



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

COMMENTARII

Vol. I

N. 6

D. ARRIGONI e L. GUGLIEMMETTI

SULLA STEREOSPECIFICITÀ
DELLA BIOSINTESI DI ALCUNI TRITERPENI

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

SULLA STEREOSPECIFICITA' DELLA BIOSINTESI DI ALCUNI TRITERPENI (*)

D. ARRIGONI e L. GUGLIELMETTI

SUMMARIVM — Cum Auctores per experimenta probare velint quibus fundamentis aliqua enuntiata innitantur, qualis sit exquirunt biosynthesis triterpenorum pentacycliorum in rhizomatibus *Menyanthis trifoliatae*.

Le implicazioni biochimiche della regola biogenetica dello isoprene sono state studiate a fondo in diversi laboratori per il caso dei triterpeni tetraciclici d'origine animale appartenenti al gruppo della lanosterina e per le diverse sterine che a questi strettamente si collegano.

Alla luce di questi studi il complicato processo biochimico si lascia suddividere in cinque tappe essenziali: 1) formazione di acido mevalonico per condensazione e parziale riduzione di tre molecole di acetato attivo; 2) trasformazione dell'acido mevalonico in pirofosfato dell'alcol dimetilallilico, l'equivalente biologico di un'unità isoprenica; 3) formazione di terpeni alifatici del tipo farnesolo per elongazione successiva della catena isopentanica; 4) dimerizzazione di due unità alifatiche a 15 atomi di carbonio (pirofosfato di farnesolo) con produzione di un triterpene alifatico, lo squalene; 5) ciclizzazione ossidante dello squalene a lanosterina.

(*) Nota presentata dall'Accademico Pontificio S.E. LEOPOLDO RUZICKA il 27 ottobre 1961 durante la Sessione Plenaria della Pontificia Accademia delle Scienze.

L'ipotesi dello squalene prevede che tale sostanza possa fungere da precursore anche per tutti gli altri svariati triterpeni tetra e pentaciclici di larga diffusione nel regno vegetale. Tale ipotesi, emessa in un primo tempo sulla base di analogie strutturali, è stata in seguito raffinata da un punto di vista meccanicistico al fine di razionalizzare anche la stereochimica di questi complessi prodotti naturali. In particolare la teoria preconizza un rapporto semplice tra la stereochimica del prodotto ciclico e l'ordinamento spaziale del precursore alifatico. Questo a sua volta obbedisce a ben determinate condizioni che gli vengono via via imposte dall'enzima, sulla cui superficie si svolge il processo di ciclizzazione. Elemento essenziale di un tale schema è la stabilità configurativa delle entità cationiche di natura effimera che costituiscono parte essenziale del processo biologico.

Allo scopo di verificare sperimentalmente la validità di questi postulati, si è studiata la biosintesi di triterpeni pentaciclici in rizomi di *Menyanthes trifoliata*. La vitalità di questa pianta permette di applicare precursori radioattivi anche a frammenti di rizoma sospesi in soluzioni acquose con buone rese di incorporazione. L'elaborazione del materiale così trattato fornisce una miscela di prodotti, dalla quale mediante tecniche cromatografiche e di diluizione isotopica si sono potute isolare allo stato puro e in forma radioattiva una fitosterina, la spinasterina, nonché tre sostanze appartenenti alla classe dei triterpeni pentaciclici, il lupeolo, la betulina e l'acido betulico, che si differenziano unicamente per il diverso grado di ossidazione di un medesimo scheletro fondamentale, quello del lupano. L'attività specifica dei triterpeni ottenuti dopo somministrazione di acido acetico segnato isotopicamente sul gruppo metile e di acido mevalonico segnato in posizione 2 decresce nell'ordine lupeolo, betulina, acido betulico, in accordo con l'ipotesi che le due ultime sostanze derivano dalla prima per ossidazione di un gruppo metilico a idrossimetilico e quindi a carbossilico.

I tre triterpeni sono caratterizzati dalla presenza di una catena laterale isopropenilica, formata per estrusione di un protone dall'ultima entità cationica compresa nel processo biologico di ciclizzazione. La degradazione sistematica di questa catena nell'acido betulico radioattivo ottenuto a partire dallo acido mevalonico dimostra che il gruppo metilenico terminale deriva esclusivamente dal gruppo metilico del precursore, mentre il metile della catena isopropenilica ha la sua origine esclusivamente nell'atomo di carbonio 2 dell'acido mevalonico e porta un sesto dell'attività totale della molecola. Risultati analoghi valgono anche per il lupeolo e per la betulina e comprovano che lo scheletro di queste sostanze può essere costruito biologicamente a partire da sei unità di acido mevalonico. La notevole ripartizione della radioattività osservata nella catena laterale costituisce una prova sperimentale diretta a favore della postulata partecipazione di entità cationiche a configurazione stabile e fornisce contemporaneamente una precisa indicazione per un ulteriore e più specifico studio dell'enzima coinvolto in questa complessa reazione.