

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЯДЕРНОГО БЕЛКА HMGB1 И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ УПОРЯДОЧЕННЫХ НАДМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ

© 2021 г. Е.В. Чихиржина*, Т.Ю. Старкова*, А.М. Поляничко*, **

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

E-mail: e.chikhirzhina@incras.ru

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

E-mail: a.polyanichko@spbu.ru

Поступила в редакцию 02.12.2019 г.

После доработки 02.12.2019 г.

Принята к публикации 04.03.2021 г.

Белок HMGB1 является одним из ключевых клеточных белков. Основные функции HMGB1 выполняет в ядре, являясь компонентом сложных белок-белковых и ДНК-белковых комплексов. Прежде всего HMGB1 играет важную роль в основных клеточных процессах: транскрипции, репликации, репарации. Помимо ядра этот белок обнаружен в цитоплазматическом и внеклеточном пространстве. Несмотря на достаточно большое количество работ, посвященных исследованию структуры и функций белка HMGB1, на сегодня нет четкого представления о молекулярных механизмах, определяющих разнообразие выполняемых им функций. В работе рассматриваются особенности структурной организации белка HMGB1 и ее влияние на взаимодействие белка с ДНК и другими белками.

Ключевые слова: белок HMGB1, ДНК, гистон H1, структура хроматина.

DOI: 10.31857/S0006302921030030

Хроматин эукариотических клеток представляет собой достаточно сложную и динамичную систему, в которой ДНК взаимодействует не только с хорошо изученными гистонами, но и с большим количеством негистоновых белков [1–6]. Среди них наиболее интересными, на наш взгляд, являются широко распространенные в хроматине и эволюционно консервативные представители обширной группы белков с высокой электрофоретической подвижностью (High Mobility Group). Наиболее многочисленными представителями этой группы являются белки семейства HMGB, содержащие один или несколько структурно-консервативных ДНК-связывающих доменов (так называемые HMGB-домены) [2, 7, 8]. Двухдоменный белок HMGB1, как и гистон H1, взаимодействует с линкерной ДНК и формирует наднуклеосомные уровни структурной организации хроматина [2, 4]. Белок HMGB1 хорошо известен как «архитектурный» фактор транскрипции, осуществляющий свои функции путем сборки на ДНК транскрипционно активного многокомпонентного белкового комплекса [3, 8]. Кроме того, он играет важную роль в функционировании генома, в том числе на этапах тран-

скрипции, репликации, рекомбинации и репарации ДНК [8, 9].

СТРУКТУРА БЕЛКА HMGB1

Белок HMGB1 (как и гомологичный ему HMGB2) состоит из двух гомологичных ДНК-связывающих HMGB-доменов, соединенных коротким линкером (пять-семь аминокислотных остатков), небольшого N-концевого фрагмента и длинного C-концевого участка. Последний состоит из непрерывной последовательности тридцати дикарбоновых аминокислот [1].

В составе ДНК-связывающего HMGB-домена (~80 аминокислотных остатков) можно выделить три спиральных участка (I, II, и III), формирующих необычную Г-образную структуру, которая стабилизируется сильными гидрофобными взаимодействиями в вершине угла между спиральями I и II [10]. Стоит отметить, что помимо HMGB1/2 к белкам HMGB-семейства относится также и целый ряд транскрипционных факторов [2, 11–17].

Относительно недавно было показано [18–20], что HMGB-белки способны изменять свою пространственную структуру в зависимости от мишени связывания, что позволило их сравнить с при-

родно неупорядоченными белками [8, 21]. Конформационная подвижность полипептидной цепи HMGB-белков, по всей видимости, важна для сборки сложных ДНК-белковых и белок-белковых комплексов, активно участвующих в регуляции структуры и динамики хроматина [22–25].

ЛОКАЛИЗАЦИЯ БЕЛКА HMGB1

Разнообразие выполняемых белком HMGB1 функций отчасти связано с тем, что он может иметь ядерную, цитоплазматическую и внеклеточную локализацию. Локализация белка зависит от характера посттрансляционных модификаций (в первую очередь ацетилирования в областях ядерной локализации (nuclear localization sequences, NLS), фосфорилирования и метилирования), а также окислительно-восстановительного статуса остатков цистеина [2, 26–28]. Восстановленная форма белка (восстановлены все цистеины C23, C45 и C106) характерна для ядерной локализации HMGB1, где белок функционирует как «шаперон», принимая активное участие в процессах транскрипции, репарации, рекомбинации, репликации, осуществляя посадку на нуклеосому хроматин-ремоделирующего комплекса, и связывание с ДНК транскрипционных факторов [29, 30].

Ацетилирование HMGB1 в областях ядерной локализации приводит к транслокации белка в цитоплазму, где он принимает участие в регулировании процессов аутофагии и апоптоза [31].

В случае некроза или другого повреждения целостности клетки HMGB1 попадает во внеклеточное пространство, где постепенно происходит окисление остатков цистеина в положениях C23, C45 и C106. В зависимости от степени окисления белок выступает в роли сигнальной молекулы, инициирующей миграцию клеток, реакцию иммунного ответа клеток, синтез противовоспалительных цитокинов [26–28, 32–34]. Выполнение белком внеклеточных сигнальных функций дало предпосылки отнести HMGB1 к классу аларминов [28, 35–38]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе многообразия выполняемых HMGB1 функций, на сегодняшний день остаются до конца не выясненными.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ HMGB1 С ГИСТОНОМ H1 И ДРУГИМИ БЕЛКАМИ

Наряду с линкерным гистонем H1 белок HMGB1 играет ключевую роль в функционировании хроматина. Как уже отмечалось выше, HMGB1 принимает активное участие в формировании сложного транскрипционно активного комплекса, в связи с чем его относят к «архитектурным» факторам транскрипции.

Белки H1 и HMGB1 взаимодействуют с межнуклеосомными участками ДНК [2, 5]. Исследования взаимодействия этих белков с ДНК различными физико-химическими методами показало, что связывание с ДНК одного из белков в значительной степени облегчает взаимодействие с ней второго белка [4, 6, 39–42]. HMGB1 и H1 взаимодействуют с ДНК по разным бороздкам двойной спирали, изменяя ее структуру сходным образом.

В нескольких работах было показано прямое взаимодействие между белками H1 и HMGB1 [40, 42–45]. Следует отметить, что на взаимодействие между этими белками также влияет степень окисления цистеина в HMGB1 [7, 46], что хорошо согласуется с описанными в литературных источниках функциями белка. Кроме того, окисление цистеина влияет и на взаимодействие HMGB1 с рядом других мишеней. Было показано и непосредственное взаимодействие HMGB1 с гистонем H3, которое происходит с участием C-концевого участка HMGB1 и гибкого N-концевого фрагмента гистона [19].

Как упоминалось выше, белок HMGB1 является участником сложных функционально-значимых белковых комплексов. В литературе накопилось довольно много данных о прямом взаимодействии HMGB1 с большим количеством других белков. Так, и *in vivo*, и *in vitro* показано прямое связывание HMGB1 с белком p53, который активируется при различных повреждениях ДНК, а также регулирует множество клеточных процессов, таких как клеточный цикл, апоптоз, дифференцировка, старение, репарация ДНК [8]. HMGB1 стимулирует связывание p53 с конкретными сайтами ДНК, в том числе с участками, модифицированными цисплатином [47]. В экспериментах *in vitro* было показано, что HMGB1 может выступать в качестве «шаперона» при взаимодействии p53 с ДНК [48]. На первом этапе происходит сильный изгиб ДНК, индуцированный HMGB1, а затем p53 прочно связывается с ДНК, а HMGB1 уходит из комплекса. При этом с p53 связан А-домен HMGB1, а само взаимодействие регулируется его С-концевым участком [49]. Такой комплекс p53/HMGB1 регулирует аутофагию и апоптоз внутри живых клеток [50, 51].

Белок HMGB1 участвует во всех путях процесса рекомбинации. Он принимает участие в формировании мультибелкового комплекса при репарации некомплементарных нуклеотидов при репликации ДНК (mismatch repair, MMR). HMGB1 работает на начальных этапах распознавания повреждения/разрыва ДНК и взаимодействует с белками MMR – белком теплового шока p70, MSH2 и MLH1 [52–54]. Эксцизионная репарация оснований и нуклеотидов (base excision repair, BER и nucleotide excision repair, NER) также связаны с взаимодействием между HMGB1 и раз-

личными ферментами [55–60]. При восстановлении двунитевых разрывов ДНК (double-strand break repair, DSBR) происходит связывание гетеродимера Ku70/Ku80 с поврежденными концами ДНК, что активирует работу каталитической субъединицы ДНК-зависимой протеинкиназы (DNA-PKcs) [61]. Фосфорилирование этой протеинкиназы приводит к конформационным изменениям поврежденных концов ДНК, что облегчает работу нуклеаз и лигаз при восстановлении разрывов. Белок HMGB1 стимулирует *in vitro* активность протеинкиназы DNA-PKcs [61, 62], белков RAG1 и RAG2 [63] и усиливает активность ДНК-лигазы T4 [64]. При рекомбинации именно формирование комплекса из трех белков RAG1, RAG2 и HMGB1 приводит к образованию на ДНК шпильки [65, 66]. Причем этот белковый комплекс стабилен во время всего процесса рекомбинации. Присутствие HMGB1 активирует лиазу dRP, участвующую в восстановлении одноцепочечных разрывов ДНК. HMGB1 взаимодействует с ДНК в месте образования платиновых аддуктов, защищая от восстановления поврежденные цисплатином участки ДНК [57]. Важную роль в этом процессе играют и посттрансляционные модификации HMGB1, в первую очередь ацетилирование и фосфорилирование [58, 60].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ HMGB1 С ДНК

ДНК-связывающая функция белков HMGB1 и HMGB2 на сегодняшний день наиболее изучена и подробно описана в литературе [2, 8, 67]. Взаимодействие HMGB1/2 с ДНК характеризуется формированием изгибов двойной спирали ДНК при связывании с белком и/или способностью белка узнавать и избирательно связываться с участками ДНК, имеющими различные нарушения структуры.

Роль HMGB-доменов. При взаимодействии с ДНК ароматические аминокислотные остатки в составе HMGB-доменов частично интеркалируют со стороны малой бороздки, изгибая ДНК в сторону большой бороздки, при этом угол изгиба может достигать 140° [1]. Совокупные исследования процесса формирования ДНК-белковых комплексов методами кругового дихроизма, аналитического ультрацентрифугирования и ретардации в агарозном геле показали, что при образовании ДНК-белкового комплекса при большом содержании HMGB1 в комплексе основную роль играют белок-белковые взаимодействия между молекулами HMGB1. В любом случае при связывании с ДНК проявляется специфичность не к нуклеотидной последовательности, а к пространственной организации молекулы ДНК, и эта специфичность определяется ДНК-связывающими доменами белка.

Характерной особенностью HMGB1 (так же, как и HMGB2) является его способность узнавать и взаимодействовать с участками ДНК, имеющими различные структурные нарушения: одностранные разрывы, 4Н ДНК [68–70], платиновые аддукты, образованные на ДНК в результате действия противоопухолевых препаратов (карбоплатин, цисплатин) и т.д. [2]. Связывание этих белков с такими поврежденными областями ДНК является сигналом для начала работы репарационной системы клетки. В экспериментах *in vitro* показано, что в присутствии HMGB-доменных белков замедляется восстановление повреждений ДНК в месте образования платиновых аддуктов. В результате увеличивается эффективность таких препаратов.

Сравнительно недавно было показано, что молекула белка HMGB1 находится в динамическом равновесии между закрытым (свернутым) и открытым (развернутым) состояниями [18–20]. В неактивном состоянии отрицательно заряженный С-концевой домен взаимодействует с линкером (остатки аргинина 72 и 162, лизина 81 и 164 и изолейцина 158 [71]), что обеспечивает его расположение в полости между положительно заряженными ДНК-связывающими доменами и стабилизацию белковой молекулы в целом [19]. Переход в функционально-активное развернутое состояние сопровождается нарушением данного взаимодействия и, следовательно, разворачиванием белка HMGB1 [20]. Регуляция данного конформационного перехода может включать как структурно-адаптивные механизмы, когда в зависимости от объекта связывания белок способен изменять свою структуру, так и наличие посттрансляционных модификаций [18].

HMGB1 не является сиквенс-специфичным белком. Однако некоторыми авторами показано, что с ГЦ-богатыми участками ДНК в основном взаимодействует В-домен HMGB1 [72]. В случае АТ-богатых последовательностей в связывании с ДНК принимают участие оба ДНК-связывающих домена.

Роль С-концевого домена. При сравнении аминокислотной последовательности белков группы HMGB1–3 (рис. 1) можно заметить, что все три белка по первичной структуре очень близки. Отличие между ними проявляется в длине неупорядоченного С-концевого домена: у HMGB2 и HMGB3 они короче, чем у HMGB1, на 5 и 15 а.к. соответственно. Как уже отмечалось выше, именно этот домен отвечает за взаимодействие белка с другими молекулами, в том числе с ДНК и гистонами.

Основные работы, посвященные исследованию влияния сильно заряженного С-концевого участка HMGB1 на связывание белка с ДНК, выполнялись с использованием спектроскопиче-

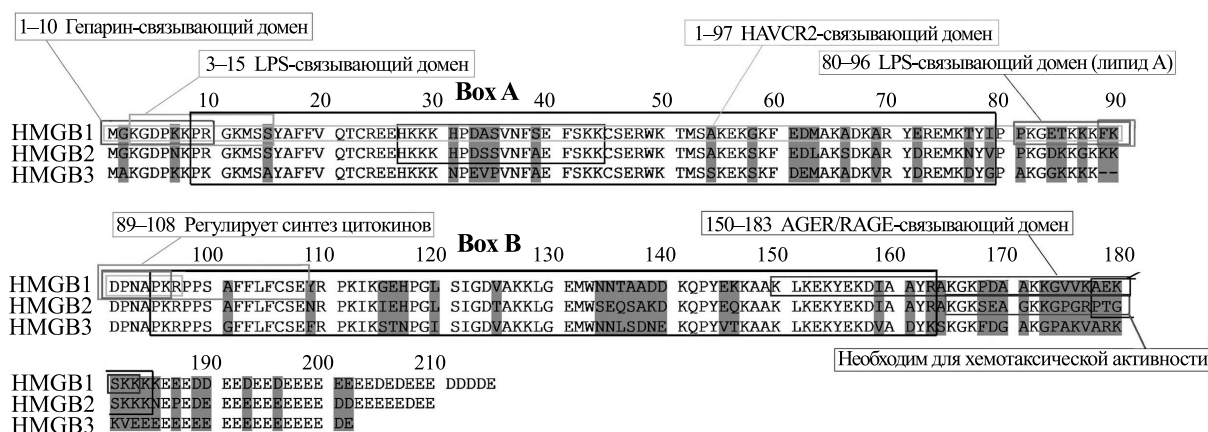


Рис. 1. Аминокислотная последовательность двудоменных негистоновых белков HMGB1, HMGB2 и HMGB3. Рисунок сформирован на основе базы данных (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

ских подходов (ультрафиолетовая и инфракрасная спектроскопия, круговой дихроизм) и атомной силовой микроскопии. Сравнительный анализ взаимодействия ДНК с полноразмерным HMGB1 и с укороченным белком HMGB1-(A+B), состоящим только из двух ДНК-связывающих доменов, выявил значительное отличие в структуре формирующихся комплексов [73–75].

Было установлено, что рекомбинантный белок HMGB1-(A+B) образует с ДНК комплексы, обладающие высокой степенью упорядоченности и аномально высокой оптической активностью [73, 76, 77]. С помощью метода атомной силовой микроскопии было показано, что для данных систем характерно формирование своего рода «жгутов», сплетенных из нитей ДНК-белкового комплекса [75]. Это говорит о доминирующей роли межмолекулярных взаимодействий в такой системе. Образующиеся ассоциаты сформированы сразу несколькими молекулами ДНК в составе ДНК-белкового комплекса и состоят из одинаково ориентированных «цилиндров», имеющих очень близкие размеры. Расположенные вокруг нити ДНК содержат чрезвычайно большое количество изломов, что указывает на высокое число связанных с ней молекул белка. На основе полученных данных была предложена модель связывания белка HMGB1 с ДНК (рис. 2). Согласно этой модели, при взаимодействии ДНК с полноразмерным белком связывание происходит посредством только одного ДНК-связывающего домена (рис. 2а). В случае рекомбинантного белка HMGB1-(A+B) во взаимодействии с ДНК участвуют оба ДНК-связывающих домена (рис. 2б).

Связанные с межнуклеосомным участком ДНК, белок HMGB1 и линкерный гистон H1 являются ключевыми белками в функционировании хроматина [2,3,6]. В то время как гистон H1 является репрессором транскрипции, белок

HMGB1 (как и гомологичный ему белок HMGB2) может служить стимулирующим транскрипцию фактором [4]. Существует гипотеза, согласно которой гистон H1 и белок HMGB1 образуют единый комплекс с ДНК. С одной стороны, оба белка взаимодействуют с линкерным участком ДНК, с другой – H1 располагается по большой бороздке двойной спирали, а HMGB1 – в малой [10], при одновременном связывании с ДНК они сходным образом изменяют структуру ДНК и тем самым облегчают друг другу связывание с ней. Исследования взаимодействия гистона H1 и белка HMGB1 с ДНК различными физико-

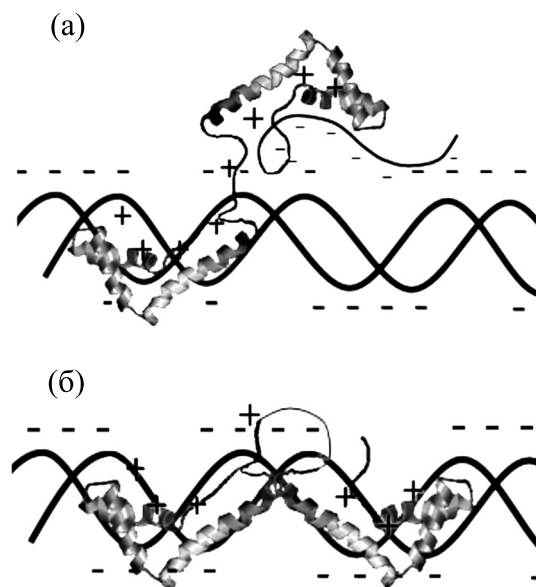


Рис. 2. Модель связывания белка HMGB1 с ДНК: (а) – взаимодействие ДНК с полноразмерным белком HMGB1; (б) – взаимодействие ДНК с рекомбинантным белком HMGB1-(A+B), который состоит только из ДНК-связывающих доменов.

химическими методами (круговой дихроизм в ультрафиолетовом и инфракрасном диапазоне, абсорбционная спектроскопия, спектрофотометрическое плавление, гель-ретардация) показывают, что связывание этих белков с ДНК скорее всего не носит конкурентного характера, а обладает признаками кооперативного взаимодействия [4, 6, 39–42].

Анализ структуры комплексов ДНК/НМGB1 в присутствии гистона H1 с помощью метода кругового дихроизма в инфракрасном диапазоне позволяет увидеть связывание отдельных белков как с сахаро-фосфатным остовом, так и с основаниями ДНК [39–41, 78]. При одновременном присутствии в комплексе с ДНК обоих белков, гистон H1 взаимодействует преимущественно с фосфатными группами ДНК, частично экранируя их заряд, чем облегчает связывание НМGB1 с основаниями ДНК в малой бороздке. Белок-белковые взаимодействия стимулируют конденсацию ДНК с образованием крупных ДНК-белковых комплексов [79]. Методом АСМ показано, что для комплексов ДНК/НМGB1 в присутствии гистона H1 характерно формирование фибриллярных структур, сплетенных из нитей ДНК, которые удерживаются между собой молекулами белков [40, 75]. Эти данные указывают на первостепенную роль взаимодействий между НМGB1 и H1 при формировании тройного комплекса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы видим доминирующую роль неупорядоченного отрицательно заряженного С-концевого фрагмента белка НМGB1 как при связывании белка с ДНК, так и при его взаимодействии с другими белковыми молекулами [79, 80]. Этот участок снижает эффективность связывания белка с ДНК. В его отсутствие во взаимодействии с ДНК принимают участие оба ДНК-связывающих домена. Связывание двух доменов белка с ДНК приводит к образованию межмолекулярных «скрепок» на ДНК и стимулирует формирование надмолекулярного порядка в системе, что влияет на прочность связывания белка с ДНК, а также на структуру и стабильность образующихся комплексов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 18-04-01199 (исследование структуры НМGB1 в зависимости от мишени связывания и роли белка в процессах клеточной дифференцировки) и № 18-08-01500 (изучение структуры ДНК-белковых комплексов)).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Bustin and R. Reeves, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **54**, 35 (1996).
2. M. Stros, *Biochim. Biophys. Acta* **1799**, 101 (2010).
3. E. Chikhirzhina, G. Chikhirzhina, and A. Polyanichko, *Biomed. Spectr. Imaging* **3**, 345 (2014).
4. Y. V. Postnikov and M. Bustin, *Biochim. Biophys. Acta* **1859**, 462 (2016).
5. E. Chikhirzhina, T. Starkova, and A. Polyanichko, *Biophysics* **63**, 858 (2018).
6. E. Chikhirzhina, T. Starkova, and A. Polyanichko, *Biophysics* **65**, 202 (2020).
7. M. Stros, E. Polanska, M. Kucirek, et al., *PLoS One* **10**, e0138774 (2015).
8. R. Reeves, *DNA Repair* **36**, 122 (2015).
9. P. Mandke and K. M. Vasquez, *DNA Repair (Amst.)* **83**, 102701 (2019).
10. A. M. Read, P. D. Cary, C. Crane-Robinson, et al., *Nucl. Acids Res.* **21**, 3427 (1993).
11. T. Chi, *Nat. Rev. Immunol.* **4**, 965 (2004).
12. M. Stros, D. Launholt, and K. D. Grassler, *Cell. Mol. Life Sci.* **64**, 2590 (2007).
13. L. H. Pevny and S. K. Nicolis, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 421 (2010).
14. P. Bernard and V. R. Harley, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 400 (2010).
15. F. Oppel, N. Müller, G. Schackert, et al., *Mol. Cancer* **10**, 137 (2011).
16. O. Leis, A. Eguiara, E. Lopez-Arribillaga, et al., *Oncogene* **31**, 1354 (2012).
17. A. Lai, M. Wan, J. Wu, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 1169 (2009).
18. J. O. Thomas and K. Stott, *Biochem. Soc. Trans.* **40**, 341 (2012).
19. M. Watson, K. Stott, and J. O. Thomas, *J. Mol. Biol.* **374**, 1286 (2007).
20. K. Stott, M. Watson, F. S. Howe, et al., *J. Mol. Biol.* **403**, 706 (2010).
21. V. N. Uversky, *Eur. J. Biochem.* **269**, 2 (2002).
22. L. Breydo, J. M. Redington, and V. N. Uversky, *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* **329**, 145 (2017).
23. V. N. Uversky, *Prot. Sci.* **22**, 693 (2013).

24. V. N. Uversky, *Cell. Mol. Life Sci.* **74**, 3065 (2017).
25. A. L. Darling and V. N. Uversky, *Molecules* **22**, pii: E2027 (2017).
26. E. Venereau, M. Casalgrandi, M. Schiraldi, et al., *J. Exp. Med.* **209**, 1519 (2012).
27. H. Yang, P. Lundback, L. Ottosson, et al., *Mol. Med.* **18**, 250 (2012).
28. A. Raucci, S. Di Maggio, F. Scavello et al., *Cell. Mol. Life Sci.* **76**, 211 (2019).
29. M. Stros, M. Kucirek, S.A. Sani, et al., *Biochim. Biophys. — Acta Gen. Regul. Mech.* **1861**, 200 (2018).
30. G. Verrijdt, A. Haelens, E. Schoenmakers, et al., *Biochem. J.* **361** (Pt 1), 97 (2002).
31. X. Zhu, J. S. Messer, Y. Wang, et al., *J. Clin. Invest.* **125**, 1098 (2015).
32. H. Yang, H. Wang, Z. Ju, et al., *J. Exp. Med.* **212**, 5 (2015).
33. K. Stark, V. Philippi, S. Stockhausen, et al., *Blood* **128**, 2435 (2016).
34. M. Tirone, N. L. Tran, C. Ceriotti, et al., *J. Exp. Med.* **215**, 303 (2018).
35. E. Venereau, C. Ceriotti, and M. E. Bianchi, *Front. Immunol.* **6**, 442 (2015).
36. N. Lohani and M. R. Rajeswari, *Curr. Prot. Pept. Sci.* **17**, 762 (2016).
37. M. E. Bianchi, M. P. Crippa, A. A. Manfredi, et al., *Immunol. Rev.* **280**, 74 (2017).
38. Б. И. Кузник, В. Х. Хавинсон, Н. С. Линькова и др., *Успехи физиол. наук* **48**, 40 (2017).
39. A. Polyanichko and E. Chikhirzhina, *Spectroscopy* **27**, 393 (2012).
40. A. M. Polyanichko and E.V. Chikhirzhina, *J. Mol. Struct.* **1044**, 167 (2013).
41. A. Polyanichko, E. Chikhirzhina, V. Andruschchenko, et al., *Biopolymers* **83**, 182 (2006).
42. E. V. Chikhirzhina, V. I. Vorob'ev, and A. M. Polyanichko, *Mol. Biol.* **47**, 299 (2013).
43. L. Cato, K. Stott, M. Watson, et al., *Mol. Biol.* **384**, 1262 (2008).
44. L. A. Kohlstaedt, E. C. Sung, A. Fujishige, et al., *J. Biol. Chem.* **262**, 524 (1987).
45. L. A. Kohlstaedt and R. D. Cole, *Biochemistry* **33**, 570 (1994).
46. E. Polanska, S. Pospisilova, and M. Stros, *PLoS One* **9**, e89070 (2014).
47. T. Imamura, H. Izumi, G. Nagatani, et al., *J. Biol. Chem.* **276**, 7534 (2001).
48. K. McKinney and C. Prives, *Mol. Cell Biol.* **22**, 6797 (2002).
49. P. Rowell, K. L. Simpson, K. Stott, et al., *Structure* **20**, 2014 (2012).
50. K. M. Livesey, R. Kang, H. J. Zeh 3rd, et al., *Autophagy* **8**, 846 (2012).
51. K. M. Livesey, R. Kang, P. Vernon, et al., *Cancer Res.* **72**, 1996 (2012).
52. E. Y. Krynetski, N. F. Krynetskaia, M. E. Bianchi, et al., *Cancer Res.* **63**, 100 (2003).
53. F. Yuan, L. Gu, S. Guo, C. Wang, et al., *J. Biol. Chem.* **279**, 20935 (2004).
54. Y. Zhang, F. Yuan, S. R. Presnell, et al., *Cell* **122**, 693 (2005).
55. R. Prasad, Y. Liu, L. J. Deterding, et al., *Mol. Cell.* **27**, 829 (2007).
56. Y. Liu, R. Prasad, and S. H. Wilson, *Biochim. Biophys. Acta* **1799**, 119 (2010).
57. J. Malina, J. Kasparkova, G. Natile, et al., *Chem. Biol.* **9**, 629 (2002).
58. I. Ugrinova, I. G. Pashev, and E. A. Pasheva, *Biochemistry* **48**, 6502 (2009).
59. I. Ugrinova, S. Zlateva, I. G. Pashev, et al., *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **41**, 1556 (2009).
60. I. Ugrinova, I. G. Pashev, and E. A. Pasheva, *Mol. Biol. Rep.* **36**, 1399 (2009).
61. D. J. Sawchuk, J. Mansilla-Soto, C. Alarcon, et al., *J. Biol. Chem.* **279**, 29821 (2004).
62. Y. Yumoto, H. Shirakawa, M. Yoshida, et al., *J. Biochem.* **124**, 519 (1998).
63. D. C. van Gent, K. Hiom, T. T. Paull, et al., *EMBO J.* **16**, 2665 (1997).
64. M. Stros, D. Cherny, and T. M. Jovin, *Eur. J. Biochem.* **267**, 4088 (2000).
65. A. J. Little, E. Corbett, F. Ortega, et al., *Nucl. Acids Res.* **41**, 3289 (2013).
66. R. B. West and M. R. Lieber, *Mol. Cell Biol.* **18**, 6408 (1998).
67. R. Reeves, *Biochim. Biophys. Acta* **1799**, 3 (2010).
68. T. C. Johnstone, J. J. Wilson, and S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **52**, 12234 (2013).
69. Q. Wang, M. Zeng, W. Wang, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **360**, 14 (2007).
70. F. Totsingan and A. J. Bell Jr., *Prot. Sci.* **22**, 1552 (2013).
71. S. Knapp, S. Muller, G. Digilio, et al., *Biochem.* **43**, 11992 (2004).
72. S. Muller, M. E. Bianchi, and S. Knapp, *Biochem.* **40**, 10254 (2001).
73. E. Chikhirzhina, A. Polyanichko, Z. Leonenko, et al., *Spectroscopy* **24**, 361 (2010).
74. А. М. Поляничко, С. Г. Давыденко, Е. В. Чихиржина и др., *Цитология* **42**, 787 (2000).
75. А. М. Поляничко, Z. V. Leonenko, D. Cramb, et al., *Biophysics* **53**, 202 (2008).
76. E. V. Chikhirzhina, A. M. Polyanichko, A. N. Skvortsov, et al., *Mol. Biol.* **36**, (2002).
77. А. М. Поляничко, E. V. Chikhirzhina, A. N. Skvortsov, et al., *J. Biomol. Struct. Dyn.* **19**, 1053 (2002).
78. А. Поляничко and H. Wieser, *Biopolymers* **78**, 329 (2005).
79. E. V. Chikhirzhina, T. Yu. Starkova, A. Beljajev, et al., *Inter. J. Mol. Sci.* **21**, 7948 (2020).
80. Е. В. Чихиржина, А. М. Поляничко и Т. Ю. Старкова, *Цитология* **62**, 716 (2020).

Structural Organization of the Nuclear Protein HMGB1 and Its Effect on the Formation of the Ordered Supramolecular Complexes

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*

HMGB1 is one of the key proteins of the cell. HMGB1 performs its main functions predominantly in the cell nucleus, being an essential component of DNA-protein and multiprotein complexes. It plays an important role in such cellular processes as transcription, replication, and DNA repair. However, it was also found outside the nucleus: in cytoplasmic and extracellular space. Despite numerous papers on the structure and functioning of HMGB1, the molecular mechanisms, which determine a vast variety of functions this protein performs, still remain unclear. In this paper, we reported recent data on organization of the protein structure, its effect on interactions of HMGB1 with DNA and other proteins.

Keywords: HMGB1 protein, DNA, histone H1, chromatin structure