

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO**

selezione pubblica per n. 1 posto di Ricercatore a tempo determinato ai sensi dell'art.24, comma 3, lettera b) della Legge 240/2010 per il settore concorsuale 05/D1 - Fisiologia, settore scientifico-disciplinare BIO/09 - Fisiologia presso il Dipartimento di SCIENZE FARMACOLOGICHE E BIOMOLECOLARI, (avviso bando pubblicato sulla G.U. n. 47 del 23/06/2023). Codice concorso 5333

## Andrea Cosimo Saponaro

### CURRICULUM VITAE

**INFORMAZIONI PERSONALI (NON INSERIRE INDIRIZZO PRIVATO E TELEFONO FISSO O CELLULARE)**

|                 |               |
|-----------------|---------------|
| COGNOME         | SAPONARO      |
| NOME            | ANDREA COSIMO |
| DATA DI NASCITA | 09, 01, 1986  |

**TITOLI****ABILITAZIONE SCIENTIFICA NAZIONALE**

Abilitazione Scientifica Nazionale alle funzioni di professore universitario di **seconda fascia** nel settore concorsuale: **05/D1 - FISILOGIA (31/01/2022 - 31/01/2033)**; **05/E1 - BIOCHIMICA GENERALE (03/02/2022 - 03/02/2033)**; **05/E2 - BIOLOGIA MOLECOLARE (03/02/2022 - 03/02/2033)**.

|                                  | ASN 2021-2023 |               |               |
|----------------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                                  | Articoli      | Citazioni     | Indice H      |
|                                  | 5 anni        | 10 anni       | 10 anni       |
|                                  | (2016 – 2021) | (2011 – 2021) | (2011 – 2021) |
| 05/D1<br>FISIOLOGIA<br>II FASCIA | 9             | 262           | 9             |
| Andrea<br>Cosimo<br>Saponaro     | 14            | 275           | 10            |

**TITOLO DI STUDIO**

- Laurea Magistrale in Biologia Molecolare della Cellula (LM-6), Università degli Studi di Milano, 07/10/2010, 110/110 *cum laude*
- Laurea in Scienze Biologiche (L-13), Università degli Studi di Milano, 14/07/2008, 110/110 *cum laude*

## TITOLO DI DOTTORE DI RICERCA O EQUIVALENTI

Dottorato di ricerca in Scienze biologiche e molecolari (codice: I2R), Università degli Studi di Milano, 24/01/2014.

Titolo della tesi di dottorato: “The auxiliary subunit TRIP8b antagonizes the binding of cAMP to HCN2 channels through an allosteric mechanism”

## CONTRATTI DI RICERCA, ASSEGNI DI RICERCA O EQUIVALENTI

- **01/01/2014 - 30/04/2015**, assegno di ricerca post-dottorato, bandito dall’Università degli Studi di Milano (MIUR PRIN, 2010CSJX4F, responsabile scientifico: Prof.ssa Anna Moroni) per ricerca nel campo della relazione struttura - funzione delle proteine formanti canali ionici;
- **01/05/2015 - 30/04/2017**, assegnatario di una borsa di studio biennale post-dottorato bandita dalla fondazione “Giuseppe Levi”, istituita presso l'Accademia Nazionale dei Lincei, per ricerche nel campo della Neurobiologia. Titolo del progetto: “Una prospettiva molecolare della memoria: l’interazione tra i canali HCN ed il loro regolatore neuronale TRIP8b”;
- **01/05/2017 - 30/04/2022**, ricercatore a tempo determinato L.240/10 tipo A (BIO/04), Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Bioscienze. L’estensione di due anni del contratto è stata sovvenzionata mediante il progetto di ricerca finanziato dalla fondazione CARIPLO, nell’ambito del bando “Ricerca biomedica condotta da giovani ricercatori 2018” (rif. 2018-0231, 250.000,00 €), di cui il Dott. Saponaro è coordinatore. Titolo del progetto: “The crucial role of HCN2 channels in inflammatory and neuropathic pain” (maggiori informazioni alla voce “realizzazione di attività progettuale”);
- **01/05/2022 - 30/04/2023**, assegno di ricerca post-dottorato, bandito dall’Università degli Studi di Milano e sovvenzionato mediante il progetto CARIPLO “Ricerca biomedica condotta da giovani ricercatori 2018” (rif. 2018-0231; 250.000,00 €), sopra descritto, ed il progetto “Cariplo Telethon Alliance GJC2021” (rif. GJC21084, 250.000,00 €), di cui Dott. Saponaro è coordinatore. Titolo del progetto Cariplo Telethon Alliance: “At the origin of congenital muscular dystrophy: shedding light on the Tdark proteins DPM2 and DPM3” (maggiori informazioni alla voce “realizzazione di attività progettuale”);
- **01/05/2023 ad ora**, assegno di ricerca post-dottorato, bandito dall’Università degli Studi di Milano e sovvenzionato mediante il progetto “Cariplo Telethon Alliance GJC2021” (rif. GJC21084, 250.000,00 €), sopra descritto, di cui Dott. Saponaro è coordinatore (maggiori informazioni alla voce “realizzazione di attività progettuale”).

## COMPETENZE PROFESSIONALI

- Espressione eterologa di proteine ricombinanti, sia di membrana, che solubili, in sistemi modello quali *E. coli* e cellule di mammifero (HEK293F);
- Tecniche cromatografiche per la purificazione di proteine ricombinanti (d’affinità, per esclusione molecolare ed a scambio ionico);
- Analisi dati di risonanza magnetica nucleare (NMR) allo stato liquido per la determinazione della struttura 3D delle macromolecole e la caratterizzazione delle superfici d’interazione tra macromolecole;

- Analisi dati di microscopia criogenica elettronica di singola particella (cryo-EM) per la determinazione della struttura 3D delle macromolecole;
- Caratterizzazione biofisica delle interazioni macromolecolari mediante la tecnica della titolazione isoterma calorimetrica (ITC), della stabilità termica monitorata attraverso la fluorescenza (fluorescence size exclusion chromatography-based thermostability- fSEC-TS) e della “single molecule Mass photometry” (MS);
- Analisi correnti ioniche su proteine ricombinanti inserite in bilayer lipidici sintetici planari;
- Competenze comunicative maturate durante l’esperienza pluriennale di docente presso l’Università degli studi di Milano (per dettagli consultare la sezione ‘ATTIVITÀ DIDATTICA A LIVELLO UNIVERSITARIO IN ITALIA O ALL’ESTERO’) e le altresì pluriennali esperienze di relatore presso congressi nazionali ed internazionali (per dettagli consultare la sezione ‘ATTIVITÀ DI RELATORE A CONGRESSI E CONVEGNI NAZIONALI E INTERNAZIONALI’) e di stesura di progetti (per dettagli consultare la sezione ‘REALIZZAZIONE DI ATTIVITÀ PROGETTUALE’) e lavori scientifici (per dettagli consultare la sezione ‘PUBBLICAZIONI’);
- Competenze organizzative e gestionali sviluppatesi grazie alla organizzazione/direzione di gruppi di ricerca nazionali ed internazionali (per dettagli consultare le sezioni ‘REALIZZAZIONE DI ATTIVITÀ PROGETTUALE’, ‘ORGANIZZAZIONE, DIREZIONE E COORDINAMENTO DI GRUPPI DI RICERCA NAZIONALI E INTERNAZIONALI, O PARTECIPAZIONE AGLI STESSI’ e ‘PUBBLICAZIONI’).

#### ATTIVITÀ DIDATTICA A LIVELLO UNIVERSITARIO IN ITALIA O ALL’ESTERO

- Docente del **Corso “Synthetic biology”** (F9Y-19, **24 ore, 3 CFU**), Laurea Magistrale in Biologia Molecolare della Cellula (LM-6), Università degli studi di Milano, per gli anni accademici 2017 -2018, 2018 - 2019, 2019 - 2020, 2020 - 2021 e 2022 - 2023. N.B.: solo per l’anno accademico 2017 -2018 le ore assegnate sono state 16, 2 CFU;
- Docente del **corso “Tirocinio interno presso laboratori universitari (stage interno)”** (F62-37, **16 ore, 1 CFU**), Laurea in Scienze Biologiche (L-13), Università degli studi di Milano, per gli anni accademici 2017 - 2018, 2019 - 2020, e 2020 - 2021;
- Titolare di **16 ore di esercitazione per il corso di Fisiologia vegetale** (F62-16), Laurea in Scienze Biologiche (L-13), Università degli studi di Milano, per l’anno accademico 2019 - 2020;
- Co-tutor del progetto di dottorato della Dott.ssa Bianca Introini (triennio 2016-2019). Tale progetto si è svolto presso la scuola internazionale di dottorato in Biologia Molecolare e Cellulare, dipartimento di Bioscienze, Università degli studi di Milano. Titolo del progetto: “Design of chimeric ion channels to monitor cAMP-induced conformational changes and dynamics”;
- Membro del collegio docenti della scuola di dottorato in Biologia Molecolare e Cellulare (dipartimento di Bioscienze, Università degli studi di Milano) per l’anno accademico 2018-2019;
- Attività didattica presso la scuola di dottorato in Biologia Molecolare e Cellulare (dipartimento di Bioscienze, Università degli studi di Milano): organizzatore, insieme ai prof. Marco Nardini e Alex Costa, del corso “Experimental methods applied to biological systems. Biology and Physics working together” fornito agli studenti della scuola nell’anno accademico 2017-2018.

## DOCUMENTATA ATTIVITÀ DI FORMAZIONE E/O DI RICERCA PRESSO QUALIFICATI ISTITUTI ITALIANI O STRANIERI

- **08/01/2012 - 22/12/2012**, Attività di ricerca della durata di un anno presso l'Università Nuova di Lisbona, Facoltà di Scienza e Tecnica (NOVA - FCT, Lisbona, Portogallo), Dipartimento di Chimica, laboratorio della Prof.ssa Sofia Pauleta. Tale attività di ricerca è stata supportata dalla borsa di ricerca della scuola internazionale di dottorato in Biologia Molecolare e Cellulare (Università degli studi di Milano) e dalla borsa di ricerca del programma dell'Unione europea LIFELONG LEARNING PROGRAMME/E R A S M U S - a. a. 2011/2012. L'ambito della ricerca ha riguardato la risoluzione della struttura tridimensionale di proteine solubili mediante NMR allo stato liquido e la mappatura, sempre mediante metodiche NMR, della superficie d'interazione tra proteine;
- **10/01/2019 - 10/10/2019**, Attività di ricerca della durata di nove mesi presso la Columbia University, NYC, U.S.A. (Department of Physiology & Cellular Biophysics), laboratorio del Prof. Filippo Mancia. Tale attività di ricerca è stata supportata dalla borsa ottenuta nell'ambito del programma Fulbright Visiting Research 2018-2019 (maggiori informazioni alla voce "conseguimento di premi e riconoscimenti nazionali e internazionali per attività di ricerca"). L'ambito della ricerca ha riguardato l'espressione ricombinante, in linee cellulari di mammifero, di proteine di membrana eucariote, la loro purificazione e l'acquisizione delle competenze necessarie per la risoluzione della loro struttura tridimensionale mediante spettroscopia elettronica criogenica di singola particella (cryo-EM). Tali competenze sono così riassumibili: 1) vitrificazione del campione; 2) rudimenti di acquisizione dati al microscopio; 3) analisi off-line.

## RESPONSABILITÀ DI STUDI E RICERCHE SCIENTIFICHE AFFIDATI DA QUALIFICATE ISTITUZIONI PUBBLICHE O PRIVATE

Titolare della borsa di ricerca biennale (2015-2017) post dottorato bandita dalla fondazione "Giuseppe Levi", istituita presso l'Accademia Nazionale dei Lincei, per ricerche nel campo della Neurobiologia. Titolo del progetto: "Una prospettiva molecolare della memoria: l'interazione tra i canali HCN ed il loro regolatore neuronale TRIP8b".

## REALIZZAZIONE DI ATTIVITÀ PROGETTUALE

- **01/10/2019 - 30/06/2023**, Coordinatore di un progetto di ricerca finanziato dalla fondazione CARIPLO nell'ambito del bando "Ricerca biomedica condotta da giovani ricercatori 2018" (rif. 2018-0231; 250.000,00 €). Titolo del progetto: "The crucial role of HCN2 channels in inflammatory and neuropathic pain". Il progetto si prefigge di indagare, sia a livello atomico, che molecolare/funzionale, la proteina HCN2. Quest'ultima, espressa a livello della membrana plasmatica dei nocicettori, forma un canale ionico cruciale per la genesi ed il mantenimento del dolore cronico. Il progetto si articola in tre ambiti scientifici: 1) indagine a livello atomico (biologia strutturale del canale HCN2) effettuata mediante l'impiego della spettroscopia criogenica elettronica di singola particella (cryo-EM); 2) biologia sintetica finalizzata allo sviluppo di proteine regolatrici di HCN2 e attivabili in remoto mediante stimolo non invasivo quale quello luminoso; 3) caratterizzazione in vivo (modelli animali di dolore cronico) dei tool sintetici di cui al punto 2 finalizzata ad una maggiore comprensione del ruolo di HCN2 nell'eziologia del dolore cronico e/o allo sviluppo di analgesici. L'ultimo ambito si avvale della presenza di due unità di comprovata caratura internazionale nell'ambito dello studio del dolore cronico: 1) Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF), Responsabile scientifico Prof. Emmanuel Bourinet; 2) University of Arizona, Department of Pharmacology, Responsabile scientifico Prof. Rajesh Khanna. Tali unità sono coordinate dal dott. Andrea Saponaro in qualità di responsabile unico del progetto di ricerca.

- **04/05/2020 - 03/11/2021**, Responsabile di unità per il progetto "GoodIVA - Photo-activable Ivabradine: a spatiotemporal control of HCN channels function with added therapeutic potential", sovvenzionato dall'Università degli studi di Milano nell'ambito del bando straordinario per progetti interdipartimentali (SEED 2019, 30.000,00 €). Il progetto, capitanato dal Prof. Cristiano Bolchi, chimico farmaceutico, si prefigge di modificare la molecola Ivabradina, farmaco specifico per il blocco dei canali HCN ed impiegato per il trattamento dell'angina pectoris e delle tachicardie, di modo da renderla attivabile mediante stimolo luminoso. L'unità di biologia funzionale (elettrofisiologia), capitanata dal Dott. Saponaro, ha il compito di testare l'attività luce indotta del farmaco modificato.
- **01/11/2022 ad ora**, Coordinatore di un progetto di ricerca co-finanziato dalla fondazione TELETION e CARIPO nell'ambito del bando "Cariplo Telethon Alliance GJC2021" (rif. GJC21084; 250.000,00 €). Titolo del progetto: "At the origin of congenital muscular dystrophy: shedding light on the Tdark proteins DPM2 and DPM3". Il progetto si prefigge di indagare, sia a livello atomico, che molecolare/funzionale, il complesso multiproteico formante l'enzima Mannosio Dolicol-Fosfato (DPM) sintasi. Quest'ultimo, espresso a livello della membrana del reticolo endoplasmatico, cruciale per la glicosilazione. Le subunità DPM2 e DPM3 sono classificate come "Tdark" e cioè proteine la cui struttura, funzione e molecole/farmaci regolatori sono ignoti. Lo scopo del presente progetto è proprio quello di colmare tali lacune andando a descrivere, a livello molecolare (cryo-EM) e cellulare (organoidi), l'enzima DPM sintasi al fine di chiarire la connessione esistente tra le mutazioni e le sindromi ad esse associate. Il progetto, coordinato dal dott. Saponaro in qualità di responsabile unico del progetto di ricerca, si avvale della competenza dell'unità di biologia cellulare guidata dal Prof. Yvan Torrente, Università degli studi di Milano.

#### **ORGANIZZAZIONE, DIREZIONE E COORDINAMENTO DI GRUPPI DI RICERCA NAZIONALI E INTERNAZIONALI, O PARTECIPAZIONE AGLI STESSI**

- **01/02/2013 - 01/02/2016**, Partecipazione all'attività del progetto di ricerca MIUR PRIN (Programmi di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale) 2010CSJX4F, caratterizzato da collaborazioni nazionali. Tale partecipazione è attestata da una pubblicazione del 2014, su rivista a caratura internazionale e peer reviewed, di cui il Dott. Saponaro è primo autore: Saponaro et al., "Structural basis for the mutual antagonism of cAMP and TRIP8b in regulating HCN channel function". PNAS (2014) 111 (40):14577-1458, <https://doi.org/10.1073/pnas.1410389111>.
- **01/03/2015 - 31/08/2018**, Partecipazione all'attività del progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione CARIPO (2014-0796), caratterizzato da collaborazioni internazionali. Tale partecipazione è attestata da una pubblicazione del 2018, su rivista a caratura internazionale e peer reviewed, di cui il Dott. Saponaro è primo autore: Saponaro et al., "A synthetic peptide that prevents cAMP regulation in mammalian hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels". Elife. (2018) 20;7:e35753. doi: 10.7554/eLife.35753.
- **01/09/2016 - 31/08/2022**, Partecipazione all'attività del progetto di ricerca H2020- ERC- 2015-AdG 695078- noMAGIC (noninvasive modulation of gating in ion channels), caratterizzato da collaborazioni internazionali. Tale partecipazione è attestata da cinque pubblicazioni su riviste a caratura internazionale e peer reviewed, di cui una in cui il Dott. Saponaro risulta primo autore: Saponaro et al., "Gating movements and ion permeation in HCN4 pacemaker channels". Mol Cell. (2021) 81(14):2929-2943.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2021.05.033.
- **05/02/2017 - 05/02/2020**, Partecipazione all'attività del progetto di ricerca MIUR PRIN (Programmi di Ricerca di Rilevante Interesse Nazionale) 201579555W, caratterizzato da collaborazioni nazionali. Tale partecipazione è attestata da una pubblicazione del 2017, su rivista a caratura internazionale e peer reviewed, di cui il Dott. Saponaro è primo autore: Saponaro et al., "Fusicoccin Activates KAT1 Channels by Stabilizing Their Interaction with 14-3-3 Proteins". Plant Cell. (2017) 29(10):2570-2580. doi: 10.1105/tpc.17.00375. Epub 2017 Sep 29.
- **04/05/2020 - 03/11/2021**, Responsabile di unità per il progetto "GoodIVA - Photo-activable Ivabradine: a spatiotemporal control of HCN channels function with added therapeutic potential",

sovvenzionato dall'Università degli studi di Milano nell'ambito del bando straordinario per progetti interdipartimentali (SEED 2019). Il gruppo di ricerca è nazionale (maggiori informazioni alla voce "realizzazione di attività progettuale").

- **15/08/2019 ad ora**, Partecipazione all'attività del progetto americano NIH grants R01-NS109366, attestata da una pubblicazione del 2021, su rivista a caratura internazionale e peer reviewed, di cui il Dott. Saponaro è primo autore: Saponaro et al., "Gating movements and ion permeation in HCN4 pacemaker channels". Mol Cell. (2021) 81(14):2929-2943.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2021.05.033.
- **01/10/2019 - 30/06/2023**, Direzione del progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione CARIPLO (2018-0231). Il progetto ha previsto la collaborazione con due gruppi di ricerca internazionali: 1) Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF), Responsabile scientifico Prof. Emmanuel Bourinet; 2) University of Arizona, Department of Pharmacology, Responsabile scientifico Prof. Rajesh Khanna (maggiori informazioni alla voce "realizzazione di attività progettuale").
- **01/11/2022 ad ora**, Direzione del progetto di ricerca co-finanziato dalla fondazione TELETHON e CARIPLO nell'ambito del bando "Cariplo Telethon Alliance GJC2021" (rif. GJC21084). Il progetto, coordinato dal Dott. Saponaro in qualità di responsabile unico, si avvale della competenza dell'unità di biologia cellulare guidata dal Prof. Yvan Torrente, Università degli studi di Milano, e, pertanto, prevede la coordinazione di due gruppi di ricerca nazionali (maggiori informazioni alla voce "realizzazione di attività progettuale").

## TITOLARITÀ DI BREVETTI

**Brevetto numero 102021000023987** per invenzione depositata presso l'Ufficio Italiano Brevetti e Marchi. Titolare: Università degli Studi di Milano. Inventori: Anna Moroni, Andrea Cosimo Saponaro, Lorenzo Brocca. Brevetto per invenzione industriale dal titolo: "Inibizione dell'attività neuronale mediante canali ionici per il potassio". L'invenzione industriale brevettata consiste in una proteina sintetica di membrana formante un canale selettivo allo ione potassio. Tale proteina è attivabile mediante un innalzamento di 2.5°C della temperatura. Date le sue caratteristiche, il nome della proteina sintetica brevettata è **TICK (temperature induced K<sup>+</sup> channel)**. A seguito dell'attivazione da temperatura (30 secondi d'esposizione allo stimolo) TICK è in grado di mantenersi in stato attivato per tempi molto prolungati, anche in assenza dello stimolo. L'attivazione di una corrente di potassio in neuroni ne causa l'inibizione elettrica. TICK è, pertanto, impiegabile nell'inibizione prolungata di neuroni ad attività elettrica aberrante, come nel caso dei nocicettori generanti dolore cronico.

## ATTIVITÀ DI RELATORE A CONGRESSI E CONVEGNI NAZIONALI E INTERNAZIONALI

- Relatore ad un **convegno nazionale**. Selezionato per una presentazione orale al XXII congresso della società di Biofisica Pura ed Applicata (SIBPA) - 2014 (21/09/2014 - 24/09/2014). Titolo del lavoro presentato: "Structural basis for the dual regulation of HCN channel activity by cAMP and their auxiliary subunit TRIP8b".
- Relatore ad un **convegno internazionale**. Selezionato per una presentazione orale al 59° congresso della Biophysical Society - 2015 (07/02/2015 - 11/02/2015). Titolo del lavoro presentato: "HCN channels: the molecular basis for their cAMP-TRIP8b regulation".
- Relatore ad un **convegno internazionale**. Selezionato per una presentazione orale al congresso Gordon Research Conference "Ligand Recognition and Molecular Gating" - 2016 (31/01/2016 - 05/02/2016). Titolo del lavoro presentato: "HCN channel modulation: the competition between cAMP and TRIP8b explained in molecular detail".

- Relatore ad un **convegno nazionale**. Selezionato per una presentazione orale al XXIII congresso della società di Biofisica Pura ed Applicata (SIBPA) - 2016 (18/09/2016 - 21/09/2016). Titolo del lavoro presentato: "An atomic view of memory: the "complex" structure of HCN channels and TRIP8b".
- Relatore ad un **convegno internazionale**. Selezionato per una presentazione orale al 61° congresso della Biophysical Society - 2017 (11/02/2017 - 15/02/2017). Titolo del lavoro presentato: "Exploring new pharmacological perspectives of Fusicoccin, a stabilizer of 14-3-3 - target protein complex".
- Relatore ad un **convegno internazionale**. Selezionato per una presentazione orale al congresso Gordon Research Seminar "Ion Channels" - 2018 (07/07/2018 - 08/07/2018). Titolo del lavoro presentato: "Structure-guided design of synthetic peptides for orthogonal control of HCN channels".
- **Membro del comitato organizzatore e relatore** al convegno internazionale: "Ion channel design using experimental and computational inputs", 2018 (10/09/2018 - 12/09/2018). Titolo del lavoro presentato: "Developing synthetic peptides to regulate native HCN channels".
- Relatore ad un **convegno internazionale**. Selezionato per una presentazione orale al 63° congresso della Biophysical Society - 2019 (02/03/2019 - 06/03/2019). Titolo del lavoro presentato: "Developing synthetic peptides to regulate native HCN channels".
- Relatore ad un **convegno internazionale**. Selezionato per una presentazione orale al "Junior Scientist Workshop on Protein Engineering: Making and Using Tools for Neuroscience and Other Biological Problems" (19/03/2019 - 23/03/2019). Howard Hughes Medical Institute, Janelia Research Campus, U.S.A. Titolo del lavoro presentato: "Structure-driven rational design of synthetic proteins to regulate native HCN channels".
- Relatore ad un **convegno nazionale**. Selezionato per una presentazione orale al XXV congresso della società di Biofisica Pura ed Applicata (SIBPA) - 2021 (28/06/2021 - 01/07/2021). Titolo del lavoro presentato: "Gating movements and ion permeation in HCN4 pacemaker channels".
- Relatore ad un **convegno internazionale**. Selezionato per una presentazione orale al 45° congresso della Federation of European Biochemical Societies (FEBS) - 2021 (03/07/2021 - 08/07/2021). Titolo del lavoro presentato: "Gating movements and ion permeation in HCN4 pacemaker channels".
- Relatore ad un **convegno nazionale**. Selezionato per una presentazione orale al 61° Congresso della società di Biochimica e Biologia Molecolare (SIB) - 2021 (23/09/2021 - 24/09/2021). Titolo del lavoro presentato: "Gating movements and ion permeation in HCN4 pacemaker channels".
- **Relatore** su invito ad un **webcast internazionale** organizzato dalla società Refeyn Inc (200 Dexter Avenue, Suite 178, Watertown, Massachusetts, 02472, U.S.A) il xx/05/2022. Titolo del lavoro presentato: "Mass photometry to study challenging macromolecules: The case of study of eukaryotic ion channels".
- Relatore ad un **convegno internazionale**. Selezionato per una presentazione orale al 67° congresso della Biophysical Society - 2023 (18/02/2023- 22/02/2023). Titolo del lavoro presentato: "Structural determinants of the Ivabradine-induced block of pacemaker HCN channels".
- Relatore ad un **convegno nazionale**. Selezionato per una presentazione orale al Congresso nazionale di fisica della materia (FisMat) - 2023, sessione "50 years of SIBPA: a journey through the molecules of life" (04/09/2023 - 08/09/2023). Titolo del lavoro presentato: "Structural determinants of the Ivabradine block of pacemaker HCN channels".

## CONSEGUIMENTO DI PREMI E RICONOSCIMENTI NAZIONALI E INTERNAZIONALI PER ATTIVITÀ DI RICERCA

- **Premio** come miglior poster al congresso internazionale EBSA (European Biophysical Societies' Association) 2013, assegnato dalla Biophysical Society. Il premio è consistito dell'affiliazione alla Biophysical Society per l'anno 2014 e di un rimborso, dell'ammontare \$500 (USD), delle spese sostenute per il viaggio e l'alloggio durante la conferenza EBSA 2013. Titolo del lavoro: "Structural rearrangements occurring on HCN2 CNBD domain upon cAMP binding".

- **Premio** per la Tesi di Dottorato di Ricerca di argomento biofisico assegnata dalla Società Italiana di Biofisica Pura ed Applicata (SIBPA). Il premio viene assegnato da una commissione composta da membri del Consiglio Direttivo della SIBPA, che può avvalersi, se necessario, anche del contributo di esperti esterni al Consiglio stesso, selezionando la miglior tesi in biofisica discussa o depositata presso una Università italiana nel biennio antecedente alla data del Congresso SIBPA. Il premio è intitolato alla memoria del Professor Antonio Borsellino. Titolo della tesi: "The auxiliary subunit TRIP8b antagonizes the binding of cAMP to HCN2 channels through an allosteric mechanism".
- **Riconoscimento** per l'attività scientifica: borsa di studio post-dottorato di nove mesi assegnata dal programma U.S. - Italy Fulbright Visiting Research 2018-2019. Titolo del progetto: "Neuronal HCN2 channels: a new target molecule for pain modulation". La borsa internazionale Fulbright mi ha permesso di svolgere attività di ricerca presso la Columbia University, Dipartimento di Fisiologia e Biofisica Cellulare, laboratorio del Prof. Filippo Mancia (NYC, U.S.A.).
- **Riconoscimento** per l'attività scientifica: l'articolo "Rational design of a mutation to investigate the role of the brain protein TRIP8b in limiting the cAMP response of HCN channels in neurons", pubblicato su Journal of General Physiology (JGP), 2020, 152(9):e202012596, doi: 10.1085/jgp.202012596, di cui sono "corresponding author", è stato selezionato come articolo rappresentativo della tematica neuroscienze di JGP. L'articolo è stato inserito in una collezione speciale di JGP ospitante i lavori, di recente pubblicazione, che la rivista ritiene particolarmente impattanti le neuroscienze. JGP, inoltre, ha preparato una brochure pubblicizzante "JGP - neuroscience" contenente una presentazione dell'articolo e della mia attività di ricerca sulla struttura - funzione dei canali ionici e sull'impatto di tale ricerca sulle neuroscienze. Sia l'edizione speciale, che la brochure sono state distribuite al "Neuroscience 2021", 50° congresso annuale della società internazionale di Neuroscienze.

#### ATTIVITÀ ISTITUZIONALI PRESSO ENTI PUBBLICI E/O PRIVATI

- Eletto nel **consiglio direttivo** della Società di Biofisica Pura ed Applicata (SIBPA) per il biennio **2021 - 2023**. Tale posizione mi permetterà di dare risalto al contributo scientifico apportato dai gruppi italiani coinvolti nello studio della struttura - funzione delle proteine di membrana e/o nei meccanismi molecolari alla base del funzionamento di tali proteine.
- Membro del comitato scientifico del XXVI Congresso Nazionale SIBPA 2022 (11/09/2022 - 14/09/2022).

#### DIREZIONE E/O PARTECIPAZIONE A COMITATI EDITORIALI DI RIVISTE, COLLANE EDITORIALI, ENCICLOPEDIE E TRATTATI DI RICONOSCIUTO PRESTIGIO

- **Revisore** per la rivista internazionale "Soft Matter" (5-year IF: 3.4) e per le altre riviste del gruppo "Royal Society of Chemistry (RCS)" ospitanti lavori che concernono gli ambiti scientifici di mia competenza: Biochimica, Biofisica e Biologia Molecolare. Ad ora ho revisionato due articoli per la rivista "RSC Advances" (Impact Factor 3.361) ed uno per la rivista "Soft Matter".
- **"Review Editor"** per la rivista internazionale "Frontiers in Physiology - Cardiac Electrophysiology" (5-year IF: 4.7) per gli ambiti scientifici di mia competenza: Biochimica, Biofisica e Biologia Molecolare dei canali ionici.
- **"Guest associate editor"** per la rivista internazionale "Frontiers in Physiology - Membrane Physiology and Membrane Biophysics" (5-year IF: 4.7) presso la quale ho curando un contributo dal titolo "The Key Role of Lipids in the Regulation of Ion Channels", ospitante sia lavori di ricerca, che revisioni. Il contributo è stato ideato e curato da me in collaborazione con i seguenti esperti del settore: Prof.ssa Anna Moroni, Università degli studi di Milano; prof. Gerhard Thiel, Università politecnica di Darmstadt, Germania; Prof. Marco Lolicato, Università degli studi di Pavia. Lo scopo



principale del contributo è quello di mettere in luce i recenti avanzamenti nel campo della biologia strutturale delle proteine di membrana (single particle cryo-EM), della spettrometria di massa nativa (native MS), impiegata al fine d'identificare i lipidi associati alle proteine e la loro stechiometria d'interazione e delle simulazioni di dinamica molecolare, finalizzate alla descrizione dei meccanismi d'associazione lipide-proteina. I lavori che vengono ospitati riguardano, infatti, le seguenti tematiche: 1) Identificazione e caratterizzazione dei siti di legame per lipidi nelle strutture delle proteine formanti canali ionici; 2) Caratterizzazione del ruolo dei lipidi come regolatori dei canali ionici (effetto sulla modulazione dell'attività del canale o sull'associazione di quest'ultimo con proteine ausiliari); 3) regolazione dell'attività dei canali ionici dovuta alla loro localizzazione in specifici microdomini di membrana.

## TITOLI DI CUI ALL'ARTICOLO 24 COMMA 3 LETTERA A) E B) DELLA LEGGE 30 DICEMBRE 2010, N. 240

01/05/2017 - 30/04/2022, Ricercatore a tempo determinato L.240/10 tipo A (BIO/04), Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Bioscienze.

### **PRODUZIONE SCIENTIFICA**

Autore di **24 pubblicazioni** su riviste scientifiche internazionali con revisione paritaria, **11** delle quali come **primo** e **6** come **autore corrispondente**.

Impact Factor totale: **189.371**

Impact Factor medio: **7.89**

Numero di citazioni totale: **424**

Numero di citazioni medio: **17.7**

H index = **12**

Autore di 1 struttura NMR (2MPF), 3 X-ray (5NWI, 5NWJ e 5NWK) e 3 cryo-EM (7NP3, 7NP4 e 8OFI), depositate su Protein Data Bank (PDB). Autore di 3 mappe elettroniche 3D (12512, 12513 e 16860), depositate in EM Data Bank (EMDB).

### **PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE**

1. Santoro B, Hu L, Liu H, Saponaro A, Pian P, Piskorowski RA, Moroni A, Siegelbaum SA. "TRIP8b regulates HCN1 channel trafficking and gating through two distinct C-terminal interaction sites", Journal of Neuroscience, 2011, 31(11): 4074-4086 [doi:10.1523/JNEUROSCI.5707-10.2011]. **5-year IF: 6.2; Q1; citations: 68 (WOS); valutata ASN**
2. Smeazzetto S, Saponaro A, Young HS, Moncelli MR, Thiel G. "Structure-Function Relation of Phospholamban: Modulation of Channel Activity as a Potential Regulator of SERCA Activity", PLoS One., 2013, 8(1):e52744 [doi: 10.1371/journal.pone.0052744]. **5-year IF: 3.8; Q2; citations: 24 (WOS); valutata ASN**
3. Hu L, Santoro B, Saponaro A, Liu H, Moroni A, Siegelbaum SA, "Binding of the auxiliary subunit TRIP8b to HCN channels shift the mode of action of cAMP", The Journal of General Physiology,

- 2013, 142(6): 599-612 [doi: 10.1085/jgp.201311013]. **5-year IF: 3.7; Q2; citations: 35 (WOS); valutata ASN**
4. Saponaro A, Pauleta SR, Cantini F, Hu L, Matzapetakis M, Hammann C, Donadoni C, Thiel G, Banci L, Santoro B, Moroni A. "Structural basis for the mutual antagonism of cAMP and TRIP8b in regulating HCN channel function", *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2014, 111(40) :14577-82 [doi: 10.1073/pnas.1410389111]. **5-year IF: 12; Q1; citations: 62 (WOS); valutata ASN**
  5. Weißgraeber S, Saponaro A, Thiel G, Hamacher K. "A reduced mechanical model for cAMP-modulated gating in HCN channels". *Sci Rep.*, 2017, 7:40168 [doi: 10.1038/srep40168]. **5-year IF: 4.9; Q2; citations: 16. (WOS)**
  6. Saponaro A, Porro A, Chaves-Sanjuan A, Nardini M, Rauh O, Thiel G, Moroni A. "Fusicoccin Activates KAT1 Channels by Stabilizing Their Interaction with 14-3-3 Proteins". *Plant Cell.* 2017, 29(10):2570-2580. [doi: 10.1105/tpc.17.00375]. **5-year IF: 12.9; Q1; citations: 32 (WOS); valutata ASN**
  7. Saponaro A, Cantini F, Porro A, Bucchi A, DiFrancesco D, Maione V, Donadoni C, Introini B, Mesirca P, Mangoni M, Thiel G, Banci L, Santoro B, Moroni A. "A synthetic peptide that prevents cAMP regulation in mammalian Hyperpolarization-activated Cyclic Nucleotide-regulated (HCN) channels". *Elife.* 2018, pii: e35753. doi: 10.7554/eLife.35753. **5-year IF: 8.3; Q1; citations: 36 (WOS); valutata ASN**
  8. Groß C, Saponaro A, Santoro B, Moroni A, Thiel G, Hamacher K. "Mechanical transduction of cytoplasmic-to-transmembrane-domain movements in a hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel" *J Biol Chem.* 2018, pii: jbc.RA118.002139. doi: 10.1074/jbc.RA118.002139. **5-year IF: 4.8; Q2; citations: 21 (WOS); valutata ASN**
  9. Saponaro A\*. "Isothermal Titration Calorimetry: a Biophysical Method to Characterize the Interaction between Label-free Biomolecules in Solution". 2018, *Bio-protocol*, Vol 8, Iss 15. doi: 10.21769/BioProtoc.2957. **\* Corresponding author. 5-year IF: 1.3; Q3; citations: 14. (WOS)**
  10. Alberio L, Locarno A, Saponaro A, Romano E, Bercier V, Albadri S, Del Bene F, Simeaoni F, Moleri S, Beltrame M, Pelucchi S, Marcello E, Di Luca M, Kukovetz K, Boender AJ, Luo S, Moutal A, Ji Y, Khanna R, Colecraft HM, Thiel G, Tonini R, Moroni A. "A light-gated K<sup>+</sup> channel for sustained neuronal inhibition in freely moving animals". *Nat Methods.* 2018 Nov;15(11):969-976. doi: 10.1038/s41592-018-0186-9. **5-year IF: 51.3; Q1; citations: 27 (WOS); valutata ASN**
  11. Porro A, Saponaro A, Gasparri F, Bauer D, Gross C, Pisoni M, Abbandonato G, Hamacher K, Santoro B, Thiel G, Moroni A. "The HCN domain couples voltage gating and cAMP response in hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels". *Elife.* 2019 Nov 26;8. pii: e49672. doi: 10.7554/eLife.49672. **5-year IF: 8.3; Q1; citations: 32 (WOS); valutata ASN**
  12. Brocca P, Saponaro A, Introini B, Rondelli V, Pannuzzo M, Raciti D, Corti M, Raudino A. "Protein Adsorption at the Air-Water Interface by a Charge Sensing Interferometric Technique". *Langmuir.* 2019 Dec 10;35(49):16087-16100. doi: 10.1021/acs.langmuir.9b02201. Epub 2019 Nov 19. **5-year IF: 3.8; Q2; citations: 4. (WOS)**
  13. Kukovetz K, Hertel B, Schvarcz CR, Saponaro A, Manthey M, Burk U, Greiner T, Steward GF, Van Etten JL, Moroni A, Thiel G, Rauh O. "A Functional K<sup>+</sup> Channel from Tetraselmis Virus 1, a Member of the Mimiviridae". *Viruses*, 2020 12(10):1107. doi: 10.3390/v12101107. **5-year IF: 4.8; Q2; citations: 2. (WOS)**
  14. Nardone V, Chaves-Sanjuan A, Lapi M, Airoidi C, Saponaro A, Pasqualato S, Dolfini D, Camilloni C, Bernardini A, Gnesutta N, Mantovani R, Nardini M. "Structural Basis of Inhibition of the Pioneer Transcription Factor NF-Y by Suramin". *Cells.* 2020 9(11):2370. doi: 10.3390/cells9112370. **5-year IF: 6.7; Q2; citations: 5. (WOS)**
  15. Porro A, Binda A, Pisoni M, Donadoni C, Rivolta I, Saponaro A\*. "Rational design of a mutation to investigate the role of the brain protein TRIP8b in limiting the cAMP response of HCN channels

- in neurons". J Gen Physiol. 2020 152(9):e202012596. doi: 10.1085/jgp.202012596. \* **Corresponding author. 5-year IF: 3.7; Q2; citations: 5 (WOS); valutata ASN**
16. Saponaro A\*, Maione V, Bonvin A. M. J. J., Cantini F. "Understanding Docking Complexes of Macromolecules Using HADDOCK: The Synergy between Experimental Data and Computations". Bio-protocol, 2020, Vol 10, Iss 20. doi: 10.21769/BioProtoc.3793. \* **Also, corresponding author. 5-year IF: 1.3; Q3; citations: 4. (WOS)**
  17. Porro A, Thiel G, Moroni A, Saponaro A\*. "cyclic AMP Regulation and Its Command in the Pacemaker Channel HCN4". Front. Physiol. 2020, doi: 10.3389/fphys.2020.00771. \* **Corresponding author. 5-year IF: 4.7; Q2; citations: 8 (WOS); valutata ASN**
  18. Saponaro A., Bauer D., Giese M.H., Swuec P., Porro A., Gasparri F., Sharifzadeh A.S., Chaves-Sanjuan A., Alberio A., Parisi G., Cerutti G., Clarke O.B., Hamacher K., Colecraft H.M., Mancia F., Hendrickson W.A., Siegelbaum S.A., DiFrancesco D., Bolognesi M., Thiel G., Santoro B., Moroni A. "Gating movements and ion permeation in HCN4 pacemaker channels". Mol Cell. 2021 81(14):2929-2943.e6. doi: 10.1016/j.molcel.2021.05.033. **5-year IF: 18.4; Q1; citations: 24 (WOS); valutata ASN**
  19. Carvalho-de-Souza J.L., Saponaro A.\*, Bassetto Jr C.A.Z., Rauh O., Schroeder I., Franciolini F., Catacuzzeno L., Bezanilla F., Thiel T., Moroni A. "Experimental challenges in ion channel research: uncovering basic principles of permeation and gating in potassium channels" ADVANCES IN PHYSICS: X. 2021. Vol 7, Iss 1: 1978317. <https://doi.org/10.1080/23746149.2021.1978317>. \* **First author. 5-year IF: 8.5; Q1; citations: 2. (WOS)**
  20. Saponaro A., Sharifzadeh A.S., Moroni A. "Detection of ligand binding to purified HCN channels using fluorescence-based size exclusion chromatography". Methods Enzymol. 2021; 652:105-123. doi: 10.1016/bs.mie.2021.01.043. **5-year IF: 2.071; Q4; citations: 1. (WOS)**
  21. Saponaro A., Thiel G., Moroni A. "Structural and functional approaches to studying cAMP regulation of HCN channels". Biochem Soc Trans. 2021 Dec 17;49(6):2573-2579. doi: 10.1042/BST20210290. **5-year IF: 4.8; Q2; citations: 1. (WOS)**
  22. Saponaro A.\*, Lolicato M. "Editorial: The key role of lipids in the regulation of ion channels". Front Physiol. 2022 Sep 7;13: 1000082. doi: 10.3389/fphys.2022.1000082. eCollection 2022. \* **Also, corresponding author. 5-year IF: 4.7; Q2; citations: 1. (WOS)**
  23. Saponaro A.\*, Vallese F., Porro A., Clarke O.B. "Validation of the binding stoichiometry between HCN channels and their neuronal regulator TRIP8b by single molecule measurements". Front Physiol. 2022 Sep 26;13: 998176. doi: 10.3389/fphys.2022.998176. eCollection 2022. \* **Also, corresponding author. 5-year IF: 4.7; Q2. (WOS)**
  24. Krumbach J., Bauer D., Sharifzadeh A.S., Saponaro A., Lautenschläger R., Lange K., Rauh O., DiFrancesco D., Moroni A., Thiel G., Hamacher K. "Alkali metal cations modulate the geometry of different binding sites in HCN4 selectivity filter for permeation or block". J Gen Physiol. 2023, <https://doi.org/10.1085/jgp.202313364>. **5-year IF: 3.7; Q2. (WOS)**

Data

21/07/2023

Luogo

Milano, Italia