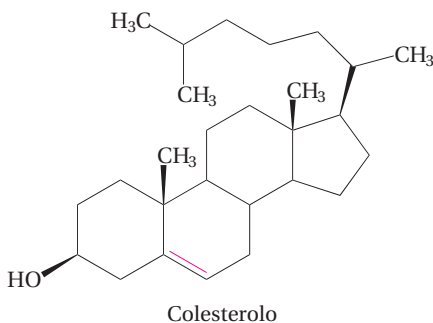
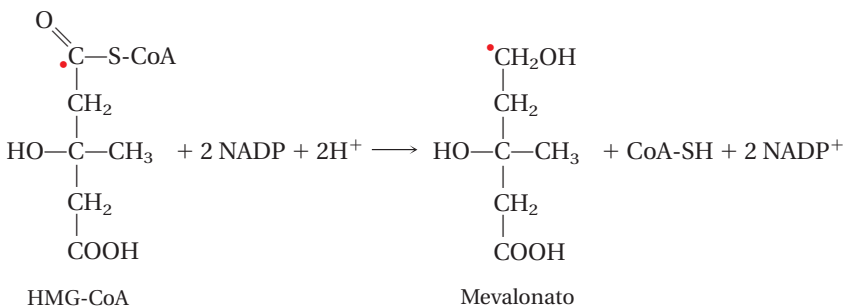


Le reazioni della biosintesi del colesterolo

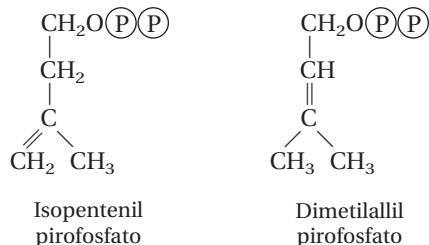
Il colesterolo viene sintetizzato soprattutto nel reticolo endoplasmatico liscio delle cellule epatiche, ma anche delle cellule di ghiandole endocrine produttrici di ormoni steroidei (corticale surrenale e gonadi), di cui il colesterolo è un precursore; nel cervello il colesterolo viene sintetizzato prevalentemente dagli astrociti (un tipo di cellule gliali), essendo la barriera emato-encefalica impermeabile al colesterolo circolante. Come la sintesi degli acidi grassi, anche quella del colesterolo utilizza unità di acetil CoA (ma non di malonil CoA) e potere riducente fornito dal NADPH + H⁺ attraverso una complessa serie di reazioni catalizzate, di cui le prime, che portano alla formazione di 3-idrossi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA), sono identiche a quelle che producono i corpi chetonici, dalle quali differiscono solo per la localizzazione extramitochondriale (vedi la scheda «La produzione dei corpi chetonici»).



Nella biosintesi del colesterolo, l'HMG-CoA subisce l'azione di un importante enzima, la *HMG-CoA riduttasi*, che ne catalizza la riduzione (a livello dell'atomo di carbonio marcato con il segno rosso nella figura) a **mevalonato** con l'intervento di due molecole di NADPH + H⁺ (vedi sotto).



Quindi il mevalonato viene attivato attraverso due reazioni che richiedono il consumo di 3 molecole di ATP e portano all'eliminazione di una molecola di CO₂. Attraverso tali reazioni il mevalonato viene trasformato in *isopentenil pirofosfato*, in parte isomerizzato a *dimetilallil pirofosfato*, due molecole a 5 atomi di carbonio di natura isoprenica (isoprene in chimica organica è il nome comune dei due isomeri del metilbutadiene, un idrocarburo insaturo):



Isopentenil pirofosfato e dimetilallil pirofosfato reagiscono tra loro per formare il *geranil pirofosfato* (10 atomi di carbonio) che, per reazione con una seconda molecola di dimetilallil pirofosfato, si trasforma in *farnesil pirofosfato*, una molecola a 15 atomi di carbonio. Le ultime tappe della biosintesi del colesterolo consistono nell'unione di due molecole di farnesil pirofosfato con formazione di *squalene* (una molecola a 30 atomi di carbonio) seguita dall'accorciamento, riduzione NADPH-dipendente e ciclizzazione di questo con formazione di vari intermedi (**figura 1** a pagina seguente), fino alla produzione del colesterolo (a 27 atomi di carbonio).

La regolazione della biosintesi del colesterolo ha grande importanza fisiologica per vari motivi; in primo luogo il colesterolo entra nell'organismo anche con l'alimentazione (250-500 mg/die), inoltre non esisto-

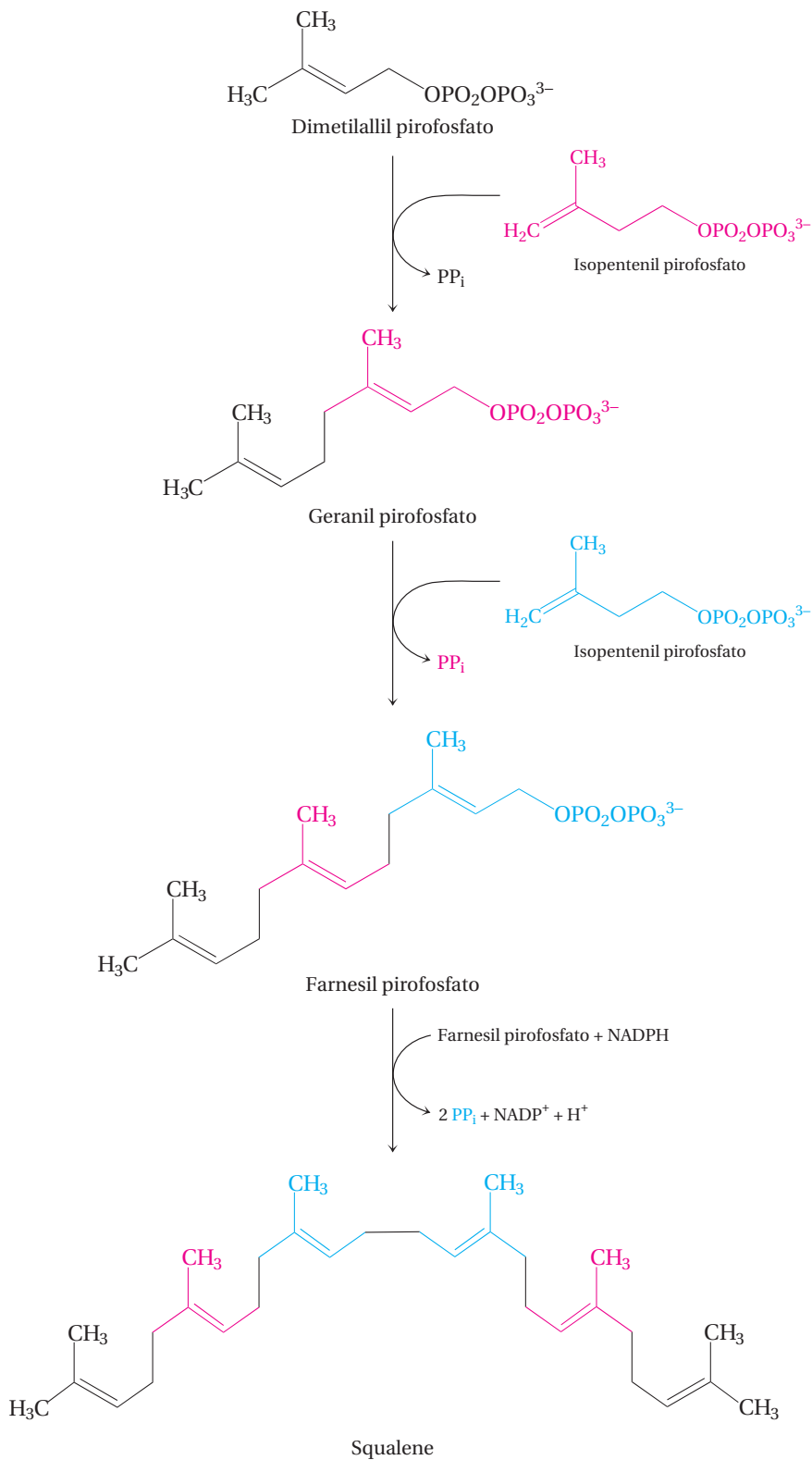


Figura 1 La sintesi dello squalene.

no praticamente vie cataboliche di questa sostanza, che viene eliminata con le feci attraverso la sua parziale conversione in sali biliari (vedi la scheda 11.4, «Acidi biliari e calcoli di colesterolo»). Pertanto la sintesi del colesterolo deve essere calibrata in modo da equilibrare la quota perduta quotidianamente sotto forma di sali biliari (mediamente circa 0,5 g) non compensata dalla quantità assunta con gli alimenti. Tale regolazione si realizza a carico della HMG-CoA riduttasi, la cui attività è inibita da concentrazioni sufficientemente elevate di colesterolo. Oltre a questo, esiste un secondo livello di regolazione dell'attività dell'enzima che può esistere in una forma fosforilata (inattiva) oppure defosforilata (attiva) i cui livelli relativi dipendono dall'attività di una proteina chinasi stimolata da ormoni come l'insulina (che la attiva) e il glucagone (che la inattiva).

Normalmente i sistemi di regolazione biochimica della sintesi del colesterolo sono sufficienti a mantenere sotto controllo la colesterolemia (140-200 mg/100 mL di plasma). Tuttavia nei casi in cui tali meccanismi si rivelano inadeguati (diabete mellito, disordini del metabolismo lipidico, eccessiva alimentazione, malattie genetiche) si verifica un accumulo più o meno grave di colesterolo nel sangue. L'**ipercolesterolemia** è uno dei principali fattori di rischio delle malattie cardiovascolari. In particolare, l'ipercolesterolemia legata a un eccesso di colesterolo legato alla frazione delle lipoproteine LDL (colesterolo LDL, o colesterolo a rischio) è uno dei più importanti fattori di rischio per l'**aterosclerosi** mentre



Figura 2 Colesterolo «buono» e colesterolo «cattivo».

il colesterolo legato alle HDL (colesterolo HDL, o colesterolo buono) non rappresenta un fattore di rischio in questo senso (**figura 2**). Vedi la scheda 8.5, «Ipercolesterolemia e trattamenti ipocolesterolemizzanti».

Per trattare l'ipercolesterolemia, oltre a una dieta povera di colesterolo può essere utile la terapia farmacologica. Questa si basa sul meccanismo di regolazione fisiologica dei livelli di colesterolo, agendo sull'enzima regolatore della biosintesi di questo lipide. Le *statine* (lovastatina, atorvastatina, simvastatina, pravastatina) sono molecole contenenti una regione strutturalmente simile al mevalonato che, come questo ma con maggiore efficacia, inibiscono l'attività della HMG-CoA riduttasi, riducendo notevolmente la quantità di questo lipide sintetizzata *ex novo* dal fegato (**figura 3**).

Il colesterolo, oltre a essere un importante costituente delle membrane cellulari (soprattutto la membrana citoplasmatica), è anche il precursore di molecole di grande importanza fisiologica, come gli ormoni steroidei, la vitamina D e gli acidi biliari. Per quanto riguarda i *sali degli acidi biliari* (acido colico, acido chenodesossicolico e loro coniugati) (**figura 4** a pagina seguente), queste sostanze contengono gruppi alcolici e gruppi carbossilici che ne rendono la molecola meno idrofoba. In realtà le molecole dei sali biliari, contenendo gruppi polari e apolari, sono *anfipatiche*, cioè contemporaneamente polari e apolari, e quindi agiscono come tensioattivi. Questa è la principale utilizzazione di tali sostanze, che sono prodotte dal fegato e depositate nella colecisti, fino a quando segnali provenienti dall'intestino evocati dalla presenza di materiale nel canale alimen-

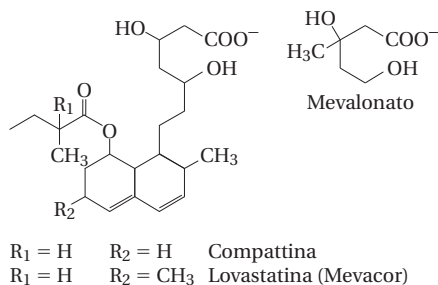


Figura 3 La lovastatina, un inibitore competitivo della HMG-CoA riduttasi.

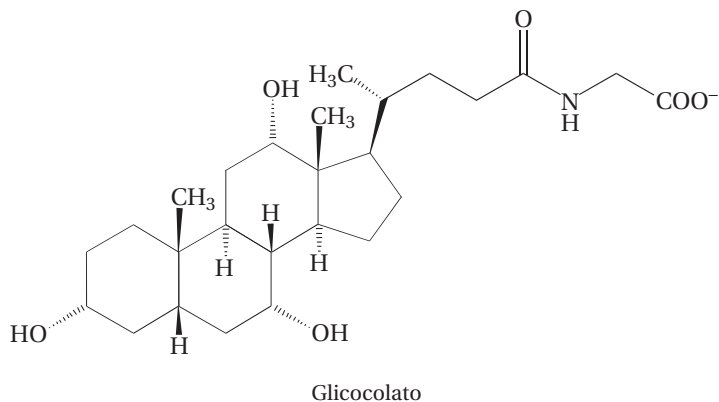


Figura 4 Formula del glicocolato, un derivato dell'acido colico coniugato con glicina.

tare determinano lo svuotamento del contenuto di questa nel duodeno. I sali biliari favoriscono la digestione dei lipidi alimentari emulsionandone le molecole (vedi la scheda 11.4, «Acidi biliari e calcoli di colesterolo»); infatti l'aumentata superficie di esposizione al mezzo acquoso in cui è contenuta la *lipasi pancreatica* favorisce l'azione dell'enzima e quindi l'efficienza con cui i lipidi vengono digeriti e assorbiti. La maggior parte degli acidi biliari riversati nel

lume intestinale vengono riassorbiti a livello ileale e riutilizzati dal fegato (*circolo entero-epatico*); tuttavia, come ricordato in precedenza, una frazione modesta (circa il 10%, pari a 0,5 g) sfugge al riassorbimento e viene perduta giornalmente obbligando il fegato a utilizzare una pari quantità di colesterolo per ripristinare i livelli del pool di acidi biliari. Ciò rappresenta l'unica via importante di eliminazione del colesterolo dall'organismo.