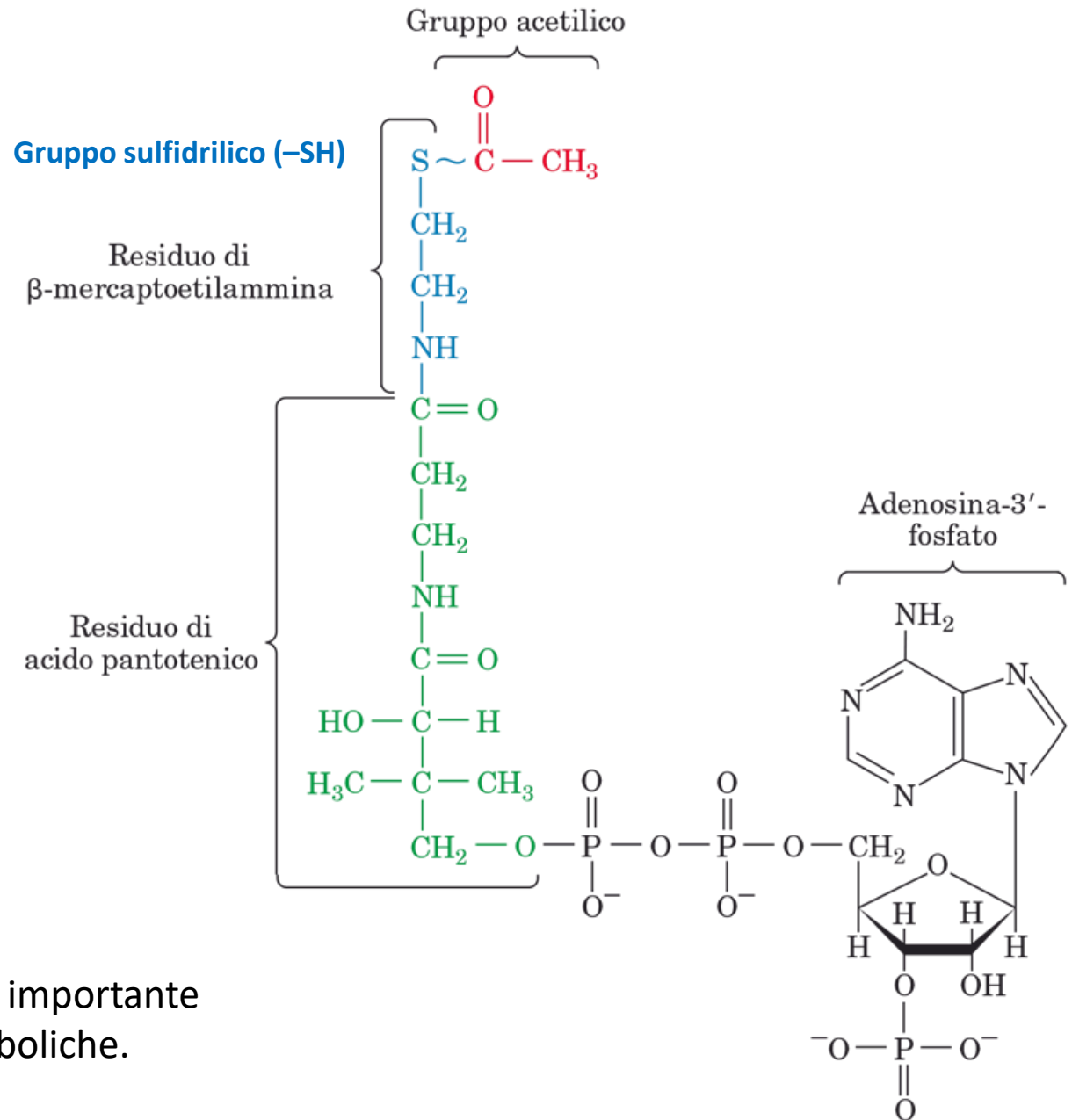


Metabolismo dell'acetil-CoA in *Saccharomyces cerevisiae*



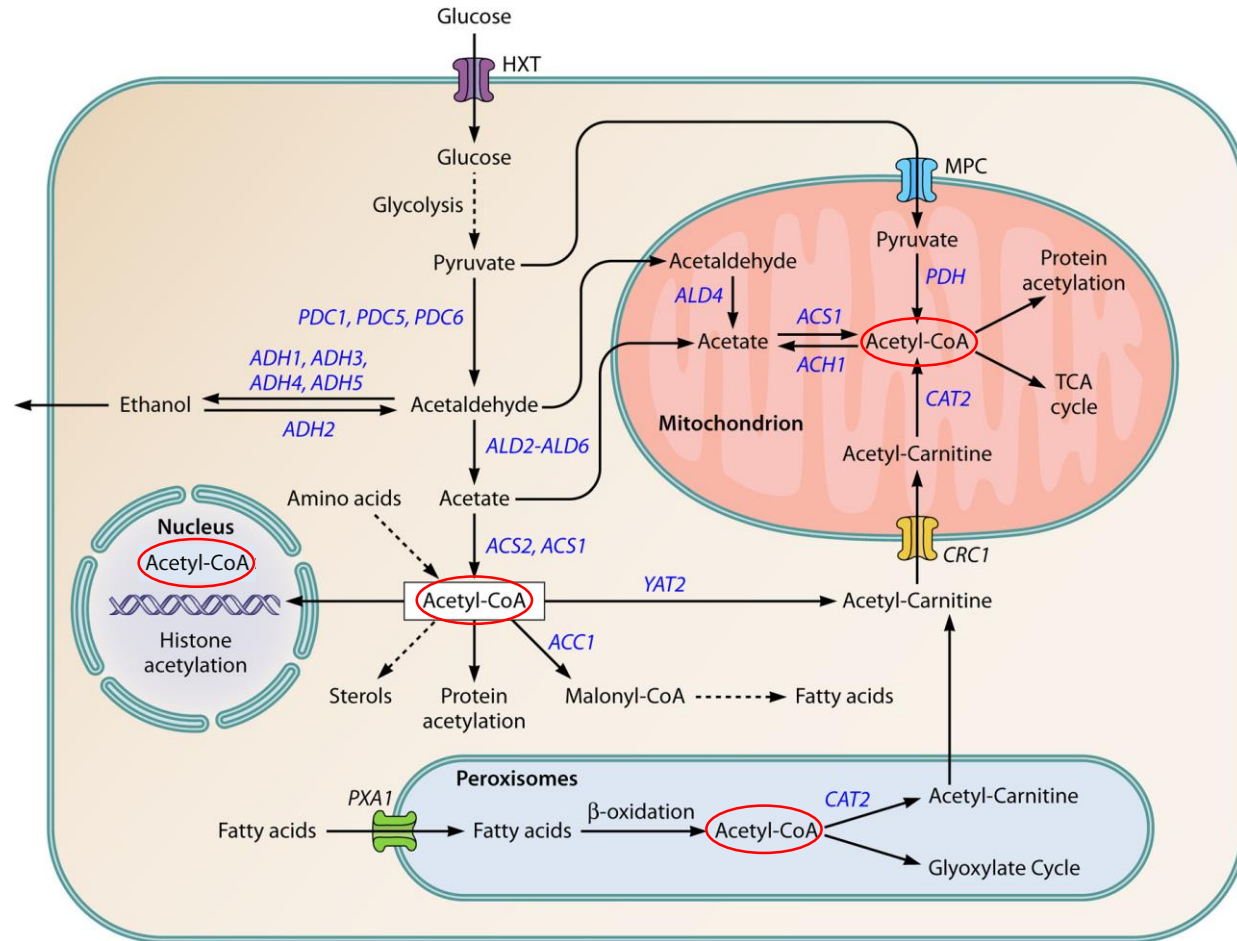
L'acetil-CoA è un cofattore importante coinvolto in molte vie metaboliche.

Il metabolismo dell'Acetil Coenzima-A nel lievito

L'acetil-CoA viene sintetizzato in quattro diversi compartimenti.

La produzione nel citosol avviene tramite acetaldeide, che è anche l'intermedio nella conversione del piruvato in etanolo.

Quando c'è un eccesso di glucosio la via citosolica di sintesi dell'acetil-CoA rallenta e la maggior quantità di piruvato prodotto viene convertito in etanolo. La via citosolica dell'acetil-CoA è energeticamente costosa perché consuma 2 equivalenti ATP.



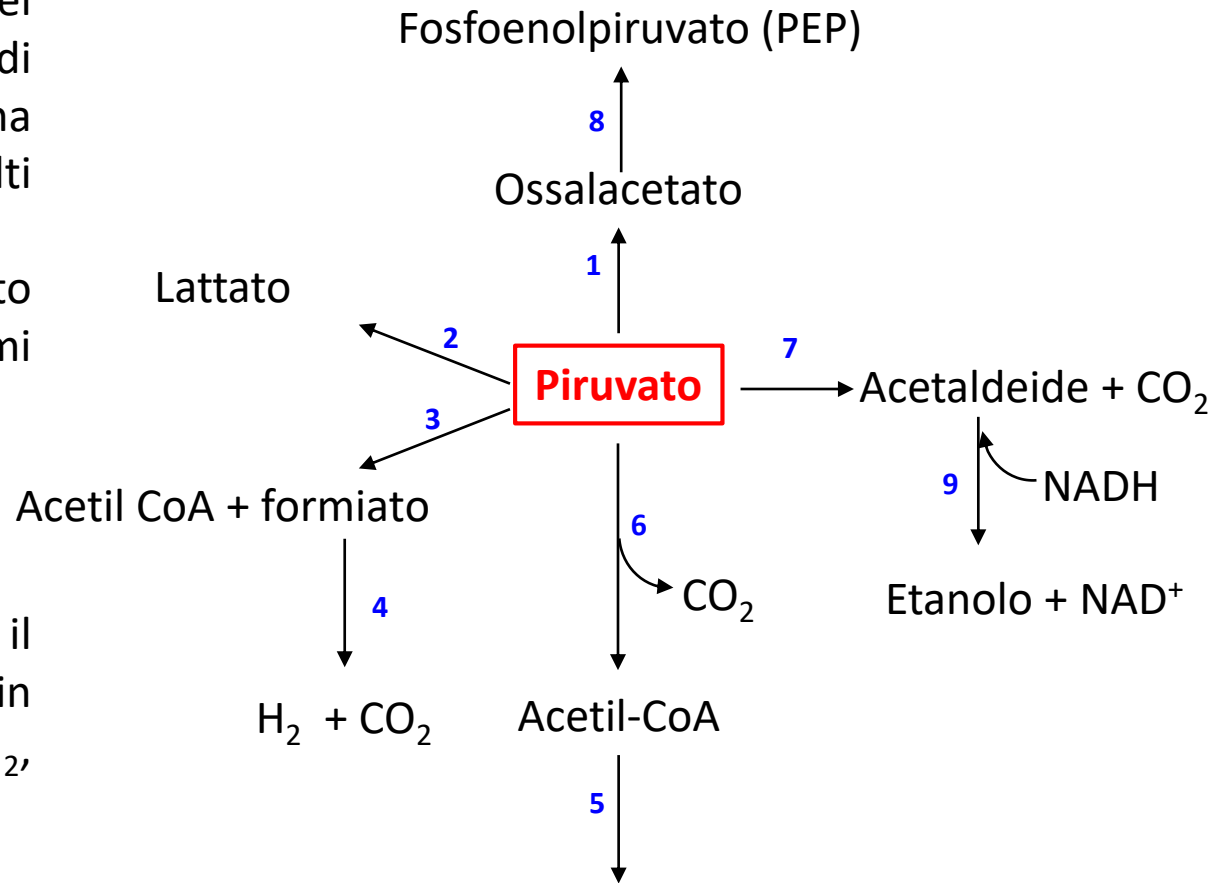
Galdieri et al., Protein Acetylation and Acetyl Coenzyme A Metabolism in Budding Yeast. Eukaryotic Cell p. 1472–1483 December 2014 Volume 13 Number 12.

Il piruvato è il cuore del metabolismo del carbonio di numerosi microrganismi e ha una posizione centrale in molti percorsi metabolici.

Il suo destino è strettamente legato alla possibilità per i microrganismi di respirare o fermentare.

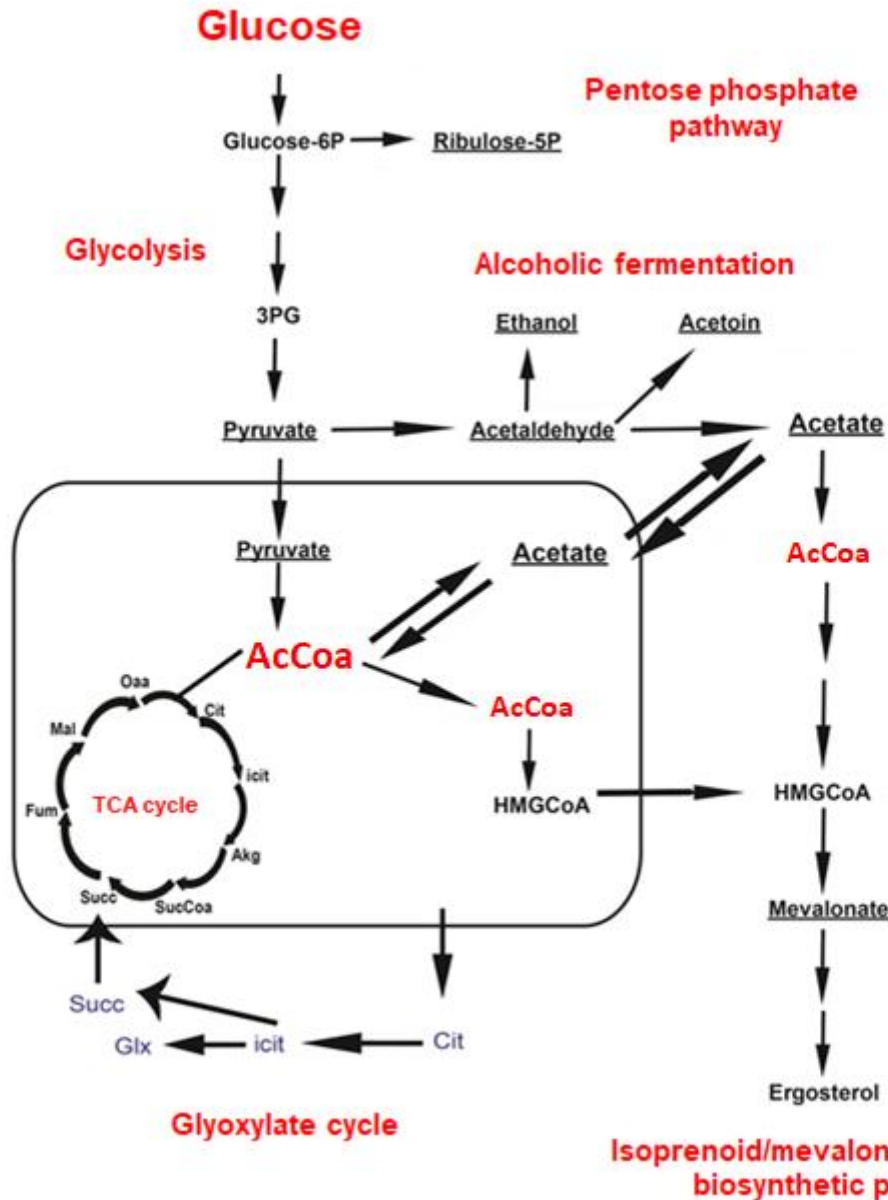
Durante la fermentazione il piruvato può essere convertito in diversi composti, compreso l' H_2 , CO_2 e altri metaboliti organici.

In alternativa, tramite la catena respiratoria, il piruvato viene completamente ossidato ad CO_2 e H_2O .



- 1: piruvato carbossilasi
- 2: lattato deidrogenasi
- 3: piruvato formiato liasi
- 4: formiato idrogeno liasi
- 5: ciclo di Krebs/del Glicolato
- 6: piruvato deidrogenasi
- 7: acetaldeide deidrogenasi
- 8: PEP carbossichinasi
- 9: alcol deidrogenasi

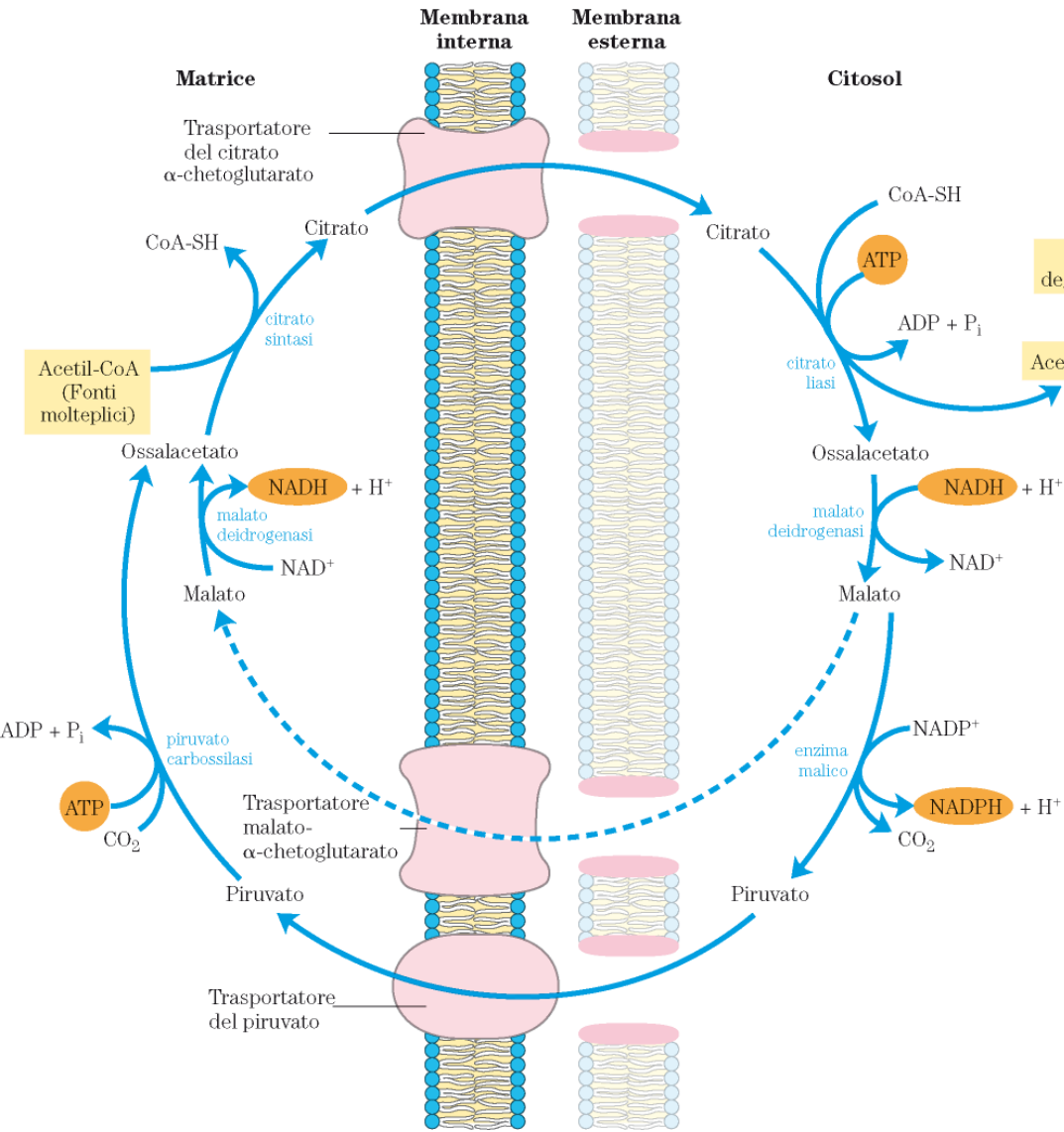
La biosintesi dell'Acetil-CoA avviene tramite la via piruvato-acetaldeide-acetato



L'aumento della produzione di piruvato aumenta il livello di Acetil-CoA e la produzione dei suoi derivati.

Nel *Saccharomyces cerevisiae* durante la fermentazione la maggior parte dei flussi metabolici va verso la formazione di etanolo a partire dall'acetaldeide.

La biosintesi dell'Acetil-CoA citosolico in *S. cerevisiae*

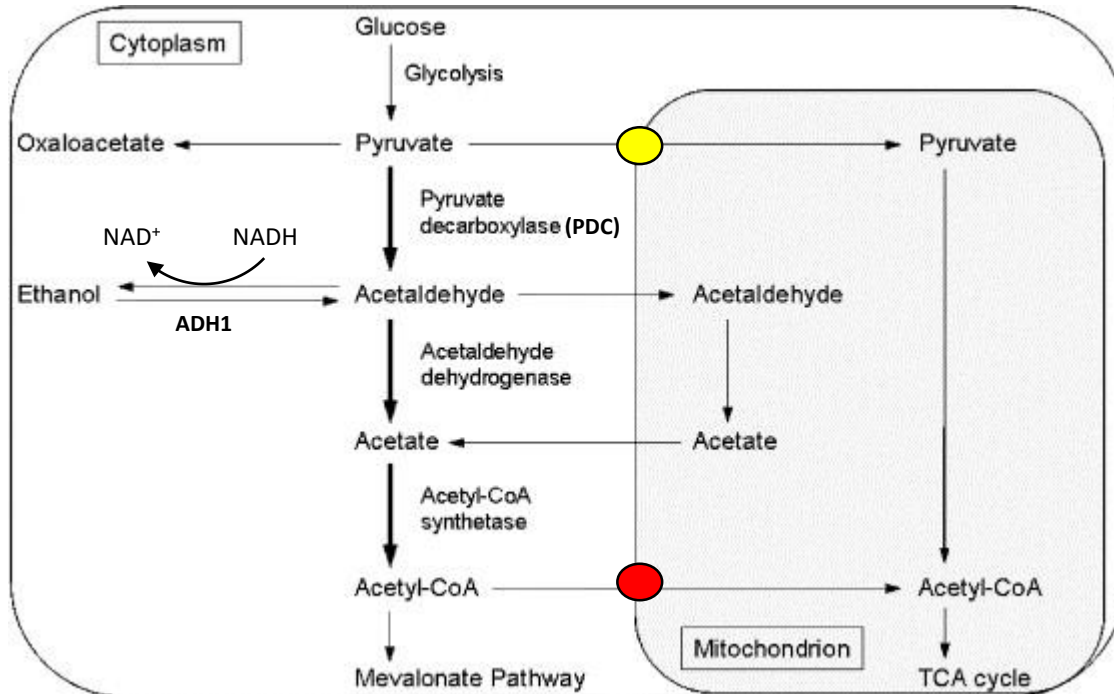


L'acetil CoA negli eucarioti non fotosintetici viene prodotto nei mitocondri e la membrana mitocondriale interna è impermeabile all'acetil CoA, il gruppo acetilico viene trasportato all'esterno dei mitocondri con un sistema navetta indiretto: L'acetil CoA all'interno del mitocondrio reagisce con l'ossalacetato formando citrato nella prima reazione del ciclo dell'acido citrico. Il citrato passa nel citoplasma attraversando la membrana mitocondriale interna mediante il trasportatore del citrato-α-chetoglutarato, nel citosol il citrato viene scisso dalla citrato liasi ATP-dipendente (ATP:Citrato-liasi), che rigenera l'acetil CoA, questa reazione è favorita dall'energia fornita dall'ATP.

L'acetato può essere formato e trasportato dal mitocondrio al citosol per produrre Acetil-CoA dalla via che bypassa l'enzima piruvato deidrogenasi.

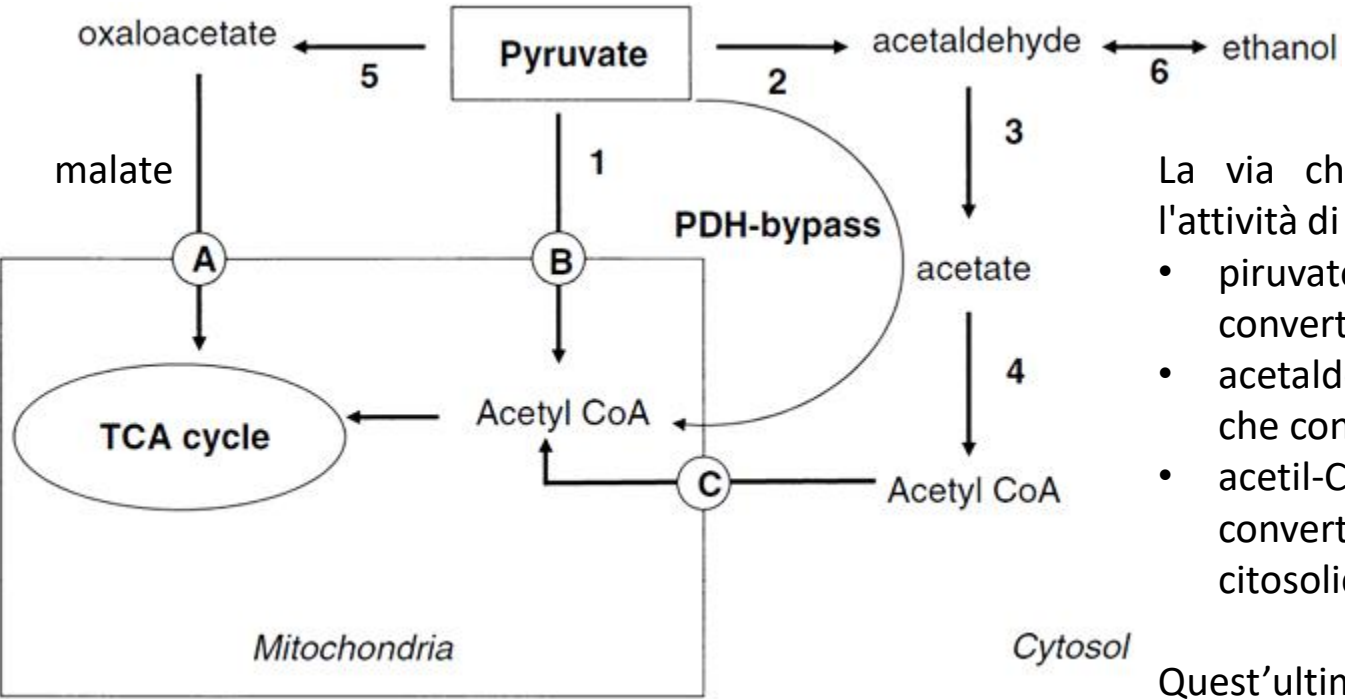
Nel *Saccharomyces cerevisiae* ci sono tre vie principali del metabolismo del piruvato:

- Durante la fermentazione, il piruvato viene decarbossilato ad acetaldeide dalla PDC. Quest'ultima viene ridotta nel citosol ad etanolo dall'enzima ADH1, (uno dei quattro isoenzimi dell'alcol deidrogenasi). Questa sequenza di reazioni ristabilisce il potenziale redox cellulare necessario all'enzima gliceraldeide-3-fosfato deidrogenasi (enzima della glicolisi).



- Durante la respirazione il piruvato può entrare nei mitocondri attraverso un trasportatore specifico e viene decarbossilato e ossidato ad acetil-CoA dalla PDH (un complesso multienzimatico situato nella matrice).
- Il bypass della PDH è citoplasmatico, in questo meccanismo il piruvato viene convertito in acetil-CoA.

L'Acetil-CoA sintetizzato nel citosol può essere utilizzato per i percorsi biosintetici oppure può entrare nei mitocondri attraverso il sistema della carnitina aciltransferasi per finire nel TCA.



La via che bypassa la PDH richiede l'attività di tre diversi enzimi:

- piruvato decarbossilasi (2), che converte il piruvato in acetaldeide;
- acetaldeide deidrogenasi (ALD) (3), che converte l'acetaldeide in acetato;
- acetil-CoA sintetasi (ACS) (4), che converte l'acetato in acetil-CoA citosolico.

Quest'ultimo può essere trasportato, unidirezionalmente, nel mitocondrio attraverso il sistema della carnitina acetiltransferasi (C).

- 1 complesso piruvato deidrogenasi
- 5 piruvato carbossilasi
- 6 alcol deidrogenasi
- A) recettore mitocondriale ossalacetato/malato
- B) recettore mitocondriale piruvato

L'acetil-CoA citoplasmatico viene regolato dalla concentrazione dell'acetato.

Il complesso della PDH (mitocondriale) ha maggiore affinità per il piruvato rispetto alla PDC (citosolica). A basse concentrazioni di glucosio (< 5mM) e in condizioni aerobiche diminuisce la velocità di trasporto dello zucchero, quindi la maggior parte del piruvato verrà metabolizzato dal complesso PDH.

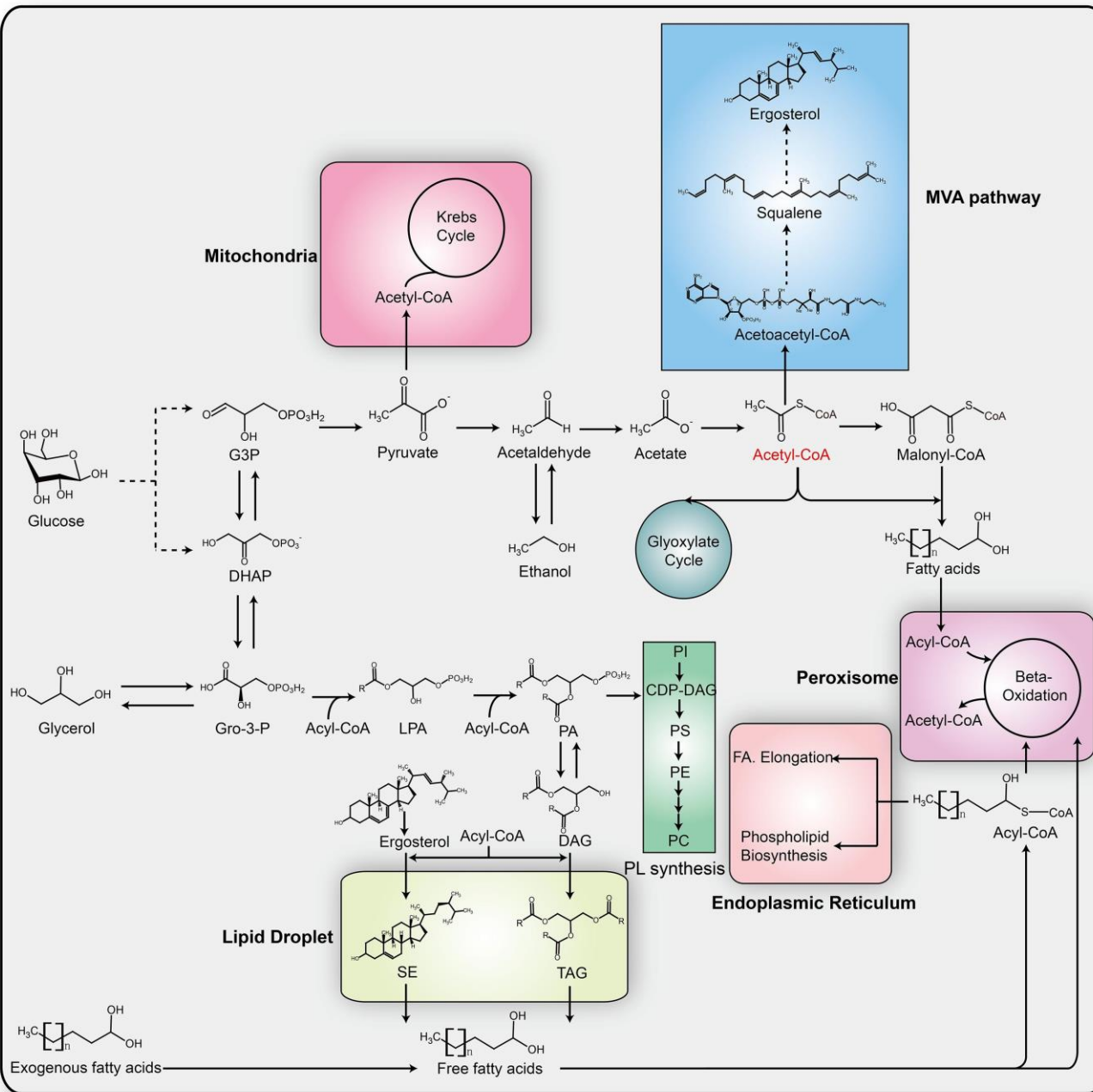
Aumentando la concentrazioni di glucosio, il tasso glicolitico aumenterà e più piruvato si formerà, saturando così il bypass del PDH e spostando il flusso del carbonio verso la produzione di etanolo (fermentazione).

L'acetil-CoA è un intermedio metabolico chiave

Prodotto dal catabolismo di
carboidrati, lipidi e
aminoacidi.

Il metabolismo dell'acetil-CoA avviene principalmente
nel nucleo, nei mitocondri,
nel citosol e nei perossisomi
di *S. cerevisiae*.

l'acetil-CoA è anche
utilizzato come precursore
per la biosintesi di prodotti
come gli isoprenoidi,
terpenoidi, acidi grassi e
composti derivati dagli acidi
grassi, flavonoidi, stilbenoidi
e polichetidi.



Qian Zhang et al.; Metabolism and strategies for enhanced supply of acetyl-CoA in *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioresource Technology* 342 (2021) 125978

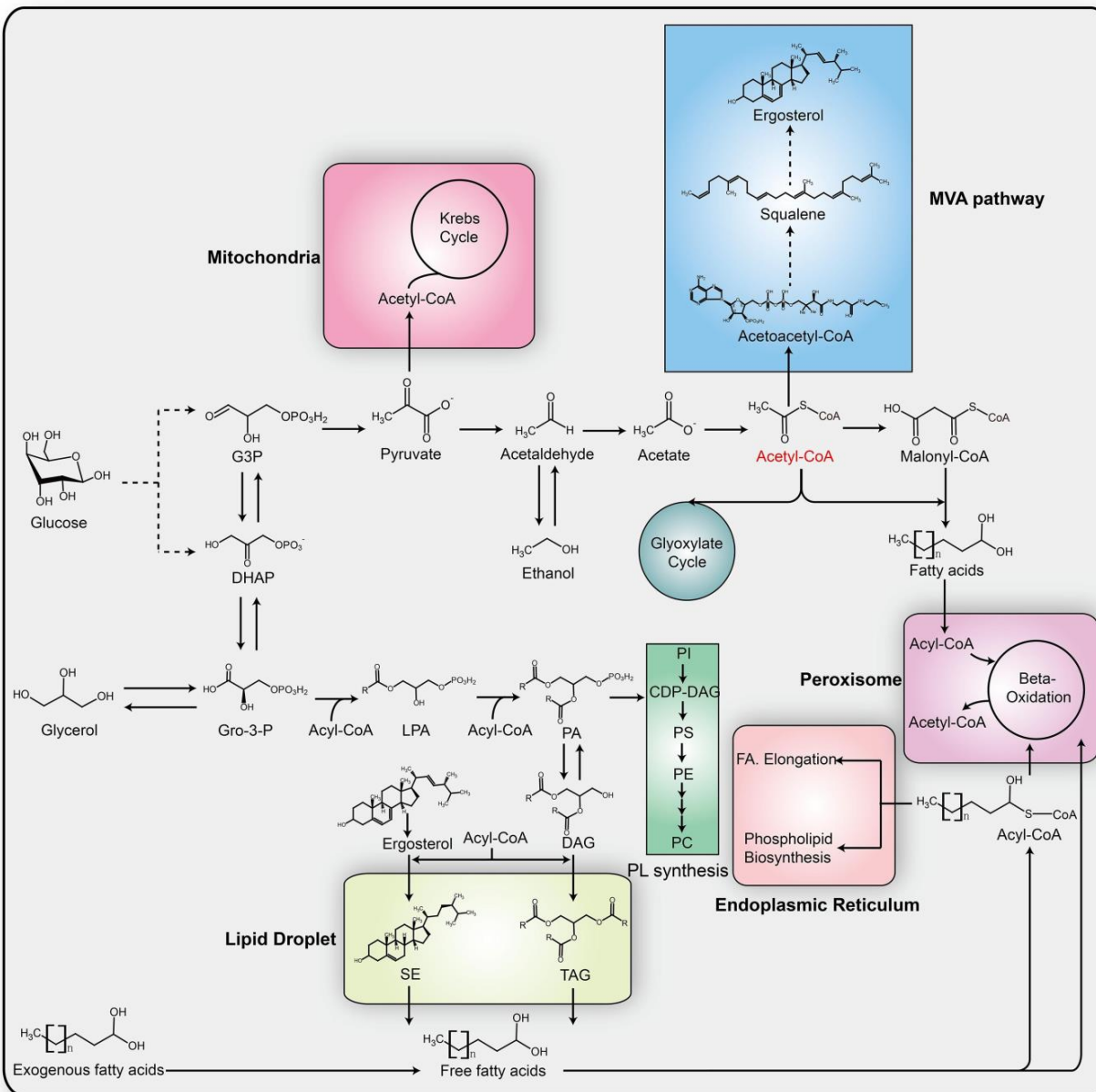
Acetil-CoA come precursore degli acidi grassi

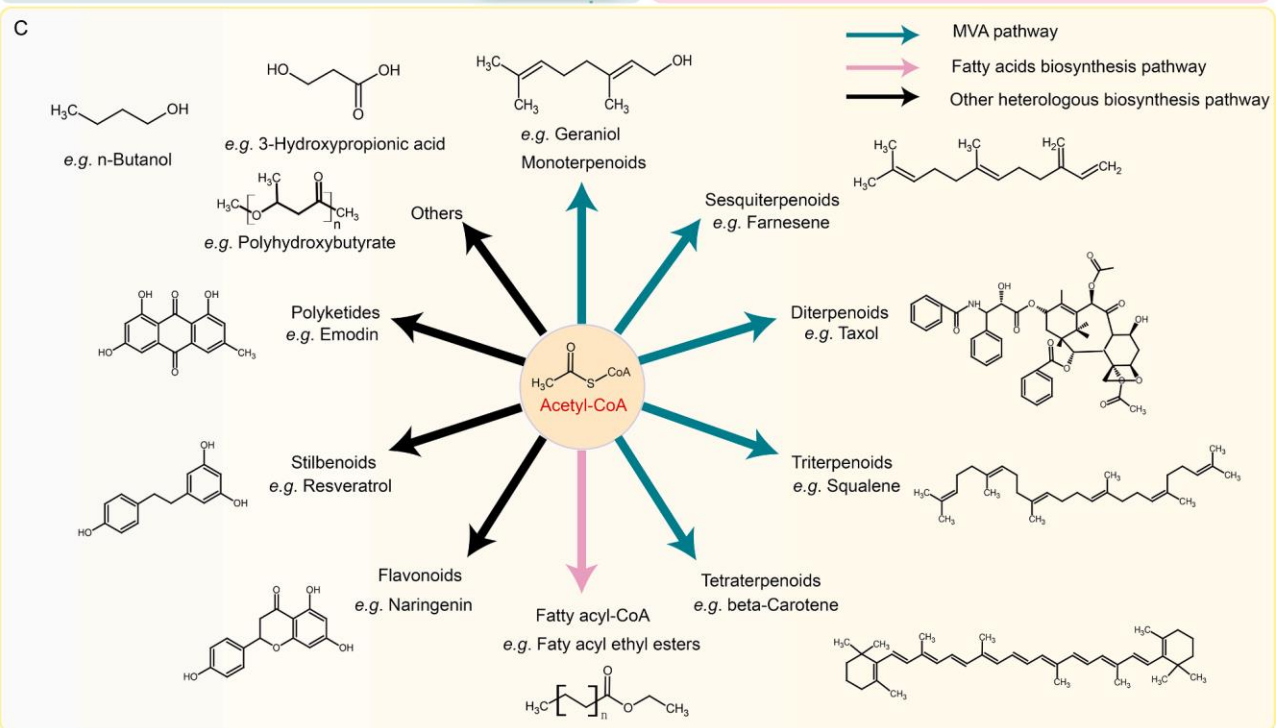
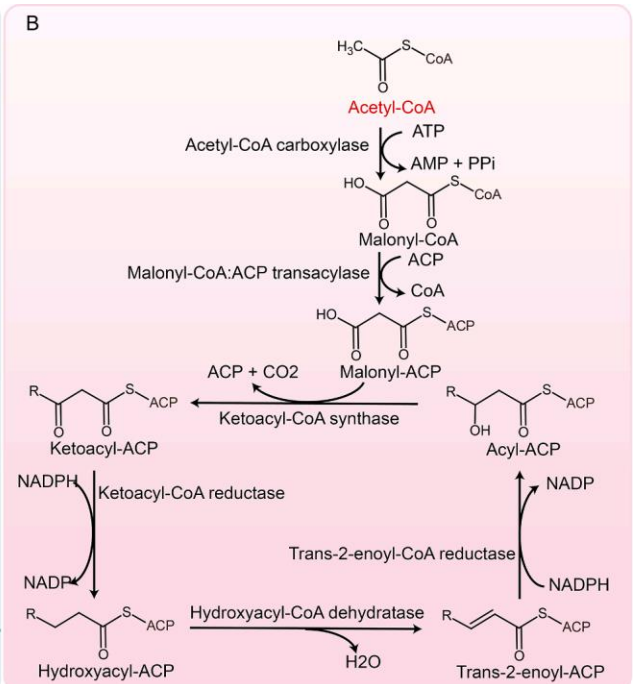
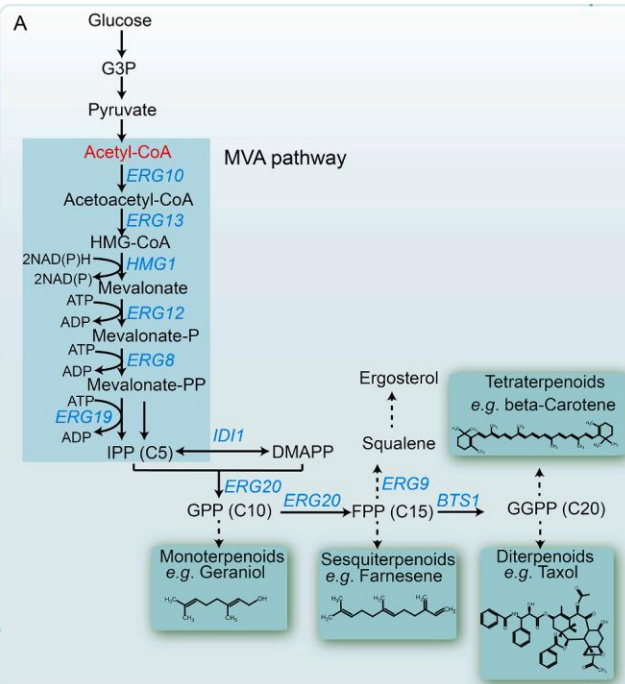
La produzione di acidi grassi inizia con la condensazione dell'acetil-CoA, catalizzata dall'acetil-CoA carbossilasi.

Gli acil-CoA grassi rilasciati partecipano all'assemblaggio dei triacilgliceroli (TAG) e alla formazione degli esteri di steroli (SE), che vengono utilizzati per formare le goccioline lipidiche di riserva (lipid droplet).

Gli acil-CoA grassi possono essere trasformati in diversi composti come esteri etilici degli acidi grassi (FAEE), alcoli grassi (FAL) e acidi grassi liberi (FFA).

la biosintesi degli acidi grassi è limitata in *S. cerevisiae* perché il livello di acetil-CoA citosolico è basso e gli acil-CoA a catena lunga inibiscono a feedback la loro biosintesi.





Acetyl-CoA come precursore dell'anabolismo

Nel *Saccharomyces cerevisiae* l'acetyl-CoA è utilizzato come precursore per la biosintesi di alcuni prodotti come i terpeni (A), coinvolti nella fragranza, degli grassi acidi (B) e composti come flavonoidi, stilbenoidi (C).

Gli isoprenoidi svolgono un ruolo fondamentale nella fluidità delle membrane, nel trasporto degli elettroni e nella prenilazione delle proteine.

Qian Zhang et al.; Metabolism and strategies for enhanced supply of acetyl-CoA in *Saccharomyces cerevisiae*. *Bioresource Technology* 342 (2021) 125978