

יחידה 7 – שומנים

שאלה מספר 1

א.

- (1) **חומצה פנטוטנית (ויטמין B5)** נחוצה לצורך **סינתזה של CoA**. חמצון: במהלך פירוק חומצות שומן, CoA מתחבר לחומצות שומן בציטוזול באמצעות האנזים Fatty-Acyl-CoA Synthase. לאחר מכן, Fatty-Acyl-CoA מועבר לתוך המיטוכונדריה כדי לעבור פירוק לזוגות ACoA בתהליך β אוקסידציה, שגם בה נדרש CoA בכל סבב של פירוק הקשר בין פחמן 2 ל-3. לכן, במחסור בויטמין B5 יהיה מחסור ב-CoA, חומצות השומן לא יוכלו לעבור תיוג ופירוק ויצטברו בציטוזול ובדם; חולה כזה יסבול מחולשה, וסביר להניח שגם מהיפוגליקמיה בצום ומהיפראמוניה באופן כללי. סינתזה: CoA נחוץ לאנזים Citrate lyase כדי ליצור ACoA בציטוזול, אשר מיד עובר יד"ם לאנזים ACC שבונה Malonyl-CoA וגם לאנזים שבונה HMGCoA לטובת בניית כולסטרול. לכן גם סינתזת שומנים נפגעת מחסור בויטמין B5; חולה כזה ידגים עושר גדול של בעיות כמו אי-יכולת לסנתז כולסטרול ופוספוליפידים. זה מצב שאינו בר-חיים.
- (2) **ויטמין B12** הוא קופקטור חיוני בריאקציה המחמצנת **חומצות שומן אי-זוגיות**. במחסור של B12 תהיה הצטברות של מטבוליטים של תהליך הפירוק של חומצות שומן עם מספר אי-זוגי של פחמנים, כגון Propionyl-CoA, Methylmalonyl-CoA.
- (3) **Biotin** הוא קופקטור באחד משלבי החמצון של חומצות שומן עם מספר אי-זוגי של פחמנים, והוא אף **חיוני לפעולת האנזים ACC** היוצר Malonyl-CoA. חמצון: בדומה למחסור ב-B12 גם מחסור בביוטין יביא להצטברות של מטבוליטים של פירוק חומצות שומן אי-זוגיות, אך מכיוון שהוא נחוץ בשלב מוקדם יותר של התהליך נמצא הצטברות של הסובסטרט הראשון בתהליך – Propionyl-CoA. סינתזה: התהליך של חיבור של פחמן מביקרבוט ל-Acetyl-CoA ליצירת Malonyl-CoA מתווך ע"י האנזים ACC המשתמש בביוטין בתור קופקטור (כמו כל אנזימי הקרבוקסילאז). בלעדיו לא תתרחש סינתזה של חומצות שומן, מצב שאינו בר-חיים. **נקודה מעניינת: יש נסיונות כיום לייצר אנטיביוטיקות שמעכבות ACC של חיידקים באופן ספציפי, מבלי לפגוע באנזים ההומני.**
- (4) **ניקוטיןאמיד** חיוני ליצירת מולקולות המהוות נשאות של אלקטרונים כמו $NAD^+/NADH$ ו- $NADPH/NADP^+$, המסייעות הן לסינתזה והן לחמצון של חומצות שומן.

ב.

הסובסטרט לניסוי היה ככל הנראה חומצות שומן עם מספר אי-זוגי של פחמנים. בתהליך החמצון של חומצות שומן אלה, חומצת השומן עוברת בהתחלה תהליך חמצון רגיל (β oxidation) עד אשר נשאר Propionyl-CoA שאינו יכול להתפרק עוד ל-Acetyl-CoA ולכן הוא עובר סדרה של ריאקציות, בהן ריאקציה הדורשת ויטמין B12, שבסופו נוצר Succinyl-CoA אשר יכול לשמש כסובסטרט במעגל קרבס. לכן, חולדה תקינה אשר מחמצנת חומצות שומן מסוג זה תדגים עליה ב-Succinate, ואילו חולדה עם חוסר ב-B12 לא תצליח לבצע את הריאקציות הנ"ל והסובסטרטים של שלבים אלה יצטברו.

א.

פרמטר	פירוק	סינתזה
סובסטרטים חוץ תאיים	ויטמין B12	Biotin
החדרת סובסטרט לתא	Carnitine Shuttle	Citrate Shuttle
ריכוז מטבוליטים תוך-תאיים	Malonyl-CoA	Palmitoyl-CoA
מערכות אנזימטיות	PKA activation by Glucagon	Protein phosphatase activation by Insulin

ב. בחולה סוכרת שאינו מפריש אינסולין ואינו מטופל באמצעות אינסולין, נראה שפעול משמעותי הרבה יותר של המערכות השונות ע"י גלוקגון. תוצאת תהליך זה היא חמצון מוגבר של חומצות שומן ויצירה מוגברת של גופי קטון.

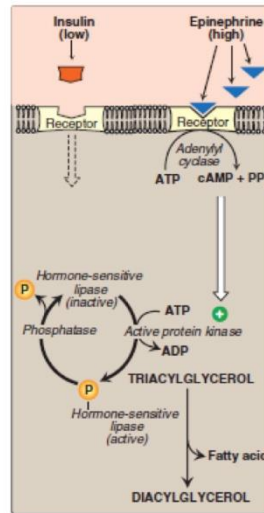


Figure 16.15
Hormonal regulation of triacylglycerol degradation in the adipocyte.

שאלה מספר 3

א. סינתזת חומצות שומן ע"י Fatty-Acid Synthase מצריכה כוח מחזור על מנת לחזר את הקשר הכפול שמתקבל בין פחמנים בכל שלב בבניית חומצת השומן. המקור העיקרי לכוח מחזור לתהליך זה הוא NADPH אשר מיוצר במעגל הפנטוזות. לכן עיכוב של האנזים G6PD יביא לעיכוב בסינתזת שומנים.

ב. טריגליצריד נבנה מגליצרול ומחומצות שומן. פגיעה בגליקוליזה עלולה לפגוע במקור לגליצרול עבור התהליך, וכן באספקת הפחמנים לסינתזת חומצות שומן. תאי שומן בפרט חייבים גליקוליזה בכדי לספק גליצרול לבניית טריגליצרידים (בניית גליצרול נקראת Glyceroneogenesis), שכן אין לתאי שומן Glycerol kinase כמו שיש לתאי כבד.

שאלה מספר 4

א. האנזים ACC אחראי על השלב הראשון בסינתזה של ליפידים, ומכיוון שמדובר בתהליך הצורך אנרגיה רבה חייבת להיות עליו בקרה הדוקה. לצורך בקרה זו יש לאנזים אתר זרחון אשר קובע את פעילותו - הצורה המזורחנת של האנזים אינה פעילה, ואילו כאשר האנזים אינו מזורחן הוא פעיל. מי ששולט בזרחון או הורדת הזרחון הם קינאזות ופוספטאזות בהתאמה, ואלה משופעלים באמצעות הורמונים (צום – גלוקגון, שובע – אינסולין) או מולקולות המדווחות על המצב האנרגטי של התא (למשל AMPK). בניסוי המתואר ביצעו הדמיה של חשיפה לאינסולין ע"י הדגרה עם פוספטאז באופן ישיר. הפוספטאז הוריד את הזרחון מ-ACC וגרם לשפעולו, המתבטא בגרף כעלייה בפעילות.

ב. מתואר מצב בו מספקים לתאים אנזים שמזרחן את ACC יחד עם כל הסובסטרטים הנחוצים לו וכן מודולטורים חיוביים שלו. לכן, אפשר לצפות שהקינאז של ACC יעבוד במרץ, יזרחן את ACC ויביא לירידה בפעילותו.

ג. מנגנון זה מוודא שלא יהיה בזבז של אנרגיה בגלל קיום תהליכים הפוכים ברגע נתון. למשל, במצב של שובע רוב התאים בגוף יעדיפו לאגור את הפחמנים הנכנסים כדי שבעתיד יתנו להם אנרגיה; ואכן, בהשפעת אינסולין כמעט כל התאים בגוף יתחילו לבנות ליפידים. איך זה? הקולטן של אינסולין יעבור אקטיבציה בזכות נוכחות אינסולין בדם, וישפעל פוספטאז שישפעל את ACC. זה מצוין לבנייה של חומצות שומן כמובן, אבל אם שנייה לפני כן התקיימה בטא-אוקסידציה אז חובה לבלום אותה, ואת זה עושה Malonyl-CoA. לעומת זאת אם אנחנו מצויים בצום (שבביוכימיה משמעותו: הכבד והשומן מקבלים איתותים מגלוקגון, וכל המקומות בהם אינסולין עבד מפסיקים לקבל אות מאינסולין), אז חייבים להסתמך על מאגרי אנרגיה כמו TG (חומצות שומן); אלה יעברו נידוד אל הכבד, אשר יתכן ובדיוק לפני כן היה עסוק בבניית חומצות שומן. כדי לצמצם למינימום בזבז אנרגיה על סינתזה של ליפידים, גלוקגון יהיה דומיננטי, ישפעל קינאז שיזרחן את ACC ויעצור את סינתזת הליפידים.

ד. ניתן לבדוק את התהליך המתואר בגרף ע"י התערבות בשלב מוקדם יותר של המנגנון – כלומר במקום להוסיף פוספטאז אפשר להוסיף אינסולין או גלוקגון ולמדוד את השפעתם על ACC, כך נוכל לוודא שאכן קיימת רגולציה הורמונלית על פעילות האנזים בהתאם לצרכים המטבוליים של הגוף.

שאלה מספר 5

א. חומצה פלמיטית היא חומצת שומן בעלת 16 פחמנים ולכן היא נחשבת Very-Long-Chain Fatty Acid (אליה משתייכות חומצות שומן עם 12-18 פחמנים). חומצות ממשפחה זו לא יכולות לחצות את הממברנה של המיטוכונדריה באמצעות דיפוזיה פשוטה, ולכן הן חייבות את עזרת ה-Carnitine Shuttle שתפקידו לסייע בהכנסת חומצות שומן אלה למיטוכונדריה על מנת שיוכלו לעבור ביתא אוקסידציה.

בהדגרה בחוסר של קרניטין חומצה פלמיטית לא תוכל להיכנס לתוך המיטוכונדריה ולכן היא תצטבר בציטוזול בתור Palmitoyl-CoA. במצב זה חומצה פלמיטית לא תתפרק ולכן לא נצפה לפליטה של CO_2 מסומן רדיואקטיבית.

ב. חומצה אוקטנואית נחשבת Short-Chain Fatty Acid (4-8 פחמנים), ולכן היא יכולה לחצות את ממברנת המיטוכונדריה ללא סיוע של טרנספורטר (וכן כל שאר חומצות השומן עם פחות מ-12 פחמנים). החומצה האוקטנואית תיכנס לתוך המיטוכונדריה ותעבור ביתא אוקסידציה באופן תקין ולכן נצפה לראות עליה בפליטת CO_2 מסומן רדיואקטיבית.

ג. בחוסר קרניטין נצפה לראות הצטברות בציטוזול של כל חומצות השומן אשר זקוקות לו על מנת לעבור לתוך המיטוכונדריה, כלומר חומצות שומן בעלות למעלה מ-12 פחמנים. ההסתמנות הקלינית תהיה בזמן צום של יותר מ-10 שעות: היפוגליקמיה (GNG פגוע) היפוקטוטית (מיעוט בבניית גופי קטון) עם עלייה באמוניה בדם (מעגל האוריאה נפגע מחוסר אנרגיה בתאי הכבד).

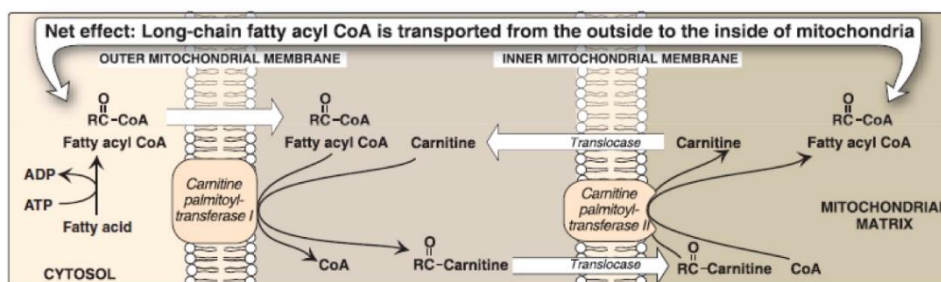


Figure 16.16

Carnitine shuttle. [Note: Long-chain fatty acyl CoA synthetase is in the outer mitochondrial membrane; active site faces the cytosol.]

שאלה מספר 6

בתהליך הסינתזה של חומצות שומן האנזים ACC אחראי על יצירת Malonyl-CoA אשר הינו מעכב פוסטנטי של Carnitine acyltransferase (CAT1). כאשר השריר מבצע פעילות הדורשת אנרגיה רבה, ה-AMP הרב שמצטבר בתא השריר גורם לשפעול AMPK המזרחן את ACC ומעכב אותו; בכך מוסר העיכוב על CAT1 ויש עידוד של חימצון חומצות שומן. אולם במצבים בהם אין לשריר צורך באנרגיה רבה, ACC משמש לייצור Malonyl-CoA (בכמות שאינה רלוונטית לסינתזה של חומצות שומן) מספיק בכדי לעכב את ה-Carnitine Shuttle ובכך למנוע פירוק מיותר של חומצות שומן.

