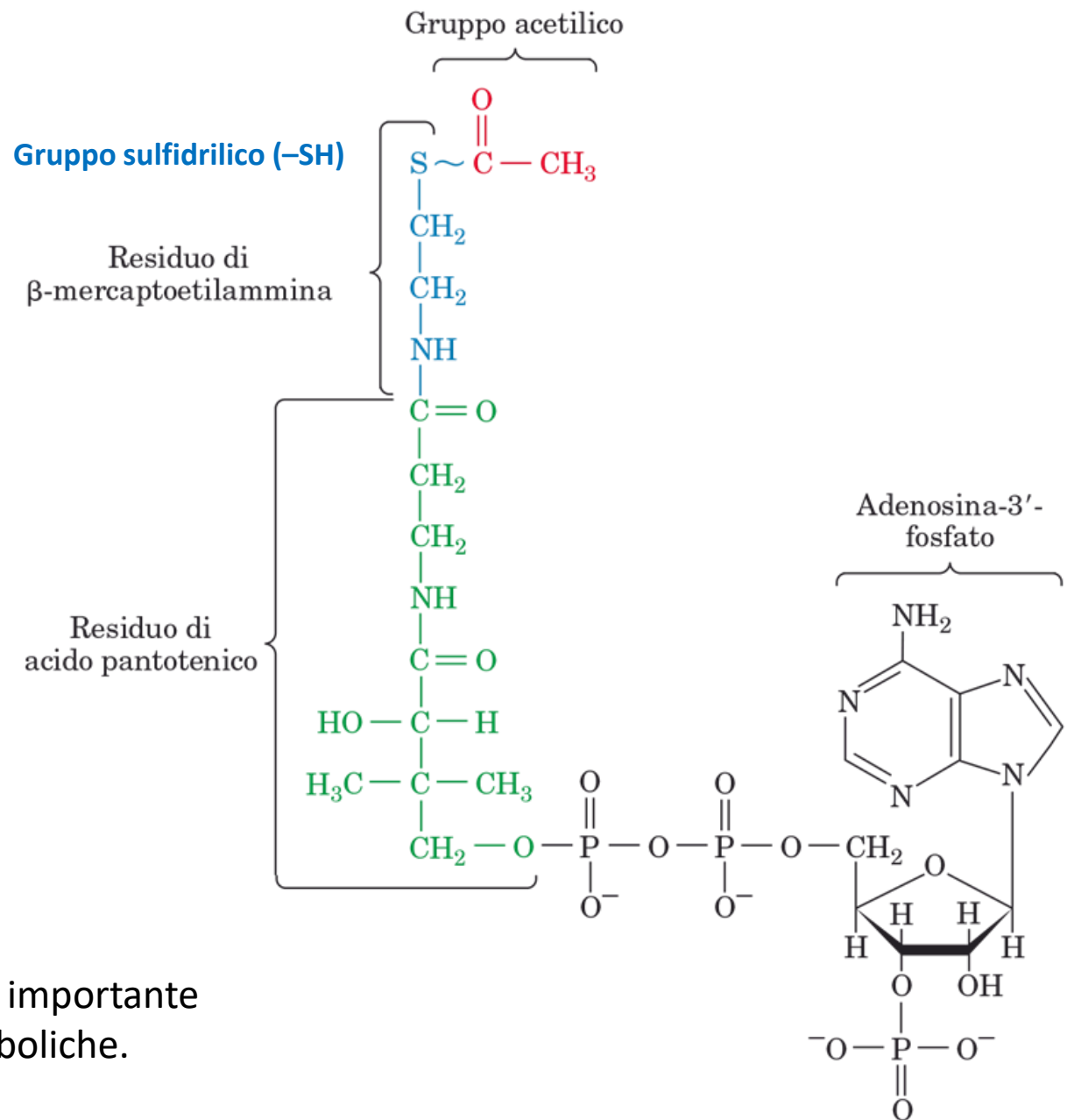


Metabolismo dell'acetil-CoA in *Saccharomyces cerevisiae*



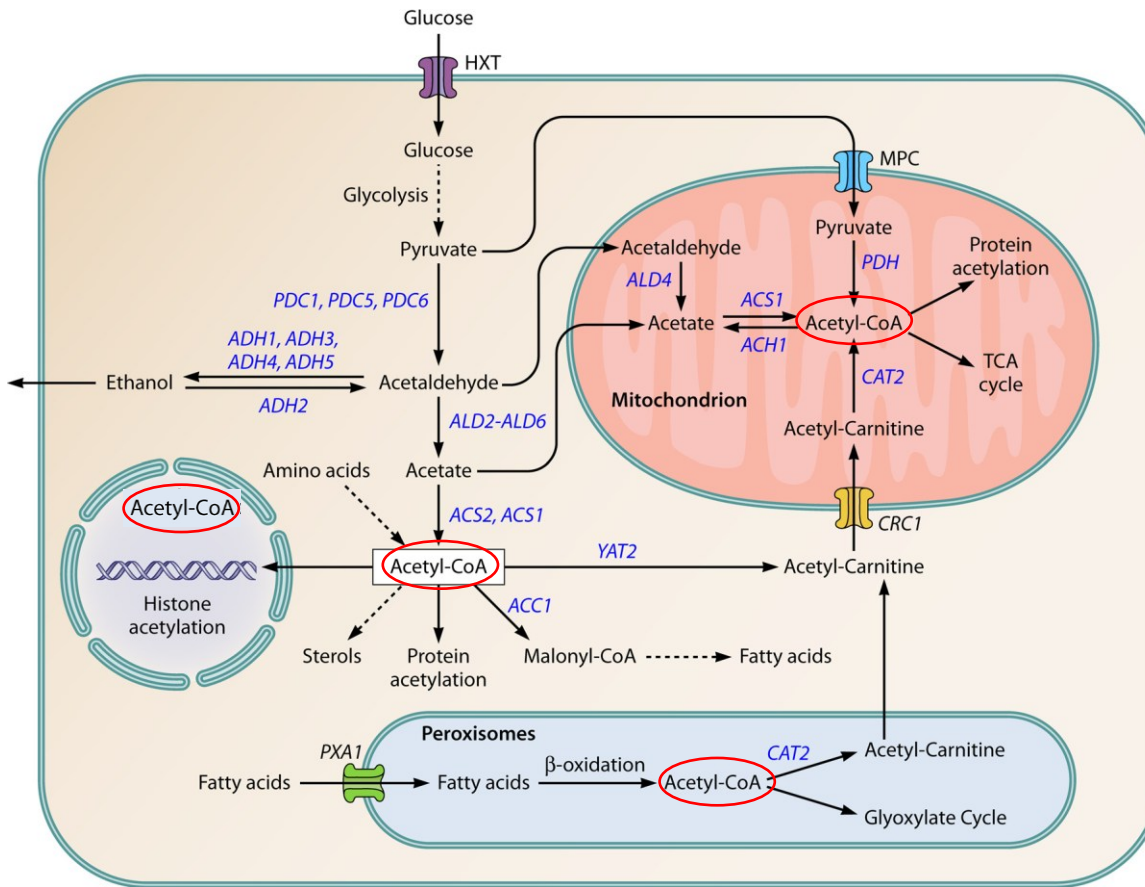
L'acetyl-CoA è un cofattore importante coinvolto in molte vie metaboliche.

Il mitocondrio del lievito *Saccharomyces cerevisiae*, non riceve direttamente Acetil-CoA dal citoplasma, perché l'Acetil-CoA non può attraversare la membrana mitocondriale interna.

Il lievito utilizza vie metaboliche indirette per rifornire il mitocondrio di **Acetil-CoA**, a seconda delle condizioni (aerobiche o anaerobiche).

Durante la respirazione nel lievito l'acetil-CoA mitocondriale proviene quasi esclusivamente dalla decarbossilazione ossidativa del piruvato tramite la PDH mitocondriale.

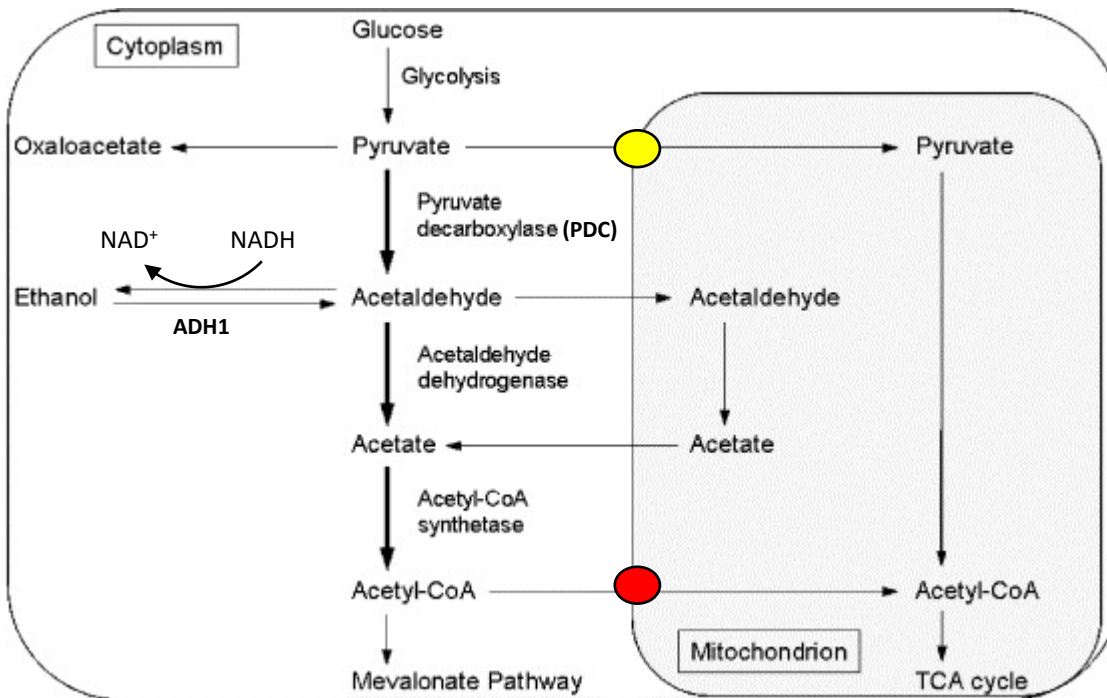
Nel lievito la β -ossidazione avviene nei perossisomi e non fornisce acetil-CoA al mitocondrio. L'acetil-CoA citosolico non può entrare direttamente nel mitocondrio, ma può farlo solo sotto forma di acetil-carnitina tramite la navetta della carnitina. Questo sistema è attivo solo in condizioni particolari, come carenza di acetil-CoA mitocondriale, crescita su acidi grassi o situazioni di stress metabolico.

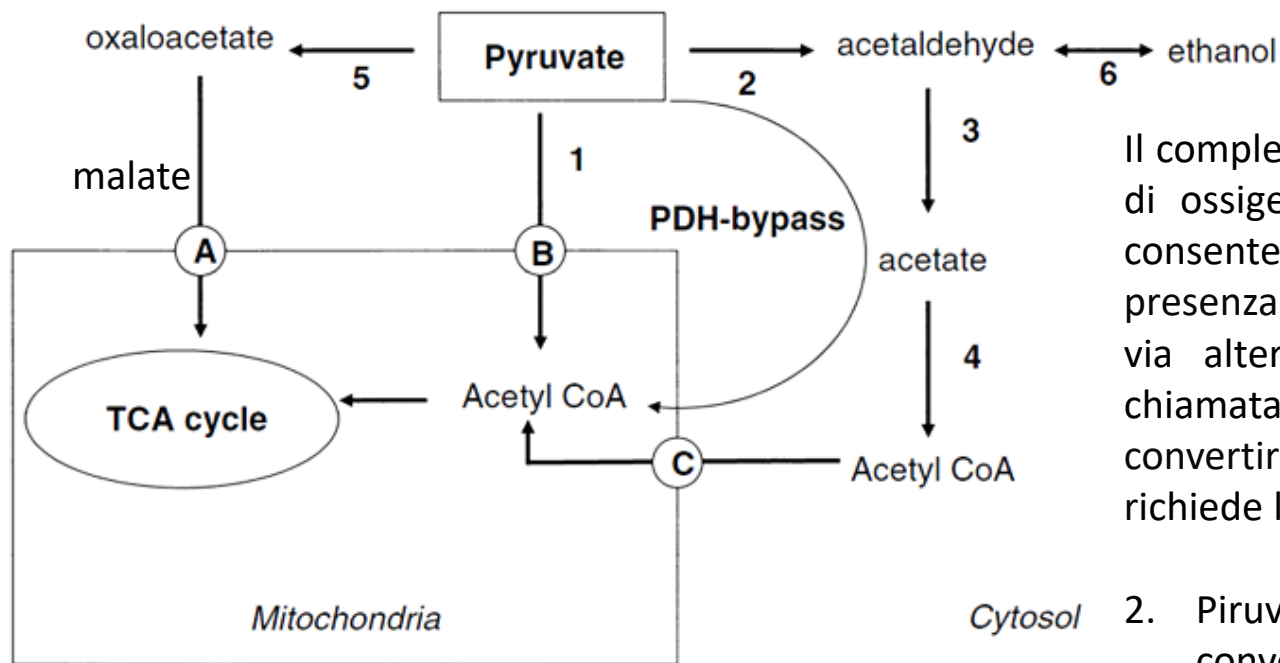


In condizioni **anaerobiche**, quando il piruvato non può essere ossidato nel mitocondrio:

- Il piruvato viene convertito in acetaldeide (piruvato decarbossilasi).
- L'acetaldeide viene ossidata ad acetato (acetaldeide deidrogenasi).
- L'acetato viene riattivato a Acetil-CoA nel citosol o nel mitocondrio tramite acetil-CoA sintetasi (Acs).

In questo modo, anche senza respirazione, il lievito mantiene un flusso minimo di acetil-CoA citosolico per le vie biosintetiche; in certe condizioni fisiologiche, l'acetile può essere trasferito nei mitocondri sotto forma di acetil-carnitina tramite la navetta della carnitina-acetiltransferasi, contribuendo indirettamente al TCA.





Il complesso della PDH è inattivo in assenza di ossigeno, mentre il Bypass della PDH consente la fermentazione alcolica anche in presenza di ossigeno. Il lievito utilizza una via alternativa per produrre Acetil-CoA, chiamata “via del bypass della PDH” per convertire il piruvato in etanolo. Tal via richiede l'attività di tre enzimi diversi:

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

RODRIGUES et al., Sugar Metabolism in Yeasts: an Overview of Aerobic and Anaerobic Glucose Catabolism. Chapter 6, Mar 2006. Biodiversity and Ecophysiology of Yeasts.

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

Il lievito utilizza questa via per:

- Mantenere la produzione di Acetil-CoA necessaria per la biosintesi dei lipidi
- Rigenerare NAD^+ tramite la fermentazione alcolica e garantire una certa continuità metabolica anche in assenza di respirazione.

In **condizioni aerobiche** il lievito utilizza la respirazione mitocondriale:

L'Acetil-CoA entra nel ciclo dell'acido citrico.

- Si condensa con l'ossalacetato per formare citrato.
- Il ciclo produce NADH, FADH₂ e GTP (o ATP).

Gli equivalenti riducenti (NADH, FADH₂) alimentano la catena di trasporto degli elettroni mitocondriale.

- L'ossigeno è l'accettore finale di elettroni → si forma H₂O.
- L'energia rilasciata serve a produrre ATP (fino a 30-32 ATP/glucosio).

Durante la respirazione, una parte dell'acetil-CoA mitocondriale viene destinata alla biosintesi di lipidi e steroli; nel citosol, l'acetil-CoA necessario per queste vie viene prodotto principalmente da acetato tramite l'enzima acetil-CoA sintetasi.

In **condizioni anaerobiche (fermentazione)**, quando l'ossigeno è assente, il lievito non può usare il ciclo di Krebs e la catena respiratoria.

In questo caso, la fermentazione serve soprattutto per rigenerare NAD^+ e mantenere attiva la glicolisi.

Durante la fermentazione, l'acetil-CoA non entra nel ciclo di Krebs, ma viene principalmente utilizzato per la sintesi di lipidi, steroli e altri metaboliti secondari, oppure accumulato sotto forma di intermedi di riserva.

Nel *Saccharomyces cerevisiae* l'acetil-CoA è utilizzato come precursore per la biosintesi di

- lipidi: acidi grassi, fosfolipidi, glicerolipidi e steroli;
- sintesi di coenzimi e molecole attive: Coenzima A, vitamine;
- acetilazioni post-traduzionali delle proteine;
- biosintesi di metaboliti secondari: polifenoli, terpeni, flavonoidi.

