

## ВНЕЯДЕРНЫЕ ФУНКЦИИ НЕГИСТОНОВОГО БЕЛКА HMGB1

© 2020 г. Е. В. Чихиржина<sup>1</sup>, \*, А. М. Поляничко<sup>1</sup>, \*\*, Т. Ю. Старкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

\*E-mail: e.chikhirzhina@incras.ru

\*\*E-mail: a.polyanichko@incras.ru

Поступила в редакцию 09.07.2020 г.

После доработки 17.07.2020 г.

Принята к публикации 18.07.2020 г.

Негистоновый хромосомный белок HMGB1 является одним из самых распространенных белков хроматина эукариот. Этот белок участвует в рекомбинации, транскрипции, репарации и других ключевых процессах, обеспечивающих функционирование ДНК в клеточном ядре. Вместе с тем, HMGB1 выполняет целый ряд важных функций за пределами ядра клетки. В обзоре рассматриваются механизмы выхода белка из клеточного ядра, а также основные внеядерные и внеклеточные функции HMGB1.

**Ключевые слова:** алармин, внеядерные функции HMGB1, иммунный ответ клетки, клеточное старение, метаболизм клетки, негистоновый белок HMGB1

**DOI:** 10.31857/S0041377120100016

Негистоновый белок HMGB1 принадлежит к обширному семейству белков с высокой электрофоретической подвижностью (от англ. high mobility group). Его отличительной чертой является наличие структурно-консервативного HMGB-домена, обладающего ДНК-связывающей активностью. Мотивы, гомологичные HMGB-домену белка HMGB1, выступают в качестве ДНК-связывающих элементов во многих транскрипционных факторах (Stros, 2010; Reeves, 2015). HMGB1 известен, прежде всего, как ядерный белок, который взаимодействует с межнуклеосомным (линкерным) участком ДНК (Joshi et al., 2012; Чихиржина и др., 2020). Связывание HMGB1 с линкерной ДНК приводит к сильному изгибу двойной спирали в месте связывания, что облегчает функционирование на ДНК различных белков и их комплексов, в том числе различных транскрипционных факторов (Stros, 2010; Reeves, 2015).

Белок HMGB1 не проявляет специфичности к последовательности ДНК в месте связывания (Thomas, Travers, 2001; Reeves, 2015). Однако, как и другие представители семейства, HMGB1 демонстрирует высокое сродство к участкам ДНК с различными структурными нарушениями, такими как изгибы и изломы двойной спирали ДНК, суперспиральные состояния ДНК, различные перекрестные структуры, в том числе структуры типа Хиазмы Холлидея (Totsingan, Bell, 2013) и т.п. Кроме того, этот белок принимает активное участие в таких процессах, как репарация, транскрипция и репликация (Reeves, 2015). Вместе с тем, не так давно было обнаружено, что белок HMGB1 активно функционирует

и вне клеточного ядра (Reeves, 2015; Raucci et al., 2019). В цитоплазме HMGB1 регулирует аутофагию и апоптоз (Zhu et al., 2015), а присутствие HMGB1 во внеклеточном пространстве напрямую связано с нарушением целостности клетки и участием белка в передаче сигналов иммунного ответа, воспаления и регенерации ткани (Venereau et al., 2012; Raucci et al., 2019). На сегодняшний день имеется большое количество работ, в которых подробно рассмотрены ядерные функции белка (см., например, обзоры Reeves, 2015; Kozlova et al., 2018). Вместе с тем, несмотря на растущее число публикаций, посвященных внеядерным функциям HMGB1, в целом они остаются сильно разрозненными и практически не систематизированными. В своем кратком обзоре мы постарались обобщить имеющиеся на сегодняшний день данные об основных внеядерных функциях белка HMGB1.

### СТРУКТУРА БЕЛКА HMGB1

Белок HMGB1 человека состоит из 215 аминокислотных остатков. В его третичной структуре выделяют два ДНК-связывающих домена (HMGB-домены А и В; рис. 1), короткий N-концевой участок и неупорядоченный отрицательно заряженный C-концевой фрагмент. Последний включает в себя непрерывную последовательность остатков глутаминовой и аспарагиновой аминокислот (Bustin, Reeves, 1996). Считается, что C-концевой фрагмент выполняет регуляторную функцию: его удаление или инактивация приводят к связыванию с ДНК одновременно двух HMGB-доменов, тогда как в норме в