

Rola podjednostki katalitycznej kompleksu remodelującego chromatynę ISWI, *SMARCA1*, w regulacji ekspresji genów.

Urszula Korolczuk¹, dr hab. n. med. Agnieszka Rawłuszko-Wieczorek¹

¹ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Zakład Histologii i Embriologii, ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań

Abstrakt

Gen *SMARCA1* koduje białko SNF2L, należące do rodziny ATPaz zależnych od chromatyny z podrodziny ISWI, które odgrywa kluczową w remodelowaniu struktury chromatyny i regulacji ekspresji genów. W ostatnich latach rosnące zainteresowanie funkcją *SMARCA1* zaowocowało licznymi badaniami, które wskazują na jego istotne znaczenie w rozwoju układu nerwowego, różnicowaniu komórek oraz utrzymaniu homeostazy epigenetycznej. Mutacje i zaburzenia regulacji *SMARCA1* zostały powiązane z licznymi rodzajami nowotworów. W niniejszej pracy zebrano aktualny stan wiedzy na temat budowy, ekspresji, funkcji biologicznych oraz znaczenia klinicznego *SMARCA1*, wskazując na potencjalne zastosowanie tej wiedzy w dziedzinie onkologii.

1. Wstęp

Odpowiednia struktura przestrzenna chromatyny oraz dostępność DNA (kwas deoksyrybonukleinowy ang. *deoxyribonucleic acid*) są niezbędne dla wszystkich najważniejszych procesów komórkowych, takich jak transkrypcja, replikacja czy naprawa uszkodzeń materiału genetycznego. Zależne od ATP (adenozynotrifosforan ang. *adenosine triphosphate*) czynniki remodelujące chromatynę odgrywają kluczową rolę w zarządzaniu dostępnością DNA poprzez zmianę pozycji nukleosomów, czyli jednostek strukturalnych chromatyny złożonych z odcinka DNA o długości ok. 200 par zasad nawiniętego na 8 histonów rdzeniowych. Enzymy te zapewniają dodatkowy poziom regulacji ekspresji genów zmieniając położenie, modyfikując lub usuwając nukleosomy, tym samym umożliwiając prawidłowe funkcjonowanie procesów opartych na DNA. Remodelery chromatyny występujące w komórkach eukariotycznych można podzielić na cztery grupy ze względu na ich strukturę i funkcję biologiczną - SWI/SNF (ang. *switch/sucrose non-fermenting*), ISWI (ang. *imitation switch*), CHD (ang. *chromodomain helicase DNA binding*) oraz INO80 (ang. *inositol requiring 80-like*)(1).

2. Kompleksy remodelujące chromatynę

2.1 Rodzina SWI/SNF

Wysoco konserwatywne kompleksy remodelujące chromatynę SWI/SNF wykorzystują ATP do zmiany położenia lub usuwania nukleosomów, zwiększając tym samym dostępność DNA. Kompleks SWI/SNF można podzielić na trzy części - ATPazę zawierającą Snf2, białko związane z aktyną (ARP ang. *actin-related protein*) oraz moduły strukturalne(2). Domena ATP-azy składa się z dwóch części, z których każda zawiera krótką sekwencję konserwatywną, N-końcową domenę HSA (ang. *helicase-SANT-associated domain*) i C-końcową bromodomenę(3). Zdolność enzymu do wiązania w sposób niezależny od sekwencji można uzasadnić interakcjami między pozostałościami zasad w szczelinie wiążącej DNA a fosforanowym szkieletem. Oprócz właściwości wiązania DNA, bromodomena ATPazy umożliwia interakcje z acetylowanymi nukleosomami(4). U człowieka rodzina SWI/SNF składa się z dwóch dużych kompleksów - BAF (ang. *BRG1/BRM-associated factor*) i PBAF (ang. *polybromo-associated BAF*)(5). Każdy z nich charakteryzuje się obecnością odrębnej podjednostki występującej w komórkach eukariotycznych: Swi/OSA/BAF250 w BAF oraz Rsc1,2,4/Polybromo/BAF180 w PBAF(5). Badania z ostatnich lat sugerują dodatkowe rozgraniczenie kompleksów BAF, dzieląc je na kanoniczne (cBAF) i niekanoniczne (ncBAF). Wszystkie kompleksy oddziałują ze sobą w celu zapewnienia najbardziej optymalnego zarządzania pozycją nukleosomów, przy czym każdy z nich ma unikalną rolę opartą na ekspresji specyficznej tkankowo(6). Często współpracują z wieloma czynnikami transkrypcyjnymi prowadząc do zwiększenia ekspresji genów, co uważa się za główną funkcję biologiczną kompleksów SWI/SNF(7).

2.2 Rodzina ISWI

Kolejną grupą omawianych białek jest rodzina ISWI wiążąca DNA i histony. Zawiera kompleksy z charakterystycznymi C-końcowymi domenami HAND, SANT i SLIDE. Każda z nich pełni inną funkcję - HAND wiąże niezmodyfikowane histony, SLIDE przyłącza się do nukleosomalnego DNA, a SANT stabilizuje miejsce wiązania DNA-histon. Aktywność domeny ATPazy jest kontrolowana przez dwie flankujące domeny: N-końcową domenę autoinhibitorową (AutoN) oraz negatywny regulator sprzężenia (NegC)(8). Kompleksy zawierające ATPazę z rodziny ISWI zostały początkowo odkryte w *Drosophila melanogaster*, natomiast w wyniku dalszych badań zostały wykazane jako wysoco

konserwatywne u wielu innych gatunków(9). Większość członków rodziny ISWI działa poprzez wprowadzanie i równomierne rozmieszczanie nukleosomów, co skutkuje ograniczoną ekspresją genów i dostępnością chromatyny. Niektóre z nich promują transkrypcję, m.in. czynnik remodelujący nukleosomy (NURF ang. *nucleosome remodelling factor*)(10). Poszczególne kompleksy ISWI biorą udział w losowym rozmieszczaniu histonów po replikacji, gdzie wspomagają dojrzewanie początkowych kompleksów histon-DNA, a następnie rozmieszczają nukleosomy w równej odległości od siebie. Podczas transkrypcji ten proces montażu i rozłożenia zachodzi również w miejscach, w których nukleosomy zostały dynamicznie usunięte(11).

2.3 Rodzina CHD

Remodelery chromatyny z rodziny CHD zawierają dwie charakterystyczne domeny - chromodomenę N-kończową, która wiąże metylowane lizyny oraz domenę ATPazy przypominającą domenę podrodziny ISWI(12). Podobnie jak ISWI, remodelery rodziny CHD posiadają C-kończową domenę NegC i domenę wiążącą DNA składającą się z SANT i SLIDE(13). Kompleksy tej podrodziny przeprowadzają wszystkie kluczowe procesy dotyczące pozycjonowania nukleosomów: rozmieszczanie, zwiększanie dostępu do DNA oraz edycję. Wykazują również zdolność włączania wariantu histonowego H3.3 do chromatyny(14). Remodelery CHD można dalej podzielić na trzy podrodziny w oparciu o obecność dodatkowych domen, takich jak PHD, SANT lub BRK. Często współpracują one z wieloma czynnikami transkrypcyjnymi, co wiąże się z ich główną funkcją biologiczną jaką jest regulacja transkrypcji(15).

2.4 Rodzina INO80

Wielojednostkowe kompleksy należące do rodziny INO80 pełnią szereg funkcji związanych z nukleosomami. Tworzą one heteroheksamery zawierające białko podobne do RuvB, zależną od ATP translokazę DNA, aktyne jądrową i białka związane z aktyną oraz podjednostki specyficzne dla kompleksu(16). Modyfikują one chromatynę poprzez różne mechanizmy, w tym przesuwanie histonów czy wymianę ich wariantów. Odgrywają również kluczową rolę w naprawie pęknięć dwuniciowych(17). Remodelery INO80 usuwają histony z nukleosomu w sposób niezależny od replikacji i zastępują go innym wariantem histonu lub jego konwencjonalną formą. Przykładowo, kompleksy ssacze SRCAP i p400 umożliwiają

zastąpienie kanonicznego histonu H2A lub H3 pokrewnymi wariantami, co może z kolei wpływać na transkrypcję(18).

3. *SMARCA1*

Gen *SMARCA1* koduje białko SNF2L, które obok SNF2H (produkt genu *SMARCA5*) należy do rodziny remodelerów chromatyny typu ISWI. Oba białka pełnią funkcję podjednostek katalitycznych w wieloskładnikowych kompleksach remodelujących, wpływając na strukturę chromatyny i regulację ekspresji genów.

3.1 SNF2H i SNF2L

Jak zostało wcześniej wspomniane, białka z rodziny ISWI poraz pierwszy zostały wykazane w muszce owocówce(9)i. W genomach ssaczych zidentyfikowano dwa ortologi enzymów remodelujących z tej rodziny: SNF2H (*SMARCA5*) oraz SNF2L (*SMARCA1*)(19).

Kompleksy ISWI są heterodimeryczne, łącząc podjednostkę ATPazy z większym białkiem zawierającym domeny związane z chromatyną lub czynnikiem transkrypcyjnym zawierającym bromodomenę przylegającą do palca cynkowego (BAZ ang. *bromodomain adjacent to zinc finger*)(20). SNF2H występuje w kompleksach ACF/CHRAC (BAZ1A), WICH (BAZ1B), NoRC (BAZ2A) i RSF1, podczas gdy SNF2L tworzy kompleksy NURF i CERF(21).

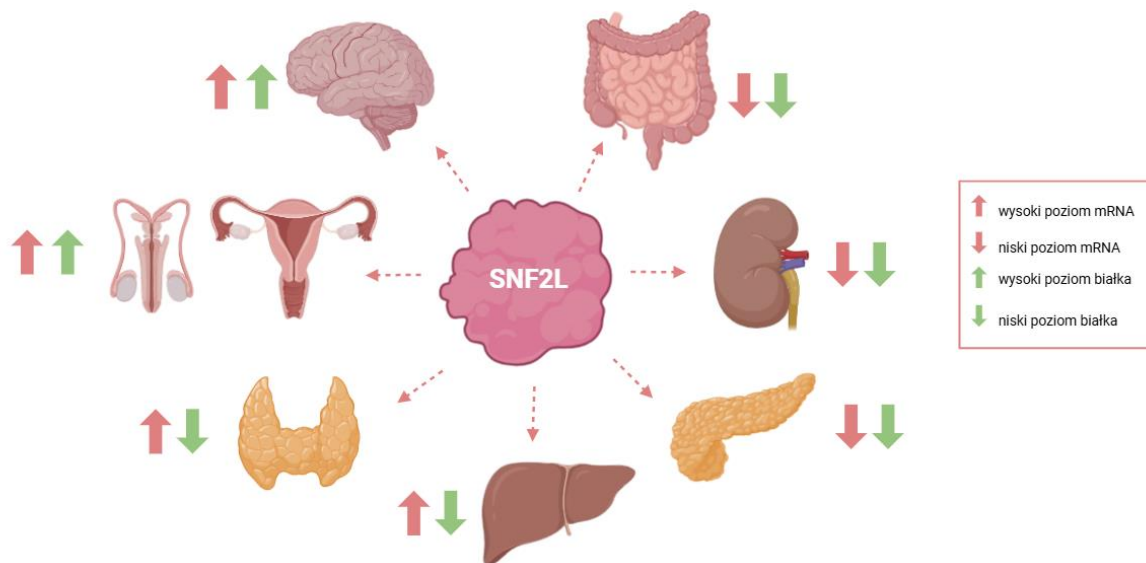
3.2 Gen *SMARCA1*

Szczególnie interesującym białkiem z tej rodziny kodowanym przez gen *SMARCA1*, zlokalizowany jest na chromosomie X, dokładniej Xq25-26.1, i zawierający 25 eksonów(22), jest prawdopodobny globalny aktywator transkrypcji SNF2L (ang. *probable global transcription activator*), białko o długości 1054 aminokwasów występujące w jądrze komórkowym(23). Produkt ekspresji *SMARCA1* nie został jeszcze w pełni zmapowany, ale do tej pory wyodrębniono pięć domen, którymi są: domena wiążąca DNA (DBINO), domeny HAND, SANT, SLIDE oraz domena C-końcowa nadrodziny helikaz (HELICc)(24),(21).

3.3 Profil ekspresji *SMARCA1*

Liczne badania sugerują, że ekspresja *SMARCA1* różni się w zależności od tkanki oraz etapu różnicowania poszczególnych komórek. Jego profil ekspresji w ludzkim mózgu jest zależny od regionu i poziomu zróżnicowania komórek nerwowych(25). Najwyższy poziom

zaobserwowano w hipokampie, zwojach podstawy mózgu, korze mózgowej oraz mózdzku. Nie odnotowano jednak ekspresji białka w ciele migdałowatym, śródmózgowiu lub rdzeniu kręgowym. W wątrobie zaobserwowano znaczny poziom ekspresji mRNA *SMARCA1*, natomiast nie wykryto białka SNF2L w hepatocytach ani cholangiocyтах. Sugeruje to szybką degradację mRNA lub białka w komórkach wątroby, ale do pełnego zrozumienia mechanizmu za tym stojącego niezbędne są dalsze badania(26). Wysoki poziom mRNA oraz białka wykryto również w tkankach męskiego układu rozrodczego, głównie w jądrach oraz prostaty. Analiza korelacji ekspresji i funkcji genów sklasyfikowała *SMARCA1* jako część klastra 74, który uczestniczy w składaniu wici(27). Podobnie wysoki poziom ekspresji mRNA występuje w jajnikach, nadnerczach czy tarczycy. W narządach takich jak trzustka, nerki, jelita czy skóra zanotowano niski poziom ekspresji *SMARCA1*(26) (Ryc.1).



Rycina 1. Poziom ekspresji mRNA oraz białka SNF2L w mózgu, jelitach, nerkach, trzustce, wątrobie, tarczycy i tkankach układu rozrodczego. Różowe strzałki wskazują na poziom mRNA, natomiast zielone na poziom białka w danej tkance. Rycinę przygotowano z wykorzystaniem narzędzia Biorender.

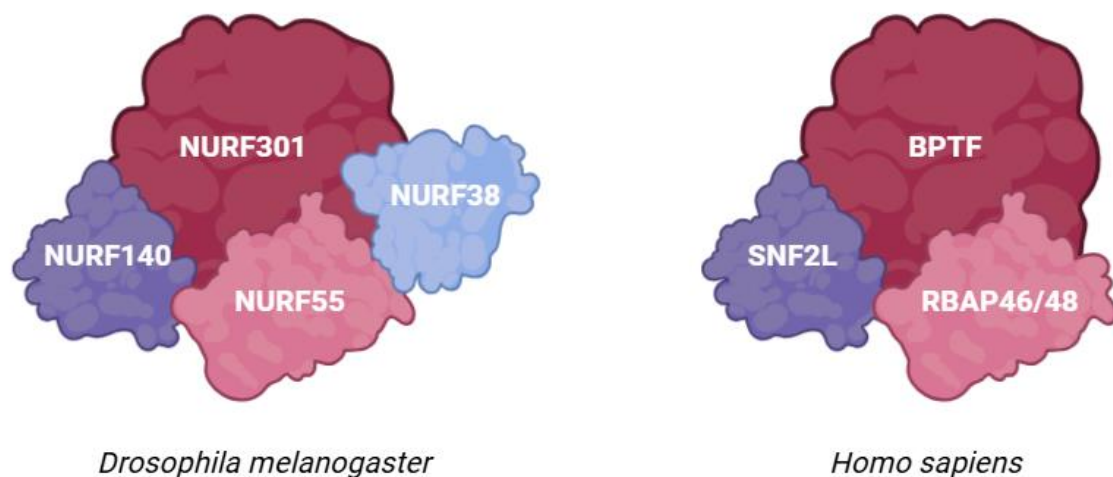
4. Kompleksy zawierające SNF2L

Zrozumienie wzorców ekspresji *SMARCA1* stanowi punkt wyjścia do analizy funkcji białka SNF2L w kontekście kompleksów remodelujących chromatynę, w których uczestniczy - NURF oraz CERF.

4.1 NURF

U *Drosophila melanogaster* czynnik remodelujący nukleosomy NURF został początkowo

odkryty jako zależna od ATP aktywność biochemiczna, która zwiększała dostęp nukleaz do chromatyny za pośrednictwem czynnika GAGA(28). Kiedy aktywność ta została oczyszczona biochemicznie, odkryto kompleks czterech podjednostek złożony z polipeptydów NURF301, NURF55, NURF38 i ATPazy NURF140(29). W ludzkich komórkach zidentyfikowano kompleks o wysokim podobieństwie do NURF *D. melanogaster*, co wskazuje, że prawdopodobnie został on zakonserwowany ewolucyjnie. Zidentyfikowano homolog NURF140 - SNF2L, homolog NURF301 - BPTF oraz homolog NURF55 - pRBAP46/48, jednak homolog NURF38 nie został jeszcze udokumentowany(30) (Ryc.2).



Rycina 2. Struktura kompleksu NURF w komórkach *Drosophila melanogaster* oraz człowieka. Homologi oznaczono tym samym kolorem. Rycinę przygotowano z wykorzystaniem narzędzia Biorender.

NURF wymaga substratu w postaci co najmniej nukleosomu z łącznikowym DNA. Kompleks przesuwają nukleosomy do pozycji termodynamicznie stabilnej lub do momentu osiągnięcia końca fragmentu DNA(31). Ruch ten umożliwia dalszą edycję nukleosomu, jednak poprzez utrudnianie migracji *in cis*, czynniki wiążące DNA i sąsiednie nukleosomy mogą znacząco wpływać na wynik reakcji remodelowania chromatyny. Dlatego też powszechnie uznaje się, że fizyczne właściwości DNA i sąsiadujących histonów, a także otaczające nukleosomy i czynniki wiążące DNA odgrywają główną rolę w wynikach procesów remodelowania NURF *in vivo*(32). Rearanżacja chromatyny może być również kontrolowana przez warianty histonowe. Przykładowo, nukleosomy w miejscach startu transkrypcji i dystalnych elementach regulatorowych preferencyjnie przyłączają H2A.Z(33). Ludzki BPTF wiąże się z histonem H2A.Z, a SNF2L częściej modyfikuje chromatynę

zawierającą wariant H2A.Z niż H2A(34). Badania nad specyficznymi funkcjami NURF są ograniczone ze względu na kluczową rolę BPTF w procesie gastrulacji. Inaktywacja tego białka u myszy skutkuje nieprawidłowym różnicowaniem linii tkanek okołozarodkowych(35).

4.2 CERF

Kompleks CERF, inaczej znany jako czynnik remodelujący zawierający CECR, odgrywa ważną rolę w regulacji ekspresji genów(36). Sam kompleks jest heterodimerem zawierającym CECR2 (ang. *cat eye syndrome chromosome region, candidate 2*) i SNF2L(37) połączone domeną DTT białka CECR2(38). CERF jest zakonserwowany ewolucyjnie wśród ssaków. Dodatkowe podjednostki stabilizujące - LUZP1 i CCAR2 - zostały odkryte w mysich embrionalnych komórkach macierzystych, ale ich udział w ludzkim CERF nie został jeszcze potwierdzony. Zdolność kompleksu do remodelowania chromatyny opiera się na obecności bromodomeny w CECR2. Zapewnia ona specyficzność dzięki zdolności rozpoznawania i wiązania acetylowanych lizyn w histonach(39). Większość kluczowych funkcji CERF związana jest z rozwojem reprodukcyjnym oraz neurulacją. W przypadku utraty lub obniżenia aktywności CECR2 u myszy występuje śmiertelna egzencefalia cewy nerwowej(40). Ponadto, homozygotyczne myszy z mutacją CECR2, które nie wykazują egzencefalii, osiągają dojrzałość, jednak charakteryzują się bezpłodnością oraz znacznym zmniejszeniem liczby potomstwa w porównaniu z myszami typu dzikiego(41),(37).

5. Funkcje biologiczne SNF2L

5.1 Różnicowanie i proliferacja komórek

Większość dostępnych badań dotyczących roli SNF2L w różnicowaniu i proliferacji komórek koncentruje się na liniach komórek nowotworowych oraz na rozwoju układu nerwowego. Wykazano, że mutacje w genie *SMARCA1* prowadzą do opóźnionego różnicowania neuronów ziarnistych, co objawia się utrzymującym się brakiem komórek Ki67+ (ang. *marker of proliferation Kiel 67*) w hodowli(42). SNF2L uczestniczy również udział w regulacji ekspresji kluczowych genów związanych z rozwojem neuronów, takich jak *Pax6* (ang. *paired box protein*) i *Shh* (ang. *sonic hedgehog protein*)(43), co wpływa na wielkość mózgu i w przypadku mutacji typu utraty funkcji może przyczyniać się do występowania zaburzeń rozwojowych(44). Jako składnik kompleksu NURF, *SMARCA1* odgrywa również

istotną rolę w miogenezie i jako onkogen, co zostało potwierdzone w mięsakach prątkowanokomórkowych, i których zaobserwowano nadekspresję białka SNF2L(45). Podobne obserwacje zanotowano w różnych typach nowotworów, gdzie aktywność *SMARCA1* sprzyja lub ogranicza proliferację(27). Ponadto obniżona ekspresja SNF2L w komórkach nowotworowych koreluje także ze zwiększonym poziomem stresu oksydacyjnego wpływającym na zahamowanie proliferacji. Podsumowując, *SMARCA1* może promować lub hamować różnicowanie i proliferację komórek w zależności od tkanki i stanu patologicznego(46).

5.2 Naprawa uszkodzeń DNA

SMARCA1 odgrywa kluczową rolę w naprawie uszkodzeń DNA. Delecja SNF2L w komórkach nowotworowych skutkuje uszkodzeniem DNA i indukcją apoptozy, podczas gdy w komórkach zdrowych brak tego białka nie powoduje istotnych zaburzeń. Kompleksy rodziny ISWI biorą udział w co najmniej trzech szlakach naprawy uszkodzeń: rekombinacji homologicznej, niehomologicznym łączeniu końców oraz naprawie przez wycinanie nukleotydów. Struktura chromatyny ulega szybkim zmianom po uszkodzeniu DNA, zwłaszcza w przypadku pęknięć dwuniciowych (DSB ang. *double-strand break*), aby umożliwić kompleksom białek naprawczych dotarcie do miejsca uszkodzenia(27). Celem przyspieszenia rekrutacji niezbędnych czynników naprawczych, SNF2L migruje do miejsca uszkodzenia DNA i bierze udział w rearanżacji nukleosomów. Badania przeprowadzone zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazały, że gen *SMARCA1* jest niezbędny do prawidłowej aktywacji kaskad sygnalizacyjnych odpowiedzi na uszkodzenia (DDR ang. *DNA damage response*), co zostało odnotowane poprzez współlokalizację sygnału z markerami DDR, takimi jak γ H2AX. Uważa się, że aktywność remodelująca chromatynę SNF2L ułatwia skuteczne formowanie kompleksów naprawczych, szczególnie we wczesnych fazach naprawy DSB(47),(48). Według najnowszych badań, *SMARCA1* jest również niezbędny do zapobiegania gromadzenia nadmiaru jednoniciowego DNA po replikacji. Udowodniono, że SNF2L utrzymuje nukleosomy zorganizowane tak, aby widelki replikacyjne mogły prawidłowo dojrzewać, zapobiegając w ten sposób niestabilności genomu(49).

5.3 Stres oksydacyjny

Pojawiające się dane wskazują, że *SMARCA1*, oprócz kanonicznej funkcji w remodelowaniu chromatyny, przyczynia się do homeostazy redoks i stabilności genomu biorąc udział w

odpowiedzi na stres oksydacyjny. DDR i utrzymanie żywotności komórek są ściśle związane ze stresem oksydacyjnym, który jest definiowany jako nadmiar reaktywnych form tlenu (ROS ang. *reactive oxygen species*) uszkadzających komponenty komórkowe(50). Powiązано SNF2L z ochroną komórek przed stresem oksydacyjnym, zwłaszcza w kontekście nowotworów. Knockout *SMARCA1* za pośrednictwem interferencji RNA (RNAi) w komórkach nowotworowych powoduje nagromadzenie uszkodzeń DNA, aktywację DDR (w tym *BRCA1*, *CHK1*, *CHK2* i *p53*) i ostatecznie apoptotyczną śmierć komórek(27),(51). Wykazano również spadek poziomu glutationu, kluczowego wewnątrzkomórkowego przeciwutleniacza, oraz wzrost poziomu ROS w komórkach raka wątroby z obniżoną ekspresją *SMARCA1*. Z kolei jego udział w utrzymaniu równowagi redoks, poprzez regulację transporterów cystyny (np. *SLC7A11*), czyni *SMARCA1* ważnym elementem mechanizmu oporności komórek nowotworowych na stres oksydacyjny i ferroptozę(52),(53). Dane te sugerują, że SNF2L reguluje odpowiedź na stres oksydacyjny w komórkach nowotworowych(52).

6. *SMARCA1* w nowotworach

Wiele badań sugeruje rolę SNF2L jako funkcję onkogenu, który może odpowiadać za zwiększone tempo ich proliferacji(54). W zależności od rodzaju nowotworu i środowiska komórkowego, *SMARCA1* może wykazywać zarówno działanie supresyjne, jak i onkogenne(46). Jego supresyjny charakter zaobserwowano w raku żołądka. W wielu przypadkach nieprawidłowa metylacja DNA hamuje ekspresję SNF2L. W komórkach raka żołądka delecja *SMARCA1* powoduje zwiększoną proliferację i obniżenie regulacji genów związanych z homeostazą komórkową. Co więcej, inhibicja ekspresji *SMARCA1* promuje aktywację wewnętrznego szlaku apoptozy poprzez regulację Apaf-1, co z kolei zwiększa aktywność kaspazy-9(27). Podobne obserwacje poczyniono w odniesieniu do mięsaków, głównie utratę ekspresji *SMARCA1* w niezróżnicowanych mięsakiach i złośliwych guzach osłonek nerwów obwodowych (MPNST ang. *malignant peripheral nerve sheath tumours*), co sugeruje działanie supresyjne. Jednak dane uzyskane z analizy TCGA różniły się od wyników uzyskanych z analizy immunohistochemicznej, w związku z czym konieczne są dalsze badania w celu potwierdzenia klinicznego znaczenia tych obserwacji(55). Zdolność SNF2L do hamowania rozwoju nowotworu można również zaobserwować w raku jelita grubego (CRC ang. *colorectal carcinoma*). Kontroluje ono ekspresję *KPNA3*, genu zaangażowanego w transport jądrowy, poprzez interakcję z długim niekodującym RNA

DLEU1. Ta oś regulacyjna zostaje zakłócona przy delecji *SMARCA1*, co skutkuje zwiększeniem inwazyjności i proliferacji komórek CRC(56). Podczas gdy *SMARCA1* ma zdolność supresji nowotworzenia, może wykazywać również działanie onkogenne. Przeciwwstawne funkcje SNF2L zaobserwowano w raku żołądka. Kolisty RNA circ-DONSON rekrutuje białko SNF2L, co prowadzi do aktywacji transkrypcji SOX4 - czynnika sprzyjającego wzrostowi i inwazji guza. Zahamowanie circ-DONSON zwiększa apoptozę komórek nowotworowych, co potwierdza onkogenną rolę kompleksu NURF(57). Dane kliniczne sugerują również, że *SMARCA1* moduluje dostępność chromatyny w mięsaku prąkowanokomórkowym (RMS), powodując progresję guza. Trwające badania mają na celu wyjaśnienie dokładnych procesów, poprzez które *SMARCA1* przyczynia się do rozwoju RMS(45). *SMARCA1* uczestniczy również w regulacji mikrośrodowiska guza poprzez wpływ na ekspresję genów związanych z układem immunologicznym i przebudowę chromatyny w odpowiedzi na sygnały środowiskowe. Obserwacje te otwierają możliwości dla wykorzystania *SMARCA1* jako potencjalny cel terapeutyczny w onkologii(58).

7. Modele badawcze *SMARCA1*

W badaniach nad funkcjami biologicznymi *SMARCA1* wykorzystano liczne modele zwierzęce i systemy komórkowe. Badania z udziałem myszy z delecją *SMARCA1* wykazały, że całkowita utrata tego białka prowadzi do ograniczenia rozwoju mózgu, w tym zmniejszonej grubości kory i spowolnionego różnicowania neuronów, co podkreśla jego kluczową rolę w neurogenezie(59). *SMARCA1* charakteryzuje się wysoką ekspresją w mózgu mysim, szczególnie w fazie embrionalnej i wczesnej fazie postnatalnej. Można zatem stwierdzić, że odgrywa rolę w tworzeniu struktury chromatyny we wczesnych fazach rozwoju(30). Badanie roli *SMARCA1* w linii neuronalnej było możliwe dzięki warunkowym inaktywacjom wykorzystującym specyficzne tkankowo czynniki transkrypcyjne rekombinazy CRE (np. GATA1-Cre), co dodatkowo wykazało jego znaczenie dla ekspresji genów specyficznych dla neuronów(59),(60). Modele komórkowe również odgrywają dużą rolę w odkrywaniu funkcji *SMARCA1*. Linie komórkowe ludzkich nowotworów, takie jak HCT116(61), A549(62) i MCF7(63) zostały wykorzystane do analizy wpływu delecji *SMARCA1* na proliferację, dostępność chromatyny oraz odpowiedź na czynniki uszkodzające DNA. Komórki modyfikowane metodą CRISPR/Cas9 z ukierunkowanymi delecjami *SMARCA1* wykazały, że utrata SNF2L zwiększa wrażliwość komórek na stres oksydacyjny(52).

8. Podsumowanie

SMARCA1, członek rodziny remodelerów chromatyny ISWI, odgrywa kluczową rolę w regulacji struktury chromatyny i ekspresji genów. Wpływa na wiele istotnych procesów komórkowych, takich jak różnicowanie, odpowiedź na stres oksydacyjny, naprawa uszkodzeń DNA i proliferacja. Zebrane do tej pory dane wskazują, że funkcja *SMARCA1* jest wysoce kontekstualna - w niektórych typach nowotworów działa jako gen supresorowy, jak i onkogen(27). Rosnąca liczba badań podkreśla, że remodelery chromatyny ISWI, w tym *SMARCA1*, mogą modulować wybór ścieżek naprawy DNA, wpływając na preferencje między rekombinacją homologiczną (HR) a niehomologicznym łączeniem końców (NHEJ). Zakłócenie funkcji SNF2L może zwiększać niestabilność genomu, co jest istotnym elementem kancerogenezy(50),(64). Wiele kluczowych aspektów funkcji *SMARCA1* pozostaje niejasna, w tym dokładna sieć interakcji białkowych i współpracujących kompleksów chromatynowych(65), wpływ różnych wariantów transkryptu *SMARCA1* na pełnione funkcje biologiczne(66) lub jego rola w chorobach neurodegeneracyjnych i procesach starzenia(67). Lepsze zrozumienie funkcji i regulacji *SMARCA1* może przyczynić się do opracowania nowych strategii terapeutycznych lub pozyskania cennego biomarkera, zwłaszcza w dziedzinie onkologii i leczeniu chorób związanych z zaburzeniami organizacji chromatyny.

Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Bibliografia

1. Reyes AA, Marcum RD, He Y. Structure and Function of ATP-dependent Chromatin Remodeling Complexes. *J Mol Biol.* 2021 Jul 9;433(14):166929.
2. Han Y, Reyes AA, Malik S, He Y. Cryo-EM structure of SWI/SNF complex bound to a nucleosome. *Nature.* 2020 Mar;579(7799):452–5.
3. Clapier CR, Iwasa J, Cairns BR, Peterson CL. Mechanisms of action and regulation of ATP-dependent chromatin-remodelling complexes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017 Jul;18(7):407–22.

4. Quinn J, Fyrberg AM, Ganster RW, Schmidt MC, Peterson CL. DNA-binding properties of the yeast SWI/SNF complex. *Nature*. 1996 Feb;379(6568):844–7.
5. Mohrmann L, Verrijzer CP. Composition and functional specificity of SWI2/SNF2 class chromatin remodeling complexes. *Biochim Biophys Acta BBA - Gene Struct Expr*. 2005 Jan 11;1681(2):59–73.
6. Mashtalir N, D'Avino AR, Michel BC, Luo J, Pan J, Otto JE, et al. Modular Organization and Assembly of SWI/SNF Family Chromatin Remodeling Complexes. *Cell*. 2018 Nov 15;175(5):1272-1288.e20.
7. Liu X, Li M, Xia X, Li X, Chen Z. Mechanism of chromatin remodelling revealed by the Snf2-nucleosome structure. *Nature*. 2017 Apr;544(7651):440–5.
8. Clapier CR, Cairns BR. Regulation of ISWI involves inhibitory modules antagonized by nucleosomal epitopes. *Nature*. 2012 Dec;492(7428):280–4.
9. Goodwin LR, Picketts DJ. The role of ISWI chromatin remodeling complexes in brain development and neurodevelopmental disorders. *Mol Cell Neurosci*. 2018 Mar 1;87:55–64.
10. Xiao H, Sandaltzopoulos R, Wang HM, Hamiche A, Ranallo R, Lee KM, et al. Dual Functions of Largest NURF Subunit NURF301 in Nucleosome Sliding and Transcription Factor Interactions. *Mol Cell*. 2001 Sep 1;8(3):531–43.
11. Corona DFV, Längst G, Clapier CR, Bonte EJ, Ferrari S, Tamkun JW, et al. ISWI Is an ATP-Dependent Nucleosome Remodeling Factor. *Mol Cell*. 1999 Feb 1;3(2):239–45.
12. Kunert N, Brehm A. Novel Mi-2 related ATP-dependent chromatin remodelers. *Epigenetics*. 2009 May 16;4(4):209–11.
13. Ryan DP, Sundaramoorthy R, Martin D, Singh V, Owen-Hughes T. The DNA-binding domain of the Chd1 chromatin-remodelling enzyme contains SANT and SLIDE domains. *EMBO J*. 2011 Jul 6;30(13):2596–609.
14. Konev AY, Tribus M, Park SY, Podhraski V, Lim CY, Emelyanov AV, et al. CHD1 Motor Protein Is Required for Deposition of Histone Variant H3.3 into Chromatin in Vivo. *Science*. 2007 Aug 24;317(5841):1087–90.
15. Li W, Mills AA. Architects of the genome: CHD dysfunction in cancer, developmental disorders and neurological syndromes. *Epigenomics*. 2014 Aug;6(4):381–95.
16. Ayala R, Willhoft O, Aramayo RJ, Wilkinson M, McCormack EA, Ocloo L, et al. Structure and regulation of the human INO80–nucleosome complex. *Nature*. 2018 Apr;556(7701):391–5.
17. Poli J, Gasser SM, Papamichos-Chronakis M. The INO80 remodeller in transcription, replication and repair. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2017 Aug 28;372(1731):20160290.
18. Goldberg AD, Banaszynski LA, Noh KM, Lewis PW, Elsaesser SJ, Stadler S, et al. Distinct Factors Control Histone Variant H3.3 Localization at Specific Genomic Regions. *Cell*. 2010 Mar 5;140(5):678–91.

19. Barak O, Lazzaro MA, Cooch NS, Picketts DJ, Shiekhattar R. A Tissue-specific, Naturally Occurring Human SNF2L Variant Inactivates Chromatin Remodeling*. *J Biol Chem*. 2004 Oct 22;279(43):45130–8.
20. Toto M, D'Angelo G, Corona DFV. Regulation of ISWI chromatin remodelling activity. *Chromosoma*. 2014 Mar 1;123(1):91–102.
21. Sundaramoorthy R, Owen-Hughes T. Chromatin remodelling comes into focus. *F1000Research*. 2020 Aug 20;9:F1000 Faculty Rev-1011.
22. PubChem. SMARCA1 - SNF2 related chromatin remodeling ATPase 1 (human) [Internet]. [cited 2025 Jan 30]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/SMARCA1/human>
23. SMARCA1 - Probable global transcription activator SNF2L1 - Homo sapiens (Human) | UniProtKB | UniProt [Internet]. [cited 2025 Jan 30]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P28370/entry>
24. Hota SK, Bhardwaj SK, Deindl S, Lin Y chi, Zhuang X, Bartholomew B. Nucleosome mobilization by ISW2 requires the concerted action of the ATPase and SLIDE domains. *Nat Struct Mol Biol*. 2013 Feb;20(2):222–9.
25. Sjöstedt E, Zhong W, Fagerberg L, Karlsson M, Mitsios N, Adori C, et al. An atlas of the protein-coding genes in the human, pig, and mouse brain. *Science*. 2020 Mar 6;367(6482):eaay5947.
26. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015 Jan 23;347(6220):1260419.
27. Ye Y, Xiao Y, Wang W, Wang Q, Yearsley K, Wani AA, et al. Inhibition of Expression of the Chromatin Remodeling Gene, SNF2L, Selectively Leads to DNA Damage, Growth Inhibition, and Cancer Cell Death. *Mol Cancer Res*. 2009 Dec 16;7(12):1984–99.
28. Tsukiyama T, Becker PB, Wu C. ATP-dependent nucleosome disruption at a heat-shock promoter mediated by binding of GAGA transcription factor. *Nature*. 1994 Feb;367(6463):525–32.
29. Tsukiyama T, Daniel C, Tamkun J, Wu C. *ISWI*, a member of the *SWI2/SNF2* ATPase family, encodes the 140 kDa subunit of the nucleosome remodeling factor. *Cell*. 1995 Dec 15;83(6):1021–6.
30. Barak O, Lazzaro MA, Lane WS, Speicher DW, Picketts DJ, Shiekhattar R. Isolation of human NURF: a regulator of Engrailed gene expression. *EMBO J*. 2003 Nov 17;22(22):6089–100.
31. Schwanbeck R, Xiao H, Wu C. Spatial Contacts and Nucleosome Step Movements Induced by the NURF Chromatin Remodeling Complex*. *J Biol Chem*. 2004 Sep 17;279(38):39933–41.
32. Kang J, Hamiche A, Wu C. GAL4 directs nucleosome sliding induced by NURF. *EMBO J*. 2002 Mar 15;21(6):1406–13.

33. Marques M, Laflamme L, Gervais AL, Gaudreau L. Reconciling the positive and negative roles of histone H2A.Z in gene transcription. *Epigenetics*. 2010 May 16;5(4):267–72.
34. Goldman JA, Garlick JD, Kingston RE. Chromatin Remodeling by Imitation Switch (ISWI) Class ATP-dependent Remodelers Is Stimulated by Histone Variant H2A.Z. *J Biol Chem*. 2010 Feb 12;285(7):4645–51.
35. Landry J, Sharov AA, Piao Y, Sharova LV, Xiao H, Southon E, et al. Essential Role of Chromatin Remodeling Protein Bptf in Early Mouse Embryos and Embryonic Stem Cells. *PLOS Genet*. 2008 Oct 31;4(10):e1000241.
36. Thompson PJ, Norton KA, Niri FH, Dawe CE, McDermid HE. CECR2 Is Involved in Spermatogenesis and Forms a Complex with SNF2H in the Testis. *J Mol Biol*. 2012 Feb 3;415(5):793–806.
37. Footz TK, Brinkman-Mills P, Banting GS, Maier SA, Riazi MA, Bridgland L, et al. Analysis of the Cat Eye Syndrome Critical Region in Humans and the Region of Conserved Synteny in Mice: A Search for Candidate Genes at or near the Human Chromosome 22 Pericentromere. *Genome Res*. 2001 Jun;11(6):1053–70.
38. Wu L, Zhao G, Xu S, Kuang J, Ming J, Wu G, et al. The nuclear factor CECR2 promotes somatic cell reprogramming by reorganizing the chromatin structure. *J Biol Chem*. 2021;296:100022.
39. Phillips M, Cook ED, Marunde MR, Tonelli M, Khan L, Henrickson A, et al. The CECR2 bromodomain displays distinct binding modes to select for acetylated histone proteins versus non-histone ligands. *BioRxiv Prepr Serv Biol*. 2024 Dec 11;2024.12.09.627393.
40. Leduc RYM, Singh P, McDermid HE. Genetic backgrounds and modifier genes of NTD mouse models: An opportunity for greater understanding of the multifactorial etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res*. 2017 Jan 30;109(2):140–52.
41. Norton KA, Niri F, Weatherill CB, Williams CE, Duong K, McDermid HE. Implantation failure and embryo loss contribute to subfertility in female mice mutant for chromatin remodeler *Cecr2*[†]. *Biol Reprod*. 2021 Apr 1;104(4):835–49.
42. Goodwin LR, Zapata G, Timpano S, Marenger J, Picketts DJ. Impaired SNF2L Chromatin Remodeling Prolongs Accessibility at Promoters Enriched for Fos/Jun Binding Sites and Delays Granule Neuron Differentiation. *Front Mol Neurosci*. 2021 Jul 6;14:680280.
43. Belgacem YH, Hamilton AM, Shim S, Spencer KA, Borodinsky LN. The Many Hats of Sonic Hedgehog Signaling in Nervous System Development and Disease. *J Dev Biol*. 2016 Dec;4(4):35.
44. Alvarez-Saavedra M, Lagali P, Yan K, Hashem E, Mears A, De Repentigny Y, et al. Coordinated epigenetic regulation of Engrailed-1 by the chromatin remodelers Smarca1 and Smarca5 mediates cerebellar morphogenesis. *Epigenetics Chromatin*. 2013 Apr 8;6(1):P105.

45. Aljabri AK, Hebron KE, Kriga Y, Caravaca JM, Althobaiti A, Emmons A, et al. Abstract LB_A23: The role of SMARCA1 in Rhabdomyosarcoma and skeletal muscle differentiation. *Mol Cancer Ther*. 2023 Dec 1;22(12_Supplement):LB_A23.
46. Li Y, Gong H, Wang P, Zhu Y, Peng H, Cui Y, et al. The emerging role of ISWI chromatin remodeling complexes in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Nov 4;40(1):346.
47. Aydin ÖZ, Vermeulen W, Lans H. ISWI chromatin remodeling complexes in the DNA damage response. *Cell Cycle Georget Tex*. 2014;13(19):3016–25.
48. San Filippo J, Sung P, Klein H. Mechanism of eukaryotic homologous recombination. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:229–57.
49. Nelligan A, Dungrawala H. SNF2L suppresses nascent DNA gap formation to promote DNA synthesis. *Nucleic Acids Res*. 2024 Nov 27;52(21):13003–18.
50. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species. *J Cell Biol*. 2011 Jul 11;194(1):7–15.
51. He R, Liu Y, Fu W, He X, Liu S, Xiao D, et al. Mechanisms and cross-talk of regulated cell death and their epigenetic modifications in tumor progression. *Mol Cancer*. 2024 Nov 29;23(1):267.
52. Zhang J, Gao Z, Yang Y, Li Z, Wu B, Fan C, et al. SNF2L maintains glutathione homeostasis by initiating SLC7A11 transcription through chromatin remodeling. *Cell Death Dis*. 2024 Nov 12;15(11):1–13.
53. Tang X, Chen W, Liu H, Liu N, Chen D, Tian D, et al. Research progress on SLC7A11 in the regulation of cystine/cysteine metabolism in tumors (Review). *Oncol Lett*. 2022 Feb 1;23(2):1–9.
54. Brown LK, Li G, Kanagasabai T, Chen Z. Abstract 2962: The oncogenic role of epigenetic factor, SNF2L in PCa. *Cancer Res*. 2022 Jun 15;82(12_Supplement):2962.
55. Patil PA, Lombardo K, Sturtevant A, Mangray S, Yakirevich E. Loss of Expression of a Novel Chromatin Remodeler SMARCA1 in Soft Tissue Sarcoma. *J Cytol Histol*. 2018;9(6):524.
56. Fu C, Duan S, Zhang C, Cui X, Wang F, Wang L, et al. Identification of SMARCA1 as a key regulator for Colorectal Cancer [Internet]. *bioRxiv*; 2024 [cited 2025 Apr 28]. p. 2024.12.24.630213. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.12.24.630213v1>
57. Ding L, Zhao Y, Dang S, Wang Y, Li X, Yu X, et al. Circular RNA circ-DONSON facilitates gastric cancer growth and invasion via NURF complex dependent activation of transcription factor SOX4. *Mol Cancer*. 2019 Mar 28;18(1):45.
58. Dai L, Mugaanyi J, Zhang T, Tong J, Cai X, Lu C, et al. A pan-cancer bioinformatic analysis of the carcinogenic role of SMARCA1 in human carcinomas. *PLoS ONE*. 2022 Sep 20;17(9):e0274823.

59. Yip DJ, Corcoran CP, Alvarez-Saavedra M, DeMaria A, Rennick S, Mears AJ, et al. Snf2l regulates Foxg1-dependent progenitor cell expansion in the developing brain. *Dev Cell*. 2012 Apr 17;22(4):871–8.
60. Stopka T, Skoultschi AI. The ISWI ATPase Snf2h is required for early mouse development. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Nov 25;100(24):14097–102.
61. Li D, Wang X, Miao H, Liu H, Pang M, Guo H, et al. The lncRNA MIR99AHG directs alternative splicing of SMARCA1 by PTBP1 to enable invadopodia formation in colorectal cancer cells. *Sci Signal*. 2023 Sep 19;16(803):eadh4210.
62. Zhou J, Wang ,Dingxue, Tang ,Dongxin, and Huang W. Abnormal Activations of Super-Enhancers Enhance the Carcinogenicity in Lung Adenocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2020 Sep 15;12:8509–18.
63. Sun G, Wei Y, Zhou B, Wang M, Luan R, Bai Y, et al. BAP18 facilitates CTCF-mediated chromatin accessible to regulate enhancer activity in breast cancer. *Cell Death Differ*. 2023 May;30(5):1260–78.
64. Clapier CR, Cairns BR. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:273–304.
65. Niri F, Terpstra AN, Lim KRQ, McDermid HE. Chromatin remodeling factor CECR2 forms tissue-specific complexes with CCAR2 and LUZP1. *Biochem Cell Biol*. 2021 Dec;99(6):759–65.
66. Hota SK, Bruneau BG. ATP-dependent chromatin remodeling during mammalian development. *Dev Camb Engl*. 2016 Aug 15;143(16):2882–97.
67. Liu B, Yip RKH, Zhou Z. Chromatin Remodeling, DNA Damage Repair and Aging. *Curr Genomics*. 13(7):533–47.