, приводит к активации транскрипционной активности, а одновременное фосфорилирование соседнего остатка серина в 27-м положении сводит его на нет [144].

С точки зрения функциональной значимости вопросы взаимодействия гистона Н1 с другими белками остаются плохо изученными и требуют дальнейшего тщательного исследования. Многочисленные контакты с другими белками хроматина позволяют предположить, что функции гистона Н1 в ядре гораздо шире, чем только компактизация ДНК [60]. Сегодня можно с уверенностью говорить, что многофункциональность линкерного гистона по крайней мере частично обусловлена его взаимодействием с множеством ядерных и ядерных белков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Несмотря на активные исследования структуры хроматина, проводимые на протяжении по-

следних десятилетий, можно сказать, что на сегодняшний день сформировано достаточно ясное представление лишь о структуре нуклеосомы — первого уровня компактизации хроматина. Имеющиеся к настоящему времени сведения о структуре хроматина на следующих, более высоких уровнях структурной организации, зачастую довольно противоречивы и до сих пор не позволяют сформировать однозначную картину. С появлением новых методов исследования биологических молекул (флуоресцентный резонансный перенос энергии (FRET) [145, 146], высокоскоростная атомная силовая микроскопия, спектроскопия поглощения и оптической активности в инфракрасной области (VCD и ROA) [88, 131, 147–150], малоугловое рентгеновское и нейтронное рассеяние (SAXS и SANS) [59, 145, 146, 150–152] и многие другие) быстро увеличивается и объем доступной структурной информации. Порой, некоторые высказанные ранее гипотезы, требуют пересмотра и дополнительной экспериментальной проверки. Наиболее ярко, на наш взгляд, это иллюстрируется недавними данными о структуре 30-нанометровой фибриллы [3, 56, 152–157].

30-нанометровая фибрилла — одна из наиболее интенсивно изучавшихся форм компактного хроматина *in vitro* [158]. Согласно общепринятым представлениям, 10-нанометровая цепочка нуклеосом складывается в спиральные структуры диаметром 30 нм, а затем уплотняется до размера от 120 до 300–700 нм и в результате формируются митотические хромосомы. Авторы ряда работ [17, 63, 159] указывают на то, что образование 30-нанометровой фибриллы является необходимым условием для сборки и стабилизации конденсированных интерфазных и митотических хромосом. В ядрах некоторых терминально дифференцированных клеток выявлены хорошо различимые 30-нанометровые фибриллы [160–162], что указывает на роль таких структур в транскрипционно неактивном хроматине. Однако следует отметить, что непосредственно *in vivo* во многих ядрах эукариотических клеток [163–165], в частности в интактных клетках млекопитающих [152, 163, 164], такие фибриллы до сих пор не описаны. Нуклеосомы могут не складываться в фибриллу со строгой структурой диаметром в 30 нм, а взаимодействия между отдаленными нуклеосомами могут привести к образованию менее регулярной полимерной структуры [41–43, 153, 165–168].

Не исключено, что 30- и 120-нанометровые структуры свойственны определенным типам клеток. В последнее время некоторыми авторами было показано, что хроматин некоторых типов клеток существует преимущественно в виде волокон диаметром 10 нм [169] или гетерогенных групп нуклеосом, которые связаны с линкерным

гистоном [167]. В 2015 г. *in vivo* были проведены исследования хроматиновой фибриллы на уровне единичной клетки с разрешением ~20 нм с помощью метода STORM-микроскопии (Stochastic Optical Reconstruction Microscopy) [167]. Авторы показали, что нуклеосомы собираются в группы разного размера — «муфты нуклеосом». При этом в дифференцированных фибробластах человека обнаружено порядка восьми нуклеосом в «муфте», в то время как в стволовых клетках — порядка четырех нуклеосом. Вероятно, хроматиновые фибриллы толщиной 30 нм существуют в виде коротких фрагментов [62], что вполне согласуется с результатами исследований некоторых авторов, которые показали, что в природном хроматине нет регулярных 30-нанометровых фибрилл хроматина [168–171]. На организацию и динамику таких групп нуклеосом оказывают существенное влияние различные взаимодействия, в том числе и нуклеосом-нуклеосомные [8]. Интерфазные хромосомы могут быть организованы в глобулярные структуры — топологически ассоциированные домены (TAD) [41, 168], которые сохраняются в течение всего клеточного цикла [166]. Сегодня в литературе рассматривается модель, согласно которой в метафазных хромосомах хроматин находится в состоянии «жидкой капли» [166]. Однако такая модель не в состоянии объяснить существование структурированной метафазной хромосомы. В качестве альтернативы существующим представлениям недавно была предложена модель двухфазной фрактальной структуры хроматина, которая позволяет описать и компактизацию ДНК и динамику хроматина ([172], более подробно в обзоре [11]).

На основе результатов, полученных с помощью метода EMANIC (Electron Microscopy-Assisted Nucleosome Interaction Capture), был сделан вывод, что не существует единого типа спиральной организации 30-нанометровой фибриллы в хроматине. Это может быть связано с тем, что структура хроматиновой фибриллы в значительной степени зависит от длины линкерной ДНК [3, 173]. Регулярные зигзагообразные структуры («two-start helix») образуются в случае коротких и средних длин линкерного участка ДНК (173–209 п.н.). В то же время структуре 30-нанометровой фибриллы в хроматине с большей длиной линкера (218–226 п.н.) лучше соответствует модель соленоида. В обсуждаемой в литературе модели гетероморфной 30-нанометровой фибриллы идет чередование участков со структурой соленоида с элементами зигзагообразной модели [3, 63]. Таким образом, задача адекватного описания высших уровней структурной организации хроматина до сих пор далека от своего решения и требует дальнейшего тщательного исследования.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-08-01500 (структурные исследования ДНК-белковых взаимодействий) и грант № 18-04-01199 (исследование роли ядерных белков HMGB1/2, H1 в структурной организации хроматина)).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

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.*, a000296 (2010).
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. E. Chikhirzhina, G. Chikhirzhina, and A. Polyanichko, *Biomed. Spectr. Imag.* **3**, 345 (2014).
6. Е. В. Чихиржина и В. И. Воробьев, *Цитология* **44**, 721 (2002).
7. S. A. Grigoryev, G. Arya, S. Correll, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 13317 (2009).
8. A. Kalashnikova, M. Porter-Goff, U. Muthurajan, et al., *J. Roy. Soc. Interface* **10**, 20121022 (2013).
9. J. Ausio, *Bioessays* **37**, 46 (2015).
10. A. Sadakierska-Chudy and M. Filip, *Neurotox. Res.* **27**, 172 (2015).
11. А. В. Илатовский, Д. В. Лебедев, М. В. Филатов и др., *Цитология* **54** (4), 298 (2012).
12. A. L. Olins and D. E. Olins, *Science* **184**, 868 (1974).
13. H. Schiessel, J. Widom, R. F. Bruinsma, et al., *Phys. Rev. Lett.* **86**, 4414 (2001).
14. A. M. Polyanichko and E. V. Chikhirzhina, *J. Mol. Struct.* **1044**, 167 (2013).
15. K. Luger, A. W. Mader, R. K. Richmond, et al., *Nature* **389**, 251 (1997).
16. R. K. Suto, R. S. Edayathumangalam, C. L. White, et al., *J. Mol. Biol.* **326**, 371 (2003).
17. T. Schalch, S. Duda, D. F. Sargent, et al., *Nature* **436**, 138 (2005).
18. A. Klug, *Annu. Rev. Biochem.* **79**, 1 (2010).
19. A. Polyanichko and H. Wieser, *Biopolymers* **78**, 329 (2005).
20. A. Polyanichko, E. Chikhirzhina, V. Andruschchenko, et al., *Biopolymers* **83**, 182 (2006).
21. A. Polyanichko and H. Wieser, in *Methods in Protein Structure and Stability Analysis: Vibrational Spectroscopy*, ed. by E. Permyakov and V. Uversky (Nova Science Publishers, Inc., N.-Y., 2007), pp. 267–302.
22. A. Polyanichko and E. Chikhirzhina, *Spectroscopy* **27**, 393 (2012).
23. А. М. Поляничко, В. В. Андрushchenko, P. Bour, et al., *Circular Dichroism: Theory and Spectroscopy*, ed. by D. S. Rodgers (Nova Science Publishers, N.-Y., 2012), pp. 67–126.
24. А. М. Поляничко, В. И. Воробьев и Е. В. Чихиржина, *Молекуляр. биология* **47** (2), 338 (2013).
25. J. Zlatanova and J. Yaneva, *DNA Cell Biol.* **10**, 239 (1991).
26. Е. В. Чихиржина, Т. Ю. Старкова, Е. И. Костылева и др., *Цитология* **53** (10), 826 (2011).
27. Е. И. Рамм, Е. В. Чихиржина, Е. И. Костылева и др., *Биохимия* **60** (1), 150 (1995).
28. Е. В. Чихиржина, Е. И. Костылева, Е. И. Рамм и др., *Цитология* **40** (10), 883 (1998).
29. А. М. Поляничко, С. Г. Давыденко, Е. В. Чихиржина и др., *Цитология* **42** (8), 787 (2000).
30. Е. В. Чихиржина, А. М. Поляничко, А. Н. Скворцов и др., *Молекуляр. биология* **36** (3), 525 (2002).
31. А. М. Polyanichko, E. V. Chikhirzhina, A. N. Skvortsov, et al., *J. Biomol. Struct. Dyn.* **19**, 1053 (2002).
32. E. Chikhirzhina, T. Starkova, E. Kostyleva, et al., *Spectroscopy: Int. J.* **27**, 433 (2012).
33. Е. В. Чихиржина, А. М. Поляничко, Е. И. Костылева и др., *Молекуляр. биология* **45** (2), 356 (2011).
34. А. В. Фонин, О. В. Степаненко, К. К. Туровец и др., *Цитология* **52** (11), 946 (2010).
35. A. Fonin, O. V. Stepanenko, I. M. Kuznetsova, et al., *Spectroscopy* **24**, 165 (2010).
36. Е. Чихиржина, Т. Старкова и А. Поляничко, *Биофизика* **63**, 1070 (2018).
37. J. B. Baldwin, P. G. Boseley, E. M. Bradbury, et al., *Nature* **253**, 245 (1975).
38. R. D. Kornberg, *Science* **184**, 868 (1974).
39. C. L. Peterson and M. A. Laniel, *Curr. Biol.* **14**, R546 (2004).
40. C. A. Davey, D. F. Sargent, K. Luger, et al., *J. Mol. Biol.* **319**, 1097 (2002).
41. S. Bilokapic, M. Strause, and M. Halic, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **25**, 101 (2018).
42. S. Bilokapic, M. Strause, and M. Halic, *Nat. Commun.* **9**, 1330 (2018).
43. S. Bilokapic, M. Strauss, and M. Halic, *Sci. Rep.* **8**, 7046 (2018).
44. G. Arents, R. W. Burlingame, B. C. Wang, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **88**, 10148 (1991).

45. J. M. Harp, B. L. Hanson, D. E. Timm, et al., *Acta Cryst. D: Biol. Cryst.* **56**, 1513 (2000).
46. C. M. Wood, J. M. Nicholson, S. J. Lambert, et al., *Acta Cryst. Sect. F: Struct. Biol. Cryst. Comm.* **61**, 541 (2005).
47. A. Jerzmanowski, in *Chormatin Struture and Dynamics: State-of-the-Art*, ed. by J. Zlatanova and S. H. Leuba (Elsevier, London, 2004), pp. 75–102.
48. B. Sarg, W. Helliger, H. Talasz, et al., *J. Biol. Chem.* **281**, 6573 (2006).
49. A. Kowalski and J. Palyga, *Cell Biol. Int.* **36**, 981 (2012).
50. J. Ocampo, F. Cui, V. B. Zhurkin, and D. J. Clark, *Nucleus* **7**, 382 (2016).
51. X. Lu and J. C. Hansen, *J. Biol. Chem.* **279**, 8701 (2004).
52. C. Crane-Robinson, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 431 (2016).
53. D. J. Tremethick, *Cell* **128**, 651 (2007).
54. G. Li and D. Reinberg, *Curr. Opin. Genet. Dev.* **21**, 175 (2011).
55. D. Angelov, J. Vitolo, V. Mutskov, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 6599 (2001).
56. B. R. Zhou, J. Jiang, H. Feng, et al., *Mol. Cell* **59**, 628 (2015).
57. B. R. Zhou, H. Feng, R. Ghirlando, et al., *J. Mol. Biol.* **428**, 3948 (2016).
58. J. Bednar, I. Garcia-Saez, R. Boopathi, et al., *Mol. Cell*, **66**, 384 (2017).
59. K. Maeshima, R. Imai, T. Hikima, et al., *Methods* **70**, 154 (2014).
60. A. A. Kalashnikova, D. D. Winkler, S. J. McBryant, et al., *Nucl. Acids Res.* **41**, 4026 (2013).
61. P. Zhu and G. Li, *IUBMB Life* **68**, 873 (2016).
62. D. V. Fyodorov, B. R. Zhou, A. I. Skoultchi, et al., *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **19**, 192 (2018).
63. P. J. Robinson and D. Rhodes, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **16**, 336 (2006).
64. P. J. Robinson, L. Fairall, A. T. Van Huynh, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 6506 (2006).
65. V. Andrushchenko, J. H. van de Sande, and H. Wieser, *Biopolymers* **72**, 374 (2003).
66. A. Polyanichko, and E. Chikhirzhina, *Adv. Biomed. Spectr.* **7**, 185 (2013).
67. E. Chikhirzhina, T. Starkova, E. Kostyleva et al., *Adv. Biomed. Spectr.* **7**, 177 (2013).
68. T. Maniatis, J. H. Venable Jr., and L. S. Lerman, *J. Mol. Biol.* **84**, 37 (1974).
69. A. L. Turner, M. Watson, O. G. Wilkins, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, pii: 201805943 (2018).
70. F. Totsingan and A. J. Bell Jr., *Prot. Sci.* **22**, 1552 (2013).
71. J. Zlatanova and K. van Holde, *BioEssays* **20**, 584 (1998).
72. J. N. Yaneva, E. G. Paneva, S. I. Zacharieva et al., *Z. Naturforsch C* **61**, 879 (2006).
73. J. N. Yaneva, E. G. Paneva, S. I. Zacharieva et al., *Z. Naturforsch C* **62**, 905 (2007).
74. K. P. Nightingale, D. Pruss, and A. P. Wolffe, *J. Biol. Chem.* **271**, 7090 (1996).
75. X. Lu and J. C. Hansen, *Biochem. Cell Biol.* **81**, 173 (2003).
76. X. Lu, B. Hamkalo, M. H. Parseghian, et al., *Biochemistry* **48**, 164 (2009).
77. A. A. Kalashnikova, R. A. Rogge, and J. C. Hansen, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 455 (2016).
78. A. Roque, I. Ponte, and P. Suau, *Chromosoma* **126**, 83 (2017).
79. A. Roque, I. Ponte, and P. Suau, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 444 (2016).
80. A. Roque, I. Ponte, J. L. Arrondo, et al., *Nucl. Acids Res.* **36**, 4719 (2008).
81. H. E. Kasinsky, J. D. Lewis, J. B. Dacks, et al., *FASEB J.* **15**, 34 (2001).
82. J. C. Hansen, X. Lu, E. D. Ross, et al., *J. Biol. Chem.* **281**, 1853 (2006).
83. J. Allan, D. Ram, N. Harborne, et al., *J. Cell. Biol.* **98**, 1320 (1984).
84. B. R. Zhou, H. Feng, H. Kato, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**, 19390 (2013).
85. M. J. Hendzel, M. A. Lever, E. Crawford, et al., *J. Biol. Chem.* **279**, 20028 (2004).
86. N. Raghuram, G. Carrero, J. Th'ng et al., *Biochem. Cell Biol.* **87**, 189 (2009).
87. J. P. Th'ng, R. Sung, M. Ye et al., *J. Biol. Chem.* **280**, 27809 (2005).
88. H. Fang, D. J. Clark, and J. J. Hayes, *Nucl. Acids Res.* **40**, 1475 (2012).
89. J. Allan, P. G. Hartman, C. Crane-Robinson, et al., *Nature* **288**, 675 (1980).
90. Y. Zhou, S. Gershman, V. Ramakrishnan, et al., *Nature* **395**, 402 (1998).
91. S. Lambert, S. Muyldermans, J. Baldwin, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **179**, 810 (1991).
92. J. Hayes, *Biochemistry* **35**, 11931 (1996).
93. D. Pruss, B. Bartholomew, J. Persinger, et al., *Science* **274**, 614 (1996).
94. D. T. Brown, T. Izard, and T. Misteli, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **13**, 250 (2006).
95. L. Fan and V. A. Roberts, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 8384 (2006).
96. S. J. McBryant, X. Lu, and J. C. Hansen, *Cell Res.* **20**, 519 (2010).
97. J.-Q. Ni, L.-P. Liu, D. Hess, et al., *Genes Dev.* **20**, 1959 (2006).
98. H. J. Szerlong, J. A. Herman, C. M. Krause et al., *J. Mol. Biol.* **427**, 2056 (2015).
99. J. Zlatanova, *Trends Biochem. Sci.* **15**, 273 (1990).

100. H. Lee, R. Habas, and C. Abate-Shen, *Science* **304**, 1675 (2004).
101. P. J. Laybourn and J. T. Kadonaga, *Science* **254**, 238 (1991).
102. Q. Lin, A. Inselman, X. Han, et al., *J. Biol. Chem.* **279**, 23525 (2004).
103. Y. Zheng, S. John, J. J. Pesavento, et al., *J. Cell Biol.* **189**, 407 (2010).
104. S. Yang, B. J. Kim, L. N. Toro, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 1708 (2013).
105. Y. V. Postnikov, L. Trieschmann, A. Rickers, et al., *J. Mol. Biol.* **252**, 423 (1995).
106. Y. Postnikov and M. Bustin, *Biochim. Biophys. Acta* **1799**, 62 (2010).
107. H. Kato, H. van Ingen, B. R. Zhou, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 12283 (2011).
108. R. D. Phair, P. Scaffidi, C. Elbi, et al., *Mol. Cell. Biol.* **24**, 6393 (2004).
109. Y. V. Postnikov, V. V. Shick, A. V. Belyavsky, et al., *Nucl. Acids Res.* **19**, 717 (1991).
110. T. Deng, Z. I. Zhu, S. Zhang, et al., *Mol. Cell. Biol.* **33**, 3377 (2013).
111. H. F. Ding, M. Bustin, and U. Hansen, *Mol. Cell. Biol.* **17**, 5843 (1997).
112. K. J. Murphy, A. R. Cutter, H. Fang, et al., *Nucl. Acids Res.* **45**, 9917 (2017).
113. M. Stros, *Biochim. Biophys. Acta* **1799**, 101 (2010).
114. M. Stros, E. Polanska, M. Kucirek, et al., *PLoS One* **10**, e0138774 (2015).
115. R. Reeves, *DNA Repair* **36**, 122 (2015).
116. F. A. Atcha, A. Syed, B. Wu, et al., *Mol Cell Biol.* **27**, 8352 (2007).
117. L. H. Pevny and S. K. Nicolis, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 421 (2010).
118. P. Bernard and V. R. Harley, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 400 (2010).
119. F. Oppel, N. Müller, G. Schackert, et al., *Mol Cancer* **10**, 137 (2011).
120. O. Leis, A. Eguirara, E. Lopez-Arribillaga, et al., *Oncogene* **31**, 1354 (2012).
121. T. Chi, *Nat. Rev. Immunol.* **4**, 965 (2004).
122. M. Stros, D. Launholt, and K. D. Grasser, *Cell. Mol. Life Sci.* **64**, 2590 (2007).
123. D. Lai, M. Wan, J. Wu, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 1169 (2009).
124. R. Catena, E. Escoffier, C. Caron, et al., *Biol. Reprod.* **80**, 358 (2009).
125. S. Park and S. J. Lippard, *Biochemistry* **51**, 6728 (2012).
126. G. J. Sullivan and B. McStay, *Nucl. Acids Res.* **26**, 3555 (1998).
127. V. Ramakrishnan, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **26**, 83 (1997).
128. Y. V. Postnikov and M. Bustin, *BBA* **1859**, 462 (2016).
129. А. М. Поляничко, З. В. Леоненко, Д. Крамб и др., *Биофизика* **53** (3), 407 (2008).
130. L. Cato, K. Stott, M. Watson, et al., *Mol. Biol.* **384**, 1262 (2008).
131. A. Polyanychko and H. Wieser, *Spectroscopy* **24**, 239 (2010).
132. L. A. Kohlstaedt, E. C. Sung, A. Fujishige, et al., *J. Biol. Chem.* **262**, 524 (1987).
133. L. A. Kohlstaedt and R. D. Cole, *Biochemistry* **33**, 570 (1994).
134. А. М. Поляничко, Б. А. Дрибинский, И. Б. Кипенко и др., *Структура и динамика молекулярных систем* **8A**, 3 (2010).
135. E. Polanska, S. Pospisilova, and M. Stros, *PLoS One* **9**, e89070 (2014).
136. P. Widlak, M. Kalinowska, M. H. Parseghian, et al., *Biochemistry* **44**, 7871 (2005).
137. S. W. Harshman, N. L. Young, M. R. Parthun, et al., *Nucl. Acids Res.* **41**, 9593 (2013).
138. E. Cheung, A. S. Zarifyan, and W. L. Kraus, *Mol. Cell. Biol.* **22**, 2463 (2002).
139. R. D. Phair and T. Misteli, *Nature* **404**, 604 (2000).
140. M. Harrer, H. Luhrs, M. Bustin, et al., *J. Cell Sci.* **117**, 3459 (2004).
141. F. Catez, H. Yang, K. J. Tracey, et al., *Mol. Cell. Biol.* **24**, 4321 (2004).
142. A. Allahverdi, R. Yang, N. Korolev, et al., *Nucl. Acids Res.* **39**, 1680 (2011).
143. P. Trojer, J. Zhang, M. Yonezawa, et al., *J. Biol. Chem.* **284**, 8395 (2009).
144. T. K. Hale, A. Contreras, A. J. Morrison, et al., *Mol. Cell* **22**, 693 (2006).
145. M. Brehove, T. Wang, J. North, et al., *J. Biol. Chem.* **290**, 22612 (2015).
146. R. Morra, T. Fessl, Y. Wang, et al., *Methods Mol. Biol.* **1431**, 175 (2016).
147. I. H. McColl, E. W. Blanch, A. C. Gill, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 10019 (2003).
148. F. Zhu, N. W. Isaacs, L. Hecht, et al., *Structure* **13**, 1409 (2005).
149. L. D. Barron, *Biomed. Spectr. Imag.* **4**, 223 (2015).
150. M. L. Mello and B. C. Vidal, *PLoS One* **7**, e43169 (2012).
151. H. B. Stuhmann, *Acta Crystallogr. A* **64**, 181 (2008).
152. Y. Joti, T. Hikima, Y. Nishino, et al., *Nucleus* **3**, 404 (2012).
153. I. Garcia-Saez, H. Menoni, R. Boopathi, et al., *Mol. Cell* **72**, 1 (2018).
154. M. A. Ozturk, V. Cojocar, and R. C. Wade, *Structure* **26**, 1 (2018).
155. M. A. Ozturk, V. Cojocar, and R. C. Wade, *Biophys. J.* **114**, 2363 (2018).
156. B. R. Zhou, J. Jiang, R. Ghirlando, et al., *J. Mol. Biol.* **430**, 3093 (2018).

157. M. A. Ozturk, G. V. Pachov, R. C. Wade, et al., *Nucl. Acids Res.* **44**, 6599 (2016).
158. J. C. Hansen, *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **31**, 361 (2002).
159. F. Song, P. Chen, D. Sun, et al., *Science* **344**, 376 (2014).
160. C. L. Woodcock, *J. Cell Biol.* **125**, 11 (1994).
161. C. Kizilyaprak, D. Spehner, D. Devys, et al., *PLoS One* **5**, e11039 (2010).
162. M. P. Scheffer, M. Eltsov, and A. S. Frangakis, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**, 16992 (2011).
163. M. Eltsov, K. M. Maclellan, K. Maeshima et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 19732 (2008).
164. E. Fussner, M. Strauss, U. Djuric, et al., *EMBO Rep.* **13**, 992 (2012).
165. H. D. Ou, S. Phan, T. J. Deerinck, et al., *Science* **357**, pii: eaag0025 (2017).
166. T. Nozaki, R. Imai, M. Tanbo, et al., *Mol. Cell* **67**, 282 (2017).
167. M. A. Ricci, C. Manzo, M. F. Garcí'a-Parajo, et al., *Cell* **160**, 1145 (2015).
168. K. Maeshima, R. Rogge, S. Tamura, et al., *EMBO J.* **35**, 1115 (2016).
169. K. Maeshima, R. Imai, S. Tamura, et al., *Chromosoma* **123**, 225 (2014).
170. S. A. Grigoryev, G. Bascom, J. M. Buckwalter, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **113**, 1238 (2016).
171. W. Li, P. Chen, J. Yu, et al., *Mol Cell* **64**, 120 (2016).
172. A. Bancaud, S. Huet, N. Daigle, et al., *EMBO J.* **28**, 3785 (2009).
173. A. Routh, S. Sandin, and D. Rhodes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 8872 (2008).

The Role of the Linker Histones in Chromatin Structural Organization.

2. The Interactions with DNA and Nuclear Proteins

E.V. Chikhirzhina*, T.Yu. Starkova*, and A.M. Polyanichko*, **

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

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

In the first part of our review (Biophysics, 63, 858 (2018)) we analyzed a structure of the linker histones of the H1 family, their post-translational modifications, and the role of the histone H1 in the formation of compact transcriptionally inactive chromatin. In the second part of the review, we describe the current understanding of the role of the linker histones in structural organization of chromatin: from nucleosomes to metaphase chromosomes. The various aspects of interactions of the linker histone H1 with other elements of chromatin, including DNA and nuclear proteins, are discussed.

Keywords: DNA, core histones, linker histone H1, nucleosome, chromatin structure, HMG proteins