

**Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare – XXXII ciclo**

**Dr.ssa Serena Govermali**

**Attività scientifica svolta nel 2° anno di Dottorato, Anno Accademico 2017/18**

Nel muscolo striato l'attivazione della contrazione dipende da un duplice meccanismo di regolazione che coinvolge sia il filamento sottile che il filamento spesso. L'aumento della  $[Ca^{2+}]_i$ , che segue la depolarizzazione del sarcolemma, rimuove l'inibizione sterica dei siti di legame sul filamento sottile mentre la formazione dei primi legami actomiosinici genera lo stress di un meccano-sensore nel filamento spesso che ne promuove la completa attivazione. Quale sia il meccanismo che integra l'attivazione  $Ca^{2+}$ -dipendente del filamento sottile e quella stress-dipendente del filamento spesso è l'oggetto della mia ricerca.

A riposo, i motori miosinici giacciono, disposti secondo una simmetria elicoidale, sul filamento spesso rivolti verso il centro del sarcomero, incapaci di legare l'actina e idrolizzare ATP (stato OFF, caratterizzato da un tipico pattern di diffrazione ai raggi X). Nel secondo anno di dottorato ho investigato l'interdipendenza dei due meccanismi di regolazione in trabecole intatte isolate dal cuore di ratto determinando le modifiche strutturali del filamento spesso durante interventi inotropi (aumento della lunghezza del sarcomero e aggiunta di isoprenalina), in grado di raddoppiare la forza sviluppata durante la contrazione. Durante la diastole nessuno dei segnali caratteristici dello stato OFF del filamento spesso è influenzato da questi interventi tranne le intensità delle riflessioni meridionali correlate alla proteina C (MyBP-C) e alla troponina, che, in presenza di isoprenalina, si riducono del 20%. Questi risultati indicano che l'attivazione del filamento spesso è un processo indipendente e a valle rispetto all'attivazione del filamento sottile, in accordo con il meccanismo basato sulla meccano-sensibilità del filamento spesso secondo cui il numero di motori disponibili per l'interazione con l'actina si adatta con un feed-back positivo, presumibilmente modulato dal grado di fosforilazione della MyBP-C alla forza presente sul filamento spesso.

- **Abstracts e partecipazione a congressi e corsi: autori, titolo della presentazione, nome e date del congresso:**

#### Abstracts

- F. Pinzauti, M. Caremani, **S. Gubernali**, J.D. Powers, M. Reconditi, T. Narayanan, G.J.M. Stienen, M. Linari, V. Lombardi, G. Piazzesi. The off state of thick filament is not affected by inotropic interventions like the increase in diastolic sarcomere length or the addition of a  $\beta$ -adrenergic effector. *62<sup>nd</sup> Annual Meeting Biophysical Society*, San Francisco, CA, February 17-21, 2018.
- **S. Gubernali**, F. Pinzauti, M. Caremani, J Powers, G.J.M. Stienen, T. Narayanan, M. Linari, M. Reconditi, V. Lombardi, G. Piazzesi. The structural state of the myosin filament of cardiac muscle during the diastole is not affected by inotropic interventions like the increase in sarcomere length or the addition of a beta-adrenergic effector. *12<sup>th</sup> Meeting of Young Researchers in Physiology*, Anacapri, 3-5 Maggio 2018 (presentazione orale).
- **S. Gubernali**. The molecular basis of the regulation of contraction in heart. *PhD day 9*, Firenze, 31 Maggio 2018 (presentazione orale).
- M. Caremani, F. Pinzauti, **S. Gubernali**, J. Powers, M. Reconditi, T. Narayanan, G. Stienen, M. Linari, G. Piazzesi, V. Lombardi. Thick filament mechanosensing is a downstream mechanism in dual filament regulation of cardiac muscle performance. *47<sup>th</sup> European Muscle Conference*, Budapest (Hungary), August 30-September 3, 2018.
- G. Piazzesi, M. Caremani, M. Reconditi, J.D. Powers, **S. Gubernali**, F. Pinzauti, G.J.M. Stienen, T. Narayanan, M. Linari. Inotropic interventions that almost double the systolic force of a cardiac trabecula do not affect the OFF state of the thick filament in diastole. *Europhysiology 2018*, 14-16 September 2018, London, United Kingdom.
- M. Caremani, **S. Gubernali**, J.D. Powers, M. Reconditi, F. Pinzauti, T. Narayanan, G.J.M. Stienen, M. Linari, V. Lombardi, G. Piazzesi. The OFF state of thick filament is maintained in the diastole of an intact trabecula also in the presence of inotropic interventions. *69<sup>th</sup> Congresso Nazionale Società Italiana di Fisiologia*, Firenze, 19-21 Settembre 2018.

#### Partecipazione a congressi e corsi

- Il sistema di ricerca europeo: project design e gestione progetti, Siena, 9 Ottobre 2017.
- Ethics and etiquette of publication: some dos and don'ts researchers should be aware of (Professore Mauro Barni), Siena, 30 Novembre 2017.
- Comunicare la ricerca (Docente: Agnes Allans Dottir), Siena 7 Febbraio 2018.

- Big Data in Medical Genetics: The Genomic Medicine (Docenti: Simone Furini, Elisa Frullanti), Siena 1 Marzo 2018.

• **Pubblicazioni scientifiche su rivista**

- Caremani, M. Pinzauti, F. Powers, JD, **Governali, S.** Narayanan, T., Stienen, GJM, Reconditi, M. Linari, M. Piazzesi, G. Inotropic interventions do not change the resting state of myosin motors during cardiac diastole. *J Gen Physiol*, under review.

• **Eventuali soggiorni in altri laboratori italiani o esteri**

Dal 1° settembre 2018 sono impegnata in un soggiorno di studio e di ricerca presso il laboratorio del Prof Ger Stienen e del Prof Coen A.C. Ottenheijm (VU University Medical Center) di Amsterdam per apprendere le tecniche per la misura dell'attività ATPasica su preparati di muscolo scheletrico e cardiaco.

Marco Linari

Serena Governali

Firenze, 11/10/2018