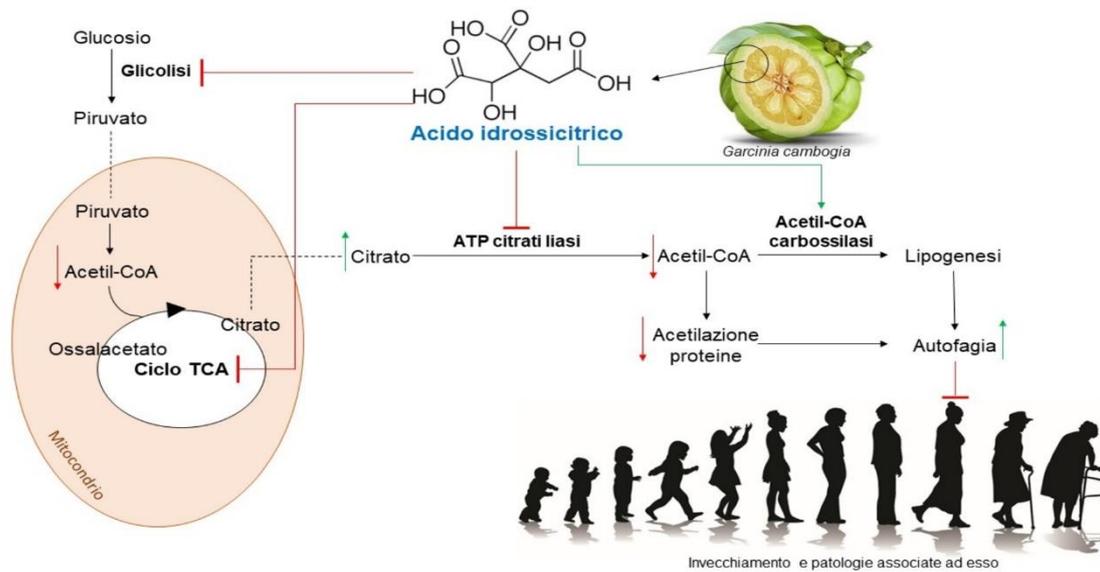


GRAPHICAL ABSTRACT



Un possibile modello integrato di azione dell'Idrossicitrato basato su analisi in *Saccharomyces cerevisiae*

Giulia Croci, Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, UNIMIB

Laboratorio di Biologia Molecolare (prof. Enzo Martegani), gruppo di ricerca Sonia Colombo, Maurizio D. Baroni

Nel XXI secolo le patologie associate all'invecchiamento sono tra le principali cause di morte nei paesi in via di sviluppo, per cui è sempre più importante trovare nuove strategie per prevenire l'incidenza o la gravità di queste malattie. I mimetici della restrizione calorica (CRMs) sono composti che mimano alcuni dei benefici indotti da un vero regime di restrizione calorica, nota per estendere la durata della vita di organismi modello e apportare benefici alla salute dell'uomo.

L'acido idrossicitrico (HCA) è considerato un CRM bona fide poiché in grado di ridurre i livelli intracellulari di acetil-CoA agendo come inibitore competitivo dell'enzima ATP citrato liasi (ACLY), reprimendo l'acetilazione delle proteine cellulari e promuovendo l'autofagia. Inoltre, HCA è stato proposto come potenziale agente antitumorale; per questo è importante stabilire se, oltre ad ACLY, vi siano altri suoi bersagli cellulari rilevanti. Il lievito *Saccharomyces cerevisiae* si presta bene ad essere utilizzato come organismo modello per uno studio di questo tipo, dato che manca naturalmente di tale enzima. Gli esperimenti da noi condotti indicano che HCA è in grado di estendere la durata cronologica della vita delle cellule di lievito, presumibilmente riducendo i livelli intracellulari di acetil-CoA ed inducendo l'autofagia. Nel modello da noi proposto valido per eucarioti superiori, HCA agisce sia come inibitore di ACLY, sia come regolatore del metabolismo con un'azione simile a quella del citrato. In particolare, HCA promuove l'autofagia riducendo i livelli di acetil-CoA, mediante l'inibizione di glicolisi e ciclo dell'acido tricarbossilico (ciclo TCA), e stimolando l'enzima acetil-CoA carbossilasi che controlla la sintesi de novo degli acidi grassi.