

COMUNICATO STAMPA

"EFFETTO SPINNING": SENZA GLICINA GLI SPERMATOZOI PERDONO LA RETTA VIA

La rivista scientifica Science dedica la sua copertina alla scoperta di un nuovo meccanismo molecolare che regola il movimento degli spermatozoi e la conseguente fecondazione degli ovociti. A svolgere la funzione di propulsione dello spermatozoo è il flagello, un tipo particolare di ciglio, organello che si trova sulla superficie della maggior parte delle cellule del corpo umano dove svolge ulteriori funzioni sensorie e motorie. Tra gli autori dello studio Gaia Pigino, associate head del Centro di ricerca in Biologia Strutturale dello Human Technopole e group leader al Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics a Dresda

Milano, 8 gennaio 2021 – Gaia Pigino, associate head del **Centro di ricerca in Biologia strutturale dello Human Technopole** e group leader al Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics a Dresda, e due studenti del suo team, Gonzalo Alvarez Viar e Aleksandr Kostarev, sono tra gli autori di uno studio a cui la prestigiosa rivista scientifica internazionale **Science dedica oggi la sua copertina**. La ricerca, sviluppata al Max Planck Institute di Dresda, all'Istituto Curie di Orsay e al Centro di ricerca e studi avanzati europei di Bonn, ha individuato nei topi un nuovo meccanismo molecolare grazie a cui gli spermatozoi, le cellule riproduttive maschili, mantengono la direzione nei loro spostamenti verso l'ovocita e senza il quale **la fertilità è compromessa**: si tratta dell'aggiunta di un particolare amminoacido, la glicina, alla sequenza della proteina tubulina, fondamentale componente della scheletro microtubulare del flagello, ossia la coda dello spermatozoo. Senza questa modificazione della tubulina, gli spermatozoi non riescono a regolare il battito del flagello con cui si muovono e quindi indirizzare il movimento che questo imprime loro. La mutazione genetica che impedisce l'aggiunta della glicina alla tubulina fa sì che gli spermatozoi tendano a muoversi circolarmente, perdendo l'orientamento, senza quindi riuscire a raggiungere l'ovocita, la cellula riproduttiva femminile, e completare la fecondazione. Importanti le possibili prospettive di questa scoperta sull'uomo, per cui i problemi legati alla scarsa mobilità degli spermatozoi rappresentano la causa di infertilità nell'80% dei casi.

Il flagello dello spermatozoo è un particolare tipo di ciglio, un organello che si trova sulla superficie della maggior parte delle cellule animali dove svolge tre funzioni fondamentali: motorie, sensorie e di comunicazione tra cellule. L'assenza di modificazioni della tubulina altera la funzione motoria di ciglia e flagelli anche in altri tipi cellulari e potrebbe essere la causa di altre patologie umane che sono associate al malfunzionamento del ciglio.

I ricercatori sono riusciti a raggiungere questo risultato grazie alla **crio-microscopia elettronica**, una tecnologia che consente di vedere sino quasi alla scala degli atomi e che è così avanzata e rivoluzionaria da aver fatto vincere ai suoi scopritori il premio Nobel per la chimica nel 2017.

Lo studio delle ciglia nelle cellule rappresenta un filone di ricerca che sarà sviluppato dal team di Gaia Pigino presso Human Technopole e sarà centrale all'interno del Centro di ricerca in Biologia Strutturale dello stesso Istituto, che si avvarrà dei crio-microscopi elettronici più avanzati d'Italia.

Sottolinea **Gaia Pigino**, associate head del Centro di ricerca in Biologia strutturale dello Human Technopole: *"Nel corpo umano le ciglia sono fondamentali, si trovano pressoché ovunque: dai neuroni, alle cellule epiteliali di reni e polmoni, agli spermatozoi. Nelle fasi di sviluppo dell'embrione l'azione delle ciglia sono fondamentali perché portano al corretto "posizionamento" e sviluppo di organi e tessuti. Nell'adulto invece, sono necessarie per il corretto funzionamento della maggior parte degli organi. Inoltre, le ciglia sono le strutture cellulari che ci permettono di percepire l'ambiente che ci circonda, vediamo grazie alle ciglia dei fotorecettori nella nostra retina, odiamo e udiamo grazie alle ciglia sensorie all'apice dei neuroni nel nostro naso e orecchie. Con l'avanzamento della conoscenza delle loro caratteristiche il*

funzionamento di ciglia e flagelli viene ad essere correlato ad un numero crescente di patologie, dette anche cigliopatie, tra cui idrocefalo, infertilità, malattie delle vie aeree, malattie policistiche del rene, fegato o pancreas, disfunzioni cognitive, nonché malattie della retina e difetti dell'udito e dell'olfatto. Sebbene si tratti ancora di una ricerca di base, conoscere sempre meglio questi organelli ci permetterà di sviluppare in futuro studi per correggerne le disfunzioni e quindi le patologie derivanti".

LO STUDIO

Le ciglia con funzione motoria hanno una struttura altamente geometrica e regolata, che è formata da più di mille proteine diverse. Lo scheletro di questa struttura è costituito da microtubuli composti da una proteina chiamata tubulina. I microtubuli sono onnipresenti nella cellula, che per renderli più specializzati e adatti alle molteplici funzioni strutturali a cui sono deputati, li modifica attraverso l'utilizzo di enzimi una volta assemblati nel loro sito.

In particolare, alcuni enzimi (TTLL3, TTLL8) aggiungono l'amminoacido glicina alla tubulina. Questo processo è noto da tempo ma non se conoscevano effetti e scopo.

Proprio per capire ciò, i ricercatori hanno introdotto una mutazione nel genoma del topo e creato un modello animale privo di questi enzimi, nei quali, quindi, la tubulina manca dell'aggiunta della glicina in ciglia e flagelli. Gli scienziati hanno osservato che senza la glicina il battito del flagello degli spermatozoi è irregolare e il loro movimento prevalentemente circolare invece che lineare. La conseguenza di ciò è l'incapacità di raggiungere la cellula uovo femminile e portare a termine la fecondazione.

Grazie alle avanzate tecnologie di crio-microscopia elettronica i ricercatori hanno osservato che, senza la reazione con la glicina, l'azione delle braccia di dineina, i motori molecolari che sono responsabili di piegare lo scheletro di microtubuli del flagello e farlo muovere, diviene scoordinata così causando un battito anormale che induce gli spermatozoi a girare in tondo. Con questo studio si dimostra che i microtubuli, tradizionalmente apprezzati per la loro funzione strutturale, sono ulteriormente capaci di regolare direttamente l'azione di altri componenti cellulari, tramite un codice di modificazioni che li rende specializzati per varie funzioni.

IL CENTRO DI BIOLOGIA STRUTTURALE DI HUMAN TECHNOPOLE

Il Centro è una delle cinque aree di ricerca, tra loro complementari e di grande rilevanza per la ricerca biomedica e sanitaria, su cui si concentrerà inizialmente Human Technopole. È guidato dal professor Alessandro Vannini, in collaborazione con la dottoressa Gaia Pigino. Il Centro mirerà ad acquisire una conoscenza precisa della struttura delle macromolecole, essenziale per capire il funzionamento delle cellule.

Al suo interno si colloca il laboratorio di Gaia Pigino che si focalizza sullo studio della struttura e della funzione delle ciglia, sia con funzione motoria che sensoria, e sui meccanismi molecolari necessari per la creazione della loro struttura.

Il laboratorio si avvale degli strumenti e delle metodologie più recenti, dalla crio-tomografia elettronica, alla microscopia a fluorescenza correlativa (CLEM), ai sistemi dinamici ricostituiti in vitro, alla genetica, alla biochimica, fino alla biologia cellulare più classica.

In particolare, la ricerca sperimentale sarà supportata da una struttura all'avanguardia per la crio-microscopia elettronica, tecnologia che negli ultimi dieci anni è emersa come potente strumento per studiare in dettaglio la struttura e la funzione delle macromolecole. Oggi Human Technopole si sta dotando di **cinque di queste apparecchiature che potranno supportare applicazioni diverse e formeranno una piattaforma tecnologica che risulterà tra le più avanzate in Europa.**

Human Technopole

Human Technopole è il nuovo istituto italiano di ricerca per le scienze della vita, situato nel cuore di MIND (Milano Innovation District), l'area di Milano dove si è svolto Expo 2015. Il campus avrà 35.000 metri quadri di laboratori interdisciplinari, includendo tre edifici esistenti, tra cui Palazzo Italia, e uno di nuova costruzione. La missione di Human Technopole è di migliorare la salute e il benessere delle persone. Human Technopole svolge ricerca di frontiera nelle scienze della vita mirata a sviluppare nuovi approcci di medicina personalizzata e preventiva, crea e gestisce servizi e strutture scientifiche da mettere a disposizione della comunità scientifica nazionale, offre opportunità di formazione per la prossima generazione di scienziati, promuove innovazione

e progresso attraverso il trasferimento tecnologico. A pieno regime vi lavoreranno oltre 1.000 scienziati provenienti da tutto il mondo.

SCIENCE, 8 GENNAIO 2021

Tubulin glycylation controls axonemal dynein activity, flagellar beat, and male fertility

Sudarshan Gadadhar (1,2), Gonzalo Alvarez Viar (3†), Jan Niklas Hansen (4†), An Gong (5†), Aleksandr Kostarev (3), Côme Ialy-Radio (6), Sophie Leboucher (1,2), Marjorie Whitfield (6), Ahmed Ziyat (6,7), Aminata Touré (6), Luis Alvarez (5†*), Gaia Pigino (3,8†*), Carsten Janke (1,2*)

†Gli autori hanno contribuito parimenti al lavoro

*Corresponding authors

- (1) Institut Curie, PSL Research University, CNRS UMR3348, F-91405 Orsay, France.
- (2) Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, CNRS UMR3348, F-91405 Orsay, France.
- (3) Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, D-01307 Dresden, Germany.
- (4) Institute of Innate Immunity, Medical Faculty, University of Bonn, D-53127 Bonn, Germany.
- (5) Center of Advanced European Studies and Research, D-53175 Bonn, Germany.
- (6) Université de Paris, Institut Cochin, INSERM, CNRS, F-75014 Paris, France.
- (7) Service d'histologie, d'embryologie, Biologie de la Reproduction, AP-HP, Hôpital Cochin, F-75014 Paris, France.
- (8) Human Technopole, I-20157 Milan, Italy.

RELAZIONI CON I MEDIA HUMAN TECHNOPOLE – PRESS@FHT.ORG

SEC NEWGATE – VIA FERRANTE APORTI 8, MILANO

Laura Arghittu - cell. 335 485106 – arghittu@segrp.com

Federico Ferrari – cell. 347 6456873 – ferrari@segrp.com