

PRIOPĆENJE ZA MEDIJE

Petra Buljević Zdjelarević / Ured za odnose s javnošću
Institut Ruđer Bošković / +385 99 267 9514 / @buljevic@irb.hr

Kako stanica gradi nosivu konstrukciju za kromosome?

Znanstvenici godinama pokušavaju razumjeti kako nastaju diobena vretena, stanične strukture koje su ključne za pravilnu raspodjelu kromosoma. Novi rad hrvatskih istraživača objavljen u uglednom časopisu Nature Communications rasvjetljava ovo pitanje.

ZAGREB 12. 1. 2023. - Istraživači iz grupe prof. dr. sc. Ive Tolić s Instituta Ruđer Bošković (IRB) u suradnji s kolegama s Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (PMF), te hrvatskim znanstvenicima u dijaspori, u novom su radu opisali kako je suradnja kinetohora i mikrotubula ključna u sastavljanju diobenog vretena i određivanju kretanja kromosoma tijekom stanične diobe.

Do ovih su rezultata znanstvenici došli primjenom znanja iz stanične biologije i teorijske fizike te zahvaljujući novim pristupima i metodama stanične mikroskopije koje su razvili za potrebe ovog istraživanja, a koji su im omogućili proučavanje do sada neviđenih struktura diobenog vretena u najranijim fazama diobe stanice.

Rezultati, koje je objavio ovaj interdisciplinarni istraživački tim, iznimno su vrijedni jer doprinose razumijevanju diobe stanice i bolesti povezanih s ovim važnim procesom.

Kako se kromosomi organiziraju tijekom diobe stanice ?

Naša su tijela izgrađena od oko stotinu bilijuna pojedinačnih stanica koje su nastale diobom iz jedne jedine stanice. Za diobu je odgovorno diobeno vreteno, dinamični mikrostroj sastavljen od proteinskih cjevčica mikrotubula. Iako je sastavljanje diobenog vretena ključno za pravilnu podjelu kromosoma, taj proces zbog svoje složenosti nije bio u potpunosti razjašnjen.

Diobeno vreteno ima jedinstvenu arhitekturu koja se sastoji od ravnomjerno raspoređenih snopova mikrotubula - kinetohornih snopova, koji su vezani na kromosome, i premošćujućih snopova sastavljenih od mikrotubula, koji povezuju dva pola vretena preklapanjem u sredini.

Dok se formiranje kinetohornih vlakana već dugo istražuje u brojnim laboratorijima diljem svijeta, način na koji se slažu premošćujućih snopovi ostao je nepoznat. Bez ovih premošćujućih snopova diobena vretena završavaju u obliku zvjezdice koja ne može razdvojiti kromosome. Ovo je dokaz da premošćujućih snopovi imaju neizostavnu ulogu u diobi stanice.

Kako bi razjasnili stvaranje premošćujućih snopova mikrotubula, grupa prof. **Ive Tolić** se udružila s grupom prof. **Marina Barišića** s Danskog centra za istraživanje raka u Kopenhagenu i grupom prof. **Nenada Pavina** s PMF-a u sklopu projekta Hrvatske zaklade za znanost (HrZZ) pod programom poticanja suradnje s hrvatskim znanstvenicima u dijaspori.

Projekt je uspješno završen objavom rezultata interdisciplinarnog istraživanja u kojem su, kombinirajući staničnu biologiju i teorijsku fiziku, istraživači otkrili fazni prijelaz mikrotubula iz rijetke mrežaste strukture u guste, dobro odijeljene i pravilno organizirane snopove diobenog vretena.

Ekspерimenti koje je proveo student **Jurica Matković** pokazali su da se taj prijelaz događa zbog toga što se motorni proteini na kinetohorama, koje se nalaze na središnjem dijelu svakog kromosoma, vežu na mikrotubule.

Za vezanje je potrebna aktivacija motornih proteina putem kinaze Aurore B, proteina koji ima višestruke uloge tijekom diobe stanice. Ovaj rezultat su eksperimentima baziranim na mutantima motornog proteina dokazali istraživači pod vodstvom prof. dr. sc. **Marina Barišića**.

Kad se motorni proteini vežu na mikrotubule, proteini umreživači međusobno povežu mikrotubule u snop pričvršćen za kinetohoru. Da se pak svi mikrotubuli ne udruže u jedinstven snop odgovorno je međusobno odbijanje kondenziranih kromosoma koji se odguruju jedni o druge na ekvatorijalnoj ravnini vretena i tako dovode do razdvajanja snopova na koje su vezani i širenja strukture u karakterističan oblik vretena. Ovaj novi mehanizam stvaranja snopova relevantan je ne samo za strukture temeljene na mikrotubulima, već i za samoorganizaciju citoskeleta općenito.

Mladi istraživači su razvili nove pristupe i metode u staničnoj mikroskopiji

"Kako bismo mogli otkriti ove složene procese naš je istraživački tim osmislio nove pristupe i razvio bolje metode za promatranje diobenog vretena. Brzo snimanje mikrotubula u poprečnom presjeku diobenog vretena omogućilo nam je praćenje dinamike preraspoređivanja mikrotubula u živoj stanici. Naime, to do sada nije bilo moguće postići konvencionalnim pristupima zbog velikog broja mikrotubula i velike brzine kojom se oni reorganiziraju. Uz pomoć superrezolucijske STED mikroskopije mladi su istraživači uspjeli analizirati do sada neviđene arhitekture mikrotubula u najranijim fazama diobe stanice," objašnjava prof. dr. sc. **Iva Tolić**, voditeljica istraživanja s IRB-a.

Protokoli superrezolucijske mikroskopije razvijeni su na mikroskopu nabavljenog u sklopu projekta financiranog iz Europskog fonda za regionalni razvoj u sklopu Operativnog programa Konkurentnost i kohezija za razdoblje 2014. - 2020.

Fiziku formiranja snopova mikrotubula proučavala je grupa prof. Nenada Pavina s PMF-a, gdje je poslijedoktorand **Subhadip Ghosh** razvio teorijski model koji omogućuje identificiranje uvjeta neophodnih za stvaranja snopova. Budući da se radi o složenom procesu, minimalni je model koristan za razumijevanje međudjelovanja mikrotubula, kinetohora, kromosoma i proteina umreživača, te njihovih uloga u formiranju snopova. Rezultati modela podupiru glavnu hipotezu da privlačni i odbojni mehanizmi koji su otkriveni u eksperimentima pokreću stvaranje snopova mikrotubula.

Funkcionalna važnost ovog koncepta jasna je u kontekstu pravilne podjele kromosoma, s obzirom na to da je doktorandica **Mateja Ćosić** u ovom radu pokazala da nepravilno formiranje snopova dovodi do pogrešaka u podjeli kromosoma zbog neuspjeha u ispravljanju nepravilnih veza između mikrotubula i kinetohore.

Autori predlažu intrigantnu hipotezu da kinaza Aurora B ne samo da potiče stvaranje preklapajućih snopova aktiviranjem motornih proteina, nego koristi te iste snopove kao staze za kretanje prema kinetohorama kako bi tamo ispravila pogrešne veze.

Nepravilni i pretanki snopovi dovode do zaostajanja pojedinih kromosoma, zbog čega jedna stanica kći može dobiti previše kromosoma, a druga premalo.

"Pogrešan broj kromosoma karakterističan je za tumorske stanice i povezan je s nastajanjem metastaza. Zato se pogreške pri podjeli kromosoma intenzivno istražuju u laboratorijima diljem svijeta, a ovaj rad dodaje djelić slagalici razumijevanja diobe stanice i bolesti povezanih s tim važnim procesom," zaključili su znanstvenici.

Poveznica na rad:

<https://www.nature.com/articles/s41467-022-34957-4>