

The role of mitochondria in energy production for human sperm motility

Int J Andrology 2012;35:109–124; DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01218.x

P. PIOMBONI (1), R. FOCARELLI (2), A. STENDARDI (1), A. FERRAMOSCA (3) AND V. ZARA (3)

(1) Department of Biomedical Sciences, Applied Biology Section, University of Siena, Siena, (2) Department of Evolutionary Biology, University of Siena, Siena, and (3) Department of Environmental and Biological Sciences and Technologies, University of Salento, Lecce, Italy

Correspondence: Vincenzo Zara, Department of Environmental and Biological Sciences and Technologies, University of Salento, I-73100 Lecce, Italy. E-mail: vincenzo.zara@unisalento.it

Mitochondria of spermatozoa are different from the corresponding organelles of somatic cells, in both their morphology and biochemistry. The biochemical differences are essentially related to the existence of specific enzyme isoforms, which are characterized by peculiar kinetic and regulatory properties. As mitochondrial energy metabolism is a key factor supporting several sperm functions, these organelles host critical metabolic pathways during germ cell development and fertilization. Furthermore, spermatozoa can use different substrates, and therefore activate different metabolic pathways, depending on the available substrates and the physico-chemical conditions in which they operate. This versatility is critical to ensure fertilization success. However, the most valuable aspect of mitochondria function in all types of cells is the production of chemical energy in the form of ATP which can be used, in the case of spermatozoa, for sustaining sperm motility. The latter, on the other hand, represents one of the major determinants of male fertility. Accordingly, the presence of structural and functional alterations in mitochondria from asthenozoospermic subjects confirms the important role played by these organelles in energy maintenance of sperm motility. The present study gives an overview of the current knowledge on the energy-producing metabolic pathways operating inside human sperm mitochondria and critically analyse the differences with respect to somatic mitochondria. Such a comparison has also been carried out between the functional characteristics of human sperm mitochondria and those of other mammalian species. A deeper understanding of mitochondrial energy metabolism could open up new avenues of investigation in bioenergetics of human sperm mitochondria, both in physiological and pathological conditions.

Il ruolo dei mitocondri nella produzione dell'energia per la motilità degli spermatozoi umani

I mitocondri degli spermatozoi sono differenti dai corrispondenti organelli delle cellule somatiche, sia nella loro morfologia che nella loro biochimica. Le differenze biochimiche sono essenzialmente correlate alla esistenza di specifiche isoforme degli enzimi, che sono caratterizzate da peculiare cinetica e proprietà regolatorie. Poiché il metabolismo energetico mitocondriale è il fattore chiave che supporta numerose funzioni degli spermatozoi, questi organelli ospitano vie metaboliche critiche durante lo sviluppo delle cellule germinali e durante la fertilizzazione. Inoltre gli spermatozoi possono usare diversi substrati e quindi attivare differenti vie metaboliche dipendenti dai substrati disponibili e dalle condizioni fisico-chimiche in cui essi operano. Questa versatilità è critica nell'assicurare il successo della fertilizzazione. Tuttavia l'aspetto meglio valutabile della funzione mitocondriale, in tutti i tipi di cellule, è la produzione di energia chimica nella forma dell'ATP il quale può essere impiegato, nel caso degli spermatozoi, per sostenere la motilità spermatica. Conseguentemente la presenza di alterazioni strutturali e funzionali dei mitocondri nei soggetti astenoospermici conferma il ruolo importante svolto da questi organelli nel mantenimento dell'energia per la motilità spermatica. Il presente studio fornisce una panoramica delle conoscenze attuali sulle vie metaboliche di produzione dell'energia nei mitocondri spermatici umani e analizza criticamente le differenze rispetto ai mitocondri somatici. In termini di comparazione abbiamo evidenziato le caratteristiche dei mitocondri spermatici umani rispetto a quelle delle altre specie di mammiferi. L'approfondita comprensione del metabolismo energetico mitocondriale potrebbe aprire nuovi indirizzi di ricerca nella bioenergetica dei mitocondri spermatici umani, sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

Il commento - I mitocondri sono le centrali energetiche di tutte le cellule e, come ben sottolineano gli autori, sono fondamentali per garantire tutta l'energia necessaria affinché gli spermatozoi possano correre con adeguata velocità e possano avere l'energia utile a penetrare nell'uovo per la fecondazione. Nella clinica è frequente imbattersi in condizioni di scarsa o ridotta efficacia della capacità motoria degli spermatozoi (la astenoospermia), condizione che riduce o abolisce la capacità fertile. Diversi sono i fattori che entrano in gioco in tali alterazioni e gli autori mettono in evidenza, oltre alle questioni dell'ambiente spermatico in cui si vengono a trovare gli spermatozoi (ambiente dipendente dalla funzione vescicolo-prostatica, epididimale, peritesticolare con l'idro-varicocele, i diversi stati iperossidativi e dismetabolici... tutte condizioni abbastanza semplici da definire e valutare e quindi trattare da parte di un andrologo di buona competenza), quelli di tipo strutturale che hanno sia basi genotipiche (che danno luogo ad alterazioni della struttura di sostegno e connessione) che fenotipiche (che danno luogo ad alterazioni del numero, della collocazione e della morfologia complessiva) dei mitocondri, sia basi funzionali che sostanzialmente alterano le caratteristiche

della membrana interna mitocondriale con produzione di importanti difetti nel trasporto delle molecole necessarie alla produzione energetica e nella produzione finale di ATP. Tutte queste alterazioni sono allo stato valutabili solo in sede di ricerca poiché richiedono mezzi complessi per quanto alcuni parametri indiretti (dosaggio nello sperma di alcuni enzimi e dei loro metaboliti) possano essere già determinati con relativa semplicità fornendo dati importanti per comprendere le ragioni della infertilità da carenza della motilità. Gli autori sottolineano come l'aspetto della attività motoria debba essere sempre tenuto in alta considerazione nelle analisi spermatiche relative alla ricerca delle ragioni della infertilità o, seppure ciò accada più raramente, della sterilità da totale blocco motorio. Ovviamente nessuno è ancora in grado di correggere le questioni strutturali geno-fenotipiche anche se forse la migliore comprensione della attività mitocondriale potrà aprire importanti vie di soluzione nel futuro. Invece per quanto riguarda le questioni funzionali alcune cose si possono fare... per esempio la correzione il più precoce possibile delle condizioni ambientali di cui abbiamo sopra citato le più importanti, mentre a poco o nulla serve l'apporto in incremento delle molecole energetiche come troppo spesso gli andrologi fanno in quanto, come sottolineato, non sono queste che mancano ma sono le condizioni del loro utilizzo (per esempio gli stati iperossidativi comunque determinati) che sono alterate e che mettono in sofferenza prima e distruggono poi la capacità di produzione energetica dei mitocondri spermatici. A fronte della disfunzione motoria non correggibile (spesso legata all'alto numero di spermatozoi con motilità, quindi con mitocondri, alterata o nulla) oggi esiste solo la via della ICSI che consente di introdurre direttamente la testa dello spermatozoo nell'uovo e da cui si ottiene generalmente un embrione efficace: si deve tuttavia tenere presente che l'assetto genico potrebbe avere alterazioni che non solo riguardano la motilità spermatica (problema soprattutto per i figli maschi), ma anche altre condizioni strutturali e funzionali delle cellule di altri distretti le cui disfunzioni possono attivarsi nel tempo e che possono essere ereditate: ne consegue che la scelta dell'ICSI in tali condizioni (in realtà in tutte le condizioni in cui viene applicata per infertilità) debba essere sempre attentamente valutata e discussa con la coppia coinvolta.