

PRIOPĆENJE ZA MEDIJE

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

'Ruđerovci' su razjasnili ulogu motornih proteina u diobi stanice

Tim molekularnih biologa s Instituta Ruđer Bošković riješio je jedno od gorućih pitanja u staničnoj biologiji!

ZAGREB, 15. 6. 2021. - Kako dolazi do produljenja diobenog vretena te koji molekularni mehanizmi reguliraju ovaj stanični proces ključan za pravilnu raspodjelu genetskog materijala, pitanje je na koje znanstvenici već desetljećima pokušavaju odgovoriti. Znanstvenici Instituta Ruđer Bošković (IRB), dr. sc. Kruno Vukušić, doktorandi Ivana Ponjavić, Patrik Risteski i Renata Buđa, pod vodstvom prof. dr. sc. Ive Tolić, odgovorili su na ovo ključno pitanje i opisali točan molekularni mehanizam klizanja premošćujućih mikrotubula. Ove rezultate objavio je prestižan znanstveni časopis [Developmental Cell](#).

Naime, ovaj tim znanstvenika proveo je istraživanja koja su pokazala da dva mehanički različita motorna proteina u ljudskim stanicama rade zajedno u procesu klizanja premošćujućih mikrotubula te da je upravo klizanje premošćujućih mikrotubula ključno za produljivanje diobenog vretena i pravilnu raspodjelu genskog materijala tijekom stanične diobe.

NA RUBU DOSADAŠNJIH SPOZNAJA

Podjela stanica temeljni je proces potreban za stabilan prijenos genetičkih informacija stanice majke u dvije stanice kćeri. Sestrinske kromatide odvajaju se u buduće stanice kćeri tijekom anafaze skraćivanjem kinetohornih vlakana (anafaza A) i produljenjem vretena (anafaza B).

Budući da je riječ o jednom od ključnih koraka u diobi stanica, koji se događa u gotovo svim organizmima, molekularni mehanizmi koji produljuju vreteno bili su predmetom mnogih istraživanja. Iako je u razumijevanju molekularnih mehanizama koji kontroliraju proces produljivanja postignut važan iskorak posljednjih dvadesetak godina, identitet proteina potrebnih za samo produljivanje vretena u ljudskim stanicama ostao je nepoznat. Važnost produljenja vretena u ljudskim stanicama očituje se iz činjenice da, osim što je glavni pokretač kretanja kromosoma u anafazi, ono potiče ispravnu segregaciju zaostalih kromosoma i njegovi su defekti u korelaciji s rakom.

„Nadamo se da će rezultati ovog rada potaknuti nova istraživanja uloge produljivanja diobenog vretena u završnim koracima diobe stanica, kada stanica završava podjelu između novonastalih stanica kćeri. Rezultati koje smo predstavili ovim radom, početak su razjašnjavanja mehanizama kontrole ovih motornih proteina čiji rad je pod strogom kontrolom mnogih drugih faktora u stanici. Povrh toga, princip zajedničkog rada motora koji smo opisali u ovom radu mogao bi pomoći drugim znanstvenicima u određivanju molekularnih mehanizama u drugim procesima koji su bitni u stanicama,“ ističe prof. dr. sc. **Iva Tolić**, voditeljica istraživanja i dopisna autorica na radu.

Najnoviji rezultati do kojih je došao ovaj mladi tim u Grupi Tolić, uspješan su nastavak istraživanja objavljenog u istom časopisu još 2017. godine. Također, kao dodanu vrijednost istraživanja prof. Tolić ističe i činjenicu da su do ovih vrijednih rezultata došli redom mladi doktorandi. Naime dr. Vukušić je doktorirao upravo na ovoj temi.

KOJI SU MOLEKULARNI MEHANIZMI ODGOVORNI ZA PRODULJIVANJE VRETENA?

Tijekom diobe stanice oblikuje se diobeno vreteno sačinjeno od tankih cjevčica, mikrotubula. Unutar stanica ovi mikrotubuli djeluju kao pokretne trake koje pokreću kromosome s našim genskim materijalom i centriraju ih u središte diobenog vretena. Pritom im pomažu posebni motorni i vezni proteini. Nakon što su svi kromosomi uspješno spojeni na mikrotubule s obje strane diobenog vretena, veza između sestrinskih kromatida koje čine kromosom se razgrađuje i kromatide počinju svoj put na dva udaljena pola diobenog vretena. Istodobno, diobeno vreteno počinje se produljivati kako bi još više doprinijelo fizičkom udaljavanju kromatida, što predstavlja krajnji cilj svakog procesa diobe.

„Kako bismo razumjeli koji su motorni proteini odgovorni za produljivanje diobenog vretena u anafazi, razvili smo set alata za uklanjanje pojedinačnih proteina i skupina proteina u specifičnom trenutku netom prije početka produljivanja diobenog vretena. Također, upotrijebili smo razne druge metode, od kojih smo neke prvi put prilagodili proučavanju diobenog vretena, a koje su nam omogućile da proučavamo organizaciju mikrotubula u središnjem dijelu diobenog vretena kao i metode koje omogućavaju vrlo brzo praćenje dinamičkih promjena na mikrotubulima u regiji diobenog vretena za koju smo prije pokazali da je ključna za razdvajanje kromosoma u ljudskim stanicama.” objašnjava dr. sc. **Kruno Vukušić**, poslijedoktorand u [Grupi Tolić](#) koji je jedan od prvih autora na radu uz kolegicu Ivanu Ponjavić.

Dosadašnji pristup u istraživanjima anafaze B bio je takav da bi najčešće utišali funkciju jednog proteina kako bi saznali kakav to utjecaj ima na gibanja kromosoma ili produljivanje vretena. Međutim, takvi eksperimentalni pristupi nisu polučili rezultate, što je znanstvenicima sugeriralo da stanica možda ima aktivne mehanizme u kojima bi moglo sudjelovati više motornih proteina zajedno.

KLJUČNA ULOGA MOTORNIH PROTEINA KIF11 I KIF4A

„Primjenom pristupa simultanog utišavanja funkcije više motornih proteina htjeli smo otkriti potencijalnu mrežu neovisnih sustava motornih proteina koji sudjeluju u procesu produljivanja diobenog vretena. Koristeći se tim pristupom, primijetili smo da se nakon simultanog uklanjanja aktivnosti proteina KIF11 i proteina KIF4A, produljivanje vretena uopće ne događa, za razliku od njihovih pojedinačnih utišavanja, što znači da su navedeni proteini ključni za produljivanje. To je prvi slučaj zaustavljanja produljivanja diobenog vretena uklanjanjem specifičnih motornih proteina u ljudskim stanicama. Dodatno, vidjeli smo da protein KIF4A ovisi o proteinu PRC1 kako bi lokalizirao u premošćujuća vlakna pa se isti učinak može dobiti utišavanjem proteina PRC1 kombinirano s inhibicijom KIF11 motornog proteina.” navodi doktorand i jedan od autora na radu **Patrik Risteski**.

Istraživače je zanimalo koja se točno promjena dogodi u diobenom vretenu nakon utišavanja motornih proteina KIF11 i KIF4A, a koja je zaslužna za zaustavljanje produljivanja diobenog vretena. Zbog toga su proučavali koje se točno promjene događaju u strukturi središnje zone anafaznog vretena, u strukturi i dinamici astralnih i premošćujućih mikrotubula, u stabilnosti premošćujućih mikrotubula te u klizanju premošćujućih mikrotubula. Sve navedene promjene mogle bi utjecati na dinamiku produljivanja diobenog vretena.

„Simultano utišavanje motornih proteina KIF11 i KIF4A ne utječe na strukturu, dinamiku i stabilnost kako premošćujućih tako i astralnih mikrotubula, ali značajno smanjuje brzinu klizanja premošćujućih mikrotubula. To nam govori da ovi neovisni motorni proteini sudjeluju specifično u klizanju premošćujućih mikrotubula, koji onda odguravaju polove diobenog vretena. To potvrđuje da se njihova uloga u klizanju antiparalelnih snopova mikrotubula događa i u anafaznim stanicama, budući je ista bila iz dosadašnjih radova pokazana samo u *in vitro* uvjetima.” tumači doktorandica **Ivana Ponjavić**, jedna od prvih autorica na radu.

„Ovi rezultati doveli su nas do zaključka da je anafaza B proces koji pokreću nezavisni sustavi motornih proteina koji imaju i dosta različit mehanizam djelovanja i vjerojatno različite mehanizme kontrole. To znači da stanica osigurava korištenjem nezavisnih modula vrlo visoku uspješnost ovog procesa što nije začuđujuće budući da je riječ o jednom od najriscantnijih procesa za sudbinu budućih stanica kćeri koje nastaju kao rezultat diobe stanice majke. Upravo ovaj rad pokazao je da su posljedice neuspješnog produljivanja diobenog vretena razarajuće za diobu ljudskih stanica i pravilno uravnoteženo nasljeđivanje genskog materijala.” zaključuje prof. dr. sc. **Iva Tolić**.

Istraživanje je potpomognuto financiranjem u sklopu projekata Europskoga istraživačkog vijeća, Hrvatske zaklade za znanost te Znanstvenog centra izvrsnosti za kvantne i kompleksne sustave te reprezentacije Liejevih algebri (QuantiXlie).