

УДК 612.67, 577.24

## АЛАРМИН1 (*HMGB1*) И ВОЗРАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ. ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ

© 2017 г. Б. И. Кузник<sup>1,2</sup>, В. Х. Хавинсон<sup>3,4</sup>, Н. С. Линькова<sup>4,5</sup>, Т. С. Салль<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Читинская государственная медицинская академия, 672090, Чита, Россия

<sup>2</sup>Инновационная клиника "Академия здоровья", 672000, Чита, Россия

<sup>3</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup>Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, 195251,

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: linkova@gerontology.ru

Поступила в редакцию 20.01.2017

В обзоре представлены сведения о строении и основных функциях белка алармин1 (*HMGB1*), его роли в развитии возраст-ассоциированных заболеваний. В норме алармин1 находится в ядре и выполняет функции шаперона, участвует в формировании структуры хроматина. Концентрация внеклеточной формы белка *HMGB1* увеличивается при старении организма и возрастной патологии эндокринной, сердечно-сосудистой, центральной нервной систем, тромботических осложнениях и злокачественных новообразованиях. Внеклеточная форма алармина1 играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний. Пептиды *KE*, *EDP*, *AEDG*, *KED*, *EDR* обладают протекторными свойствами в отношении иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и нервной систем. В промоторных участках гена *HMGB1* содержатся предполагаемые сайты связывания для этих пептидов. Возможно, что эпигенетические механизмы пептидной регуляции экспрессии белка *HMGB1* могут способствовать восстановлению функций важнейших систем организма при старении.

**Ключевые слова:** алармин1 (*HMGB1*), короткие пептиды, эпигенетика, возрастная патология.

Воспаление представляет собой каскад реакций, который обслуживается компонентами тканевой жидкости, лимфы, плазмы, лейкоцитами, тромбоцитами, эндотелием и клетками соединительной ткани. При действии фактора, вызывающего воспаление, клетки синтезируют **алармины** (от английского *alarm* – тревога). Алармины передают информацию, которая напоминает сигналы, идущие от эндогенных источников повреждения – *DAMP* (damage-associated molecular pattern molecules) [20]. Вступающие в апоптоз клетки высвобождают *DAMPs*, которые инициируют неинфекционный воспалительный ответ. *DAMPs*, поступающие во внеклеточное пространство, активируют клетки иммунной системы для восстановления нарушенного гомеостаза [56].

В настоящее время открыто 13 аларминов, однако многие молекулы моно- и полинуклеарных фагоцитов, эозинофилов, тучных, эндотелиальных и эпителиальных клеток, а также тромбоцитов соответствуют понятию «алармины». Одним из важнейших аларминов является негистоновый хромосомный цитокиновый белок *HMGB1*

(high-mobility group box chromosomal protein 1), впервые выделенный в 1999 г. из тимуса теленка. Белок *HMGB1* преимущественно содержится в ядре клеток, где выполняет функции шаперона ДНК [20]. *HMGB1* является одним из наиболее изученных *DAMPs*. Он состоит из 215 аминокислотных остатков, входящих в 3 домена: два гомологичных ДНК-связывающих *HMGB*-домена (*A*- и *B*-боксы) и отрицательно заряженный *C*-концевой участок, состоящий из 30 аминокислотных остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот. *C*-концевой фрагмент алармина1 служит для взаимодействия с ДНК. *B*-бокс активирует секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами. *A*-бокс действует как ингибитор провоспалительной реакции, индуцируемой *B*-боксом [55].

Белок *HMGB1* связывается с ДНК по малой бороздке, изгибая ДНК до 140°. Алармин1 участвует в формировании структуры хроматина и различных регуляторных процессах. Наряду с транскрипцией белок *HMGB1* вовлечен в процессы репликации, рекомбинации и репарации ДНК.

Белок *HMGB1* внеклеточной локализации действует как цитокин, принимая участие в передаче сигналов к делению клеток, их миграции, инициации воспалительных процессов и иммунного ответа [9].

Уменьшение уровня экспрессии *HMGB1* в ядрах клеток приводит к снижению концентрации гистонов и уменьшению количества нуклеосом, при этом снижается экспрессия 10% генов. Алармин1 высвобождается при некрозе и апоптозе клеток и секретируется макрофагами в качестве провоспалительного медиатора. При апоптозе освобождение белка *HMGB1* обусловлено нуклеосомной фрагментацией ДНК, катализируемой каспаз-активированной дезоксирибонуклеазой. На ранних стадиях апоптоза, а также в случае окисления (переход в *S*-106-окисленную форму), белок *HMGB1* не оказывает влияния на дендритные клетки и не принимает участия в иммунном ответе. Восстановленная форма *HMGB1*, связываясь с толл-подобным рецептором *TLR4* (toll-like receptor) и *RAGE* (рецептор конечных продуктов гликирования, receptor for advanced glycation endproducts), способствует созреванию и миграции дендритных клеток, а также презентации антигена [64].

Являясь провоспалительным цитокином, алармин1 стимулирует пролиферацию *T*-хелперов и цитотоксических *T*-лимфоцитов [62]. Белок *HMGB1* взаимодействует с обеспечивающими врожденный иммунитет толл-подобными рецепторами *TLR2* и *TLR4*. Алармин1 приводит к активации *NF-κB* зависимой транскрипции через рецепторы *TLR2* или *TLR4* в культуре эмбриональных клеток почки человека линии *HEK293* [52]. Под влиянием интерлейкина-1β (*IL-1β*) и фактора некроза опухоли (*TNFα*) концентрация белка *HMGB1* в крови возрастает и одновременно осуществляется транслокация *HMGB1* из ядра в цитоплазму клетки [65].

При апоптозе может изменяться посттрансляционная структура ядерной формы белка *HMGB1* за счет окислительно-восстановительных реакций. В зависимости от того, будет подвержен белок алармин1 реакциям окисления или восстановления, он может взаимодействовать с различными рецепторами, включая *TLR2*, *TLR5*, и участвовать в регуляции физиологических и патологических процессов [54].

Кроме того, алармин1 при развитии воспалительных реакций взаимодействует с рецепторами *TLR5* и *RAGE*. Комплекс *HMGB1* и *TLR5* активирует сигнальный путь *NF-κB* через адаптерный белок *MyD88*, участвующий в передаче сигнала от

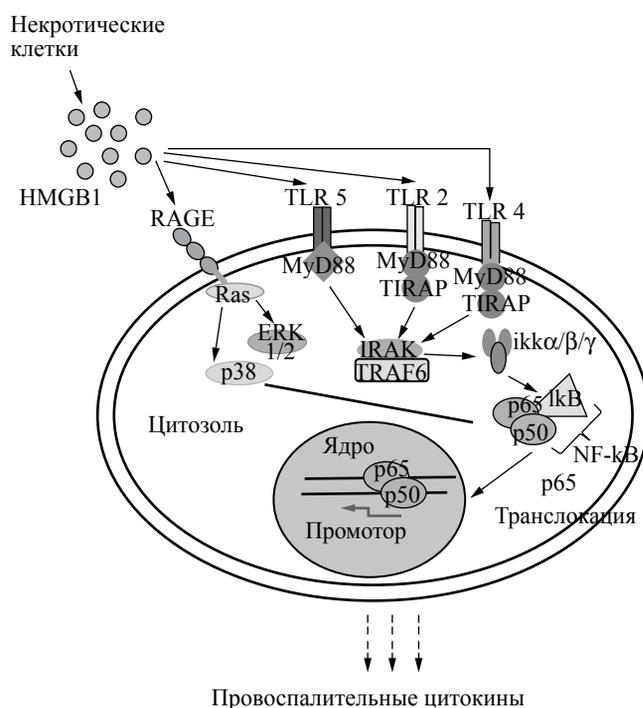


Рис. 1. Связывание белка *HMGB1* с рецепторами *TLR5*, *TLR4*, *TLR2* и инициация активации сигнального пути *NF-κB* — *MyD88*. По [30] в модификации.

толл-подобных рецепторов, что приводит к увеличению синтеза провоспалительных цитокинов и повышению болевой чувствительности (рис. 1) [30, 39].

Рецептор *RAGE* экспрессируется на мембране эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, лимфоидных клеток, нейронов и фибробластов. Взаимодействие рецептора *RAGE* с лигандами (*HMGB1*, β-амилоид, конечные продукты гликирования, белки семейства *S*-100) приводит к активации нескольких каскадных путей. Через сигнальный путь *Ras* активируется ядерный транскрипционный фактор *NF-κB*, посредством активации протеинкиназ *JAK* и *JAK2* активируются факторы *STAT3* и *STAT1* и *MAP*-киназа. Это стимулирует экспрессию генов *IL-6*, *TNFα*, молекул межклеточной адгезии и алармина1, что приводит к развитию воспаления и апоптозу. *NF-κB* стимулирует синтез молекул *RAGE* и встраивание их в мембрану, что усугубляет воспаление. Таким образом, активация *HMGB1-RAGE* пути усиливает воспалительный ответ и играет центральную роль в патогенезе воспалительных заболеваний [2, 43]. Белок *HMGB1* принимает участие в поддержке и усилении воспалительных реакций

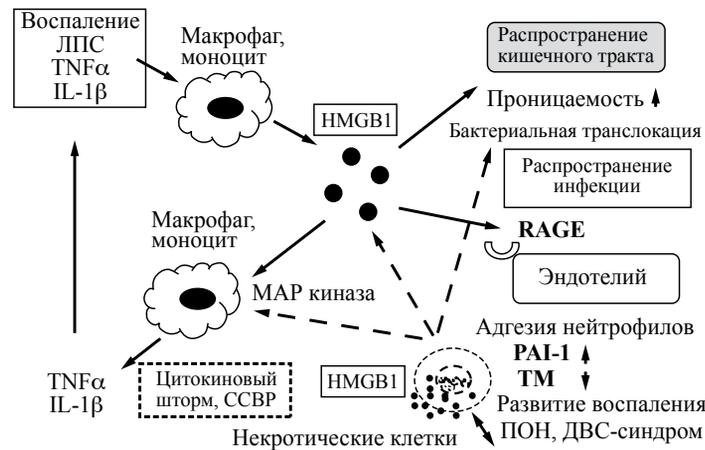


Рис. 2. Роль белка *HMGB1* в возникновении ДВС-синдрома при сепсисе. По [50] в модификации. Обозначения к рис. 2: ПОН – полиорганная недостаточность, ЛПС – липополисахариды.

при атеросклерозе, диабете и онкологических заболеваниях [26].

При проявлении системной воспалительной реакции в лейкоцитах снижается транскрипция генов *TNFα* и *IL-1* и активируется *NF-κB*, благодаря чему происходит деметилирование гистона H3K9. Белок *HMGB1* и гистон H1 являются необходимыми компонентами вызванного эндотоксином торможения активности *TNFα* в промоноцитах человека [36]. Внеклеточная форма алармина1 участвует во всех фазах воспаления, начиная от повреждения и заканчивая репарацией тканей. Белок *HMGB1* активирует эндотелиальные клетки и их предшественники. При этом повышается экспрессия молекул адгезии *ICAM-1* и *VCAM-1* и синтез провоспалительных цитокинов, что сопровождается адгезией моноцитов, нейтрофилов и тромбоцитов к эндотелию [4, 16, 72].

Белок *HMGB1* может быть вовлечен в патогенез туберкулеза и его осложнений. У больных туберкулезным менингитом содержание алармина1 в цереброспинальной жидкости было в 19 раз выше по сравнению со здоровыми людьми [29].

У пациентов с сепсисом и в экспериментальных моделях сепсиса у животных через 8–32 ч от начала заболевания белок *HMGB1* появляется в кровотоке. Это может быть обусловлено гибелью клеток и проникновением внутриклеточной формы белка *HMGB1* в кровь. Инъекция рекомбинантного *HMGB1* воспроизводит многие признаки, характерные для сепсиса, включая лихорадку, нарушение барьерной функции кишечника, респираторный дистресс-синдром

и полиорганную недостаточность. Последнее обусловлено способностью алармина1 связывать гепарин и протеогликаны, уменьшать содержание тромбомодулина (ТМ), что сопровождается усилением коагуляции, вплоть до развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [50].

Известно, что в 35% случаев сепсис осложняется ДВС-синдромом, нередко приводящим к гибели пациентов. Макрофаги, моноциты и нейтрофилы синтезируют тканевой фактор и на ранних стадиях сепсиса приводят к развитию коагуляционного каскада. При сепсисе в крови возрастает содержание провоспалительных цитокинов (*IL-1β*, *IL-6*, *TNFα* и др), усиливающих коагуляцию. Белок *HMGB1* при сепсисе синтезируется макрофагами и моноцитами, активированными воспалительными цитокинами, а также пассивно высвобождается из гибнущих клеток. При этом алармин1 связывает естественные антикоагулянты – гепарин и ТМ препятствует протеолитическому расщеплению тромбина, усиливая свертывание крови. Под воздействием белка *HMGB1* повышается секреция провоспалительных цитокинов. Алармин1, связываясь с рецептором *RAGE*, способствует активации эндотелия, секретирующего ингибитор активатора плазминогена 1, что препятствует тромболитическому расщеплению тромбина, усиливая свертывание крови. Под воздействием белка *HMGB1* повышается секреция провоспалительных цитокинов. Алармин1, связываясь с рецептором *RAGE*, способствует активации эндотелия, секретирующего ингибитор активатора плазминогена 1, что препятствует тромболитическому расщеплению тромбина, усиливая свертывание крови. Под воздействием белка *HMGB1* повышается секреция провоспалительных цитокинов. Алармин1, связываясь с рецептором *RAGE*, способствует активации эндотелия, секретирующего ингибитор активатора плазминогена 1, что препятствует тромболитическому расщеплению тромбина, усиливая свертывание крови.

Кетамин обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием и ослабляет сепсис-индуцированное острое повреждение

легких через регуляцию каскада *HMGB1-RAGE*. Кетамин снижает экспрессию белка *HMGB1* и рецептора *RAGE*, ингибирует активацию *NF-κB*, *MAP*-киназы и снижает синтез воспалительных медиаторов [43]. Известно, что аннексин А5 ингибирует липополисахарид-индуцированный синтез большинства провоспалительных цитокинов. Аннексин А5 препятствует взаимодействию белка *HMGB1* с рецептором *TLR4*, что ингибирует *HMGB1*-опосредованное увеличение уровня *IL-6* и *TNFα* [53].

### АЛАРМИН И ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Белок *HMGB1* является индуктором жирового перерождения артериальной стенки, поддерживающим хроническое воспаление в атеросклеротической бляшке. При этом происходит разрушение клеточного матрикса, сопровождающееся некротическими изменениями в эндотелии. Участие *HMGB1* в атеросклеротическом процессе может быть связано с активацией эндотелиоцитов, продуцирующих провоспалительные цитокины, под действием которых усиливается экспрессия адгезивных молекул и привлекаются в очаг воспаления макрофаги. Алармин1 накапливается в эндотелиальных, гладкомышечных и пенистых клетках. Блокада белка *HMGB1* антителами препятствует развитию атеросклероза и уменьшает вероятность возникновения ишемического инсульта. Под влиянием алармина1 тормозится синтез коллагена фибробластами. Этот эффект, вероятно, обусловлен активацией рецептора *RAGE*. Кроме того, фибробласты при старении синтезируют окисленную форму белка *HMGB1*, который стимулирует секрецию провоспалительных цитокинов, в том числе *IL-6*, через активацию рецептора *TLR-4* [18, 20].

В развитии атеросклероза важная роль принадлежит фибриногену, который служит матрицей для возникновения соединительной ткани на месте поврежденного эндотелия сосудов. Установлено, что при атеросклерозе периферических артерий в плазме увеличивается содержание растворимой формы белка *HMGB1* и фибриногена. Кроме того, обнаружена положительная корреляция между содержанием в крови *HMGB1* и фибриногена [13, 51].

Известно, что *T*-хелперы 17 (*Th17*) способствуют развитию атеросклероза, тогда как *T*-регуляторные клетки (*Treg*) препятствуют его возникновению. У пациентов с выраженным коронарным склерозом содержание *Th17* и *HMGB1* в крови повышено, тогда

как количество *Treg* снижено. Выявлена отрицательная зависимость между уровнем белка *HMGB1* в плазме и соотношением *Treg/Th17* [32].

Установлено, что алармин1 экспрессируется в атеросклеротических бляшках. Блокада белка *HMGB1* препятствует возникновению атеросклероза под воздействием атерогенной диеты у мышей с нокаутом гена *apoE*. Алармин1 связывается с активированными тромбоцитом тромбоцитами. Показано, что в тромбированных коронарных артериях человека экспрессия белка *HMGB1* повышена. На основании полученных данных можно предположить, что белок *HMGB1* участвует в развитии атеротромбоза [1, 21].

У мышей с диабетической кардиомиопатией, вызванной стрептозотоцином, экспрессия белка *HMGB1* усиливалась, тогда как экспрессия *IL-33* снижалась. У таких мышей наряду с развитием миокардиальной дисфункции отмечалось увеличение синтеза коллагена в сердечной мышце. Ингибитор провоспалительной активности *A*-боксов белка *HMGB1* и экзогенный *IL-33* предупреждали развитие миокардиальной дисфункции и отложение коллагена в миокарде у мышей. В сокультуре кардиомиоцитов и фибробластов, выращиваемой при повышенной концентрации глюкозы в питательной среде, отмечалось повышение секреции *HMGB1* кардиомиоцитами, снижение экспрессии *IL-33* и повышение синтеза коллагена I типа фибробластами. Белок *HMGB1*, выделенный из кардиомиоцитов, усиливал снижение экспрессии *IL-33*, вызванное глюкозой, и увеличение синтеза коллагена I фибробластами. Эти эффекты кардиомиоцитов были менее выражены в культуре фибробластов с мутациями в гене рецептора *TLR4*, культивируемых совместно с миоцитами мышей дикого типа. У мышей, мутантных по рецептору *TLR4*, при развитии диабета в миокарде усилилась экспрессия белка *HMGB1*. Наблюдаемые при диабете с миокардиальной дисфункцией отложение коллагена в сердечной мышце и нарушения сердечной деятельности были менее выражены у мышей, мутантных по рецептору *TLR4*. Следовательно, в возникновении фиброза миокарда при диабете важную роль играют белки *HMGB1*, *TLR4*, *IL-33* [66].

Ангиопластика инициирует воспалительную реакцию, в результате чего происходит местное повреждение тканей. При этом развивается гиперплазия интимы (ГИ), что может сопровождаться окклюзией артерии. Оказалось, что белок *HMGB1* способствует развитию ГИ. В то же время ингибитор *HMGB1*, миелоид-дифференцировочный

фактор 2/*TLR4* (*MD2/TLR4* – myeloid differentiation factor 2-toll-like receptor 4), препятствует развитию ГИ. Возможно, что алармин1 и рецептор *TLR4* являются регуляторами процессов, приводящих к воспалению и гиперплазии интимы после повреждения артерий при ангиопластике [27].

Известно, что введение тропонина приводит к воспалению и развитию фиброза в миокарде, т.е. к возникновению аутоиммунного миокардита (АИМ). У мышей дикого типа с вызванным тропонином аутоиммунным миокардитом, введение глицирризина (ингибитора белка *HMGB1*) или антител против белка *HMGB1*, сопровождалось снижением воспалительного процесса в миокарде. Нокаут гена *RAGE*-ко у мышей, иммунизированных сердечным тропонином, препятствует развитию АИМ. При этом гиперэкспрессия белка *HMGB1* в сердце, вызываемая аден-ассоциированным вирусом, приводит к развитию воспаления у мышей линии *RAGE*-ко и животных дикого типа. У мышей с АИМ отмечается повышение экспрессии алармина1 и растворимой форма рецептора *RAGE*. Полученные данные свидетельствуют о том, что белок *HMGB1* и *TLR*-рецепторы играют важную роль в патогенезе АИМ, индуцированного сердечным тропонином. Ингибирование активности одной из этих молекул может являться новой стратегией в лечении аутоиммунных миокардитов и воспалительных кардиомиопатий [25].

МикроРНК-26а (*Mir-26a*) при реперфузионном повреждении миокарда ингибировала экспрессию белка *HMGB1* и снижала выраженность повреждения сердечной мышцы. *Mir-26a* снижала инфильтрацию тканей сердца иммунными клетками и уменьшала экспрессию провоспалительных цитокинов [73].

Курение приводит к возникновению воспалительной реакции при различной патологии и способствует возникновению сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, что коррелирует с повышением уровня белка *HMGB1* в крови. Воздействие экстрактов табачного дыма (*TSE*) на макрофаги сопровождается усилением экспрессии алармина1 и поступлением в межклеточное пространство растворимого и связанного с микроvesикулами белка *HMGB1* [28].

Известно, что геморрагический шок приводит к возникновению почечной недостаточности, в основе которой лежит воспалительная реакция. Ликвидация тромбоза лимфатических сосудов смягчает течение геморрагического шока. При развитии геморрагического шока у мышей повышалась экспрессия мРНК *HMGB1* и *RAGE*

и синтез в почках белков *HMGB1*, *RAGE*, *IL-1β*, *IL-18*. Дренаж лимфатической системы снижал интенсивность этого процесса. На основании полученных данных сделан вывод о том, что блокада лимфатических сосудов способствует усилению воспаления за счет увеличения синтеза белка *HMGB1* и рецептора *RAGE* в ткани почек [46].

В опытах на мышах с экспериментальным дистресс-синдромом через 24 ч в крови, бронхоальвеолярном лаваже и в альвеолах содержание белка *HMGB1*, *IL-33*, хемокинов, секретируемых *Th1*, увеличивалось, а концентрация цитокинов, синтезируемых *Th2*, не изменялась. При действии ингибитора *HMGB1* глицирризина, повышение концентрации белка *HMGB1*, *IL-33*, других цитокинов и хемокинов, продуцируемых *Th1*, было менее выражено. Полученные данные свидетельствуют о функциональной связи молекул *HMGB1* и *IL-33* при дистресс-синдроме [35].

## АЛАРМИН И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Установлено, что белок *HMGB1* экспрессируется на мембране тромбоцитов. У мышей с пониженной экспрессией алармина1 на тромбоцитах при экспериментальной травме или геморрагическом шоке увеличивается время кровотечения, агрегация тромбоцитов, ингибируется тромбообразование и снижается интенсивность воспалительной реакции. У пациентов с травмами экспрессия белка *HMGB1* на поверхности тромбоцитов крови усиливается. Белок *HMGB1* участвует в активации тромбоцитов, их адгезии и агрегации. Эти эффекты опосредуются через рецептор *TLR4* и комплекс, состоящий из гуанилил-циклазы (ГЦ) и белка *MyD88* при участии цГМФ-зависимой протеин-киназы I (ПК-I) [67] (Рис. 3).

Белок *HMGB1* внутри артериальных тромбов находится на поверхности мононуклеаров и во внеклеточном матриксе. Активированные форболовым эфиром и интерфероном- $\gamma$  мононуклеары крови секретируют алармин1. Эта реакция может быть ослаблена при недостатке АТФ. Кроме того, белок *HMGB1* повышает адгезию моноцитов. В то же время миграции моноцитов препятствуют антитела, связывающие алармин1 и рецептор *RAGE*. Возможно, белок *HMGB1* является регулятором миграции моноцитов через эндотелий [57].

Белок *HMGB1* может выступать в качестве регулятора протромботического каскада, вовлекая в процесс тромбообразования тромбоциты

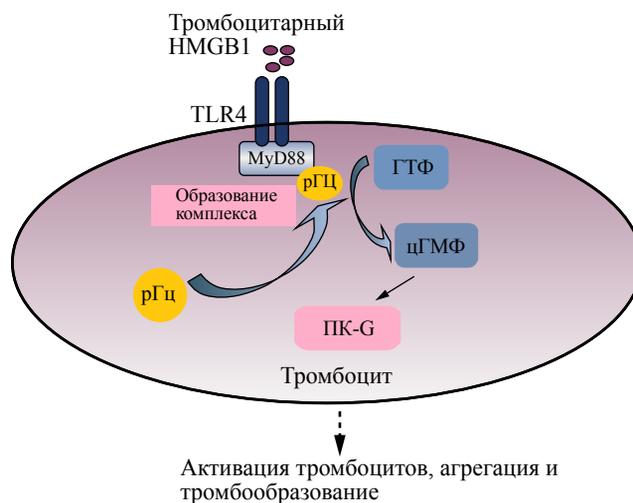


Рис. 3. Молекулярный каскад, лежащий в основе *HMGB1*-зависимых эффектов в тромбоцитах. По [67] в модификации.

и лейкоциты миелоидного ряда, и способствуя окклюзионному формированию тромбоза глубоких вен. Агрегация тромбоцитов сопровождается увеличением концентрации алармина1 в плазме, что способствует пролиферации и активации моноцитов через их взаимодействие с рецепторами *RAGE* и *TLR2*. Кроме того, белок *HMGB1* облегчает формирование протромботической сети нейтрофилов. Следовательно, *HMGB1* может являться мишенью для противовоспалительной терапии и профилактики тромбоза глубоких вен [59].

### АЛАРМИН И ПАТОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Белок *HMGB1* в норме экспрессируется в ядрах спинного мозга у мышей. Экспрессия *HMGB1* была выявлена в теле астроцитов, нейроглии и нейронах. При экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (АИЭ) у мышей усиливался синтез общего и внеклеточного белка *HMGB1* в спинном мозге, микроглии и внутри нейронов в области вентрального рога спинного мозга. Блокада белка алармин1 в ЦНС ослабляет интенсивность АИЭ. Таким образом, алармин может быть потенциальной мишенью в терапии АИЭ у человека [61].

Установлено, что алармин1 играет ключевую роль в реперфузионной ишемии головного мозга и развитии сахарного диабета. У мышей с экспериментальным сахарным диабетом и ишемией мозга, достигаемой окклюзией средней мозговой артерии, концентрация алармина1, *IL-1β*, *IL-6* и индуцибельной NO-синтетазы в сыворотке

крови возрастает. Блокирование белка *HMGB1* внутрибрюшной инъекцией нейтрализующих антител приводило к отмене воспалительной реакции и снижало степень повреждения головного мозга [11, 69].

Роль белка *HMGB1* в развитии повреждений ЦНС была показана в следующем эксперименте. У овец на 127 день беременности перевязывали общую сонную артерию плода и изучали экспрессию белка *HMGB1* через 30 мин после возникновения гипоксической ишемии мозга. Установлено, что алармин1 локализуется преимущественно в ядре и частично в цитоплазме нейронов коры головного мозга. После возникновения ишемии экспрессия *HMGB1* в ядрах нейронов уменьшалась, а в цитоплазме возрастала. Полученные данные свидетельствуют о том, что при ишемии алармин1 транспортируется из ядра в цитоплазму. Эта транслокация указывает на действие белка *HMGB1* как провоспалительного цитокина, что способствует развивающемуся воспалению в ишемизированном мозге плода [3, 74].

При экспериментальном субарахноидальном кровоизлиянии у крыс экспрессия белка *HMGB1* возрастала, что сопровождалось спазмом сосудов головного мозга. Высказывается предположение о том, что алармин1 может играть ключевую роль в воспалительной реакции при субарахноидальном кровоизлиянии и спазме сосудов [75].

У мышей линии *ddY* в модели ишемического инсульта экспрессия белка *HMGB1* усиливалась в клетках спинного мозга и седалищном нерве, хотя никаких изменений со стороны рецептора алармина – *RAGE* обнаружено не было. После

инсульта механическим раздражением у животных вызывали аллодинию (повышенную болевую реакцию нейронов), которая уменьшалась после внутривенного введения моноклональных антител против белка *HMGB1* [38].

При ишемическом инсульте белок *HMGB1* высвобождается из некротизированных нервных клеток. Являясь индуктором воспалительного каскада, алармин1 ухудшает состояние неврологического статуса и исход заболевания. Белок *HMGB1* индуцирует местное воспаление, и, всасываясь в кровь, активирует иммунные клетки [58].

После внутримозгового кровоизлияния у мышей отмечалась транслокация белка *HMGB1* из ядра в цитоплазму. При этом экспрессия белка *HMGB1* и рецептора *RAGE* в ипсилатеральном стриатуме в первые дни после наступления кровоизлияния увеличивалась до 7–14 сут. При этом на 14 сут после кровоизлияния экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) и плотность сосудов возрастают. Полученные данные свидетельствуют о том, что после внутричерепного кровоизлияния белок *HMGB1* может способствовать гиперэкспрессии *VEGF* в ипсилатеральной части стриатума и эта реакция осуществляется преимущественно через рецептор *RAGE* [42].

У пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием и гидроцефалией повышалась концентрация белка *HMGB1* в спинно-мозговой жидкости. При этом наблюдалась отрицательная корреляция между экспрессией *HMGB1* и результатом терапии [60].

Известно, что с возрастом функция иммунной системы снижается. Сказанное относится и к особенности течения у лиц пожилого возраста воспалительных заболеваний ЦНС. Экспрессия белка *HMGB1* и его мРНК в гиппокампе 24-месячных крыс повышалась по сравнению с этим показателем у молодых животных. В спинно-мозговой жидкости у старых крыс наблюдалось повышение экспрессии *HMGB1*. Блокада белка *HMGB1* инъекцией конкурентных антагонистов Вох-А приводила к снижению экспрессии генов воспалительного сигнального пути в гиппокампе у старых крыс. Вероятно, блокирование эффектов белка *HMGB1* может препятствовать развитию возраст-ассоциированных заболеваний нейрориммуноэндокринной системы. Введение старым крысам антагониста *HMGB1* Вох-А предотвращает повышение концентрации провоспалительных цитокинов в гиппокампе и связанные с этой патологией когнитивные и эмоциональные нарушения. Полученные данные свидетельствуют о том, что белок *HMGB1* является посредником

нейровоспалительных процессов при старении головного мозга [10, 34].

При болезни Альцгеймера в головном мозге происходит накопление  $\beta$ -амилоида и активация микроглии. Известно, что существует 2 формы этого протеина –  $A\beta_{40}$  и  $A\beta_{42}$ . Установлено, что микроглия способна фагоцитировать  $A\beta_{40}$  и белок *HMGB1*. При введении алармина1 ингибируется деградация  $A\beta_{40}$  в микроглии. В гиппокампе пациентов с болезнью Альцгеймера происходит активация микроглии, адгезирующей  $A\beta_{40}$  и внеклеточную форму белка *HMGB1*, что сопровождается развитием патологического процесса. Следовательно, белок *HMGB1* является одним из патогенетических факторов риска развития болезни Альцгеймера. Предполагается, что блокирование синтеза белка *HMGB1* может замедлить развитие этого нейродегенеративного заболевания [63].

При старении происходит перераспределение белка *HMGB1* между ядром астроцитов и межклеточной средой при участии белка *p53*. Нарушенная экспрессия *HMGB1* индуцирует *p53*-зависимую задержку пролиферации [31]. При этом отмечается увеличение концентрации алармина1 в различных отделах головного мозга. В то же время при старении синтез белка *HMGB1* снижается только в нейронах, а в астроцитах возрастает. Возможно, что снижение содержания ядерной формы белка *HMGB1* может быть причиной мутаций в ДНК нейронов мозга. При болезни Альцгеймера в различных отделах головного мозга усиливается экспрессия рецептора *RAGE*. То же самое относится и к  $A\beta_{42}$ , обладающего нейротоксическим действием и вызывающим окислительный стресс в микроглии [64]. У мышей, подвергнутых хирургическому вмешательству и общей анестезии, нарушалась долговременная память. Экспрессия молекул *HMGB1*, *S100B*, *RAGE*, и *NF-kB* возрастала после гепатэктомии. Взаимодействие *HMGB1* и *S100B* с рецептором *RAGE* изменялось после хирургического вмешательства. Полученные данные позволяют заключить, что *HMGB1*, *S100B*, и передача сигналов *RAGE* индуцировали воспалительную реакцию в гиппокампе и играли ключевую роль в снижении познавательной реакции после гепатэктомии [44].

## АЛАРМИН И ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Белку *HMGB1* принадлежит важная роль в канцерогенезе. У больных со злокачественной мезотелиомой повышалась концентрация белка *HMGB1* в сыворотке крови, что использовали для

дифференциальной диагностики злокачественности новообразования [48].

При раке молочной железы наблюдается гиперэкспрессия белка *HMGB1* в цитоплазме опухолевых клеток, что коррелирует со стадией заболевания и инфильтрацией опухоли лимфоцитами. Экспрессия цитоплазматической формы белка *HMGB1* была выявлена у пациентов при *HER2*<sup>+</sup> опухолях молочной железы. В то же время экспрессия ядерной формы белка *HMGB1* не была связана с гистологическими особенностями и степенью инфильтрации лейкоцитами раковой опухоли [41].

Миграции и метастазированию клеток рака молочной железы способствует фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (*MIF*). Эта реакция осуществляется при участии рецептора *TLR4*, экспрессия которого возрастает при данной патологии. При участии *MIF*, *HMGB1* транслоцируется из ядра в цитоплазму. Внеклеточный белок *HMGB1* активирует рецептор *TLR4* и матриксную металлопротеиназу-2. Кроме того, *MIF*-индуцированная кавеолин-1-зависимая секреция белка *HMGB1* может способствовать миграции *CD11b*<sup>+</sup> иммунных клеток. Полученные данные свидетельствуют о том, что *MIF* влияет на свойства опухолей и состояние их иммунного микроокружения путем активации молекул *TLR4*, *HMGB1*, что приводит к метастазированию рака молочной железы [47].

Высокая экспрессия алармина1 выявлена у пациентов с раком прямой кишки. Наличие белка *HMGB1* в тканях кишки, пораженной опухолевым процессом, выявлялось в 96% случаев, тогда как в здоровых тканях кишки – в 4%. Белок *HMGB1* экспрессировался не только в ядре, но и в цитоплазме малигнизированных клеток. Нокдаун гена *HMGB1* ингибировал пролиферацию клеток линии *SW620* (аденокарцинома толстой кишки человека) и *Colo320* (колоректальная аденокарцинома человека) [40, 70].

Белок *HMGB1* индуцирует в эндотелии опухолевых клеток экспрессию VEGF через рецептор *RAGE* и *NF-κB*. Алармин1 угнетает клеточный противоопухолевый иммунитет, активирует апоптоз и подавляет активность *CD8*<sup>+</sup> цитотоксических лимфоцитов. Эта реакция частично осуществляется за счет активации Th2, секретирующих *IL-10* [40].

Высокий уровень экспрессии ядерной формы белка *HMGB1* выявлен на ранних стадиях рака шейки матки в 72,9%. В 16% в раковых клетках случаев отмечен низкий уровень экспрессии цитоплазматического белка *HMGB1*. Высокий

уровень экспрессии ядерной формы белка *HMGB1* был связан с метастазами в сосуды, а цитоплазматической формы белка *HMGB1* – с метастазами в лимфатические узлы. Кроме того, гиперэкспрессия ядерных и цитоплазматических форм алармина1 являлась плохим прогностическим признаком общей и безрецидивной выживаемости пациенток [71].

Установлено, что белок *HMGB1* способствует формированию, развитию и метастазированию глиомы. После взаимодействия с рецепторами *RAGE*, *TLR2*, *TLR4*, *TLR9* белок *HMGB1* активирует сигнальные пути и иммунные реакции, участвующие в регуляции клеточного роста, дифференцировке, подвижности и апоптозе клеток опухоли. В зависимости от типа рецептора клетки, с которой взаимодействует алармин1, этот белок способен содействовать онкогенезу или подавлять рост опухоли [22]. Так, снижение экспрессии белка *HMGB1* и усиление синтеза внеклеточного белка теплового шока 70 и кальретикулина при рецидиве мультиформной глиобластомы служит хорошим прогностическим признаком выживания больных [49].

Фенг и соавторы (2016) проанализировали результаты исследований, опубликованных в 20 статьях и охватывающих 2621 больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ). Экспрессия белка *HMGB1* в тканях с НМРЛ была выше по сравнению с нормой. Чем сильнее экспрессируется алармин1 в раковых клетках, тем хуже прогноз выживаемости больного при карциноме, мелкоклеточном раке и аденокарциноме легкого. Вероятно, экспрессия белка *HMGB1* может являться маркером прогноза выживания больных НМРЛ и аденокарциномой легкого [33].

Рентгеновское облучение в дозе от 4 до 12 Гр в опытах *in vivo* и *in vitro* приводит к транслокации белка *HMGB1* в цитоплазму. Эта реакция является дозозависимой. Радиационно опосредованное перемещение белка *HMGB1* в цитоплазму ассоциируется с повреждением ДНК [68].

*HMGB1* может способствовать или препятствовать онкогенезу. Ханахан и Веинберг (2011), обобщая сведения, имеющиеся в литературе, предлагают следующую схему, объясняющую роль *HMGB1* в канцерогенезе. Экстрацеллюлярный белок *HMGB1* способствует пролиферации, воспалению, энергетическому метаболизму и ангиогенезу, подавляет противораковый иммунитет, что активирует рост и метастазирование опухоли. В то же время экстрацеллюлярный алармин1 стимулирует противоопухолевый иммунитет при использовании химио- или лучевой терапии. Белок *HMGB1*,

связываясь с рецептором *TLR4*, усиливает противоопухолевый иммунитет, в то время как взаимодействие с белком ТИМ-3 (T cell immunoglobulin mucin-3) подавляет активность дендритных клеток. Внутриклеточный белок *HMGB1* предотвращает нестабильность генома и стимулирует функции рибосом в онкогенезе. Мутации в гене *HMGB1* приводят к торможению аутофагии и усилению апоптоза. Подавление аутофагии повышает эффективность противоопухолевой терапии [37].

### АЛАРМИН И РЕГЕНЕРАЦИЯ ТКАНЕЙ

Белок *HMGB1* способствует миграции мезенхимальных стволовых клеток (МСК). При лечении переломов с использованием белка *HMGB1*, МСК синтезируют хемокины, в том числе *CCL4* и *CCL13*. Более того, при применении белка *HMGB1* активируется сигнальный путь Rap1 (Ras-associated protein-1). Белок *HMGB1* способствует секреции хемокинов, которые повышают миграцию МСК [45].

Пистоиа и Пезоло (2016), обобщая имеющиеся в литературе данные, приводят следующую схему действия ядерного и цитоплазматического *HMGB1* на регенерацию тканей (Рис. 4) [55].

Белок *HMGB1* модулирует воспаление, иммунитет, хемотаксис и регенерацию тканей. Алармин1 активирует NF-κB, оказывающий влияние на синтез провоспалительных цитокинов и способствующий экспрессии рецепторов *TLR2*, *TLR4*, *RAGE*, *TREM1*. Алармин1 участвует в репликации, рекомбинации, транскрипции и репарации ДНК. Белок *HMGB1* взаимодействует с рецептором *TLR9* эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи. Цитоплазматическая форма белка *HMGB1* связывается с белком Vespin-1, что приводит к образованию аутофагосомы и динамическим внутриклеточным процессам при аутофагии.

### ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕПТИДНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СИНТЕЗА АЛАРМИНА

В Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии были синтезированы и изучены короткие пептиды *KE*, *AEDG*, *EDP*, *KED*, *EDR*. Пептид *KE* стимулировал врожденный и адаптивный иммунитет, увеличивал максимальную продолжительность жизни и снижал частоту развития спонтанных опухолей у мышей в 1,5 раза. Введение пептида *AEDG* увеличивало среднюю и максимальную продолжительность жизни животных. Пептид *AEDG* обладает противоопухолевым эффектом, стимулирует синтез мелатонина

в пинеальной железе при старении, регулирует циркадианные ритмы организма, обладает иммуномодулирующим, нейропротекторным и ретинопротекторным действием [17, 23].

В экспериментах *in vitro* было выявлено, что пептиды *AEDG*, *KE*, *EDR* способны проникать внутрь клетки и связываться с ДНК. В другой работе с помощью микрочиповой технологии установлено, что пептиды *KE* и *AEDG* регулировали экспрессию генов, функционально относящихся к различным клеточным системам. Возможно, что эти короткие пептиды обладают селективным действием по отношению к сайтам связывания на промоторных участках специфических генов. Предполагается, что аминокислотные остатки коротких пептидов образуют сеть водородных связей с азотистыми основаниями в большой канавке двойной спирали ДНК. Ранее были предложены модели специфического связывания пептида *AEDG* с последовательностями АТТТС, АТТТГ и СТТТС, и пептида *KE* с последовательностью СGAG, основанные на анализе литературных данных по взаимодействию различных белков с ДНК [19]. На основе этих данных были созданы трехмерные модели взаимодействия пептидов *KE*, *AEDG* с участками ДНК (GСAG и АТТТС). Анализ основных параметров молекулярной механики (число водородных связей, гидрофобные и электростатические взаимодействия, энергия минимизации комплекса ДНК-пептид) позволил обосновать предложенные ранее качественные модели и определить наиболее энергетически выгодные комплексы взаимодействия пептидов с ДНК [12, 20]. Таким образом, пептиды *KE* и *AEDG* обладают геропротекторным и нейропротекторным действием, препятствуют развитию эндокринных и онкологических заболеваний. Ранее нами были найдены в промоторах гена *HMGB1* сайты связывания пептидов *KE*, *AEDG* [20].

Представляет интерес поиск сайтов связывания в промоторных зонах гена *HMGB1* для пептидов *EDP*, *KED*, *EDR*, обладающих протекторными свойствами в отношении иммунной, сердечно-сосудистой и нервной системы соответственно. Ранее нами с помощью метода молекулярного моделирования для пептида *EDP* были найдены предполагаемые сайты связывания AGAT, TCTA и обратные им последовательности TAGA и ATCT. Для пептида *KED* предполагаемыми сайтами связывания являются последовательности CCTGCC GGACGG, и обратные им последовательности CCGTCC и GGACGG, для пептида *EDR* – GCAGG, CGTCC и обратные им последовательности GGACG и CCTGC.

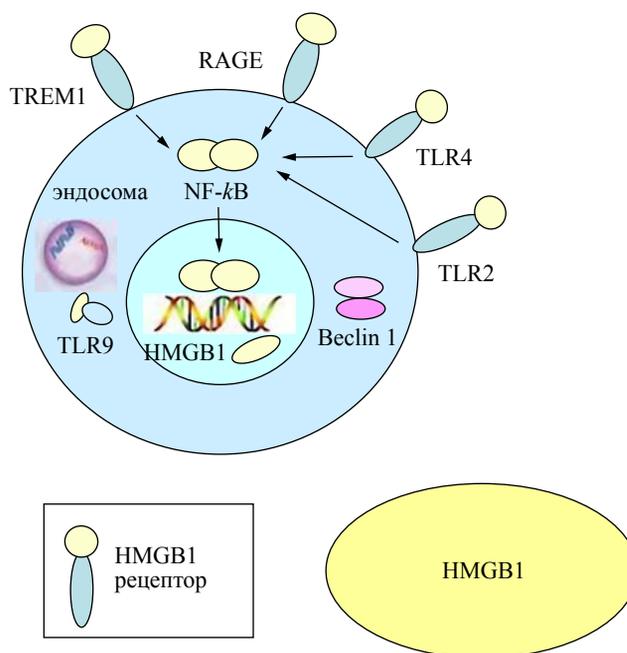


Рис. 4. Функции ядерной и цитоплазматической формы белка *HMGB1*. По [55] в модификации.

Пептид *EDP* обладает иммуномодулирующим действием. После перорального применения биологически активной добавки на основе пептида *EDP* экспрессия гена белка теплового шока *HSPA1A* у спортсменов увеличивалась в 2,3 раза. Кроме того, пептид *EDP* способствовал уменьшению экспрессии гена *IL6*. Увеличение экспрессии гена белка теплового шока свидетельствует о способности пептида *EDP* к активации неспецифических защитных процессов в лейкоцитах, направленных на сохранение и активацию белкового неосинтеза и предотвращение возможных нарушений синтеза и фолдинга белков под действием физиологического стресса, вызванного, в том числе, высокой физической нагрузкой. Подтверждением геноспецифической стимуляции иммунной системы под действием пептида *EDP* является тот факт, что после приема пептидных препаратов у 80% гимнасток снизилась заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями [14].

Пептид *KED* при пероральном применении у людей, в экспериментальных моделях на животных и культурах эндотелия сосудов оказывал вазопротективный эффект, стимулировал пролиферацию эндотелия и фибробластов кожи [6]. Пептид *KED* нормализует микроциркуляцию у крыс с индуцированным пародонтитом. Применение этого пептида оказывает нормализующее влияние на состояние стенок капилляров,

повышая их резистентность и проницаемость и на состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки десны и пародонта. В культурах эндотелия, полученных от пациентов с атеросклерозом и рестенозом, пептид *KED* способствовал нормализации экспрессии эндотелина-1. Высокие уровни эндотелина-1 в плазме крови наблюдают при атеросклерозе, ишемии и гипертензии, следовательно, пептид *KED*, способствующий снижению синтеза этой молекулы, будет способствовать профилактике развития этой сердечно-сосудистой патологии [5].

В экспериментах на животных была показана способность пептида *EDR* восстанавливать функциональную активность ЦНС у крыс с пренатальной гипергомоцистенемией, подавляя накопление активных форм кислорода в нейронах, повышая их устойчивость к окислительному стрессу и предотвращая взаимодействие гомоцистеина и его производных с рецепторами глутамата [24]. Пептид *EDR* улучшал способности к пространственному ориентированию у животных. Введение пептида *EDR* старым крысам в условиях острой гипоксической гипоксии способствовало восстановлению функций ЦНС [7]. Пероральное применение биологически активной добавки на основе пептида *EDR* совместно со стандартной терапией у пациентов с церебрастенией и черепно-мозговыми травмами приводило к улучшению памяти, повышению

## Возможные сайты связывания пептидов EDP, KED, EDR в промоторных участках гена HMGB1

Ген, <i>Homo Sapiens</i>	Регуляторный участок гена в диапазоне от –499 до 100 пар нуклеотидов (кДНК 5'→3')
HMGB1, high mobility group box 1 (ENSG00000189403)	<p><b>Промотор 1. HMGB1_1 NC_000013 31191625..31192224 1-</b>  CGGAAAGAAACCCCTCCCTCTTCTCCCTTACCTGCCGCGGGCACTCCCCTTCTTGGT-  ACCGGGTTCGATCGGAACCTCTGTTCCAGCTTGATCTCCACCCTAGTTGCAACGTTCAAC  CCACGTTCCCTCGGACTGCTCCTCCCCACTCGCGTCTCCACTAGGAAGGCGGCTTC-  CGGCTTGAGTCCGCGGCAAAAGAGTCTCCTT<b>CTGTCTGCACGCTGGGCCTGAAAAGG</b>  <b>ACGGTGGCGTGGCGGGGAAGGTGAAGACGTGAGCACTTCCGGTCGCCCTCCGCAGA</b>  GGCGTGGCTGTCCGCCCTGTGGCCGAGACGCAGTTGCGACTGCGGCGACGAGGAG  GGCGGGGCGGCTGGCTGCTGAGCCCGCCATGTGTGAGTGGCTGGGTTTGGGGAG  GCGACGTTTCTGGAAGCTGCTGAAAAGCGCCGAGTGGCGGAGGTGGCGCCAGCG-  GCCAGGGGTGGGGCGTGATTAATACTAGTGCAGCGGCTTTCTGCGGAGGGATTAC-  GTGACGAAAAGAG<b>ACCTGCTTGC</b>CGCGCTGTTCCGTGGTCCGCGGAGCGTGCTGTC-  GGGAGCCGCTGGTTCCTGGGGTGACCCGCGGAGGT</p> <p><b>Промотор 2. HMGB1_2 NC_000013 31039974..31040573 1-</b>  CCCCTCAGCACCAGCAGAGACCCAGTTTTCAGGGGACATGATCCCATAGTGTCCGCCCT-  CACTTTTGAAGGGCCATTAAGCCTGGGGCCTTTATCTCAACGGCTTTGGGCGT-  GAATGTGGGGCAAGAAGGGGGGGGAGACCTGTGGGTGTCTCTTTGCCTGAG-  GAGTTGGAGACACTTGTGAAAAGTCAGGCCCTTTTCGCTCCGGCGGCGGCTCCGGT-  GTGGGCTGGCTTGGGTTAGACACATGCACACATACACCATAGAGCTGTCTTTCC-  GTAGCAGCTGCTGCCTCTGCCTCTCCCGCCTCAGCCTCTTTGCCCGGCATA-  CACACACATTCAGATTTGCGCGCTGTTCAATCCTTGATGACGTGTCCCCGGAGA-  CAGCCAATAGCAAACGGGCTCTGGTCAGGACAATGGGAGGTATCGGGCCAATGAGC-  GAGCCCCGTGAGTTGGCGGTAGCCAATAGGAGCCGCGCTGGCTGGAGAGTAATGTTA-  CAGACGCGAGAGAGTGAGGAGGCTGCGTCTGGCTCCCGCTCTCACAGCCATTGCAGTA-  CATTGAGCTCCATAGAGACAGCACCGGGCAAGTG</p> <p><b>Промотор 3. HMGB1_3 NC_000013 31039278..31039877 1-</b>  GCGCGCGCGCCGATCCCCGCGCCGGGAGCCGGCGGGTTCAGGATCCACA-  CAAAGGCAAATGAGGGGGGACCGTGGGGGGAAGTGCACGAGCGAGCCTCTGCCC-  GGGCGCCGGGAACGCTGCCCCGCGCCGGTCCCCGGCCCTCAGGCAGCCTGAGGC-  GCCGGGAGCCCCGCGCCCCGCGAGTTCCACCCCCGGCGG<b>CGTCCGCGCTGACTGCGC</b>-  CAAAAAAAAAAATTTTTTTTAAATTAATAAAAAAAAAATTTGAACGTGTTTTGGGCCCTCGGGC-  CGGGCTTCGGGCGGGCGGCGTGCAGCGGAGCGCGGCGGGGCGGGCGGGCGGGCGG-  GCGGCTCGGCGGCGGCGGGAGGCGAGCGGCGGCGCTTCCCCGGGCTCATTG-  GCCGCCCGCAGCGAGCCGGGCGCTGGCGGGGAGCGCGGCCAGCCGGGCGGGCG-  GCGGGGCGGGCGGGCGCCGCGGGCGAGGGCGGCGCGGGGGCCTGGGGGCG-  GCAGTGCGGGCCCCGCGCCCTCGGCCCGGTGCGGCGGCGGCGGCGGCGGGCGG-  GCGGGGGGAGCGGCGCCGCTGCGCTCGCTGGAACATGGCTGACTCGG</p> <p><b>Промотор 4. HMGB1_4 NC_000013 31038365..31038964 1-</b>  CCGCGCGCCCGCACCTCGCACTCACACACTCTCATACACACACACACACACA-  CACACAAAAGGGAAGGAGCCATATTCTCGTCTGCGCTCGCCCTCGCGGCGGGCG-  GCGGCG<b>CAGGCGG</b>AGAGAAGACGCGCAGCGGCCATTCCGTGCGCGCCGGCCCCGGCG-  GCCGCGGGCGGAGCCAGCCCCATTTGAGCGGGGCTTCT<b>CTGTCCGCGGAGCCT</b>-  GACAAAATGGGGGCGGCGGCGGCGGG<b>CCTGCAGGGCCTGCCG</b>GGCGCACGTG-  GCGGCTCGGGCCTGGGAGCCGGGCCG<b>CGTCTCTCTCT</b>CGGCCGCGCGGCCAC-  CGGCCAAGTTCTAGGGGCGGGGGCTCGCCCCG<b>CGCAGG</b>AGTACCCCAACTTTAC-  GGCTCAAATAAATACTTCCCGAGTTGGGGAGGGGGCCACCGACCAAG<b>AGTAC</b>-  <b>GAGTGGCTTTTGTCCCTCATCCTTGT</b>TTACTCGGAGAAACTTCAGACC<b>GGACGTGTT</b>-  TAGTCAGAACAGAAATACATCTCAGGGCCAAACCGATAGGAAACGAGGCTGCCTCGCG-  GTGGCACCGCCACCCCAACCGGGTTCGAGCACCGGAGCTG</p> <p><b>Промотор 5. HMGB1_5 NC_000013 31037341..31037940 1-</b>  TACTGTGTTAAATAACCAGTACTTTGGTTTTTCATCCCTTACTAAGTACTTTAAGGTCTTAT  ATGTCATAATTTTATTGCTAACATCAAATATTTATTTTATTTT<b>TAGAAAAAT</b> AACTAAACAT  GGGCAAAAGAGATCCTAAGAAGCCGAGAGCAAAATGTCATCATA TGCATTTTTGTGTC  AAACTTGTTCGGGAGGAGCATAAGAAGAAGCACCCAGATGCTCATGCAACTTCTCAGAGT  TTTCTAAGAAGTGCTCAGAGAGGTGGAAGGTAAGAGGGCTTAAACATGCTAACAAGGTA  ATTAAGACAGTTTCCAATTGAGGATGCAAAAAAAGCCTAGTTGGCATTCTCGTAGTG  <b>GGACG</b>CTATTACATAGCAAAAGACATTTGGTTTTGAGGATAATTTACTTAAATGTTACAATT  AAACTTACAAATAATTTTGT<b>TAGAC</b>CATGTCTGCTAAAGAGAAAGGAAAATTT<b>GAAGATA</b>  TGGCAAAAGCGGACAAGGCCCTTATGAAAGGAAATGAAACCTATATCCCTCCAAA  GGGGAGACAAAAAGAAGTTCAAGGATCCCAATGCACCAAGAGCCTCCGTG</p>

Примечание: жирным шрифтом выделены сайты связывания для пептида EDP, жирным шрифтом с подчеркиванием – для пептида KED, курсивом с подчеркиванием – для пептида EDR. В скобках указан номер гена в базе данных GenBank.

работоспособности, снижению головных болей и общему регрессу очаговой симптоматики по сравнению с пациентами, получавшими только стандартное лечение. При пероральном применении пептида *EDR* у лиц пожилого возраста отмечалось улучшение кратковременной и долговременной памяти [12]. Пептид *EDR* стимулирует экспрессию серотонина в культурах клеток коры головного мозга при их старении. Предполагаемым механизмом действия пептида является его проникновение в ядро клетки и связывание с промоторным участком гена фермента 5-триптофангидроксилазы (ТФН), участвующего в синтезе серотонина [12].

Для поиска предполагаемых сайтов связывания пептидов *EDP*, *KED*, *EDR* в гене *HMGB1* были использованы данные по нуклеотидной последовательности этого гена (табл. 1). Промоторные участки гена *HMGB1* были найдены с использованием поисковой системы Ensembl Genome Browser, под номером ENSG00000189403. В промоторах 1, 2, 4, 5 гена *HMGB1* содержатся 14 сайтов связывания для пептида *EDP* (1, 5, 2 и 6 сайтов соответственно). В промоторах 1 и 4 гена *HMGB1* содержатся по 1 сайту связывания для пептида *KED*. В промоторах 1, 3, 4, 5 гена *HMGB1* содержатся 15 сайтов связывания для пептида *EDR* (4, 1, 9 и 1 сайт соответственно). Эти данные позволяют предположить, что пептиды *EDP*, *KED*, *EDR* также могут являться регуляторами экспрессии гена *HMGB1*, играющего важную роль в развитии онкологических заболеваний, патологий сердечно-сосудистой системы и ЦНС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в обзоре сведения указывают на важную роль белка *HMGB1* в развитии ассоциированных с возрастом заболеваний. Внутриклеточная форма *HMGB1* является шапероном ДНК, участвует в формировании структуры хроматина, играет далеко не последнюю роль в регуляторных процессах, транскрипции, репликации, рекомбинации и репарации ДНК. Однако попадая в межклеточное пространство и кровотока, алармин1 инициирует воспалительные реакции. Внеклеточная форма белка *HMGB1* взаимодействует с рецептором *RAGE*, находящимся на мембране эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, лимфоидных клеток, нейронов и фибробластов, что приводит к усилению воспалительного ответа. Таким образом, внеклеточная форма белка *HMGB1* играет центральную роль в патогенезе воспалительных заболеваний.

Транслокация алармина1 из ядра в межклеточную среду наблюдается при старения организма.

Белку *HMGB1* принадлежит центральная роль в возникновении атеротромбоза, фиброза миокарда и нарушениях функции миокарда. Алармин1 экспрессируется в атеросклеротических бляшках. Блокада белка *HMGB1* препятствует развитию атеросклероза, уменьшает вероятность возникновения ишемического инсульта и сопровождается снижением воспалительного процесса в ткани сердца.

У мышей при экспериментальном АИЭ, сахарном диабете и ишемии головного мозга увеличивается содержание внеклеточной формы белка *HMGB1* в спинном мозге и сыворотке крови. В гиппокампе и других структурах головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера повышается экспрессия внеклеточной формы алармина1, что сопровождается развитием патологического процесса. Блокада внеклеточной формы белка *HMGB1* в ЦНС ослабляет интенсивность АИЭ, приводит к отмене воспалительной реакции и снижению выраженности повреждения головного мозга.

Белок *HMGB1* может вовлекаться в канцерогенез. Внеклеточная форма белка *HMGB1* действует как канцерогенный фактор, а внутриклеточная — как антиканцероген. У больных со злокачественной мезотелиомой, при раке молочной железы, раке прямой кишки, раке шейки матки, глиоме, НМРЛ наблюдается гиперэкспрессия *HMGB1* в цитоплазме опухолевых клеток, откуда алармин1 транслируется во внеклеточный матрикс. Внеклеточные формы белка *HMGB1* способствуют ускорению роста опухоли и возникновению метастазов. Нокаут гена *HMGB1* сопровождается подавлением пролиферации и усилением апоптоза опухолевых клеток.

В промоторных участках гена *HMGB1* найдены возможные сайты связывания для пептидов *KE*, *AEDG*, *EDP*, *KED*, *EDR*. Эти пептиды могут эпигенетически замедлять развитие процессов старения и в перспективе применяться для лечения патологии сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем. Можно предположить, что пептиды *KE*, *AEDG*, *EDP*, *KED*, *EDR* являются регуляторами экспрессии гена белка *HMGB1*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балезина О.П., Герасименко Н. Ю., Дугина Т. Н., Струкова С. М. Особенности нейротропного действия тромбина // Успехи физиол. наук. 2004. Т. 35. № 3. С. 37–49.
2. Емельянов В. В. Гликирование, антигликирование и дегликирование: роль в механизмах старения и геропротекции // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 3. С. 407–416.
3. Иванов К. П. Гипоксия мозга и роль активных форм кислорода и недостатка энергии в дегенерации нейронов // Успехи физиол. наук. 2012. Т. 43. № 1. С. 95–110.
4. Иванов А.Н., Норкин И. А., Пучиньян Д. М. и др. Адгезивные молекулы эндотелия сосудистой стенки // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 4. С. 34–49.
5. Козлов К.Л., Болотов И. И., Линькова Н. С. Молекулярные аспекты действия вазопротекторного пептида КЕД при атеросклерозе и рестенозе // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. № 4. С. 646–650.
6. Линькова Н. С. Дробинцева А. О. Орлова О. А. и др. Пептидная регуляция функций фибробластов кожи при их старении *in vitro* // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2016. № 1. С. 40–44.
7. Менджерцицкий А.М., Карантыш Г. В., Рыжак Г. А., Демьяненко С. В. Регуляция содержания цитокинов в сыворотке крови и активности каспазы-3 в мозгу старых крыс кортексином и пинеалоном в модели острой гипоксической гипоксии // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 1. С. 94–97.
8. Повещенко А.Ф., Шкурат Г.А., Колесников А. П., Коненков В. И. Функциональная и фенотипическая характеристика макрофагов при остром и хроническом воспалении. Макрофаги сторожевых лимфатических узлов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 1. С. 105–112.
9. Поляничко А.М., Родионова Т. Ю., Воробьев В. И., Чихиржина Е. В. Конформационные особенности ядерного белка *HMGB1* и специфика его взаимодействия с ДНК // Цитология. 2011. Т. 53. № 1. С. 55–60.
10. Разумникова О. М. Закономерности старения мозга и способы активации его компенсаторных ресурсов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 2. С. 3–16.
11. Телкова И.Л. Молекулярно-клеточные эффекты инсулина и возможные механизмы развития инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 2. С. 55–65.
12. Умнов Р.С., Линькова Н. С., Хавинсон В. Х. Нейропротекторные эффекты пептидных биорегуляторов у людей разного возраста // Успехи геронтологии. 2013. № 4. С. 671–678.
13. Ширинский В. П. Молекулярная физиология эндотелия и механизмы проницаемости сосудов // Успехи физиол. наук. 2011. Т. 42. № 1. С. 18–32.
14. Хавинсон В.Х., Винер И. А., Трофимова С. В. и др. Стресспротекторное действие пептидов на организм спортсменов // Матер. Конференции «Методы оценки и повышения работоспособности у спортсменов». 2013. С.110–111.
15. Хавинсон В.Х., Кузник Б. И., Линькова Н. С., Проняева В. Е. Влияние пептидных регуляторов и цитокинов на продолжительность жизни и возрастные изменения системы гемостаза // Успехи физиол. наук. 2013. Т. 44. № 1. С. 39–53.
16. Хавинсон В.Х., Кузник Б. И., Линькова Н. С., Колчина Н. В. Роль цитокина *MIC-1/GDF15* в развитии заболеваний у лиц пожилого возраста (обзор литературы и собственных данных) // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 4. С. 38–52.
17. Хавинсон В.Х., Линькова Н. С., Кветной И. М. и др. // Бюлл. эксп. биол. мед. 2012. Т. 153. № 2. С. 223–226.
18. Хавинсон В.Х., Линькова Н. С., Морозова Е. А. и др. Молекулярные механизмы сердечно-сосудистой патологии // Успехи физиол. наук. 2014. Т. 45. № 3. С. 57–65.
19. Хавинсон В.Х., Тарновская С. И., Линькова Н. С. и др. Короткие пептиды, проникающие в клетку: модель взаимодействия с промоторными участками генов // Бюлл. эксп. биол. мед. 2012. № 10. С. 391–396.
20. Хавинсон В.Х., Кузник Б. И., Тарновская С. И., Линькова Н. С. Пептиды и молекулярные маркеры старения *SCL11* и *HMGB1*: обзор литературы и собственных данных // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. № 3. С. 399–406.
21. Ahrens I., Chen Y. C., Topcic D. et al. *HMGB1* binds to activated platelets via the receptor for advanced glycation end products and is present in platelet rich human coronary artery thrombi // *Thromb Haemost.* 2015. V. 114. № 5. P. 994–1003.
22. Angelopoulou E., Piperi C., Adamopoulos C., Papavassiliou A. G. Pivotal role of high-mobility group box 1 (*HMGB1*) signaling pathways in glioma development and progression // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2016. V. 94. № 8. P. 867–74.
23. Anisimov V.N., Khavinson V. Kh. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // *Biogerontology*. 2010. V. 11. № 2. P. 139–149.
24. Arutjunyan A., Kozina L., Stvolinskiy S. et al. Pinealon protects the rat offspring from prenatal hyperhomocysteinemia // *International Journal of Clinical Experimental Medicine*. 2012. I. 5. № 2. P. 179–185.
25. Bangert A., Andrassy M., Müller A. M. et al. Critical role of *RAGE* and *HMGB1* in inflammatory heart disease // *Proc. Nat. Acad. Sci. U S A*. 2016. V. 113. № 2. P. E155–64.

26. Boteanu R.M., Suica V.I., Uyy E.T. et al. Alarmins in chronic noncommunicable diseases: Atherosclerosis, diabetes and cancer // *J. Proteomics*. 2017. V. 153. P. 21–29.
27. Cai J., Yuan H., Wang Q. et al. HMGB1-Driven Inflammation and Intimal Hyperplasia After Arterial Injury Involves Cell-Specific Actions Mediated by TLR4 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2015. V. 35. № 12. P. 2579–93.
28. Chen Y., Li G., Liu Y. et al. Translocation of Endogenous Danger Signal HMGB1 From Nucleus to Membrane Microvesicles in Macrophages // *J. Cell Physiol*. 2016. V. 231. № 11. P. 2319–26.
29. Chen Y., Zhang J., Wang X. et al. HMGB1 level in cerebrospinal fluid as a complimentary biomarker for the diagnosis of tuberculous meningitis // *Springerplus*. 2016. V. 5. № 1. P. 1775.
30. Das N., Dewan V., Grace P.M. et al. HMGB1 Activates Proinflammatory Signaling via TLR5 Leading to Allodynia // *Cell Rep*. 2016. V. 17. № 4. P. 1128–1140.
31. Davalos A.R., Kawahara M., Malhotra G.K. et al. p53-dependent release of Alarmin HMGB1 is a central mediator of senescent phenotypes // *J. Cell Biol*. 2013. V. 201. № 4. P. 613–29.
32. Ding J.W., Zheng X.X., Zhou T. et al. HMGB1 Modulates the Treg/Th17 Ratio in Atherosclerotic Patients // *J. Atheroscler. Thromb*. 2016. V. 23. № 6. P. 737–45.
33. Feng A., Tu Z., Yin B. The effect of HMGB1 on the clinicopathological and prognostic features of non-small cell lung cancer // *Oncotarget*. 2016. V. 7. № 15. P. 20507–19.
34. Fonken L.K., Frank M.G., Kitt M.M. et al. The Alarmin HMGB1 Mediates Age-Induced Neuroinflammatory Priming // *J. Neurosci*. 2016. V. 36. № 30. P. 7946–56.
35. Fu J., Lin S.H., Wang C.J. et al. HMGB1 regulates IL-33 expression in acute respiratory distress syndrome // *Int. Immunopharmacol*. 2016. V. 38. P. 267–74.
36. Gazzar M., Yoza B.K., Chen X. et al. Chromatin-specific remodeling by HMGB1 and linker histone H1 silences proinflammatory genes during endotoxin tolerance // *Mol. Cell Biol*. 2009. V. 29. № 7. P. 1959–1971.
37. Hanahan D., Weinberg R.A. HMGB1 in Cancer: Good, Bad, or Both? // *Clin. Cancer Res*. 2013. V. 19. P. 4046–57.
38. Harada S., Matsuura W., Liu K. et al. Possible involvement of the HMGB1/RAGE signaling mechanism in the induction of central post-stroke pain induced by acute global cerebral ischemia // *Brain Res*. 2016. V. 1646. P. 433–40.
39. Fu G.X., Chen A.F., Zhong Y. et al. Decreased serum level of HMGB1 and MyD88 during human aging progress in healthy individuals // *Aging Clin. Exp. Res*. 2016. V. 28. № 2. P. 175–80.
40. Kang R., Zhang Q., Zeh H.J. et al. HMGB1 in cancer: good, bad or both? // *Clinical Cancer Research*. 2013. V. 19. № 15. P. 4046–4057.
41. Lee H.J., Kim A., Song I.H. et al. Cytoplasmic expression of high mobility group B1 (HMGB1) is associated with tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer // *Pathol. Int*. 2016. V. 66. № 4. P. 202–9.
42. Lei C., Zhang S., Cao T. HMGB1 may act via RAGE to promote angiogenesis in the later phase after intracerebral hemorrhage // *Neuroscience*. 2015. V. 295. P. 39–47.
43. Li K., Yang J., Han X. Ketamine attenuates sepsis-induced acute lung injury via regulation of HMGB1-RAGE pathways // *Int. Immunopharmacol*. 2016. V. 34. P. 114–28.
44. Li R.L., Zhang Z.Z., Peng M. et al. Postoperative impairment of cognitive function in old mice: a possible role for neuroinflammation mediated by HMGB1, S100B, and RAGE // *J. Surg. Res*. 2013. V. 185. № 2. P. 815–24.
45. Lin F., Xue D., Xie T., Pan Z. HMGB1 promotes cellular chemokine synthesis and potentiates mesenchymal stromal cell migration via Rap1 activation // *Mol. Med. Rep*. 2016. V. 14. № 2. P. 1283–9.
46. Liu G.Q., Zuo X.H., Jiang L.N. et al. Inhibitory effect of post-hemorrhagic shock mesenteric lymph drainage on the HMGB1 and RAGE in mouse kidney // *Ren. Fail*. 2016. V. 38. № 1. P. 131–6.
47. Lv W., Chen N., Lin Y. et al. Macrophage migration inhibitory factor promotes breast cancer metastasis via activation of HMGB1/TLR4/NF kappa B axis // *Cancer Lett*. 2016. V. 375. № 2. P. 245–55.
48. Napolitano A., Antoine D.J., Pellegrini L. HMGB1 and Its Hyperacetylated Isoform are Sensitive and Specific Serum Biomarkers to Detect Asbestos Exposure and to Identify Mesothelioma Patients // *Clin. Cancer Res*. 2016. V. 22. № 12. P. 3087–96.
49. Muth C., Rubner Y., Semrau S. et al. Primary glioblastoma multiforme tumors and recurrence: Comparative analysis of the danger signals MGB1, HSP70, and calreticulin // *Strahlenther Onkol*. 2016. V. 192. № 3. P. 146–55.
50. Okamoto K., Tamura T., Sawatsubashi Y. Sepsis and disseminated intravascular coagulation // *J. Intensive Care*. 2016. V. 4. № 23. doi: 10.1186/s40560-016-0149-0. eCollection 2016.
51. Oozawa S., Sano S., Nishibori M. Usefulness of high mobility group box 1 protein as a plasma biomarker in patient with peripheral artery disease // *Acta Med. Okayama*. 2014. V. 68. № 3. P. 157–62.
52. Park J.S., Gamboni-Robertson E., He Q. High-mobility group box chromosomal protein 1 interacts with multiple toll-Like receptors // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol*. 2006. V. 290. № 3. P. 917–924.
53. Park J.H., Jang J.H., Choi E.J. Annexin A5 increases survival in murine sepsis model by inhibiting HMGB1-mediated pro-inflammation and coagulation // *Mol. Med*. 2016. V. 22. doi: 10.2119/molmed.2016.00026.
54. Pisetsky D.S. Mechanisms of Chromatin Remodeling and Repurposing During Extracellular Translocation //

- Adv. Protein Chem. Struct. Biol. 2017. V. 106. P. 113–137. doi: 10.1016/bs.apcsb.2016.08.003.
55. Vito P., Annalisa P. Involvement of *HMGB1* in Resistance to Tumor Vessel-Targeted, Monoclonal Antibody-Based Immunotherapy // *J. Immunol. Res.* 2016. P. 3142365. Published online 2016 Jan 27. doi: 10.1155/2016/3142365
  56. Rosin D.L., Okusa M. D. Dangers Within: DAMP Responses to Damage and Cell Death in Kidney Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. V. 22. № 3. P. 416–425.
  57. Rouhiainen A., Kuja-Panula J., Wilkman E. et al. Regulation of monocyte migration by amphotericin (*HMGB1*) // *Blood.* 2004. V. 104. № 4. P. 1174–82.
  58. Singh V., Roth S., Veltkamp R., Liesz A. *HMGB1* as a Key Mediator of Immune Mechanisms in Ischemic Stroke // *Antioxid. Redox Signal.* 2016. V. 24. № 12. P. 635–51.
  59. Stark K., Philippi V., Stockhausen S., Busse et al. Disulfide *HMGB1* derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice // *Blood.* 2016 Aug 29. pii: blood-2016-04-710632. [Epub ahead of print]
  60. Sokół B., Woźniak A., Jankowski R. et al. *HMGB1* Level in Cerebrospinal Fluid as a Marker of Treatment Outcome in Patients with Acute Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015. V. 24. № 8. P. 1897–904.
  61. Sun Y., Chen H., Dai J. et al. *HMGB1* expression patterns during the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.* 2015. V. 280. P. 29–35.
  62. Sundberg E., Fasth A. E., Palmblad K. et al. High mobility group box chromosomal protein 1 acts as a proliferation signal for activated T lymphocytes // *Immunobiology.* 2009. V. 214. № 4. P. 303–309.
  63. Takata K., Takada T., Ito A. et al. Microglial Amyloid- $\beta$ 1–40 Phagocytosis Dysfunction is caused by High-Mobility Group Box Protein-1: Implications for the Pathological Progression of Alzheimer's Disease // *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012: doi:10.1155/2012/685739
  64. Tang D., Kang R., Zeh H. J. 3rd, Lotze M. T. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease // *Antioxid Redox Signal.* 2011. V. 14. № 7. P. 1315–1335.
  65. Umahara T., Uchihara T., Koyama S. et al. Local extension of *HMGB1* in atherosclerotic lesions of human main cerebral and carotid arteries // *Histol. Histopathol.* 2013, Aug 9. [Epub ahead of print]
  66. Tao A., Song J., Lan T. et al. Cardiomyocyte-fibroblast interaction contributes to diabetic cardiomyopathy in mice: Role of *HMGB1/TLR4/IL-33* axis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. V. 1852(10 Pt A). P. 2075–85.
  67. Vogel S., Bodenstein R., Chen Q. et al. Platelet-derived *HMGB1* is a critical mediator of thrombosis // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 12. P. 4638–54.
  68. Wang L., He L., Bao G. et al. Ionizing Radiation Induces *HMGB1* Cytoplasmic Translocation and Extracellular Release // *Guo Ji Fang She Yi Xue He Yi Xue Za Zhi.* 2016. V. 40. № 2. P. 91–99.
  69. Wang C., Jiang J., Zhang X. et al. Inhibiting *HMGB1* Reduces Cerebral Ischemia Reperfusion Injury in Diabetic Mice // *Inflammation.* 2016 Sep 5. [Epub ahead of print]
  70. Wang Z., Wang X., Li J. et al. *HMGB1* knockdown effectively inhibits the progression of rectal cancer by suppressing *HMGB1* expression and promoting apoptosis of rectal cancer cells // *Mol. Med. Rep.* 2016. V. 14. № 1. P. 1026–32.
  71. Xu Y., Chen Z., Zhang G. *HMGB1* overexpression correlates with poor prognosis in early-stage squamous cervical cancer // *Tumour Biol.* 2015. V. 36. № 11. P. 9039–47.
  72. Yang H., Wang H., Tracey K. G. The cytokine activity of *HMGB1* // *J. Leukoc. Biol.* 2005. Vol. 78. P. 1–8.
  73. Yao L., Lv X., Wang X. MicroRNA 26a inhibits *HMGB1* expression and attenuates cardiac ischemia-reperfusion injury // *J. Pharmacol. Sci.* 2016. V. 131. № 1. P. 6–12.
  74. Zhang J., Klufas D., Manalo K. *HMGB1* Translocation After Ischemia in the Ovine Fetal Brain // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2016. V. 75. № 6. P. 527–38.
  75. Zhao X.D., Mao H. Y., Lv J., Lu X. J. Expression of high-mobility group box-1 (*HMGB1*) in the basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage // *J. Clin. Neurosci.* 2016. V. 27. P. 161–5.

## Alarmin1 (*HMGB1*) and Age-Related Pathologies. Epygenetic Regulatory Mechanisms

B. I. Kuznik<sup>1,2</sup>, V. Kh. Khavinson<sup>3,4</sup>, N. S. Linkova<sup>4,5</sup>, T. S. Sall<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Chita State Medical Academy, 672090, Chita, Russia

<sup>2</sup>Innovation clinic Academy of health, 672000, Chita, Russia

<sup>3</sup>I. P. Pavlov Institute of Physiology of RAS, 199034, St. Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 197110, St. Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Peter the Great Saint-Petersburg Polytechnic University, 195251, St. Petersburg, Russia

E-mail: linkova@gerontology.ru

Received January 20, 2017

The review provides information about the structure and functions of alarmin1 (*HMGB1*), and its role in the development of age-related disease. Alarmin1 normally located in the nucleus and acts as a chaperone, involved in the formation of chromatin structure. Concentration of the extracellular form of *HMGB1* protein increases during aging and age-related pathologies of endocrine, cardiovascular and central nervous systems, thrombotic complications and malignant neoplasms. Extracellular form of alarmin1 plays an important role in the pathogenesis of inflammatory diseases. *KE*, *EDP*, *AEDG*, *KED*, *EDR* peptides exhibit protective effects on the immune, endocrine, cardiovascular, and nervous systems. Potential binding sites for these peptide were detected in promoters of *HMGB1* gene. It is possible that epigenetic mechanisms of peptide regulation of *HMGB1* protein expression promote restoration of functions of the most important body systems during aging.

**Key words:** alarmin1 (*HMGB1*), short peptides, epigenetics, age-related pathologies.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

		<i>HMGB1</i> (алармин1)	high-mobility group box chromosomal protein 1
АИМ	аутоиммунный миокардит	<i>IL-1<math>\beta</math></i>	интерлейкин-1 $\beta$
АИЭ	аутоиммунный энцефаломиелит	<i>MIF</i>	фактор, ингибирующий миграцию макрофагов
ГИ	гиперплазия интимы	<i>Mir-26a</i>	МикроРНК-26a
ГЦ	гуанилил-циклаза	<i>RAGE</i>	рецептор конечных продуктов гликирования, receptor for advanced glycation endproducts
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови	<i>Th</i>	T-хелперы
МСК	мезенхимальные стволовые клетки	<i>TLR</i>	toll-like receptor
НМРЛ	немелкоклеточный рак легких	<i>TNF<math>\alpha</math></i>	фактора некроза опухоли
ПК-I	протеин-киназа	<i>Treg</i>	T-регуляторные клетки
ТМ	тромбомодулин	<i>VEGF</i>	фактор роста эндотелия сосудов
<i>DAMP</i>	damage-associated molecular pattern molecules		