DOI: https://doi.org/10.17816/gc643173 EDN: JYBMJN

Белок HMGB1: регуляция специфическими E3-убиквитин-лигазами

Е.В. Чихиржина, А.Н. Томилин, А.С. Цимоха

Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Белок HMGB1 относится к семейству белков с высокой электрофоретической подвижностью (high mobility group), отличительной особенностью которых является наличие структурно-консервативного ДНК-связывающего HMGB-домена. Помимо двух ДНК-связывающих доменов, соединённых коротким линкером, белок HMGB1 содержит в своём составе короткую N-концевую последовательность и неупорядоченный участок в С-концевой области. Показано, что посредством отрицательно-заряженного С-концевого участка HMGB1 модулирует ДНК-белковые и белок-белковые взаимодействия. HMGB1 принимает участие практически во всех ключевых клеточных процессах, включая репарацию и транскрипцию, а также вовлечён в организацию хроматина. Кроме того, для белка HMGB1 показано функционирование в качестве молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями и запускающего воспалительные процессы. Поскольку активность HMGB1 критически важна для поддержания нормальной клеточной активности и жизнедеятельности, нарушения его функционирования часто связаны с возникновением и развитием различных заболеваний, включая онкологические и сердечно-сосудистые, воспалительные процессы, а также аутоиммунные расстройства. Таким образом, для поддержания нормальных функций активность HMGB1 в клетке должна строго регулироваться на уровне экспрессии гена, посредством посттрансляционных модификаций и на уровне стабильности белка. В последние годы были идентифицированы специфические E3-убиквитин-лигазы, которые способствуют деградации белка HMGB1 через убиквитин-протеасомную систему. В настоящей работе приведён обзор таких ферментов и обсуждаются их функции.

Ключевые слова: HMGB1; E3-лигаза; убиквитинирование; убиквитин-протеасомная система.

Как цитировать:
Чихиржина Е.В., Томилин А.Н., Цимоха А.С. Белок HMGB1: регуляция специфическими E3-убиквитин-лигазами // Гены и клетки. 2025. Т. 20, № 2. С. 72–86. DOI: 10.17816/gc643173 EDN: JYBMJN

Рукопись получена: 18.12.2024 **Рукопись одобрена:** 28.03.2025 **Опубликована online:** 18.06.2025

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International
© Эко-Вектор, 2025

DOI: https://doi.org/10.17816/gc643173 EDN: JYBMJN

HMGB1 Protein: Regulation by Specific E3 Ubiquitin Ligases

Elena V. Chikhirzhina, Alexey N. Tomilin, Anna S. Tsimokha

Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

HMGB1 belongs to the high mobility group (HMG) protein family, characterized by the presence of structurally conserved DNA-binding HMGB domain. In addition to two DNA-binding domains connected by a short linker, HMGB1 contains a short N-terminal sequence and an intrinsically disordered C-terminal region. The negatively charged C-terminal HMGB1 domain modulates both DNA–protein and protein–protein interactions. HMGB1 is involved in nearly all major cellular processes, including DNA repair and transcription, and contributes to chromatin organization. Moreover, HMGB1 functions as a damage-associated molecular pattern that initiates inflammatory responses. Given its essential role in maintaining normal cellular functioning, dysregulation of HMGB1 activity is associated with various pathologies, including cancer, cardiovascular diseases, inflammatory conditions, and autoimmune disorders. Therefore, to maintain normal functions, precise regulation of HMGB1 activity is critical and occurs at the levels of gene expression, posttranslational modification, and protein stability. Recent studies have identified specific E3 ubiquitin ligases that promote HMGB1 degradation via the ubiquitin-proteasome pathway. This review summarizes the current knowledge of these enzymes and discusses their functional roles

Keywords: HMGB1; E3 ligase; ubiquitination; ubiquitin-proteasome system.

To cite this article:
Chikhirzhina EV, Tomilin AN, Tsimokha AS. HMGB1 Protein: Regulation by Specific E3 Ubiquitin Ligases. *Genes & cells.* 2025;20(2):72–86. DOI: 10.17816/gc643173 EDN: JYBMJN

Submitted: 18.12.2024 **Accepted:** 28.03.2025 **Published online:** 18.06.2025

ECO•VECTOR

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License
© Eco-Vector, 2025

ВВЕДЕНИЕ

Белок HMGB1 относится к большому семейству белков с высокой электрофоретической подвижностью (high mobility group) [1]. К этому же семейству относятся белки группы HMGA и HMGN. Функциональный мотив в белках HMGA — так называемый AT-крючок (AT-hook) — связывает AT-богатые участки ДНК с очень низкой специфичностью последовательности [2]. Белки HMGN содержат структурно-функциональные мотивы, известные как нуклеосом-связывающие домены, и специфически распознают общую структуру нуклеосомы [3]. Надо отметить, что конкуренция между этими белками и линкерным гистоном H1 за связывание с AT-богатыми участками влияет на компактизацию ДНК [3, 4]. Характерной особенностью белков группы HMGB (HMGB1–4) является наличие ДНК-связывающего HMGB-домена (HMG-box) [5]. Белок HMGB1, как и все представители группы HMGB-доменных белков, принимает активное участие в структурной организации хроматина и играет важную роль в различных регуляторных процессах в клетке [5–8].

СТРУКТУРА БЕЛКА HMGB1

В последовательности белка HMGB1 содержатся два структурно-консервативных ДНК-связывающих домена, соединённых линкером, а также короткий N-концевой и отрицательно заряженный C-концевой фрагмент [рис. 1, составлен на основе баз данных UniProt (UniProt ID P09429)[1] и PhosphoSite[2]].

Последовательность неструктурированного C-концевого участка белка обогащена аминокислотными остатками (а. о.) Asp и Glu. Как и три других белка семейства HMGB, HMGB1 связывается с линкерной областью ДНК, вызывая в месте связывания изгиб двойной спирали в сторону большой бороздки за счёт интеркаляции аминокислотных остатков HMGB1 в малую бороздку [1]. Это способствует созданию условий для доступа эффекторных белков, включая различные транскрипционные факторы, что в свою очередь облегчает их функционирование в данном участке ДНК [6]. Важно отметить, что белки группы HMGB демонстрируют высокую степень структурной консервативности, несмотря на различия в аминокислотной последовательности. Белки этого семейства имеют более 80% идентичности аминокислотного состава, однако их основное отличие заключается в длине кислого C-концевого участка. У HMGB1 этот участок является самым длинным и включает 30 а. о. [8]. Считается, что неупорядоченный C-концевой участок играет ключевую роль в модуляции взаимодействий белка с его партнёрами, в первую очередь с ДНК [9–11]. Этот участок способен связываться с первым HMGB-боксом, препятствуя его

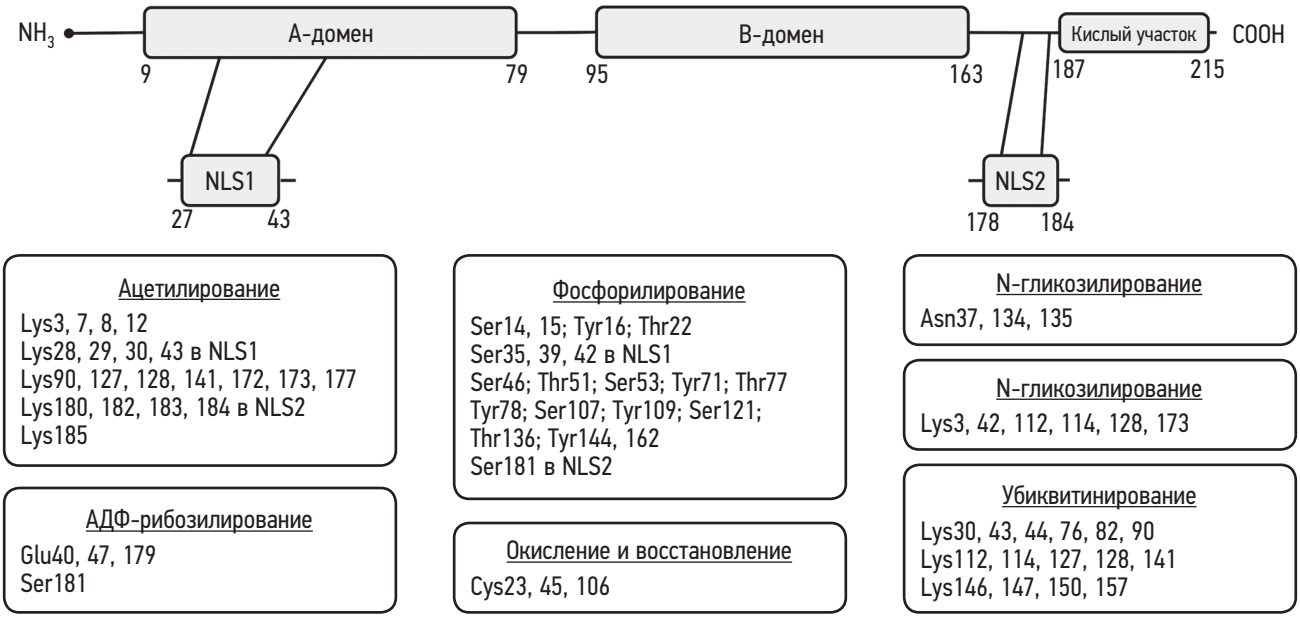

Рис. 1. Схематическое представление структуры белка HMGB1: A- и B-домены — ДНК-связывающие домены A и B; кислый участок — C-концевая неупорядоченная отрицательно заряженная последовательность, обогащённая аминокислотными остатками Asp и Glu; NLS1 и NLS2 — участки ядерной локализации. Посттрансляционные модификации (ПТМ) HMGB1 и окислительно-восстановительный статус белка регулируют его локализацию в клеточном/внеклеточном пространстве и, следовательно, определяют его функции. АДФ — аденозиндифосфат. Сайты ПТМ белка HMGB1 представлены в соответствии с данными онлайн-ресурсов UniProt (UniProt ID P09429) и PhosphoSite. Рисунки сделаны с помощью ресурса BioRender (https://www.biorender.com/).

Fig. 1. Schematic representation of HMGB1 protein structure.

[1] UniProt. Режим доступа: https://www.uniprot.org/ Дата обращения: 14.10.2024.

[2] PhosphoSite. Режим доступа: https://www.phosphosite.org/ Дата обращения: 5.11.2024.

взаимодействию с ДНК, а также блокировать скольжение нуклеосом [6, 11, 12].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДНК

Для всех HMGB-доменных белков показаны довольно слабое взаимодействие с линейной и двухцепочечной ДНК и высокая избирательность при связывании с участками ДНК, имеющими различные структурные аномалии, такие как B-Z перекрёстные структуры [13], а также с мини-кольцевыми ДНК [14], 4H ДНК [15] и др. Известно, что HMGB1 распознаёт платиновые аддукты на ДНК, образованные координационными соединениями платины (II), например цисплатином, и усиливает токсичность цисплатина для ряда опухолей, препятствуя репарации повреждённых участков [16]. В других работах показано, что HMGB1 селективно связывается с цисплатиновыми 1,2-внутрицепочечными d(GpG) и d(ApG) сшивками, которые составляют ~90% всех аддуктов платины (Pt)-ДНК [17], препятствуя репарации ДНК.

ПРЕДСТАВЛЕННОСТЬ HMGB1 В ТКАНЯХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Анализ омиксных данных проекта GTEx (The Genotype-Tissue Expression) [18] и Атласа белков человека (The Human Protein Atlas)[3] показывает, что у человека содержание белка HMGB1 высокое во всех тканях, тогда как экспрессия гена в большинстве тканей находится на среднем уровне. Исключение составляют лишь костный мозг и лимфоидные ткани, где зафиксирован высокий уровень экспрессии гена *HMGB1*, а также поджелудочная железа и кожный покров с низким уровнем экспрессии гена.

Белок HMGB1 характеризуется высокой степенью мобильности и, в зависимости от окислительно-восстановительного статуса и посттрансляционных модификаций (ПТМ), перемещается как внутри клетки, так и за её пределами [19, 20]. В отличие от других представителей семейства HMGB-доменных белков, структура и функции HMGB1 изучены достаточно подробно. В мировой литературе представлен обширный массив исследований, посвящённых функциям HMGB1 как в нормальных, так и в патологических условиях [6].

РОЛЬ HMGB1 В ПАТОГЕНЕЗЕ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Онкологические заболевания

Белок HMGB1 играет важную роль в ремоделировании хроматина, регуляции транскрипции генов и репликации ДНК, что может вызывать рост и миграцию раковых клеток и приводить к прогрессированию рака [21–24]. Содержание HMGB1 в тканях является диагностическим маркёром и маркёром прогноза выживаемости пациентов при различных заболеваниях [6, 23]. Многочисленные исследования показали, что уровень экспрессии гена *HMGB1*, а следовательно, и содержание белка HMGB1 в раковых клетках значительно выше, чем в нормальных [23]. Последнее позволяет использовать белок HMGB1 в качестве прогностического маркёра и мишени при лечении ряда онкологических заболеваний, включая рак пищевода [25], щитовидной железы [26], желудка [27], шейки матки [28] и молочной железы [29], а также немелкоклеточный рак лёгких [30, 31], рак простаты и яичников [32, 33] и др. На клетках рака желудка показано, что высокая экспрессия гена *HMGB1* активирует сигнальный путь NF-kB, усиливая пролиферацию клеток и метастазирование [27].

При действии противоопухолевых препаратов происходят гибель клеток и выход HMGB1 во внеклеточное пространство. Это так называемый пассивный вариант секреции HMGB1, не зависящий от ацетилирования белка или других ПТМ. С одной стороны, ядерный HMGB1 может ингибировать репарацию ДНК, например в случае взаимодействия с аддуктами платины на ДНК [15, 16], которые образуются из-за изменения локальной структуры двойной спирали в ДНК [15, 34, 35] при её связывании с некоторыми противоопухолевыми препаратами, такими как цисплатин и другие координационные соединения платины (II). Было показано как *in vivo*, так и *in vitro* [36], что присутствие HMGB1 повышает эффективность действия цисплатина. С другой стороны, секреция белка HMGB1 во внеклеточную среду, вызванная противоопухолевыми препаратами, может стимулировать аутофагию и повышать устойчивость клеток к химиотерапии [37]. Кроме того, HMGB1, секретируемый опухолевыми клетками, оказывает ингибирующее действие на дендритные клетки у мыши и человека, тем самым подавляя противоопухолевый иммунитет [38]. В другой работе продемонстрировано, что высвобождение HMGB1 опухолевыми клетками способствует подавлению противоопухолевого иммунитета за счёт усиленной продукции интерлейкина-10 (IL-10) опухолеассоциированными Т-супрессорами и подавления активации Т-киллеров [39]. Показано, что аутофагия при раке желудка способствует высвобождению большего количества HMGB1, что в свою очередь может вызвать активацию внеклеточных регулируемых протеинкиназ в опухолевых клетках и одновременно активировать сигнальные пути MAPK, AKT и JNK для распространения раковых клеток [40]. Попадая во внеклеточное пространство, HMGB1 усиливает пролиферацию раковых клеток через активацию сигнальных путей Ras/MAPK, PI3K/Akt и NF-kB [41]. Другой механизм действия HMGB1,

[3] The Human Protein Atlas. Режим доступа: https://www.proteinatlas.org/ Дата обращения: 15.10.2024.

приводящий к пролиферации и ингибированию апоптоза опухолевых клеток, — ингибирование сигнального пути p53 [42]. В клеточном пространстве HMGB1 регулирует клеточную аутофагию, связываясь с Beclin-1 [43], который активирует и в дальнейшем поддерживает аутофагию (рис. 2).

На поверхности клеточной мембраны белок HMGB1 может связываться с рецептором конечных продуктов гликозилирования (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) [44, 45], активируя его и способствуя пролиферации опухоли [46]. HMGB1 является одним из основных лигандов RAGE и действует как провоспалительный цитокин после высвобождения при гибели раковых клеток поджелудочной железы [47]. В работах R. Kang с соавт. [48, 49] *in vivo* и *in vitro* показано, что в клетках рака поджелудочной железы при терапевтическом вмешательстве связывание HMGB1 с RAGE регулирует аутофагию и апоптоз. Кроме того, активация RAGE приводит к инициации сигнальных путей NF-κB и MAP-киназы, что способствует воспалению [48]. Другой механизм участия HMGB1 в прогрессии рака заключается в том, что он связывается с толл-подобными рецепторами (toll-like receptors, TLRs) [50, 51], и это активирует сигнальный путь MAPK, усиливая пролиферацию опухолевых клеток, инвазию и метастазирование [52, 53]. Более того, всё в большем количестве исследований показано, что HMGB1 может модулировать чувствительность к лекарственным препаратам посредством регуляции аутофагии [43, 54–56].

Сердечно-сосудистые заболевания

Помимо злокачественных новообразований, белок HMGB1 ассоциирован с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Замечено, что он оказывает мультифакторное действие на сердечно-сосудистую систему. В ряде исследований показано, что внеклеточный HMGB1 вызывает гипертрофию сердца и способствует ишемии миокарда [57, 58], тогда как ядерный HMGB1 участвует в поддержании структуры нуклеосом и регулирует различные процессы, связанные с ДНК [59]. У пациентов с сердечной недостаточностью отмечено снижение концентрации белка HMGB1 [60], что может быть связано с гипертрофией кардиомиоцитов и фиброзом. В то же время более высокая концентрация HMGB1 при сердечно-сосудистых повреждениях лишь незначительно влияет на прогрессирование заболевания [61].

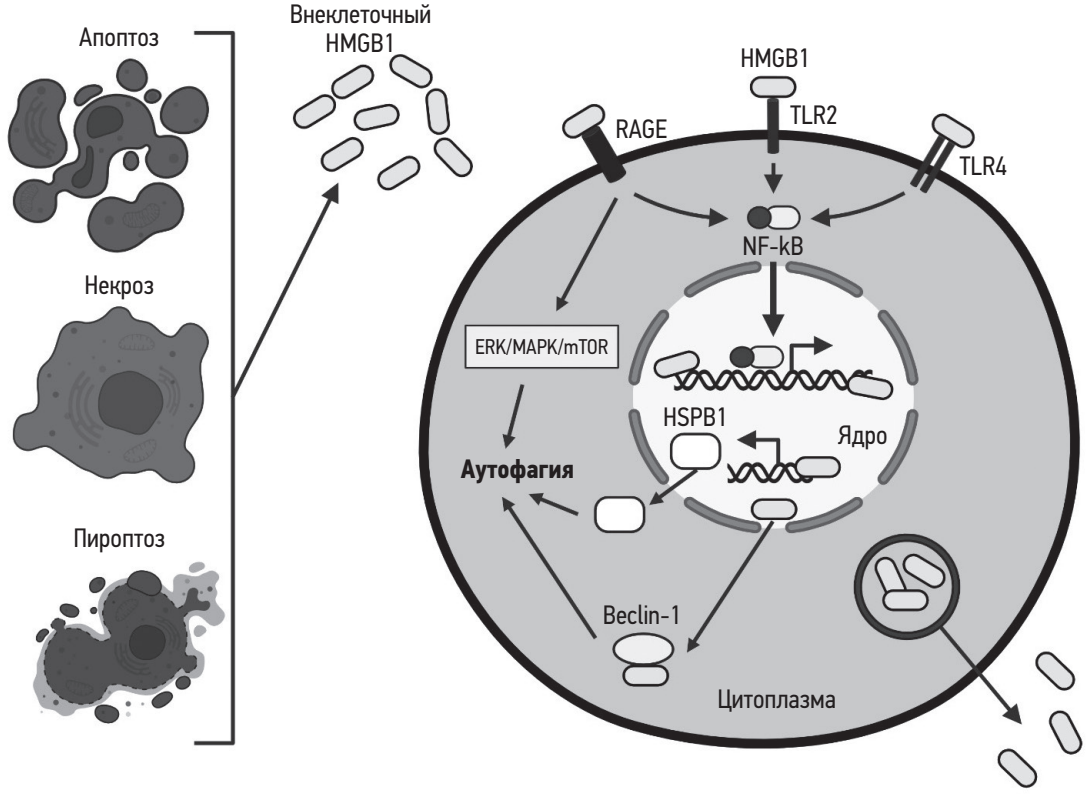

Рис. 2. Схематичное представление множественных функций белка HMGB1 в аутофагии и апоптозе. В ядре HMGB1 поддерживает стабильность генома как негистоновый хроматин-ассоциированный белок и шаперон ДНК. В цитоплазме HMGB1 усиливает аутофагию (через регуляцию Beclin-1), подавляет апоптоз и регулирует функции митохондрий (через регуляцию экспрессии HSPB1). Во внеклеточном пространстве HMGB1 модулирует воспаление, иммунитет, хемотаксис и регенерацию тканей. Во внеклеточное пространство HMGB1 поступает двумя способами: активная секреция или пассивное высвобождение из апоптотических или некротических клеток. Связывание HMGB1 с рецепторами TLRs и RAGE приводит к транслокации NF-kB в ядро и активации экспрессии провоспалительных генов (цитокинов). Рисунок сделан с помощью ресурса BioRender (https://www.biorender.com/).

Fig. 2. Schematic representation of the diverse functions of HMGB1 in autophagy and apoptosis.

Другие патологии

Интересно, что клетки с низким содержанием белка HMGB1 характеризуются усиленной транскрипцией генов, связанных с секреторным фенотипом, который ассоциирован со старением. Причём для полного развития этого фенотипа требуется низкое содержание HMGB1 в ядре [62].

Белок HMGB1 также участвует в регуляции возникновения и прогрессирования нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона и Альцгеймера, эпилепсия, боковой амиотрофический склероз [63]. Этот эффект реализуется через активацию рецепторов RAGE и TLR4.

Внеклеточный белок играет важную роль в патогенезе острого воспаления и аутоиммунных заболеваний. В последние годы активно исследуются механизмы высвобождения HMGB1 из клетки и функции этого белка во внеклеточном пространстве [6, 33, 41, 50, 64, 65], однако механизмы регуляции активности HMGB1 в очаге воспаления до сих пор мало изучены.

Таким образом, HMGB1 играет роль в иммунной модуляции при многих острых и хронических заболеваниях, ассоциированных с воспалением. При онкологических заболеваниях этот белок также участвует в создании провоспалительной микросреды в окружении опухоли, способствующей росту раковых клеток, ангиогенезу и метастазированию, в модуляции эффективного противоопухолевого ответа [66].

Поскольку HMGB1 обнаруживается в крови в количествах, доступных для детекции стандартными методами, многие исследователи предлагают рассматривать его в качестве потенциального неинвазивного клинического маркёра различных заболеваний [67–70]. Однако даже у здоровых людей содержание белка в крови варьирует в широком диапазоне, что затрудняет стандартизацию референсных значений. Кроме того, HMGB1 не является специфичным маркёром определённых заболеваний. Поэтому он не подходит для скрининга или дифференциальной диагностики конкретного заболевания. Тем не менее замечено, что в ряде случаев высокая концентрация HMGB1 до начала и её сохранение в ходе терапии сопряжены с неблагоприятным прогнозом у онкологических пациентов, что может быть использовано в качестве прогностического маркёра.

РЕГУЛЯЦИЯ HMGB1 ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫМИ МОДИФИКАЦИЯМИ

Ключевую роль в функциях HMGB1 играет его локализация в клеточном или межклеточном пространстве [5, 6, 50, 64]. В ядре HMGB1 функционирует как шаперон ДНК, регулируя восстановление повреждённой ДНК и поддерживая структуру хроматина [6]. Белок HMGB1 облегчает выполнение основных функций ДНК, включая транскрипцию, репарацию и рекомбинацию, а также регулирует стабильность хроматина [5, 71]. Специфичность связывания HMGB1 с ДНК определяется не её последовательностью, а структурой ДНК и модулируется HMGB-доменами, входящими в состав белка.

Локализация белка HMGB1 в свою очередь регулируется разнообразными ПТМ [6, 50, 64, 72, 73]. Известно, что HMGB1 имеет участки сигнала ядерной локализации (nuclear localization sequences, NLS) (см. рис. 1) и два сигнала ядерного экспорта, наличие которых обеспечивает перемещение белка между ядром и цитоплазмой [6]. Цитоплазматический белок регулирует процессы аутофагии и апоптоза [6, 74]. Транслокация белка в цитоплазму с последующей секрецией во внеклеточное пространство регулируется также такими ПТМ, как фосфорилирование, ацетилирование и метилирование. Помимо ПТМ и окислительно-восстановительного статуса (окисление остатков цистеина) [6, 45, 50, 72] белка HMGB1 на его выход из ядерного пространства влияет нарушение целостности клетки в результате апоптоза [19], пироптоза [75] или некроза [76]. Внеклеточный HMGB1 активирует работу иммунной системы, способствуя регенерации и восстановлению тканей [77–79]. ПТМ также регулируют сродство HMGB1 к клеточным рецепторам. Например, окисление остатков цистеина уменьшает вероятность связывания белка с рецепторами клеток иммунной системы [33].

Ацетилирование

Согласно результатам протеомных исследований, представленных в базе данных PhosphoSite, в белке HMGB1 были идентифицированы множественные сайты ацетилирования (см. рис. 1). Ацетилирование HMGB1 оказывает влияние на его локализацию в клетке и секрецию, а также на связывание белка с ДНК. Например, показано, что ацетилирование HMGB1 по Lys3 влияет на способность белка распознавать структурно повреждённые участки ДНК, такие как платиновые аддукты, которые формируются при действии противоопухолевых препаратов, созданных на основе координационных соединений платины (II), снижая их активность [80].

Перемещение HMGB1 между ядром и цитоплазмой происходит посредством ацетилирования и деацетилирования остатков лизина в области NLS1 и NLS2 [19, 81, 82]. При этом ацетилирование остатков Lys в области NLS предотвращает повторный транспорт HMGB1 в ядро [81, 83], а гиперацетилирование HMGB1 приводит к переносу белка из ядра в цитоплазму [81].

Фосфорилирование

Фосфорилирование HMGB1 в первую очередь регулирует его взаимодействие с ДНК [84]. Кроме того, фосфорилирование вместе с ацетилированием и метилированием регулирует внутриклеточную локализацию белка. Показано, что в присутствии ингибиторов фосфатаз

фосфорилированный HMGB1 выходит из ядра в цитоплазму в клетках мыши и человека с возможной последующей секрецией во внеклеточное пространство [85]. Кроме того, обнаружены по крайней мере шесть сайтов фосфорилирования серина — Ser34, 38, 41, 45, 52 и 180, которые расположены в основном в NLS1 и NLS2 и блокируют повторный вход белка в ядро.

Метилирование

Метилирование Lys-43 обусловливает конформационные изменения в ДНК-связывающем домене A, ослабляя его способность связывать ДНК [86], что приводит к пассивной диффузии HMGB1 из ядра в цитоплазму.

N-гликозилирование

Белок HMGB1 может быть N-гликозилирован по остаткам аспарагина — Asn37, Asn134 или Asn135. В результате гликозилирования уменьшается сродство белка к ДНК. HMGB1 связывается с белком ядерного экспорта CRM1 и покидает ядро [87]. Таким образом, N-гликозилирование HMGB1 является предпосылкой для его выхода из ядра в цитоплазму с последующей секрецией во внеклеточное пространство.

АДФ-рибозилирование

АДФ-рибозилирование Ser181 (АДФ — аденозиндифосфат) также влияет на локализацию белка внутри клетки. Моно- и поли-АДФ-рибозилирование необходимо для ядерного экспорта и высвобождения HMGB1 во время гибели клетки, особенно во время некроза [88]. Кроме того, эта ПТМ влияет на связывание HMGB1 с RAGE [89], способствуя подавлению поглощения макрофагами мёртвых нейтрофилов. Нокаут *HMGB1* в гепатоцитах приводит к чрезмерной активации поли-АДФ-рибозополимеразы 1 (poly [ADP-ribose] polymerase 1, PARP1) [90], которая способствует репарации повреждённых оснований и восстановлению одноцепочечных разрывов ДНК путём модуляции структуры хроматина и связывания факторов репарации ДНК. В работе H. Huang и соавт. на мышах с ишемической реперфузионной болезнью печени показано, что отсутствие HMGB1 в гепатоцитах приводит к увеличению количества повреждений ДНК (это затрудняет репарацию), а также к высвобождению ядерных компонентов (в том числе гистонов H3 и H4), что активирует рецепторы, «узнающие» молекулы DAMP, TLR4 и TLR9 [90]. Активация TLR9 усугубляет повреждение, связанное с отсутствием HMGB1 в гепатоцитах. Кроме того, в печени усиливается активация ядерных ферментов репарации, таких как PARP1, что в конечном итоге приводит к снижению запасов энергии клеток, повреждению митохондрий и увеличению выработки активных форм кислорода. При воздействии цисплатина на опухолевые клетки также происходит активация PARP1 [91], что увеличивает степень ацетилирования посредством поли-АДФ-рибозилирования HMGB1 [56, 92]. В свою очередь гиперацетилирование HMGB1 способствует его выходу из ядра в цитоплазму и в конечном итоге приводит к аутофагии. Выход HMGB1 из ядра зависит от белка PARP1, который регулирует ацетилирование белка [93]. На сегодняшний день точный механизм гиперацетилирования HMGB1 до конца не изучен. Снижение количества PARP1 под действием противоопухолевых препаратов приводит к резкому замедлению транслокации HMGB1 в цитоплазму и ингибированию формирования комплекса HMGB1 с Beclin-1, в результате чего нарушается процесс аутофагии, опосредованный HMGB1 [91]. Недостаток содержания HMGB1 в ядре, напротив, связан с гиперэкспрессией PARP1. В 2019 году было показано, что большое количество HMGB1 в ядре может предотвратить гипертрофию сердца [94], а накопление белка во внеклеточном пространстве сопряжено с усугублением гипертрофии.

Окислительно-восстановительный статус HMGB1

В случае повреждения клетки HMGB1 может попадать во внеклеточное пространство, где из-за влияния активных форм кислорода [95] происходит окисление остатков цистеина, и в зависимости от степени окисления белок способен выполнять различные функции. В составе HMGB1 есть три остатка цистеина, которые подвергаются окислению. Два из них, Cys23 и Cys45, консервативны [32] и расположены в HMGB-A ДНК-связывающем домене, а третий Cys106 — в HMGB-B домене [6, 32, 50]. В ответ на окислительный стресс в клетке образуются несколько форм белка. В дисульфидной форме белка HMGB1 (ds-HMGB1) между Cys23 и Cys45 формируется S–S-мостик, а Cys106 остаётся в восстановленной форме. Степень окисления за счёт активных форм кислорода в первую очередь регулирует выход белка в цитоплазму [20, 50, 72], а затем — его секрецию во внеклеточное пространство, где HMGB1 действует как алармин. В работе [96] показано, что лейкоциты являются основным источником дисульфидной формы белка в печени, мышцах, селезёнке и опухоли.

Изоформа ds-HMGB1 регулирует аутофагию и иммунные реакции организма, облегчая работу иммунных клеток, и способствует секреции воспалительных медиаторов. Изоформа белка ds-HMGB1 связывается с лимфоцитарным антигеном 96, также известным как myeloid differentiation factor 2, и с рецептором TLR4 (или с рецептором RAGE) и индуцирует синтез хемокинов и цитокинов [51, 79]. Окисление остатков Cys23 и Cys45 изменяет конформацию ДНК-связывающего домена HMGB1 [97]. Образование дисульфидного мостика меняет ориентацию ароматического кольца в Phe38, что влияет на стабильность ДНК-белковых комплексов. Кроме того, изменение ориентации Phe38 ослабляет взаимодействие белка с аддуктом, образованным на ДНК под действием противоопухолевых препаратов семейства координационных соединений платины (II), что в свою очередь нарушает активность таких препаратов [15, 16]. В связывании

с платиновыми аддуктами принимают участие остатки цистеина Cys23 и Cys45. При окислении образуются дисульфидные связи между этими остатками, что приводит к ослаблению связывания белка с участками ДНК, повреждёнными платиной [16].

При окислении всех трёх цистеинов образуется сульфонильная форма белка HMGB1 — ox-HMGB1 [50, 72]. Изоформа ox-HMGB1 считается иммунологически инертной [98, 99]. Показано, что ox-HMGB1 можно обнаружить на поздних стадиях воспаления, однако функции белка в этой форме не ясны [100]. В полностью восстановленной форме (fr-HMGB1) белок участвует в регенерации тканей, связываясь с CXCL12 и активируя рецептор CXCR4. HMGB1 способствует привлечению воспалительных клеток в повреждённые ткани, образуя комплекс с хемокином CXCL12, который действует исключительно через CXCR4. В результате происходят миграция клеток и привлечение гемопоэтических стволовых клеток для регенерации ткани [101].

Таким образом, по степени окисления белка можно судить о типе повреждения и степени воспаления: fr-HMGB1 отвечает за регенерацию тканей, а ds-HMGB1 способствует воспалению и отвечает за активацию иммунных клеток.

Известно также, что в ядерном пространстве при нормальных условиях HMGB1 находится в полностью восстановленной форме, что, несомненно, необходимо для выполнения структурных и регуляторных функций [50, 72], в частности для взаимодействия с ДНК [102] и её неканоническими формами [5, 6, 15].

Убиквитинирование

Среди разнообразия ПТМ белков в клетке одной из важнейших является убиквитинирование. Убиквитинирование контролирует многие клеточные процессы, такие как деградация «дефектных» (в частности, неправильно свёрнутых или повреждённых, например, в результате окисления), короткоживущих регуляторных и «старых» белков, участников сигнальных каскадов (в том числе активация врождённого иммунного ответа); внутриклеточный транспорт белков; трансляцию мРНК; эндоцитоз; реакцию клетки на повреждения ДНК; активацию и инактивацию белков и белок-белковых взаимодействий [103].

В соответствии с результатами широкомасштабных протеомных исследований, представленных в базе данных PhosphoSite, в составе HMGB1 есть 14 потенциальных сайтов убиквитинирования. Все они расположены в ДНК-связывающих доменах, кроме Lys82 и Lys90, которые находятся в линкерной области между доменами A и B. Следует отметить, что большинство сайтов убиквитинирования HMGB1 характерны для двух других HMGB-белков, и часть из этих сайтов подвержена не только убиквитинированию, но и ацетилированию или сукцинилированию/метилированию. Замечено, что наряду с фосфорилированием наличие этих модификаций отвечает за распределение HMGB1 в клеточном/межклеточном пространстве [6, 64] и, следовательно, модификации остатков лизина могут регулировать сигнальные пути, отвечающие за функционирование белка в клетке [104].

Таким образом, если функциональная активность и транспорт белка HMGB1 регулируются такими ПТМ, как ацетилирование, фосфорилирование, а также окислительно-восстановительным статусом белка, то стабильность белка HMGB1 в клетке регулируется, по-видимому, убиквитин-протеасомной системой (УПС) [105, 106].

РОЛЬ Е3-УБИКВИТИН-ЛИГАЗ В РЕГУЛЯЦИИ БЕЛКА HMGB1

Убиквитин-протеасомная система

Одним из основных путей деградации белков в клетках эукариот является УПС. Приблизительно 80–90% белков, участвующих в функционировании клетки, деградируют посредством УПС [107].

Убиквитинирование проходит в несколько этапов с участием убиквитин-активирующего фермента E1, убиквитин-конъюгирующего фермента E2 и убиквитин-лигазы E3 [108]. Убиквитинированные белки впоследствии распознаются другими белками, содержащими убиквитин-связывающие домены. Важнейшим элементом процесса убиквитинирования является его обратимость. Специфические ферменты — деубиквитиназы (deubiquitinases, DUBs) — удаляют молекулы убиквитина с белков, тем самым, например, предотвращая их деградацию [109, 110].

Помеченные убиквитином белки специфически распознаются убиквитиновыми рецепторами в составе протеасомы. Молекулы убиквитина отщепляются с помощью DUBs в составе протеасомных комплексов, белок разворачивается и проталкивается внутрь протеолитической камеры протеасомы, где происходит его расщепление на короткие пептиды [111, 112].

Нарушение работы тех или иных компонентов УПС может быть причиной различных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Поэтому поиск специфичных ингибиторов этой системы кажется перспективным направлением с точки зрения практического применения. Важно, однако, учитывать тот факт, что УПС — один из ключевых игроков в поддержании гомеостаза в клетке и что в результате ингибирования её работы нарушается нормальное течение огромного количества процессов. Ингибиторы системы УПС включают соединения, которые могут воздействовать не только на протеолитическую функцию протеасомы, но и на другие компоненты УПС [113]. Наименее специфичными ингибиторами УПС являются ингибиторы протеолитической активности протеасом и фермента E1. Они оказывают токсическое действие на клетки, что приводит к клеточной гибели в результате апоптоза, причём пролиферирующие клетки обычно более чувствительны к этим веществам.

Более тонким подходом в использовании ингибиторов УПС является поиск специфических ингибиторов Е3-лигаз или DUBs в контексте конкретных взаимодействий белка-субстрата и Е3/DUBs.

Важную роль играет УПС в регулировании процессов, связанных с возникновением опухоли, развитием метастазов, инвазией, а также процессов, отвечающих за прогноз выживаемости при онкозаболеваниях. Как уже было отмечено выше, в этих же процессах принимает участие и белок HMGB1. Таким образом, поиск специфических для HMGB1 Е3-лигаз или DUBs можно рассматривать как перспективное направление разработки малых молекул в терапии различных патологий человека, включая онкологические заболевания.

Е3-убиквитинлигазы, специфические для HMGB1

Убиквитинирование белка HMGB1 до сих пор плохо изучено. На сегодняшний день идентифицированы несколько Е3-убиквитин-лигаз и DUBs, нацеленных на HMGB1, а также дополнительные белки, не относящиеся к УПС, которые также способствуют деградации белка HMGB1 (рис. 3).

Семейство RNF. Анализ биоинформатических данных показал, что белок HMGB1 является потенциальным субстратом для убиквитин-лигазы Е3 семейства RING — RNF125 (RING finger protein 125) [114]. Авторы установили, что в клетках бронхиального эпителия мыши и человека RNF125 напрямую связывается с белком HMGB1 в ядре. Взаимодействие происходит за счёт ДНК-связывающего В-домена HMGB1, вызывая деградацию белка через УПС. В экспериментах *in vitro* было показано, что в убиквитинировании белка HMGB1 лигазой RNF125 и в его последующей деградации играет роль Lys150, расположенный в В-домене HMGB1. Ось RNF125/HMGB1 регулирует аутофагию и окислительный стресс. Гиперметилирование промоторной области гена *RNF125* снижало концентрацию белка при астме, что приводило к подавлению убиквитинирования HMGB1, а следовательно, к стабилизации этого белка в клетках. Накопление белка HMGB1 в эпителиальных бронхиальных клетках человека тем самым усиливало окислительный стресс, вызванный аутофагией [114].

В работе [115] показано, что другая Е3-лигаза — RNF186 — связывается с цитоплазматическим HMGB1 в клетках печени и присоединяет полиубиквитиновые

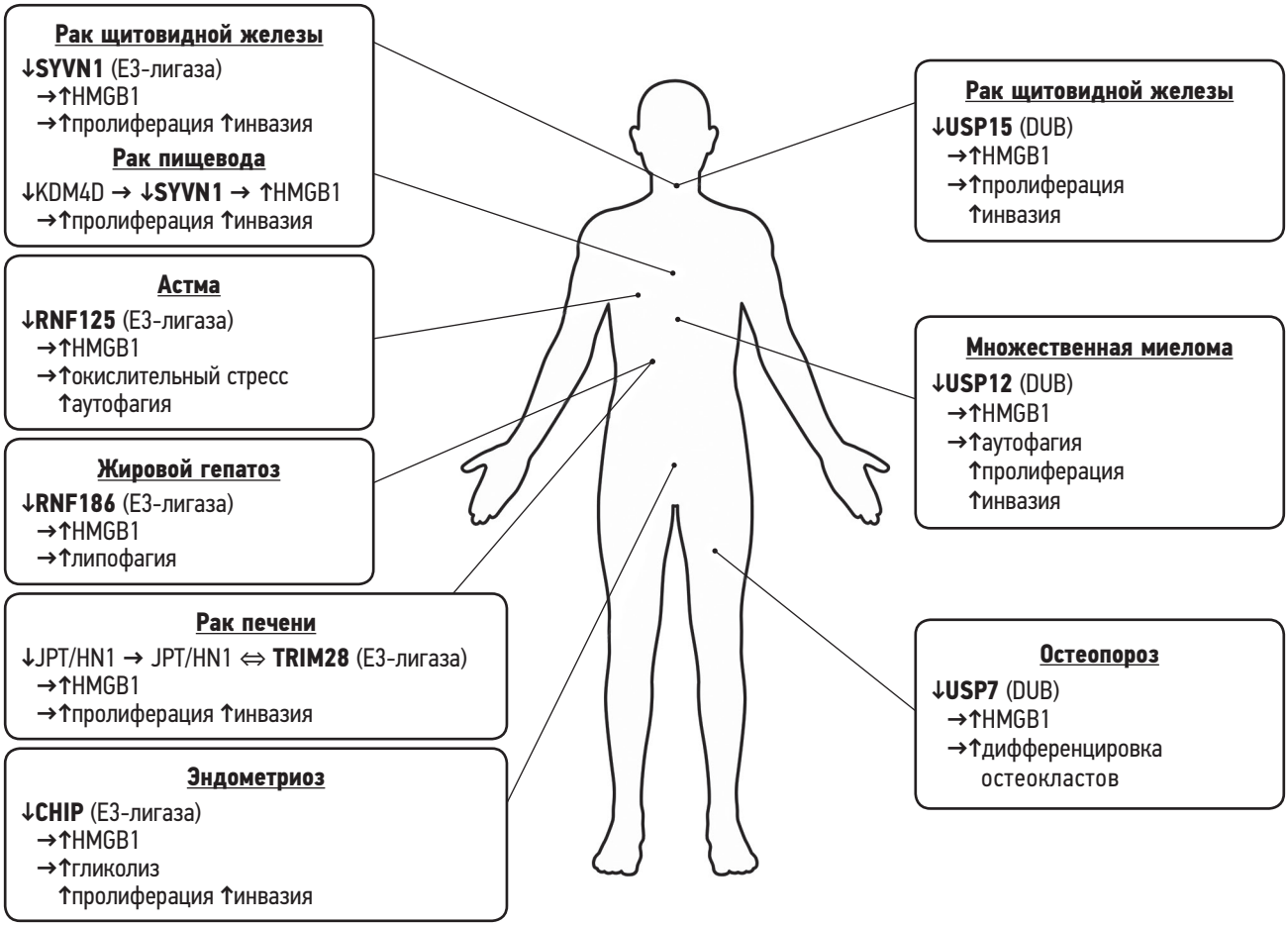

Рис. 3. Функции Е3-убиквитин-лигаз (Е3-лигаза) и деубиквитиназ, специфичных для белка HMGB1, при различных патологических состояниях организма. Белок HMGB1 ассоциирован с различными патологическими состояниями организма человека. Нарушения в регуляции белка HMGB1 в клетках связаны с такими заболеваниями, как астма, остеопороз, жировой гепатоз, эндометриоз, рак печени, пищевода, щитовидной железы и множественная миелома. Рисунок сделан с помощью ресурса BioRender (https://www.biorender.com/).
Fig. 3. Functions of HMGB1-specific E3 ubiquitin ligases (E3 ligase) and deubiquitinases in various pathological conditions.

цепочки, образованные связями между остатками Lys48 и Lys63, что приводит к его последующей протеасомной деградации. Важно отметить, что транслокация белка HMGB1 из ядра в цитоплазму ведёт к индукции липофагии в клетках при неалкогольной жировой болезни печени. При этом нокдаун RNF186 ускорял липофагию за счёт ингибирования убиквитинирования цитоплазматического HMGB1 и его стабилизации. Таким образом, авторы предлагают рассматривать ось RNF186/HMGB1 в качестве многообещающей мишени в профилактике и лечении неалкогольной жировой болезни печени человека.

CHIP. Недавно обнаружено, что ещё одна E3-лигаза — CHIP (carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein), которая действует как супрессор при эндометриозе яичников, может взаимодействовать с HMGB1 [106]. Связывание CHIP с HMGB1 способствовало его убиквитинированию и последующей деградации, тем самым ингибируя аэробный гликолиз, пролиферацию и инвазию эндометриозных клеток, а также прогрессирование эндометриоза. Кроме того, в работе [106] установлено, что для убиквитинирования и деградации HMGB1 необходимы структурные домены TPR и UBOX в составе CHIP [116].

SYVN1. При папиллярном раке щитовидной железы E3-убиквитин-лигаза SYVN1 (synoviolin) играет противораковую роль, способствуя протеасомной деградации белка HMGB1. В работе [117] показано, что SYVN1 осуществляет полиубиквитинирование белка HMGB1. В другой работе выявлено, что при плоскоклеточном раке пищевода высокий уровень экспрессии гена *HMGB1* напрямую связан с ингибированием лизин-специфической деметилазы 4D (KDM4D) [118]. Низкая концентрация KDM4D усиливает пролиферацию, миграцию, способность к самообновлению раковых клеток. Кроме того, KDM4D увеличивает уровень транскрипции *SYVN1* через диметилирование Lys9 в гистоне H3, что в свою очередь приводит к усилению деградации HMGB1. Известно, что аномальный уровень деградации белков, опосредованной убиквитинированием, способствует пролиферации, миграции опухолевых клеток, а также их резистентности к терапии при многих онкозаболеваниях [119], в том числе при раке пищевода [120]. Таким образом, ось KDM4D/SYVN1/HMGB1 модулирует рост, миграцию и самообновление опухоли посредством накопления HMGB1 [118].

TRIM28. Масс-спектрометрический анализ показал ещё одну потенциальную E3-лигазу для HMGB1 — TRIM28 [121]. Однако в другой работе авторы установили, что нокдаун TRIM28 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека не оказывал влияния на концентрацию белка HMGB1. Показано прямое взаимодействие HMGB1 с белком JPT1/HN1, для которого установлена роль в регуляции клеточного цикла и клеточной адгезии [122, 123]. Эктопическое повышение концентрации JPT1/HN1 наблюдалось при множественных видах рака, включая рак щитовидной [124] и молочной [125] железы, простаты [122], печени [126], что подчёркивает его роль в опухолеобразовании и прогрессировании рака. Этот белок индуцирует протеасомную деградацию андрогенового рецептора и оказывает ингибирующий эффект на его сигнальный путь в клетках рака простаты человека [127]. В работе [126] выявлено, что в клетках гепатоцеллюлярной карциномы нокдаун *JPT1* приводил к быстрой деградации HMGB1 и усиливал противораковую активность оксалиплатина. Авторы обнаружили, что белок JPT1/HN1 предотвращал убиквитинирование и последующую аутофаголизосомную деградацию белка HMGB1 за счёт прямого взаимодействия между белками JPT1/HN1 и TRIM28.

Другие белки, регулирующие HMGB1

Деубиквитиназы семейства USP. Как уже упоминалось, убиквитинирование белка обратимо, и существуют специальные DUBs, которые гидролизуют изопептидные связи, отщепляя молекулы убиквитина. Убиквитин-специфические протеазы (ubiquitin-specific proteases, USPs) являются крупнейшим семейством DUBs. Ферменты семейства USP имеют схожую структуру и взаимодействуют с различными белками. USP содержат каталитический домен, включая остатки Cys и His [128], а также другие функциональные домены (домен цинкового пальца ZnF); домены, ассоциированные с убиквитином (UBA); участки полипептидной цепи, которые взаимодействует с убиквитином (UIM) [129]. Домен ZnF активирует гидролитические реакции и регулирует активность ферментов, а домены UBA и UIM отвечают за связывание DUB с субстратом [130].

Обнаружено несколько партнёров белка HMGB1, которые регулируют его деградацию с помощью УПС. В работе [131] установлено, что при остеопорозе с HMGB1 связывается USP7, и это приводит к деубиквитинированию белка HMGB1 и способствует образованию остеокластов. Опосредованное USP7 деубиквитинирование HMGB1 предотвращает его деградацию протеасомами, что обусловливает положительную регуляцию процесса дифференцировки остеокластов.

Ещё один представитель семейства USP — USP13 — взаимодействует с HMGB1, регулирует его секрецию благодаря своей деубиквитиназной активности и стабилизирует HMGB1 [105]. USP13 регулирует выход HMGB1 из ядра в цитоплазму: высокий уровень накопления USP13 усиливает связывание HMGB1 с белком ядерного экспорта CRM1, что необходимо для цитозольной транслокации.

В клетках множественной миеломы обнаружено повышенное содержание другой DUB — USP12, которая также взаимодействует с HMGB1, деубиквитинируя и стабилизируя его [132]. Нокдаун USP12 в клетках множественной миеломы вызывал снижение концентрации HMGB1 и приводил к подавлению аутофагии, опосредованной активностью HMGB1. Авторы предлагают рассматривать ось USP12/HMGB1 в качестве потенциальной диагностической и терапевтической мишени при лечении множественной миеломы человека.

Недавно среди членов семейства USP была идентифицирована деубиквитиназа USP15 [26], которая взаимодействует с HMGB1, деубиквитинируя и стабилизируя белок при папиллярном раке щитовидной железы. Показано, что USP15 не влияет на экспрессию мРНК HMGB1, но количество белка HMGB1 значительно снижается при нокдауне USP15 в клетках папиллярного рака щитовидной железы, что указывает на USP15-опосредованную стабилизацию белка HMGB1 [133].

Валозин-содержащий белок (VCP). Ещё одним ферментом, который регулирует процесс деградации белков, является VCP. В отличие от других ферментов, VCP взаимодействует с уже убиквитинированными белками совместно с кофакторами Ufd1-Npl4 или p47, изменяя структуру белков с помощью гидролиза аденозинтрифосфата. В работе [134] показано, что в результате убиквитинированный белок либо повторно перерабатывался под действием DUBs, либо действие VCP ускоряло работу протеасомы. В другой работе установлено, что при ингибировании VCP происходило нарушение процесса убиквитинирования многочисленных белков по остатку Lys6 молекулы убиквитина [135].

Стабильность HMGB1 в клетках гепатоцеллюлярной карциномы повышается при накоплении VCP [134]. Повышенная концентрация VCP связана с плохим прогнозом выживаемости пациентов. При прогрессировании рака печени VCP выступает как онкоген, который, взаимодействуя с HMGB1, активирует сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR [134].

Внеклеточные протеазы. Белок HMGB1, являясь негистоновым ядерным белком, фактически выполняет различные функции, зависящие от ПТМ и от его клеточной локализации. Так, например, открытая не так давно роль HMGB1 во внеклеточном пространстве заключается в усилении иммунных и провоспалительных реакций [53, 136]. Среди возможных терапевтических подходов рассматривают протеолитическую обработку HMGB1, которая может быть весьма актуальной для модуляции провоспалительной функции [137, 138].

В работе [137] обнаружено, что протеазы, такие как нейтрофильная эластаза, катепсин G и MMP3, накапливающиеся в поражённых артритом суставах, способны расщеплять белок HMGB1 *in vitro*. При этом если нейтрофильная эластаза и MMP3 меняли сродство HMGB1 к его рецепторам, расщепляя кислый С-концевой участок, катепсин G быстро и полностью разрушал вышеупомянутый белок, что указывает на возможный механизм регуляции внеклеточного HMGB1 во время воспалительной реакции организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белок HMGB1 играет ключевую роль в регуляции множества жизненно важных клеточных процессов, не ограничиваясь процессами, которые связаны с ДНК. Его уникальная структура и функциональные особенности позволяют участвовать в модуляции ДНК-белковых и белок-белковых взаимодействий, а также выполнять роль в активации воспалительных процессов в качестве молекулярного фрагмента, ассоциированного с повреждениями. Однако нарушение регуляции активности HMGB1 может привести к развитию различных заболеваний (включая онкологические, сердечно-сосудистые), а также аутоиммунных патологий. Строгий контроль за экспрессией гена *HMGB1*, ПТМ и стабильностью белка HMGB1 служит необходимым условием для поддержания клеточного гомеостаза. Убиквитинирование является важнейшей ПТМ, регулирующей разнообразные функции белков, в том числе деградацию. Идентификация специфических для HMGB1 Е3-убиквитин-лигаз важна для понимания механизмов регуляции белка на посттрансляционном уровне. Изучение Е3-убиквитин-лигаз, вовлечённых в регуляцию активности HMGB1, открывает новые перспективы для разработки терапевтических подходов, направленных на коррекцию его активности в условиях патологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Чихиржина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; А.Н. Томилин — редактирование статьи; А.С. Цимоха — редактирование статьи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Благодарности. Неприменимо.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-14-00390).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: E.V. Chikhirzhina: resources, writing—original draft; A.N. Tomilin: writing—review & editing; A.S. Tsimokha: writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgments: Not applicable.

Ethics approval: Not applicable.
Funding sources: This study was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 22-14-00390).
Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.
Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.
Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.
Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.
Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and an in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bustin M, Reeves R. High-mobility-group chromosomal proteins: architectural components that facilitate chromatin function. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 1996;54:35–100. doi: 10.1016/s0079-6603(08)60360-8
2. Ozturk N, Singh I, Mehta A, et al. HMGA proteins as modulators of chromatin structure during transcriptional activation. *Front Cell Dev Biol*. 2014;2:5. doi: 10.3389/fcell.2014.00005
3. Postnikov YV, Bustin M. Functional interplay between histone H1 and HMG proteins in chromatin. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859(3):462–467. doi: 10.1016/j.bbagrm.2015.10.006
4. Murphy KJ, Cutter AR, Fang H, et al. HMGN1 and 2 remodel core and linker histone tail domains within chromatin. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(17):9917–9930. doi: 10.1093/nar/gkx579
5. Reeves R. High mobility group (HMG) proteins: Modulators of chromatin structure and DNA repair in mammalian cells. *DNA Repair (Amst)*. 2015;36:122–136. doi: 10.1016/j.dnarep.2015.09.015
6. Chikhirzhina E, Starkova T, Beljajev A, et al. Functional diversity of non-histone chromosomal protein HmgB1. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7948. doi: 10.3390/ijms21217948
7. Starkova T, Polyanichko A, Tomilin AN, Chikhirzhina E. Structure and functions of HMGB2 protein. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9):8334. doi: 10.3390/ijms24098334
8. Chikhirzhina E, Tsimokha A, Tomilin AN, Polyanichko A. Structure and functions of HMGB3 protein. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7656. doi: 10.3390/ijms25147656
9. Cato L, Stott K, Watson M, Thomas JO. The interaction of HMGB1 and linker histones occurs through their acidic and basic tails. *J Mol Biol*. 2008;384(5):1262–1272. doi: 10.1016/j.jmb.2008.10.001
10. Stott K, Watson M, Howe FS, et al. Tail-mediated collapse of HMGB1 is dynamic and occurs via differential binding of the acidic tail to the A and B domains. *J Mol Biol*. 2010;403(5):706–722. doi: 10.1016/j.jmb.2010.07.045
11. Chikhirzhina E, Starkova TY, Polyanichko A. The structural organization of the HMGB1 nuclear protein and its effect on the formation of ordered supramolecular complexes. *Biophysics*. 2021;66(3):373–378. doi: 10.1134/S0006350921030039
12. Bonaldi T, Längst G, Strohner R, et al. The DNA chaperone HMGB1 facilitates ACF/CHRAC-dependent nucleosome sliding. *EMBO J*. 2002;21(24):6865–6873. doi: 10.1093/emboj/cdf692
13. Waga S, Mizuno S, Yoshida M. Nonhistone protein HMG1 removes the transcriptional block caused by left-handed Z-form segment in a supercoiled DNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;153(1):334–339. doi: 10.1016/s0006-291x(88)81227-0
14. Pil PM, Chow CS, Lippard SJ. High-mobility-group 1 protein mediates DNA bending as determined by ring closures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(20):9465–9469. doi: 10.1073/pnas.90.20.9465
15. Johnstone TC, Wilson JJ, Lippard SJ. Monofunctional and higher-valent platinum anticancer agents. *Inorg Chem*. 2013;52(21):12234–12249. doi: 10.1021/ic400538c
16. Park S, Lippard SJ. Redox state-dependent interaction of HMGB1 and cisplatin-modified DNA. *Biochemistry*. 2011;50(13):2567–2574. doi: 10.1021/bi2000214
17. Kartalou M, Essigmann JM. Recognition of cisplatin adducts by cellular proteins. *Mutat Res*. 2001;478(1-2):1–21. doi: 10.1016/s0027-5107(01)00142-7
18. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet*. 2013;45(6):580–585. doi: 10.1038/ng.2653
19. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*. 2002;418(6894):191–195. Corrected and republished from: *Nature*. 2010;467(7315):622. doi: 10.1038/nature00858
20. Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med*. 2022;54(2):91–102. doi: 10.1038/s12276-022-00736-w
21. Kumari T, Kumar B. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) gene polymorphisms and cancer sus-ceptibility: A comprehensive meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;483:170–182. doi: 10.1016/j.cca.2018.04.042
22. Chai W, Ye F, Zeng L, et al. HMGB1-mediated autophagy regulates sodium/iodide symporter protein degradation in thyroid cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38(1):325. doi: 10.1186/s13046-019-1328-3
23. Niu L, Yang W, Duan L, et al. Biological functions and theranostic potential of HMGB family members in human cancers. *Ther Adv Med Oncol*. 2020;12:1758835920970850. doi: 10.1177/1758835920970850
24. Chou YE, Yang PJ, Lin CY, et al. The impact of HMGB1 polymorphisms on prostate cancer progression and clinicopathological characteristics. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):7247. doi: 10.3390/ijerph17197247
25. Gu B, Zhang S, Fan Z, et al. Prognostic model construction and immune microenvironment analysis of esophageal cancer based on gene expression data and microRNA target genes. *Transl Cancer Res*. 2023;12(5):1165–1174. doi: 10.21037/tcr-22-2588
26. Wang SS, Ye DX, Wang B, et al. USP15 promotes the progression of papillary thyroid cancer by regulating HMGB1 stability through its deubiquitination. *J Cancer*. 2024;15(9):2561–2572. doi: 10.7150/jca.92386
27. Fang J, Ge X, Xu W, et al. Bioinformatics analysis of the prognosis and biological significance of HMGB1, HMGB2, and HMGB3 in gastric cancer. *J Cell Physiol*. 2020;235(4):3438–3446. doi: 10.1002/jcp.29233
28. Sharma P, Yadav P, Jain RP, et al. miR-142-3p simultaneously targets HMGA1, HMGA2, HMGB1, and HMGB3 and inhibits tumorigenic properties and in-vivo metastatic potential of human cervical cancer cells. *Life Sci*. 2022;291:120268. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120268
29. Ladoire S, Penault-Llorca F, Senovilla L, et al. Combined evaluation of LC3B puncta and HMGB1 expression predicts residual risk of relapse after adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Autophagy*. 2015;11(10):1878–1890. doi: 10.1080/15548627.2015.1082022
30. Li S, Yang J, Xia Y, et al. Long noncoding RNA NEAT1 promotes proliferation and invasion via targeting miR-181a-5p in non-small cell lung cancer. *Oncol Res*. 2018;26(2):289–296. doi: 10.3727/096504017X15009404458675
31. Zheng X, Wang X, He Y, Ge H. Systematic analysis of expression profiles of HMGB family members for prognostic application in non-small cell lung cancer. *Front Mol Biosci*. 2022;9:844618. doi: 10.3389/fmolb.2022.844618
32. Barreiro-Alonso A, Lamas-Maceiras M, Rodríguez-Belmonte E, et al. High mobility group B proteins, their partners, and other redox sensors in ovarian and prostate cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:5845061. doi: 10.1155/2016/5845061
33. Cámara-Quílez M, Barreiro-Alonso A, Rodríguez-Bemonte E, et al. Differential characteristics of HMGB2 versus HMGB1 and their perspectives in ovary and prostate cancer. *Curr Med Chem*. 2020;27(20):3271–3289. doi: 10.2174/0929867326666190123120338
34. 34. Todd RC, Lippard SJ. Consequences of cisplatin binding on nucleosome structure and dynamics. *Chem Biol*. 2010;17(12):1334–1343. doi: 10.1016/j.chembiol.2010.10.018

35. Todd RC, Lippard SJ. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics*. 2009;1(4):280–291. doi: 10.1039/b907567d
36. Zamble DB, Mikata Y, Eng CH, et al. Testis-specific HMG-domain protein alters the responses of cells to cisplatin. *J Inorg Biochem*. 2002;91(3):451–462. doi: 10.1016/s0162-0134(02)00472-5
37. Zhang J, Kou YB, Zhu JS, et al. Knockdown of HMGB1 inhibits growth and invasion of gastric cancer cells through the NF-κB pathway in vitro and in vivo. *Int J Oncol*. 2014;44(4):1268–1276. doi: 10.3892/ijo.2014.2285
38. Kusume A, Sasahira T, Luo Y, et al. Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer. *Pathobiology*. 2009;76(4):155–162. doi: 10.1159/000218331
39. Liu Z, Falo LD Jr, You Z. Knockdown of HMGB1 in tumor cells attenuates their ability to induce regulatory T cells and uncovers naturally acquired CD8 T cell-dependent antitumor immunity. *J Immunol*. 2011;187(1):118–125. doi: 10.4049/jimmunol.1003378
40. Zhang QY, Wu LQ, Zhang T, et al. Autophagy-mediated HMGB1 release promotes gastric cancer cell survival via RAGE activation of extracellular signal-regulated kinases 1/2. *Oncol Rep*. 2015;33(4):1630–1638. doi: 10.3892/or.2015.3782
41. Matsubara D, Konishi H, Arita T, et al. Involvement of intracellular and extracellular high-mobility group Box-1 in the progression of esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(9):3233–3244. doi: 10.1245/s10434-020-08363-3
42. Wu D, Liang H, Wang H, et al. Hepatitis B virus-X protein regulates high mobility group box 1 to promote the formation of hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2018;16(4):4418–4426. doi: 10.3892/ol.2018.9178
43. Yang K, Cao F, Wang W, et al. The relationship between HMGB1 and autophagy in the pathogenesis of diabetes and its complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1141516. doi: 10.3389/fendo.2023.1141516
44. De Martinis M, Ginaldi L, Sirufo MM, et al. Alarmins in osteoporosis, RAGE, IL-1, and IL-33 pathways: a literature review. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(3):138. doi: 10.3390/medicina56030138
45. Stark K, Philippi V, Stockhausen S, et al. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice. *Blood*. 2016;128(20):2435–2449. doi: 10.1182/blood-2016-04-710632
46. He H, Wang X, Chen J, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) promotes angiogenesis and tumor migration by regulating hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1α) expression via the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT signaling pathway in breast cancer cells. *Med Sci Monit*. 2019;25:2352–2360. doi: 10.12659/MSM.915690
47. Dong Xda E, Ito N, Lotze MT, et al. High mobility group box I (HMGB1) release from tumor cells after treatment: implications for development of targeted chemoimmunotherapy. *J Immunother*. 2007;30(6):596–606. doi: 10.1097/CJI.0b013e31804efc76
48. Kang R, Tang D, Schapiro NE, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) sustains autophagy and limits apoptosis, promoting pancreatic tumor cell survival. *Cell Death Differ*. 2010;17(4):666–676. doi: 10.1038/cdd.2009.149
49. Kang R, Tang D, Loze MT, Zeh HJ. Apoptosis to autophagy switch triggered by the MHC class III-encoded receptor for advanced glycation endproducts (RAGE). *Autophagy*. 2011;7(1):91–93. doi: 10.4161/auto.7.1.13852
50. Raucci A, Di Maggio S, Scavello F, et al. The janus face of HMGB1 in heart disease: a necessary update. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(2):211–229. doi: 10.1007/s00018-018-2930-9
51. Yang H, Wang H, Ju Z, et al. MD-2 is required for disulfide HMGB1-dependent TLR4 signaling. *J Exp Med*. 2015;212(1):5–14. doi: 10.1084/jem.20141318
52. Taskin E, Guven C, Tunc Kaya S, et al. Silencing HMGB1 expression inhibits adriamycin's heart toxicity via TLR4 dependent manner through MAPK signal transduction. *J BUON*. 2020;25(1):554–565.
53. Zhong H, Li X, Zhou S, et al. Interplay between RAGE and TLR4 regulates HMGB1-induced inflammation by promoting cell surface expression of RAGE and TLR4. *J Immunol*. 2020;205(3):767–775. doi: 10.4049/jimmunol.1900860
54. Huang J, Liu K, Yu Y, et al. Targeting HMGB1-mediated autophagy as a novel therapeutic strategy for osteosarcoma. *Autophagy*. 2012;8(2):275–277. doi: 10.4161/auto.8.2.18940
55. Liu K, Huang J, Xie M, et al. MIR34A regulates autophagy and apoptosis by targeting HMGB1 in the retinoblastoma cell. *Autophagy*. 2014;10(3):442–452. doi: 10.4161/auto.27418
56. Yang M, Liu L, Xie M, et al. Poly-ADP-ribosylation of HMGB1 regulates TNFSF10/TRAIL resistance through autophagy. *Autophagy*. 2015;11(2):214–224. doi: 10.4161/15548627.2014.994400
57. Su FF, Shi MQ, Guo WG, et al. High-mobility group box 1 induces calcineurin-mediated cell hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:805149. doi: 10.1155/2012/805149
58. Zhang W, Lavine KJ, Epelman S, et al. Necrotic myocardial cells release damage-associated molecular patterns that provoke fibroblast activation in vitro and trigger myocardial inflammation and fibrosis in vivo. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e001993. doi: 10.1161/JAHA.115.001993
59. Lange SS, Mitchell DL, Vasquez KM. High mobility group protein B1 enhances DNA repair and chromatin modification after DNA damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(30):10320–10325. doi: 10.1073/pnas.0803181105
60. Takahashi T, Shishido T, Kinoshita D, et al. Cardiac nuclear high-mobility group box 1 ameliorates pathological cardiac hypertrophy by inhibiting DNA damage response. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(2):234–247. doi: 10.1016/j.jacbts.2018.11.011
61. Gao W, Cui H, Li Q, et al. Upregulation of microRNA-218 reduces cardiac microvascular endothelial cells injury induced by coronary artery disease through the inhibition of HMGB1. *J Cell Physiol*. 2020;235(3):3079–3095. doi: 10.1002/jcp.29214
62. Davalos AR, Kawahara M, Malhotra GK, et al. p53-dependent release of Alarmin HMGB1 is a central mediator of senescent phenotypes. *J Cell Biol*. 2013;201(4):613–629. doi: 10.1083/jcb.201206006
63. Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, et al. Implication of HMGB1 signaling pathways in Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): From molecular mechanisms to preclinical results. *Pharmacol Res*. 2020;156:104792. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104792
64. Chikhirzhina EV, Polyanichko AM, Starkova TY. Extranuclear functions of nonhistone protein HMGB1. *Tsitologiya*. 2020;62(10):716–b725. doi: 10.31857/S0041377120100016
65. Andersson U, Ottestad W, Tracey KJ. Extracellular HMGB1: a therapeutic target in severe pulmonary inflammation including COVID-19? *Mol Med*. 2020;26(1):42. doi: 10.1186/s10020-020-00172-4
66. Pilzweger C, Holdenrieder S. Circulating HMGB1 and RAGE as clinical biomarkers in malignant and autoimmune diseases. *Diagnostics (Basel)*. 2015;5(2):219–253. doi: 10.3390/diagnostics5020219
67. Peng R, Zuo S, Li X, et al. Investigating HMGB1 as a potential serum biomarker for early diabetic nephropathy monitoring by quantitative proteomics. *iScience*. 2024;27(2):108834. doi: 10.1016/j.isci.2024.108834
68. Magna M, Pisetsky DS. The role of HMGB1 in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. *Mol Med*. 2014;20(1):138–146. doi: 10.2119/molmed.2013.00164
69. Paudel YN, Shaikh MF, Chakraborti A, et al. HMGB1: a common biomarker and potential target for TBI, neuroinflammation, epilepsy, and cognitive dysfunction. *Front Neurosci*. 2018;12:628. doi: 10.3389/fnins.2018.00628
70. Wang Y, Jiang Z, Yan J, Ying S. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for malignant mesothelioma. *Dis Markers*. 2019;2019:4183157. doi: 10.1155/2019/4183157
71. Štros M, Kučírek M, Sani SA, Polanská E. HMGB1-mediated DNA bending: Distinct roles in increasing p53 binding to DNA and the transactivation of p53-responsive gene promoters. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2018;1861(3):200–210. doi: 10.1016/j.bbagrm.2018.02.002
72. Venereau E, Casalgrandi M, Schiraldi M, et al. Mutually exclusive redox forms of HMGB1 promote cell recruitment or proinflammatory cytokine release. *J Exp Med*. 2012;209(9):1519–1528. doi: 10.1084/jem.20120189
73. Starkova TY, Polyanichko AM, Artamonova TO, et al. Structural characteristics of high-mobility group proteins HMGB1 and HMGB2 and their interaction with DNA. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3577. doi: 10.3390/ijms24043577
74. Livesey KM, Kang R, Vernon P, et al. p53/HMGB1 complexes regulate autophagy and apoptosis. *Cancer Res*. 2012;72(8):1996–2005. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2291

75. Kang R, Tang D. PKR-dependent inflammatory signals. *Sci Signal*. 2012;5(247):pe47. doi: 10.1126/scisignal.2003511
76. Bell CW, Jiang W, Reich CF 3rd, Pisetsky DS. The extracellular release of HMGB1 during apoptotic cell death. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291(6):C1318–C1325. doi: 10.1152/ajpcell.00616.2005
77. Bianchi ME, Crippa MP, Manfredi AA, et al. High-mobility group box 1 protein orchestrates responses to tissue damage via inflammation, innate and adaptive immunity, and tissue repair. *Immunol Rev*. 2017;280(1):74–82. doi: 10.1111/imr.12601
78. Tsung A, Tohme S, Billiar TR. High-mobility group Box-1 in sterile inflammation. *J Intern Med.* 2014;276(5):425–443. doi: 10.1111/joim.12276
79. Tirone M, Tran NL, Ceriotti C, et al. High mobility group box 1 orchestrates tissue regeneration via CXCR4. *J Exp Med*. 2018;215(1):303–318. doi: 10.1084/jem.20160217
80. Ugrinova I, Pasheva EA, Armengaud J, Pashev IG. In vivo acetylation of HMG1 protein enhances its binding affinity to distorted DNA structures. *Biochemistry*. 2001;40(48):14655–14660. doi: 10.1021/bi0113364
81. Bonaldi T, Talamo F, Scaffidi P, et al. Monocytic cells hyperacetylate chromatin protein HMGB1 to redirect it towards secretion. *EMBO J*. 2003;22(20):5551–5560. doi: 10.1093/emboj/cdg516
82. Lu B, Wang C, Wang M, et al. Molecular mechanism and therapeutic modulation of high mobility group box 1 release and action: an updated review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(6):713–727. doi: 10.1586/1744666X.2014.909730
83. Tang Y, Zhao X, Antoine D, et al. Regulation of posttranslational modifications of HMGB1 during immune responses. *Antioxid Redox Signal*. 2016;24(12):620–634. doi: 10.1089/ars.2015.6409
84. Stros M. HMGB proteins: interactions with DNA and chromatin. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1799(1-2):101–113. doi: 10.1016/j.bbagrm.2009.09.008
85. Youn JH, Shin JS. Nucleocytoplasmic shuttling of HMGB1 is regulated by phosphorylation that redirects it toward secretion. *J Immunol*. 2006;177(11):7889–7897. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.7889
86. I, Fukazawa J, Yoshida M. Post-translational methylation of high mobility group box 1 (HMGB1) causes its cytoplasmic localization in neutrophils. *J Biol Chem*. 2007;282(22):16336–16344. doi: 10.1074/jbc.M608467200
87. Kim YH, Kwak MS, Park JB, et al. N-linked glycosylation plays a crucial role in the secretion of HMGB1. *J Cell Sci*. 2016;129(1):29–38. doi: 10.1242/jcs.176412
88. Richard SA, Jiang Y, Xiang LH, et al. Post-translational modifications of high mobility group box 1 and cancer. *Am J Transl Res*. 2017;9(12):5181–5196.
89. Davis K, Banerjee S, Friggeri A, et al. Poly(ADP-ribosyl)ation of high mobility group box 1 (HMGB1) protein enhances inhibition of efferocytosis. *Mol Med*. 2012;18(1):359–369. doi: 10.2119/molmed.2011.00203
90. Huang H, Nace GW, McDonald KA, et al. Hepatocyte-specific high-mobility group box 1 deletion worsens the injury in liver ischemia/reperfusion: a role for intracellular high-mobility group box 1 in cellular protection. *Hepatology*. 2014;59(5):1984–1997. doi: 10.1002/hep.26976
91. Pal Singh M, Pal Khaket T, Bajpai VK, et al. Morin hydrate sensitizes hepatoma cells and xenograft tumor towards cisplatin by downregulating PARP-1-HMGB1 mediated autophagy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):8253. doi: 10.3390/ijms21218253
92. Kong Q, Li Y, Liang Q, et al. SIRT6-PARP1 is involved in HMGB1 polyADP-ribosylation and acetylation and promotes chemotherapy-induced autophagy in leukemia. *Cancer Biol Ther*. 2020;21(4):320–331. doi: 10.1080/15384047.2019.1702397
93. Yang Z, Li L, Chen L, et al. PARP-1 mediates LPS-induced HMGB1 release by macrophages through regulation of HMGB1 acetylation. *J Immunol*. 2014;193(12):6114–6123. doi: 10.4049/jimmunol.1400359
94. Li Q, Li ZM, Sun SY, et al. PARP1 interacts with HMGB1 and promotes its nuclear export in pathological myocardial hypertrophy. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(5):589–598. doi: 10.1038/s41401-018-0044-4
95. Tang D, Kang R, Zeh HJ 3rd, Lotze MT. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;14(7):1315–1335. doi: 10.1089/ars.2010.3356
96. Ferrara M, Chialli G, Ferreira LM, et al. Oxidation of HMGB1 is a dynamically regulated process in physiological and pathological conditions. *Front Immunol*. 2020;11:1122. doi: 10.3389/fimmu.2020.01122
97. Wang J, Tochio N, Takeuchi A, et al. Redox-sensitive structural change in the A-domain of HMGB1 and its implication for the binding to cisplatin modified DNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;441(4):701–706.
98. Urbonaviciute V, Meister S, Fürnrohr BG, et al. Oxidation of the alarmin high-mobility group box 1 protein (HMGB1) during apoptosis. *Autoimmunity*. 2009;42(4):305–307. doi: 10.1080/08916930902831803
99. Liu A, Fang H, Dirsch O, et al. Oxidation of HMGB1 causes attenuation of its pro-inflammatory activity and occurs during liver ischemia and reperfusion. *PLoS One*. 2012;7(4):e35379. doi: 10.1371/journal.pone.0035379
100. Yang H, Lundbäck P, Ottosson L, et al. Redox modification of cysteine residues regulates the cytokine activity of high mobility group Box-1 (HMGB1). Retracted in: *Mol Med*. 2020;26(1):133. doi: 10.1186/s10020-020-00264-1 *Mol Med*. 2012;18(1):250–259. doi: 10.2119/molmed.2011.00389
101. Schiraldi M, Raucci A, Muñoz LM, et al. HMGB1 promotes recruitment of inflammatory cells to damaged tissues by forming a complex with CXCL12 and signaling via CXCR4. *J Exp Med*. 2012;209(3):551–563. doi: 10.1084/jem.20111739
102. Polanská E, Pospíšilová Š, Štros M. Binding of histone H1 to DNA is differentially modulated by redox state of HMGB1. *PLoS One*. 2014;9(2):e89070. doi: 10.1371/journal.pone.0089070
103. Husnjak K, Dikic I. Ubiquitin-binding proteins: decoders of ubiquitin-mediated cellular functions. *Annu Rev Biochem.* 2012;81:291–322. doi: 10.1146/annurev-biochem-051810-094654
104. Azevedo C, Saiardi A. Why always lysine? The ongoing tale of one of the most modified amino acids. *Adv Biol Regul*. 2016;60:144–150. doi: 10.1016/j.jbior.2015.09.008
105. Shin J, Kim YH, Lee B, et al. USP13 regulates HMGB1 stability and secretion through its deubiquitinase activity. *Mol Med*. 2022;28(1):164. doi: 10.1186/s10020-022-00596-0
106. Sun Y, Wang Q, Wang M, et al. CHIP induces ubiquitination and degradation of HMGB1 to regulate glycolysis in ovarian endometriosis. *Cell Mol Life Sci.* 2022;80(1):13. doi: 10.1007/s00018-022-04637-z Correction in: *Cell Mol Life Sci.* 2023;80(4):94. doi: 10.1007/s00018-023-04732-9
107. Chen D, Dou QP. The ubiquitin-proteasome system as a prospective molecular target for cancer treatment and prevention. *Curr Protein Pept Sci*. 2010;11(6):459–470. doi: 10.2174/138920310791824057
108. Pickart CM, Eddins MJ. Ubiquitin: structures, functions, mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1695(1-3):55–72. doi: 10.1016/j.bbamcr.2004.09.019
109. Mevissen TET, Komander D. Mechanisms of deubiquitinase specificity and regulation. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:159–192. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044916
110. Hwang JT, Lee A, Kho C. Ubiquitin and ubiquitin-like proteins in cancer, neurodegenerative disorders, and heart diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):5053. doi: 10.3390/ijms23095053
111. Pohl C, Dikic I. Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science*. 2019;366(6467):818–822. doi: 10.1126/science.aax3769
112. Zheng N, Shabek N. Ubiquitin ligases: structure, function, and regulation. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:129–157. doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014922
113. Brancolini C. Inhibitors of the ubiquitin-proteasome system and the cell death machinery: How many pathways are activated? *Curr Mol Pharmacol*. 2008;1(1):24–37. doi: 10.2174/1874467210801010024
114. Hu J, Ding R, Liu S, et al. Hypermethylation of RNF125 promotes autophagy-induced oxidative stress in asthma by increasing HMGB1 stability. *iScience*. 2023;26(8):107503. doi: 10.1016/j.isci.2023.107503
115. Du J, Ji X, Xu B, et al. Ubiquitination of cytoplasmic HMGB1 by RNF186 regulates hepatic lipophagy in non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2024;152:155769. doi: 10.1016/j.metabol.2023.155769
116. Zhang HT, Zeng LF, He QY, et al. The E3 ubiquitin ligase CHIP mediates ubiquitination and proteasomal degradation of PRMT5. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(2):335–346. doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.12.001
117. Duan F, Kong F, Jiang T, Liu H. SYVN1 modulates papillary thyroid carcinoma progression by destabilizing HMGB1. *Cell Div*. 2024;19(1):15. doi: 10.1186/s13008-024-00121-1

118. Yao W, Wang J, Zhu L, et al. Epigenetic regulator KDM4D restricts tumorigenesis via modulating SYVN1/HMGB1 ubiquitination axis in esophageal squamous cell carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:761346. doi: 10.3389/fonc.2021.761346
119. Ji R, Wu C, Yao J, et al. IGF2BP2-meidated m6A modification of CSF2 reprograms MSC to promote gastric cancer progression. *Cell Death Dis*. 2023;14(10):693. doi: 10.1038/s41419-023-06163-7
120. Li L, Zhou H, Zhu R, Liu Z. USP26 promotes esophageal squamous cell carcinoma metastasis through stabilizing Snail. *Cancer Lett*. 2019;448:52–60. doi: 10.1016/j.canlet.2019.02.007
121. Pineda CT, Ramanathan S, Fon Tacer K, et al. Degradation of AMPK by a cancer-specific ubiquitin ligase. *Cell*. 2015;160(4):715–728. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.034
122. Varisli L, Ozturk BE, Akyuz GK, Korkmaz KS. HN1 negatively influences the β-catenin/E-cadherin interaction, and contributes to migration in prostate cells. *J Cell Biochem*. 2015;116(1):170–178. doi: 10.1002/jcb.24956
123. Zhang ZG, Chen WX, Wu YH, et al. MiR-132 prohibits proliferation, invasion, migration, and metastasis in breast cancer by targeting HN1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;454(1):109–114. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.10.049
124. Pan Z, Fang Q, Li L, et al. HN1 promotes tumor growth and metastasis of anaplastic thyroid carcinoma by interacting with STMN1. *Cancer Lett*. 2021;501:31–42. doi: 10.1016/j.canlet.2020.12.026
125. Zhang C, Xu B, Lu S, et al. HN1 contributes to migration, invasion, and tumorigenesis of breast cancer by enhancing MYC activity. *Mol Cancer*. 2017;16(1):90. doi: 10.1186/s12943-017-0656-1
126. Wang R, Fu Y, Yao M, et al. The HN1/HMGB1 axis promotes the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma and attenuates the chemosensitivity to oxaliplatin. *FEBS J*. 2022;289(20):6400–6419. doi: 10.1111/febs.16531
127. Varisli L, Gonen-Korkmaz C, Syed HM, et al. Androgen regulated HN1 leads proteosomal degradation of androgen receptor (AR) and negatively influences AR mediated transactivation in prostate cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;350(1):107–117. doi: 10.1016/j.mce.2011.11.027
128. Ye Y, Scheel H, Hofmann K, Komander D. Dissection of USP catalytic domains reveals five common insertion points. *Mol Biosyst*. 2009;5(12):1797–1808. doi: 10.1039/b907669g
129. Zhang YH, Zhou CJ, Zhou ZR, et al. Domain analysis reveals that a deubiquitinating enzyme USP13 performs non-activating catalysis for Lys63-linked polyubiquitin. *PLoS One*. 2011;6(12):e29362. doi: 10.1371/journal.pone.0029362
130. Bonnet J, Romier C, Tora L, Devys D. Zinc-finger UBPs: regulators of deubiquitylation. *Trends Biochem Sci*. 2008;33(8):369–375. doi: 10.1016/j.tibs.2008.05.005
131. Lin YC, Zheng G, Liu HT, et al. USP7 promotes the osteoclast differentiation of CD14+ human peripheral blood monocytes in osteoporosis via HMGB1 deubiquitination. *J Orthop Translat*. 2023;40:80–91. doi: 10.1016/j.jot.2023.05.007
132. Li H, Roy M, Liang L, et al. Deubiquitylase USP12 induces pro-survival autophagy and bortezomib resistance in multiple myeloma by stabilizing HMGB1. *Oncogene*. 2022;41(9):1298–1308. doi: 10.1038/s41388-021-02167-9
133. Fukagai K, Waku T, Chowdhury AMMA, et al. USP15 stabilizes the transcription factor Nrf1 in the nucleus, promoting the proteasome gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;478(1):363–370. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.045
134. Pu Z, Duda DG, Zhu Y, et al. VCP interaction with HMGB1 promotes hepatocellular carcinoma progression by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *J Transl Med*. 2022;20(1):212. doi: 10.1186/s12967-022-03416-5
135. Heidelberger JB, Voigt A, Borisova ME, et al. Proteomic profiling of VCP substrates links VCP to K6-linked ubiquitylation and c-Myc function. *EMBO Rep*. 2018;19(4):e44754. doi: 10.15252/embr.201744754
136. Kim HM, Kim YM. HMGB1: LPS delivery vehicle for caspase-11-mediated pyroptosis. *Immunity*. 2018;49(4):582–584. doi: 10.1016/j.immuni.2018.09.021
137. Sowinska A, Rensing M, Klevenvall L, et al. Cleavage of HMGB1 by proteolytic enzymes associated with inflammatory conditions. *Front Immunol*. 2020;11:448262. doi: 10.3389/fimmu.2020.448262
138. Wang X, Mayorga-Flores M, Bien KG, et al. DNA-mediated proteolysis by neutrophil elastase enhances binding activities of the HMGB1 protein. *J Biol Chem*. 2022;298(11):102577. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102577

ОБ АВТОРАХ

*** Чихиржина Елена Всеволодовна,** канд. биол. наук;
адрес: Россия,196064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, д. 4;
ORCID: 0000-0001-8553-6653;
eLibrary SPIN: 2149-6871;
e-mail: e.chikhirzhina@incras.ru

Томилин Алексей Николаевич, д-р биол. наук,
член-корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0002-1137-7167;
eLibrary SPIN: 8079-5581;
e-mail: a.tomilin@incras.ru

Цимоха Анна Сергеевна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0002-8261-2750;
eLibrary SPIN: 6058-4316;
e-mail: atsimokha@incras.ru

AUTHORS' INFO

*** Elena V. Chikhirzhina,** Cand. Sci. (Biology);
address: 4 Tikhoretsky ave, Saint Petersburg, Russia, 194064;
ORCID: 0000-0001-8553-6653;
eLibrary SPIN: 2149-6871;
e-mail: e.chikhirzhina@incras.ru

Alexey N. Tomilin, Dr. Sci. (Biology), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0002-1137-7167;
eLibrary SPIN: 8079-5581;
e-mail: a.tomilin@incras.ru

Anna S. Tsimokha, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0002-8261-2750;
eLibrary SPIN: 6058-4316;
e-mail: atsimokha@incras.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author