

Augmin prevents merotelic attachments by promoting proper arrangement of bridging and kinetochore fibers

Opis znanstvene vrijednosti predloženog rada i njegov doprinos području istraživanja:

Augmin je protein uključen u stvaranje i organizaciju mikrotubula u stanicama, a njegova je aktivnost u neuronima ključna za rast i održavanje polarnosti aksona. Nedostatak augmina u literaturi je povezan s pojavom kromosomskih grešaka te posljedičnim poremećajima u razvoju mozga, a delecije njegovih podjedinica uočene su i u agresivnim zloćudnim tumorima - adenokarcinomu gušterače, sarkomu, gliomu i glioblastomu.

Uloga augmina u diobenom vretenu je stvaranje mikrotubula na površini već postojećih mikrotubula, čime se osigurava pravilna arhitektura vretena i vjernost diobe. Diobeno vreteno općenito sadrži dvije glavne skupine mikrotubularnih vlakana, kinetohorna i premošćujuća. Dok se nastajanje kinetohornih vlakana primarno odvija na centrosomima i kinetohorama, a tek u manjoj mjeri uz pomoć augmina, mehanizam stvaranja premošćujućih vlakana ostao je nerazjašnjen.

Kako se krajevi premošćujućih vlakana najčešće nalaze na kinetohornim vlaknima koja ona spajaju, naša hipoteza je bila da je upravo augmin ključan za stvaranje premošćujućih vlakana iz površine postojećih mikrotubula. Uz testiranje ove hipoteze, u ovom smo radu istražili kako je ona povezana s mehanizmom kojim augmin sprječava nastajanje kromosomskih grešaka, koje se javljaju u njegovu odsustvu i dovode do patoloških stanja.

Kako bismo to istražili, razvili smo metodu za proučavanje mikrotubula uz pomoć STED superrezolucijske mikroskopije, što nam je omogućilo uvid u prethodno nevidljive strukture koje stvaraju mikrotubularna vlakna. Glavno otkriće uključuje potvrdu hipoteze da je augmin nužan za stvaranje pravilnih premošćujućih vlakana koja povezuju sestrinska kinetohorna vlakna i protežu se paralelno s glavnom osi diobenog vretena. Nakon utišanja augmina, pravilna premošćujuća vlakna su većinom odsutna, a umjesto njih u središnjem dijelu diobenog vretena nalaze se nepravilni, zavojiti mikrotubuli koji više ne povezuju sestrinska kinetohorna vlakna. Nedostatak premošćujućih vlakana također dovodi do smanjenja tenzije između kinetohora i povećava nagib kinetohornog para, što u kombinaciji s prisustvom velikog broja nepravilnih mikrotubula povećava šansu za nastajanje pogrešnih veza kinetohora s mikrotubulima i kromosomskih grešaka.

Ovo istraživanje je od velikog značaja za široku znanstvenu zajednicu - stanične, molekularne i neurobiologe te biofizičare koji istražuju mikrotubule, mitozu, aneuploidiju i tumore. Također, superrezolucijski protokoli razvijeni u sklopu studije bit će značajni za znanstvenike koji koriste kvantitativne metode za analizu staničnih struktura. O vrijednosti ovog rada govori i činjenica da je izabran za usmena izlaganja na međunarodnim konferencijama organiziranim u SAD-u i UK-u, kao i to da ga je platforma FocalPlane časopisa Journal of Cell Science uvrstila među izabrane radove još u fazi predpublikacije, a urednik časopisa eLife (Nature Index) opisao važnim člankom s visokokvalitetnim protokolima mikroskopije.