

PER SAPERNE DI PIÙ

## LE REAZIONI DELLA VIA DI SINTESI DEL COLESTEROLO

La molecola del **colesterolo** (immagine in alto) viene sintetizzata attraverso l'unione di più molecole di acetil CoA. La via di sintesi completa può essere suddivisa in tre fasi.

### Prima fase

La prima fase prende avvio con la sintesi della molecola di **isopentenil pirofosfato**, che fornisce la base per quella che sarà la struttura dello sterolo. Questa fase può essere a sua volta suddivisa in tre passaggi principali (Figura A).

- La sintesi ha inizio con la reazione catalizzata dall'enzima **tiolasi**, che unisce insieme due molecole di acetil CoA per formare **acetoacetil CoA**.
- Una terza molecola di acetil CoA si lega all'acetoacetil CoA per formare il composto **3-idrossi-3-metilglutaril CoA** (spesso indicato, per brevità, come **HMG CoA**). La riduzione dell'HMG CoA, catalizzata dalla **HMG CoA reduttasi**, porta al **mevalonato**; la reazione avviene con il consumo di due molecole di NADPH e la liberazione del coenzima A.
- Infine, una serie di reazioni ATP-dipendenti porta alla formazione della molecola di **isopentenil pirofosfato** che verrà convogliato verso la seconda fase della via di sintesi.

### Seconda fase

La seconda fase della sintesi del colesterolo porta alla formazione dello **squalene**, una molecola lineare che tende a ciclizzare per dare origine alla famiglia degli steroli.

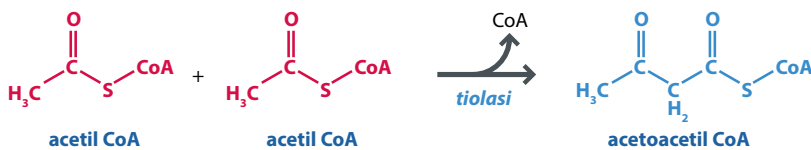
All'inizio della seconda fase, alcune molecole di isopentenil pirofosfato vengono isomerizzate in **dimetilallil pirofosfato**. Questi due composti (isopentenil pirofosfato e dimetilallil pirofosfato) si legano insieme per dare origine a una molecola di **geranil pirofosfato**, che a sua volta si lega a un'altra molecola di isopentenil pirofosfato per dare **farnesil pirofosfato** (Figura B).

La seconda fase si conclude con l'unione di due molecole di farnesil pirofosfato per formare una molecola di **squalene**.

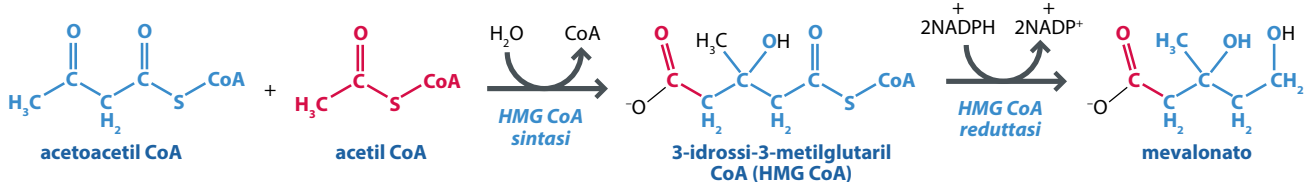
### Figura A

La prima fase della via di sintesi del colesterolo. In questa fase della via viene sintetizzato isopentenil pirofosfato a partire da acetil CoA.

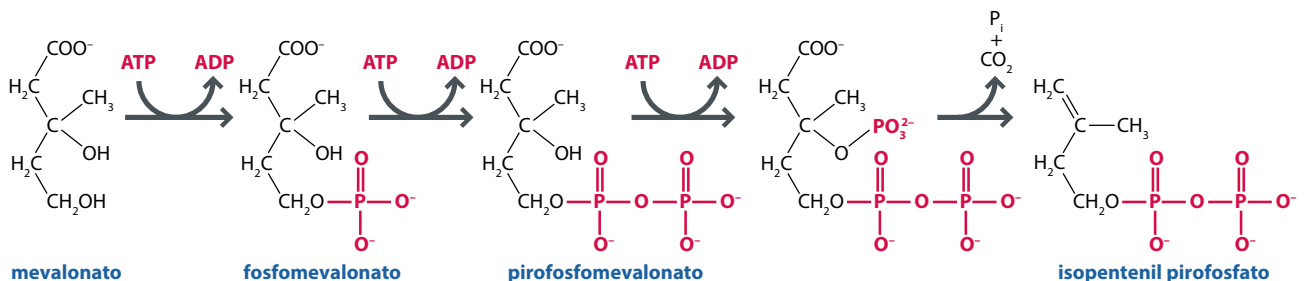
#### (A) sintesi dell'acetoacetil CoA



#### (B) sintesi dell'HMG CoA e del mevalonato



#### (C) da mevalonato a isopentenil pirofosfato



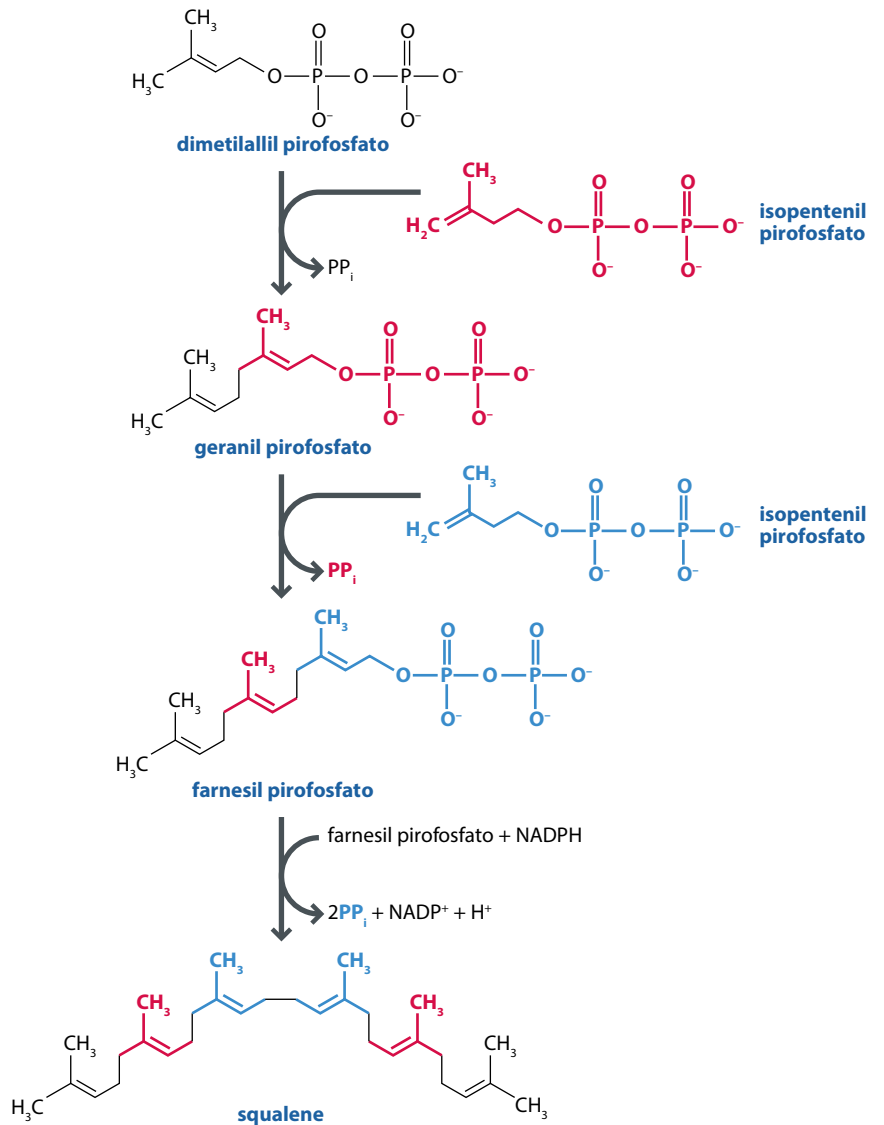
### Terza fase

La terza fase prevede la ciclizzazione dello squalene e alcune modificazioni del prodotto policiclico che portano infine al colesterolo. Questa fase inizia con l'ossidazione dello squalene, che diviene **eossido di squalene** (Figura C). Questa molecola ciclizza a **lanosterolo**,

che ha la struttura a quattro anelli tipica di tutti gli steroli. Il lanosterolo viene trasformato in colesterolo attraverso una breve serie di reazioni in cui tre gruppi metile sono sostituiti da altrettanti atomi di idrogeno, un doppio legame è ridotto a legame singolo e si ha lo spostamento di un secondo doppio legame.

### Figura B

La seconda fase della via di sintesi del colesterolo. L'isopentenil pirofosfato è il substrato che dà inizio a una serie di reazioni che portano alla sintesi dello squalene.



### Figura C

La terza fase della via di sintesi del colesterolo. Modifiche successive convertono lo squalene in colesterolo.

