

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 577.323

ВЛИЯНИЕ ОНКОМУТАЦИЙ И ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ГИСТОНА H1 НА СТРУКТУРУ И СТАБИЛЬНОСТЬ ХРОМАТОСОМЫ**М.В. Басс, Г.А. Армеев, К.В. Шайтан, А.К. Шайтан****Кафедра биоинженерии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12***e-mail: alex@intbio.org*

С помощью биоинформатического анализа исследована стабильность хроматосомы при введении в структуру линкерного гистона посттрансляционных модификаций и мутаций, наблюдаемых в случаях онкологических заболеваний. Хроматосома образуется при взаимодействии линкерного гистона с нуклеосомой. Это взаимодействие может быть охарактеризовано величиной свободной энергии связывания. Мы предположили, что онкомутации и посттрансляционные модификации линкерного гистона ассоциированы с изменением свободной энергии связывания с ним нуклеосомы и, вероятно, приводят к изменению компактизации хроматина, таким образом влияя на экспрессию генов. Расчеты свободной энергии связывания проводились с помощью алгоритмов программы FoldX. Также был проведен скрининг положений посттрансляционных модификаций линкерного гистона на наличие стерических ограничений. Анализ полученных данных позволил выявить онкомутации и посттрансляционные модификации, которые существенно меняют свободную энергию связывания линкерного гистона с нуклеосомой, тем самым, возможно, влияя на структуру хроматина в целом.

Ключевые слова: нуклеосома, хроматин, свободная энергия, ДНК, гистоны, мутации, посттрансляционные модификации

В то время как контурная длина молекул ДНК в эукариотических клетках измеряется метрами, размеры клеточных ядер находятся в микрометровом диапазоне. Эта компактизация включает ряд независимых уровней упаковки. Первичным уровнем упаковки является суперспирализация двойной спирали ДНК в нуклеосомах, которые состоят из ДНК и октамера гистонов, сформированного тетрамером гистонов (H3–H4)₂ и двумя димерами гистонов H2A–H2B. Линкерный гистон (H1/H5) связывается с входящим и выходящим из нуклеосомы участками ДНК и стабилизирует нуклеосому.

Линкерный гистон (ЛГ) имеет длину около 220 аминокислотных остатков (а.о.) и состоит из трех структурных доменов: неструктурированного N-концевого домена длиной около 40 а.о., консервативного глобулярного домена (ГД) длиной около 80 а.о. и неструктурированного C-концевого домена длиной около 100 а.о. Из-за высокой подвижности C- и N-концевых доменов методами рентгеноструктурного анализа

определена структура только ГД ЛГ [1, 2]. Место расположения ГД H1 на нуклеосоме до сих пор является предметом обсуждения: выделяются конфигурации «на диаде», т.е. на оси псевдосимметрии второго порядка, которая проходит через центр нуклеосомной ДНК, и «вне диады», т.е. вне данной оси псевдосимметрии. В данный момент в базах данных PDB опубликована атомистическая структура с ГД только в конфигурации «на диаде». Стоит отметить, что мутация нескольких ключевых аминокислот может переключать один тип связывания на другой [3].

ЛГ H1 в большинстве видов представлен сразу несколькими генами, так называемыми гистоновыми вариантами. У человека известно 11 вариантов гистона H1 (H1.0–H1.10) [4]. Некоторые варианты ЛГ являются специфичными только для млекопитающих, в то время как для ЛГ H1.0 известны гены-ортологи у более эволюционно удаленных организмов (рыбы, птицы, насекомые). В большинстве типов соматических клеток человека самыми распространенными ва-

риантами линкерного гистона H1 являются H1.2 и H1.4 [5, 6].

Мутации в генах линкерных гистонов влияют на компактизацию хроматина и регуляцию экспрессии генов. Показано, что фолликулярная лимфома почти в трети случаев ассоциирована с мутациями в генах ЛГ человека [7]. Кроме того, укороченный из-за мутации в С-концевом домене гистон H1.4 связан с умственной отсталостью [8]. Мутации в гене ЛГ H1.5 ассоциированы с колоректальным раком [9].

Посттрансляционные модификации (ПТМ) ЛГ являются важной частью регуляции состояния хроматина. Известно, что фосфорилирование гистона H1 является необходимым условием при прохождении клетки через митоз. Ингибирование фосфорилирования ЛГ приводит к декомпактизации хроматина [10]. Фосфорилирование остатков серина и треонина ЛГ приводит к уменьшению его аффинности к ДНК [11]. Известно, что цитруллинирование аргинина-54 ЛГ H1.2 принимает участие в регуляции некоторых генов плюрипотентности, в том числе гена *NANOG*. Снижение положительного заряда гистона и уменьшение возможности образовывать водородные связи при цитруллинировании приводят к деконденсации хроматина и, как следствие, повышению уровня транскрипции [12]. Бета-гидроксибутирилирование и 2-гидроксиизобутирилирование лизина в ЛГ приводит не только к потере положительного заряда, но и к значительному увеличению размера модифицированной аминокислоты, что может влиять на взаимодействие ЛГ как с ДНК, так и с нуклеосомой [13, 14].

Исходя из вышесказанного, можно заключить, что вариации последовательности гистона H1 играют важную роль в модуляции работы хроматина. В то же время механистическая картина влияния вариаций ЛГ на структуру хроматосомы и хроматина остается неясной и требует дальнейшего исследования. Недавние экспериментальные данные показывают, что онкомутации генов коровых гистонов зачастую совпадают с сайтами ПТМ [15]. Таким образом, мутации могут блокировать возможность посттрансляционной модификации и соответствующую естественную регуляцию аффинности ЛГ и нуклеосомы. Изучение влияния ПТМ линкерного гистона H1 на стабильность хроматосомы в этой связи также может предоставить информацию о перестройках структуры хроматина в раковых клетках.

В данной работе был произведен вычислительный анализ влияния различных ПТМ и он-

комутаций генов ЛГ H1 на структуру хроматосомы. В ходе скрининга были отобраны вариации, увеличивающие или уменьшающие стабильность структур хроматосом.

Материалы и методы

Аминокислотные последовательности ЛГ H1 были загружены из базы данных HistoneDB [4]. Для моделирования по гомологии использовалась программа MODELLER [16]. Модели хроматосомы в конфигурации «на диаде» были получены на основании кристаллической структуры хроматосомы из банка RCSB PDB (pdb ID 4qlc) [1]. Для исследуемых с помощью мо-

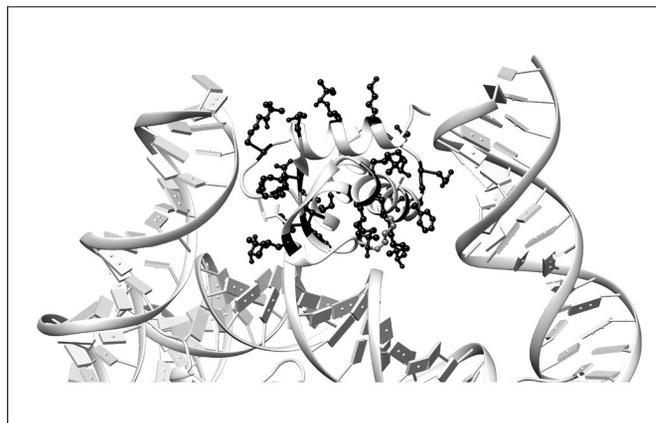


Рис. 1. В виде элементов вторичной структуры показан внешний вид модели линкерного гистона H1.2 в конфигурации «на диаде» и нуклеосомы. Черным цветом выделены исследуемые онкомутации и посттрансляционные модификации.

делирования по гомологии ЛГ было построено по пять моделей, из которых в соответствии с DOPEscore были отобраны наилучшие структуры (рис. 1) [16]. Дальнейшая оптимизация полученных структур проводилась с помощью программы FoldX [17].

В работе изучались онкомутации генов ЛГ, встречающиеся более одного раза в базе данных соматических мутаций COSMIC [18]. Были проанализированы онкомутации генов *HIST1H1C*, *HIST1H1E* и *HIST1H1B* гистонов H1.2, H1.4 и H1.5 соответственно. Анализ патогенности онкомутаций проводился с помощью предсказательного алгоритма PolyPhen-2. Алгоритмом машинного обучения на основе наивного байесовского классификатора мутации были распределены на три группы: вероятно опасные, возможно опасные и безопасные [19].

Сведения об исследуемых в работе ПТМ были взяты из базы данных белков UniProt [20]. Получение структур хроматосом с ПТМ проводилось с помощью веб-сервера Vienna-PTM [21]. Также некоторые ПТМ были собраны в про-

грамме Avogadro и затем присоединены к хроматосоме в программе Chimera [22, 23].

Изменение свободной энергии связывания ΔG мутированного или посттрансляционно модифицированного гистона H1 с нуклеосомой рассчитывалось с помощью программы FoldX на основе эмпирического силового поля. В приближении силового поля FoldX свободная энергия разворачивания белка (или белкового комплекса) ΔG представляется в виде суммы вкладов, отвечающих за взаимодействия Ван-дер-Ваальса между атомами, энергию сольватации полярных и гидрофобных групп, энергию образования внутри- и межмолекулярных водородных связей, электростатическое взаимодействие заряженных групп, а также энтропийных вкладов, описывающих фиксацию основной и боковых цепей полипептида в ходе сворачивания. Свободная энергия связывания двух молекулярных комплексов А и В $\Delta G_{связ}$ рассчитывается по формуле (1):

$$\Delta G_{связ} = \Delta G_{AB} - (\Delta G_A + \Delta G_B), \quad (1)$$

где ΔG_{AB} – свободная энергия формирования молекулярного комплекса АВ относительно развернутого состояния; ΔG_A , ΔG_B – свободная энергия формирования структур А или В относительно развернутого состояния.

Для оценки влияния мутации или ПТМ на стабильность комплекса рассчитывается величина, равная разнице энергии связывания комплекса с мутацией и без мутации (2):

$$\Delta \Delta G_{связ} = \Delta G_2 - \Delta G_1, \quad (2)$$

где ΔG_2 – свободная энергия связывания комплексов с мутацией; ΔG_1 – свободная энергия связывания комплексов без мутации.

Для неузнаваемых алгоритмами FoldX ПТМ был проведен скрининг их положений в программе Chimera путем вращения торсионных углов боковой цепи модифицированной аминокислоты и определения наличия стерических ограничений, влияющих на возможность посттрансляционного модифицирования [23].

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ базы данных UniProt для выявления известных сайтов и типов ПТМ гистона H1. Большинство ПТМ относятся к N- или C-концевым доменам ЛГ. В работе мы сфокусировались на исследовании ПТМ в области ГД, поскольку для данного домена ЛГ доступна кристаллическая структура. Основными типами модификации ПТМ ЛГ являются фосфорилирование, ацетилирование и бета-гидроксибутирирование. В рассмотренных нами ЛГ человека H1.2, H1.4 и H1.5 к ГД относятся лишь 44%, 39% и 41% сайтов ПТМ соответственно. Каждый из

данных вариантов ЛГ имеет по пять сайтов бета-гидроксибутирирования, по одному сайту фосфорилирования и цитруллинирования (рис. 2А). Следует отметить, что, несмотря на родственность гистонов H1.2, H1.4 и H1.5, между ними наблюдаются определенные отличия в распределении ПТМ. Наиболее распространенными сайтами ПТМ в ГД гистона H1.2 являются сайты 2-гидроксиизобутирирования: он содержит девять таких сайтов, т.е. 43% от сайтов ПТМ в данном домене. При этом наиболее часто встречающимися сайтами ПТМ в ГД гистонов H1.4 и H1.5 являются сайты бета-гидроксибутирирования – 71% и 56% от сайтов ПТМ в ГД соответственно. Кроме того, отличительными особенностями ГД гистона H1.2 является наличие трех сайтов кротонилирования и одного сайта сукцинирования лизина, а в ГД гистона H1.5 – двух сайтов ацетилирования.

Большинство из выявленных ПТМ изменяют заряд аминокислоты, тем самым, вероятно, меняя аффинность ЛГ к нуклеосоме и ДНК, к примеру, за счет изменения электростатических взаимодействий. В частности, фосфорилирование остатков серина и треонина вносит дополнительный отрицательный заряд, уменьшая сродство к ДНК, а бета-гидроксибутирирование и 2-гидроксиизобутирирование лизина кроме нейтрализации положительно заряженной аминокислоты значительно увеличивают ее размер, вероятно, накладывая стерические ограничения. Кроме того, наличие гидроксила в этих ПТМ позволяет формировать дополнительные водородные связи, которые также могут способствовать связыванию эффекторных доменов белков хроматина.

Нами был проведен анализ базы данных мутаций в раковых клетках COSMIC. Для ГД ЛГ человека H1.2 было выявлено 73 уникальных точечных онкомутации, для ЛГ H1.4 – 76, а для ЛГ H1.5 – 40. Известно, что мутации, накапливаемые в раковых клетках, могут являться как случайными, ввиду нарушенной работы системы репарации в клетке, так и мутациями-драйверами, которые являются первопричиной функциональных изменений в клетках [24]. Для того чтобы отсеять вероятно случайные точечные онкомутации, были выбраны только те мутации, информация о которых встречалась более одного раза в базе данных COSMIC. И для ГД гистона H1.2, и для ГД гистона H1.4 представлено по 20 таких мутаций, из которых 18 и 14 мутаций, соответственно, являлись миссенс-мутациями, то есть точечными мутациями, которые приводили к замене аминокислоты (рис. 2Б). Для ГД гисто-

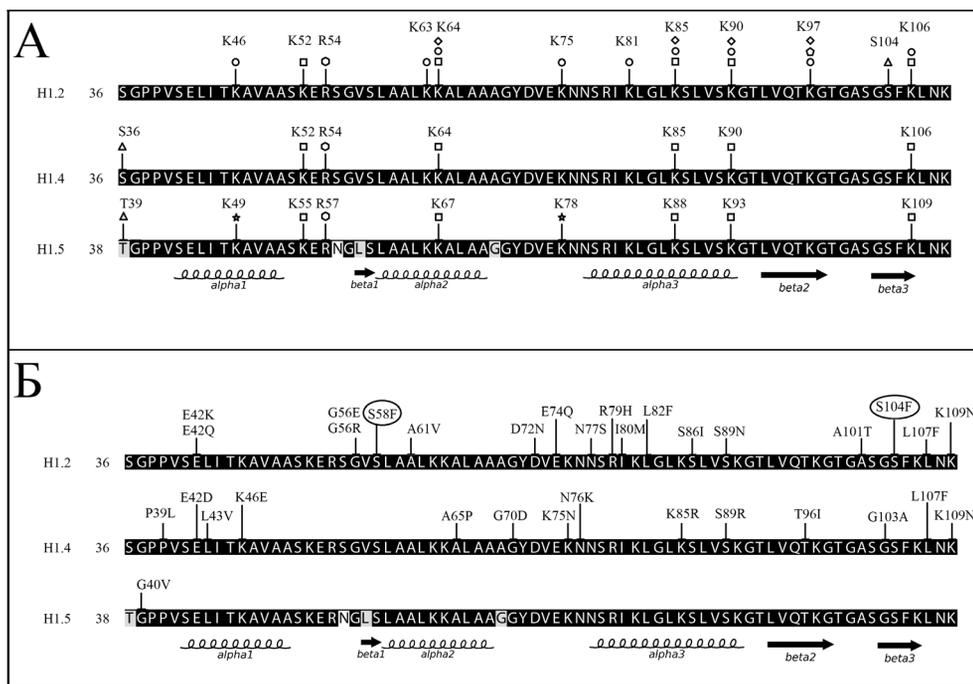


Рис. 2. Множественное выравнивание аминокислотных последовательностей глобулярных доменов линкерных гистонов H1.2, H1.4 и H1.5. **А** – Множественное выравнивание с указанием сайтов посттрансляционных модификаций. Кружками отмечены сайты 2-гидроксиизобутирилирования, треугольниками – фосфорилирования, квадратиками – бета-гидроксибутирилирования, ромбиками – кротонилирования, пятиугольниками – сукцинирования, шестиугольниками – цитруллинирования, звездочками – сайты ацетилирования. **Б** – Множественное выравнивание с указанием исследуемых онкомутаций. Овалом отмечены онкомутации, приводящие к значительному изменению свободной энергии связывания линкерного гистона и нуклеосомы.

на H1.5 была выявлена лишь одна точечная мутация, удовлетворяющая критерию отбора. Особый интерес вызывали онкомутации генов ЛГ, находящиеся вблизи сайтов ПТМ, поскольку известно, что в большинстве коровых гистонов наиболее распространенные мутации совпадают с сайтами ПТМ [15]. Кроме того, известны совпадающая с сайтом ПТМ драйвер-мутация K27M и находящаяся вблизи сайта ПТМ драйвер-мутация G34R гистона H3.3, которые были выявлены в клетках глиобластомы человека [25]. Поскольку домены белков, распознающих ПТМ, могут взаимодействовать с набором окружающих ПТМ аминокислот (например, хромодомен, узнающий метилированный лизин, может взаимодействовать с шестью а.о., pdb ID 3QO2), то мутации в некотором диапазоне расстояний от сайта ПТМ, как и мутации самих сайтов ПТМ, также, вероятно, влияют на их работу. В ЛГ H1.2 онкомутация S104F совпадает с сайтом фосфорилирования. В диапазоне 2 а.о. от сайтов ПТМ находится 67% (12 из 18) известных миссенс-мутаций (S104F, G56R, G56E, A61V, E74Q, N77S, R79H, I80M, L82F, S86I, S89N, A101T). В гистоне H1.4 онкомутация K85R и nonsense-мутация K106X совпадают с сайтами ПТМ (цитруллини-

рование и бета-гидроксибутирилирование соответственно). Итого, 36% (5 из 14) мутаций расположены на расстоянии не более 2 а.о. от сайтов ПТМ (K85R, K106X, A65P, S89R, L107F).

С помощью алгоритмов программы FoldX было рассчитано изменение свободной энергии связывания $\Delta\Delta G$ нуклеосомы и ЛГ в случае фосфорилированной и немодифицированной аминокислоты. Только фосфорилирование серина-104 гистона H1.2 приводит к значительному увеличению свободной энергии связывания $\Delta\Delta G = 2,44$ ккал/моль. Это меньше свободной энергии диссоциации ЛГ, в присутствии 0,2 М NaCl составляющей $\Delta G = 8,5$ ккал/моль [26], однако в

разы превышает энергию $2kT = 1,19$ ккал/моль (согласно распределению Больцмана по энергии изменение энергии связывания на $2kT$ теоретически уменьшает вероятность связывания в e^2 раз) и может оказать существенное влияние на связывание.

Также был проведен скрининг положений ПТМ в случаях бета-гидроксибутирилирования и 2-гидроксиизобутирилирования лизина. Мы предположили, что часть из этих ПТМ может взаимодействовать с ДНК и участвовать в позиционировании ЛГ. Были определены сайты, в которых пространственное расположение модификации сильно ограничено соседними атомами, что может приводить к значительному проигрышу энтропии и повышению свободной энергии за счет пересечений вандерваальсовых радиусов атомов. В ЛГ H1.5 было выявлено большее количество сайтов бета-гидроксибутирилирования без жестких стерических ограничений: данные модификации лизина-88 и лизина-93 имели свободу вращения в отличие от других вариантов ЛГ. Бета-гидроксибутирилирование лизина-64, лизина-85 и лизина-90 гистонов H1.2 и H1.4, а также лизина-67, лизина-88 и лизина-93 гистона H1.5 может приводить к взаимодействию ПТМ с сахарофосфатным остовом ДНК. При-

соединение бета-гидроксибутирила к лизину-52 и лизину-106 гистонов H1.2 и H1.4, а также к лизину-55 и лизину-109 ЛГ H1.5 может способствовать взаимодействию ПТМ как с сахарофосфатным остовом, так и с малой бороздкой ДНК. 2-Гидроксиизобутирирование лизина-97 приводит к возможному взаимодействию модификации с большой бороздкой и сахарофосфатным остовом ДНК, эта же модификация лизина-52, лизина-64, лизина-81, лизина-85 и лизина-90 — к потенциальному взаимодействию лишь с сахарофосфатным остовом ДНК. Мы предполагаем, что возникновение новых связей ПТМ как с сахарофосфатным остовом, так и с большой или малой бороздкой ДНК может служить позиционирующим фактором для ЛГ и, таким образом, влиять на связывание ЛГ с нуклеосомой.

Алгоритмы программы FoldX также использовались для расчета изменения свободной энергии связывания $\Delta\Delta G$ нуклеосомы и линкерных гистонов человека H1.2, H1.4 и H1.5, подвергнутых мутациям. Для гистона H1.2 замены S58F и S104F привели к наибольшему росту $\Delta\Delta G$ среди исследуемых онкомутаций (2,33 и 4,10 ккал/моль соответственно). Увеличение $\Delta\Delta G$ на 4,10 ккал/моль может привести к существенному росту несвязанных с ЛГ нуклеосом, тем самым, вероятно, открывая хроматин и повышая уровень транскрипции в клетке. Максимальную оценку потенциальной угрозы согласно предсказательному алгоритму PolyPhen-2 имеют 70% (23 из 33) изучаемых нами онкомутаций, в том числе и замены S58F и S104F в ЛГ H1.2. Интересно отметить, что наиболее часто встречающиеся (более двух раз) онкомутации генов ЛГ (H1.2: D72N, E74Q, I80M, S86I, K109N; H1.4: E42D, K75N)

незначительно меняют свободную энергию связывания. Следует также отметить, что по имеющимся экспериментальным данным и результатам компьютерного моделирования позиция ЛГ на нуклеосоме может изменяться при мутациях, приводящих к замене определенных а.о. ГД гистона H1, переключаясь с положения "на диаде" в положение "вне диады" [3]. В связи с этим не исключено, что некоторые онкомутации генов ЛГ, в том числе значительно изменяющие свободную энергию связывания, могут оказывать влияние и на конфигурацию хроматосомы.

Таким образом, в работе были проанализированы данные о ПТМ и онкомутациях глобулярного домена ЛГ, изучено их влияние на стабильность хроматосомы. Были определены ПТМ, при которых появляются дополнительные контакты ЛГ и ДНК. Можно предположить, что данные контакты обладают возможностью играть позиционирующую роль для ЛГ на нуклеосоме. Также на основе проведенного анализа выявлено, что некоторые онкомутации генов ЛГ имеют значительное влияние на его связывание с нуклеосомой. Возможно, такие мутации генов ЛГ оказывают воздействие на структуру упаковки хроматина и усиливают экспрессию проопухольных генов. Дальнейшее изучение влияния ПТМ на структуру хроматосомы требует использование метода молекулярной динамики.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект №19-74-30003). Исследование выполнено без использования животных и без привлечения людей в качестве испытуемых. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhou B.-R., Jiang J., Feng H., Ghirlando R., Xiao T.S., Bai Y. Structural mechanisms of nucleosome recognition by linker histones // *Mol. Cell*. 2015. Vol. 59. N 4. P. 628–638.
2. Bednar J., Garcia-Saez I., Boopathi R., et al. Structure and dynamics of a 197 bp nucleosome in complex with linker histone H1 // *Mol. Cell*. 2017. Vol. 66. N 3. P. 384–397.
3. Gorkovets T.K., Armeev G.A., Shaitan K.V., Shaytan A.K. Joint effect of histone H1 amino acid sequence and DNA nucleotide sequence on the structure of chromatosomes: analysis by molecular modeling methods // *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull*. 2018. Vol. 73. N 2. P. 82–87.
4. Draizen E.J., Shaytan A.K., Marico-Ramírez L., Talbert P.B., Landsman D., Panchenko A.R. HistoneDB 2.0: a histone database with variants—an integrated resource to explore histones and their variants // *Database (Oxford)*. 2016. Vol. 2016: baw014. DOI: 10.1093/database/baw014.
5. Kuzmichev A., Jenuwein T., Tempst P., Reinberg D. Different Ezh2-containing complexes target methylation of histone H1 or nucleosomal histone H3 // *Mol. Cell*. 2004. Vol. 14. N 2. P. 183–193.
6. Th'ng J.P.H., Sung R., Ye M., Hendzel M.J. H1 family histones in the nucleus. Control of binding and localization by the C-terminal domain // *J. Biol. Chem*. 2005. Vol. 280. N 30. P. 27809–27814.

7. Li H., Kaminski M.S., Li Y., et al. Mutations in linker histone genes HIST1H1 B, C, D, and E; OCT2 (POU2F2); IRF8; and ARID1A underlying the pathogenesis of follicular lymphoma // *Blood*. 2014. Vol. 123. N 10. P. 1487–1498.
8. Tatton-Brown K., Loveday C., Yost S., et al. Mutations in epigenetic regulation genes are a major cause of overgrowth with intellectual disability // *Am. J. Hum. Genet.* 2017. Vol. 100. N 5. P. 725–736.
9. Sjöblom T., Jones S., Wood L.D., et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers // *Science*. 2006. Vol. 314. N 5797. P. 268–274.
10. Th'ng J.P., Guo X.W., Swank R.A., Crissman H.A., Bradbury E.M. Inhibition of histone phosphorylation by staurosporine leads to chromosome decondensation // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. N 13. P. 9568–9573.
11. Clausell J., Happel N., Hale T.K., Doenecke D., Beato M. Histone H1 subtypes differentially modulate chromatin condensation without preventing ATP-dependent remodeling by SWI/SNF or NURF // *PLOS One*. 2009. Vol. 4. N 10: e0007243.
12. Christophorou M.A., Castelo-Branco G., Halley-Stott R.P., Oliveira C.S., Loos R., Radzishchanskaya A., Mowen K.A., Bertone P., Silva J.C.R., Zernicka-Goetz M., Nielsen M.L., Gurdon J.B., Kouzarides T. Citrullination regulates pluripotency and histone H1 binding to chromatin // *Nature*. 2014. Vol. 507. N 7490. P. 104–108.
13. Dai L., Peng C., Montellier E., et al. Lysine 2-hydroxyisobutyrylation is a widely distributed active histone mark // *Nat. Chem. Biol.* 2014. Vol. 10. N 5. P. 365–370.
14. Xie Z., Zhang D., Chung D., et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lysine β -hydroxybutyrylation // *Mol. Cell*. 2016. Vol. 62. N 2. P. 194–206.
15. Nacev B.A., Feng L., Bagert J.D., Lemiesz A.E., Gao J., Soshnev A.A., Kundra R., Schultz N., Muir T.W., Allis C.D. The expanding landscape of 'oncohistone' mutations in human cancers // *Nature*. 2019. Vol. 567. N 7749. P. 473.
16. Webb B., Sali A. Protein structure modeling with MODELLER // *Protein Structure Prediction. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 1137 / Eds. D. Kihara. N.Y.: Humana Press, 2014. P. 1–15.
17. Schymkowitz J., Borg J., Stricher F., Nys R., Rousseau F., Serrano L. The FoldX web server: an online force field // *Nucleic Acids Res.* 2005. Vol. 33. Suppl. 2. P. W382–W388.
18. Tate J.G., Bamford S., Jubb H.C., et al. COSMIC: the catalogue of somatic mutations in cancer // *Nucleic Acids Res.* 2019. Vol. 47. N D1. P. D941–D947.
19. Adzhubei I.A., Schmidt S., Peshkin L., Ramensky V.E., Gerasimova A., Bork P., Kondrashov A.S., Sunyaev S.R. A method and server for predicting damaging missense mutations // *Nature Methods*. 2010. Vol. 7. N 4. P. 248–249.
20. UniProt: a worldwide hub of protein knowledge // *Nucleic Acids Res.* 2019. Vol. 47. N D1. P. D506–D515.
21. Margreitter C., Petrov D., Zagrovic B. Vienna-PTM web server: a toolkit for MD simulations of protein post-translational modifications // *Nucleic Acids Res.* 2013. Vol. 41. N W1. P. W422–W426.
22. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform // *J. Cheminform.* 2012. Vol. 4: 17.
23. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. UCSF Chimera – a visualization system for exploratory research and analysis // *J. Comput. Chem.* 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605–1612.
24. Bozic I., Antal T., Ohtsuki H., Carter H., Kim D., Chen S., Karchin R., Kinzler K.W., Vogelstein B., Nowak M.A. Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. Vol. 107. N 43. P. 18545–18550.
25. Schwartzenuber J., Korshunov A., Liu X.Y., et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma // *Nature*. 2012. Vol. 482. N 7384. P. 226–231.
26. Kumar N.M., Walker I.O. The binding of histones H1 and H5 to chromatin in chicken erythrocyte nuclei // *Nucleic Acids Res.* 1980. Vol. 8. N 16. P. 3535–3552.

Поступила в редакцию 31.05.2019 г.

После доработки 04.07.2019 г.

Принята в печать 15.07.2019 г.

RESEARCH ARTICLE

THE IMPACT OF ONCOMUTATIONS AND POST-TRANSLATIONAL MODIFICATIONS OF LINKER HISTONE H1 ON THE CHROMATOSOME STRUCTURE AND STABILITY

M.V. Bass, G.A. Armeev, K.V. Shaitan, A.K. Shaytan*

Department of Bioengineering, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1–12, Moscow, 119234, Russia
**e-mail: alex@intbio.org*

In this work, we investigated the chromosome stability under the influence of oncomutations and post-translational modifications. A chromosome is formed during the interaction of a nucleosome with linker histone. This interaction may be characterized by the binding free energy. We hypothesized that oncomutations may be associated with changing of the binding free energy and subsequent changes in chromatin compaction state and gene expression levels. Calculations of the binding free energy were performed using the FoldX program algorithms. Screening of the positions of post-translational modifications for potential steric constraints was also performed. The analysis of the data allowed us to identify the oncomutations and post-translational modifications, which can significantly change the binding free energy of the linker histone with the nucleosome, thereby, possibly, affecting the structure of chromatin.

Keywords: *nucleosomes, chromatin, free energy calculations, DNA, histones, mutations, post-translational modifications*

Сведения об авторах

Басс Михаил Витальевич – мл. науч. сотр. кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-57-35; e-mail: *mbassmephi@gmail.com*

Армеев Григорий Алексеевич – канд. физ-мат. наук, мл. науч. сотр. кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-57-38; e-mail: *armeev@intbio.org*

Шайтан Константин Вольдемарович – докт. физ-мат. наук, проф. кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-23-74; e-mail: *shaytan49@yandex.ru*

Шайтан Алексей Константинович – канд. физ-мат. наук, вед. науч. сотр. кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-57-38; e-mail: *alex@intbio.org*