

הנמצאים במורד שרשרת המזון, ואחדים מהם גם אוגרים שומנים בטיפות שומן בציטוזול. צמחים וסקולריים מניידים שומנים המאוחסנים בזרעים בזמן הנביטה, אך מעבר לכך אינם תלויים בשומנים כמקור אנרגיה.

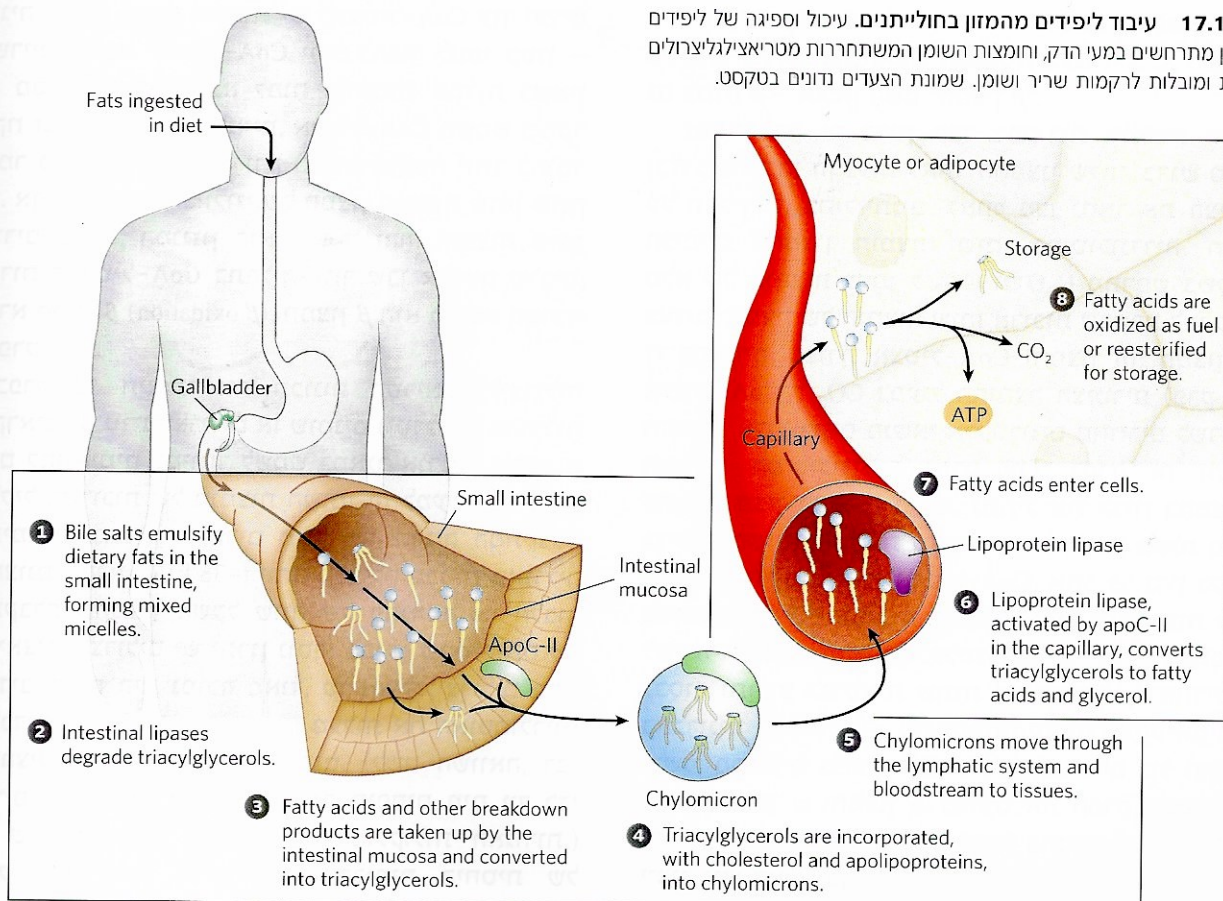
שומנים מהמזון נספגים במעי הדק

טריאצילגליצרולים הנמצאים במעי של חולייתנים אינם יכולים להיספג דרך דופן המעי בטרם יהפכו מחלקיקי שומן מקרוסקופיים בלתי מסיסים למיצלות מיקרוסקופיות מפוזרות היטב. להמסה זו אחראים מלחי מרה, כגון חומצה טאורוכולית, המסונתזים מכולסטרול בכבד, נאגרים בכיס המרה ומשחררים לתוך המעי הדק לאחר אכילת ארוחה שומנית. מלחי מרה הם תרכובות אמפיתיות הפועלות כדטרגנטים ביולוגיים והופכות שומן מהמזון למיצלות מעורבות של מלחי מרה וטריאצילגליצרולים (איור 17.1 שלב 1). היווצרות מיצלות מגדילה במידה עצומה את שיעור מולקולות הליפיד הנגישות לפעולתם של ליפזים מסיסים במים במעי, ופעולת ליפז הופכת טריאצילגליצרולים למונואצילגליצרולים (מונוגליצרידים) ולדיאצילגליצרולים

17.1 עיכול, ניוז והובלה של שומנים

תאים יכולים להשיג חומצות שומן שישמשו כמקור אנרגיה משלושה מקורות: שומנים הנמצאים במזון, שומנים הנאגרים בתאים כטיפות ליפידים ושומנים המסונתזים באיבר אחד ומיוצאים לאיבר אחר. ישנם מינים המשתמשים בכל שלושת המקורות בנסיבות שונות, ואחרים המשתמשים במקור אחד או שניים. חולייתנים, לדוגמה, צורכים שומנים במזונם, מניידים שומנים האגורים ברקמה מתמחה (רקמת שומן, המורכבת מתאים הנקראים תאי שומן או אדיפוציטים), וממירים בכבד פחמימות עודפות מהמזון לשומנים, המיוצאים לרקמות אחרות. בממוצע, 40% או יותר מדרישת האנרגיה היומית של בני אדם במדינות מתועשות מסופקים על ידי טריאצילגליצרולים מהמזון (אף שמקובל להמליץ ששיעור השומנים בצריכת הקלוריות היומית לא יעלה על 30%). טריאצילגליצרולים מספקים יותר ממחצית מדרישות האנרגיה של איברים מסוימים, ובפרט הכבד, הלב ושרירי שלד במנוחה. מאגרים של טריאצילגליצרולים הם מקור האנרגיה היחיד כמעט של בעלי חיים הישנים שנת חורף ושל עופות נודדים. פרוטיסטים משיגים שומנים על ידי אכילת יצורים

איור 17.1 עיבוד ליפידים מהמזון בחולייתנים. עיכול וספיגה של ליפידים מהמזון מתרחשים במעי הדק, וחומצות השומן המשתחררות מטריאצילגליצרולים נאורות ומובלות לרקמות שריר ושומן. שמונת הצעדים נדונים בטקסט.



ולגליצירול (שלב 6). תאים ברקמות המטרה קולטים את הגליצירול ואת חומצות השומן (שלב 7). בשריר, חומצות השומן מחומצנות ומספקות אנרגיה; ברקמת שומן, הן עוברות אסטרופיקציה חוזרת (נקשרות מחדש לגליצירול) ונאגרות כטריאצילגליצרולים (שלב 8).

שיירים של כלומיקרונים, אשר התרוקנו מרוב הטריאצילגליצרולים שבהם אך עדיין מכילים כולסטרול ואפוליפופרוטאינים, נעים בדם אל הכבד, שם הם נבלעים באנדוציטוזה בתיווך קולטנים לאפוליפופרוטאינים שלהם. טריאצילגליצרולים הנכנסים לכבד בדרך זו יכולים להתחמצן וכך לספק אנרגיה או חומרי מוצא לסנתזה של גופי קטון, כמתואר בסעיף 17.3. כאשר התזונה מכילה יותר חומצות שומן מהכמות הנדרשת באותו זמן כחומרי דלק או כחומרי מוצא, הכבד ממיר אותן לטריאצילגליצרולים הנאגרים יחד עם אפוליפופרוטאינים ספציפיים כ-VLDLs. VLDLs מובלים בדם לרקמות שומן, שם הטריאצילגליצרולים מועברים לתאי השומן ונאגרים בהם כטיפות ליפידים.

הורמונים גורמים לניוד של טריאצילגליצרולים אגורים

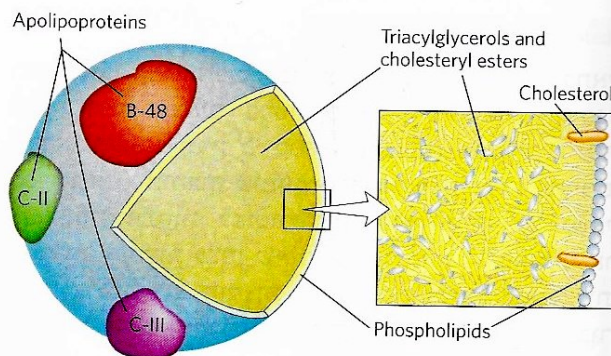
ליפידים ניטרליים נאגרים בתאי שומן (ובתאים מסנתיזי סטרואידים בקליפת יותרת הכליה, בשחלות ובאשכים) בצורת טיפות ליפידים. כל טיפה מורכבת מליבה ובה אסטרים של סטרול וטריאצילגליצרולים, ומוקפת בחד-שכבה של פוספוליפידים. פני השטח של טיפות אלה מצופים בפריליפינים (perilipins), משפחת חלבונים המגבילים את הגישה לטיפות הליפידים ומונעים ניוד ליפידים שלא לצורך. כאשר הורמונים מאותתים על הצורך באנרגיה מטבולית, טריאצילגליצרולים האגורים ברקמת השומן מנוידים (מוצאים מאחסון) ומועברים לרקמות (שרירי שלד, לב וקליפת הכליה), שם חומצות השומן יכולות להתחמצן ולספק אנרגיה. ההורמונים אפינפריין וגלוקגון, המופרשים בתגובה על רמות גלוקוז נמוכות בדם או פעילות שעומדת להתרחש, גורמים לאנזים אדניליל ציקלז בממברנת התא של תא השומן (איור 17.3) לייצר את השליח השניוני התוך-תאי AMP טבעתי (cAMP; ראו איור 12.4). פרוטאין קינז תלוי-cAMP (PKA) מחולל שינויים החושפים את טיפת הליפיד לפעולתם של שלושה ליפזים, הפועלים על טרי-, די- ומונואצילגליצרולים, תוך שחרור חומצות שומן וגליצירול.

חומצות השומן המשתחררות כך (חומצות שומן חופשיות, FFA, free fatty acids) עוברות מתא השומן אל הדם, שם הן נקשרות לחלבון הדם אלבומין (serum albumin) (איור 17.3). חלבון זה (M_r 66,000), המהווה כמחצית מסך כמות החלבונים בסרום, קושר בצורה לא-קוולנטית עד 10 חומצות שומן לכל מונומר חלבון. חומצות השומן אינן מסיסות בפני עצמן, אך כשהן קשורות לחלבון מסיס זה הן נישאות אל

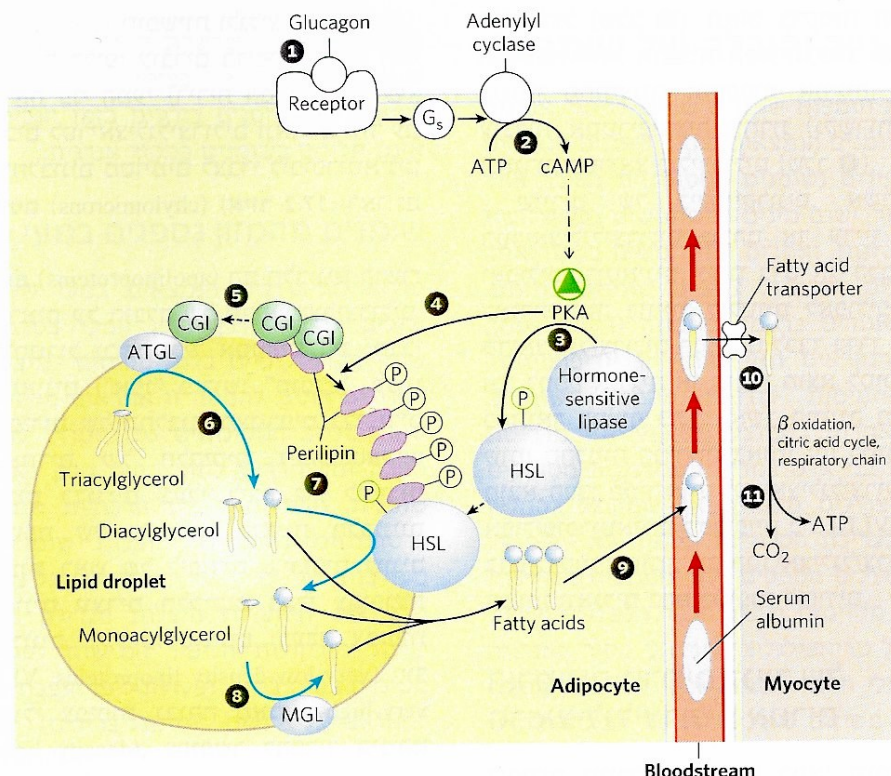
(דיגליצירידים), לחומצות שומן חופשיות ולגליצירול (שלב 2). תוצרים אלה של פעולת הליפז עוברים בדיפוזיה לתוך תאי האפיתל המרפדים את פני המעי (רירית המעי) (שלב 3), שם הם שבים והופכים לטריאצילגליצרולים ונאגרים יחד עם כולסטרול מהמזון וחלבונים מסוימים לצברי ליפופרוטאינים הנקראים **כלומיקרונים** (chylomicrons) (איור 17.2; ראו גם איור 17.1, שלב 4).

אפוליפופרוטאינים (apolipoproteins) הם חלבונים קושרי ליפידים בדם האחראים על הובלה של טריאצילגליצרולים, פוספוליפידים, כולסטרול וכולסטריל אסטרים בין איברי הגוף. אפוליפופרוטאינים ("אפו" פירושו "מופרד", לציון הצורה נטולת הליפידים של החלבון) מצטרפים לליפידים ליצירת סוגים אחדים של חלקיקים **ליפופרוטאינים** (lipoprotein), צברים כדוריים בעלי ליבה של ליפידים הידרופוביים ומעטפת של שרשרות צדדיות חלבוניות הידרופיליות וקבוצות ראש של ליפידים. צירופים שונים של ליפידים וחלבונים יוצרים חלקיקים בעלי צפיפויות שונות, מכילומיקרונים וליפופרוטאינים בעלי צפיפות נמוכה מאוד (very-low-density lipoproteins, VLDL) ועד ליפופרוטאינים בעלי צפיפות גבוהה מאוד (very-high-density lipoproteins, VHDL), שאפשר להפריד ביניהם באולטרה-צנטריפוגה.

קולטנים על פני התאים מזהים את חלקיהם החלבוניים של הליפופרוטאינים. בשלב קליטת הליפידים מהמעי, כלומיקרונים, המכילים אפוליפופרוטאין C-II (apoC-II), נעים מרירית המעי לתוך מערכת הלימפה ואחר כך נכנסים לדם, הנושא אותם לרקמות שריר ושומן (איור 17.1, שלב 6). האנזים החוץ-תאי **ליפופרוטאין ליפז** (lipoprotein lipase), הנמצא בנימי הדם שברקמות אלה ומשופעל על ידי apoC-II, מזרז הידרוליזה של טריאצילגליצרולים לחומצות שומן



איור 17.2 המבנה המולקולרי של כלומיקרון. פני השטח הם שכבה של פוספוליפידים, בעלי קבוצות ראש הפונות אל הפאזה המימית. טריאצילגליצרולים המבודדים בחלק הפנימי (בצהוב) מהווים מעל 80% מהמסה. אפוליפופרוטאינים אחדים הבולטים מפני השטח (C-II, C-III, B-48) פועלים כאותות בקליטה ובמטבוליזם של תוכן הכלומיקרונים. קוטר הכלומיקרונים הוא 100–500 nm.



של טריאצילגליצרולים לדיאצילגליצרולים. הפריליפין המזורחן נקשר ל-HSL מזורחן ומאפשר לו גישה לפני טיפת הליפידים, שם **7** הוא מזרז ביקוע של דיאצילגליצרולים למונואצילגליצרולים. ליפז שלישי, מונואצילגליצרול ליפז (MGL) **8**, מזרז הידרוליזה של מונואצילגליצרולים. **9** חומצות שומן עוזבות את תא השומן, נקשרות לחלבון אלבומין שבדם ונישאות בדם; הן ניתקות מהאלבומין ונכנסות **10** לתא שריר בעזרת נשא חומצות שומן ספציפי. **11** בתא השריר, חומצות שומן מחומצנות ל- CO_2 ואנרגיית החמצון נשמרת ב-ATP, המספק אנרגיה לכיווץ שרירים ולתהליכים מטבוליים דורשי אנרגיה אחרים בתא השריר.

איור 17.3 נידוד של טריאצילגליצרולים האגורים ברקמת שומן. כאשר רמות נמוכות של גלוקוז בדם מעוררות שחרור גלוקגון, **1** ההורמון נקשר לקולטן שלו בממברנת תא השומן, ובכך **2** מפעיל את אדניליל ציקל, בתיווך חלבון G. אדניליל ציקלז המופעל מייצר cAMP. cAMP גורם לשפעול של PKA, אשר מזרחן **3** את הליפז הרגיש להורמון (hormone-sensitive lipase, HSL). **4** את מולקולות הפריליפין שעל פני טיפת הליפידים. זרחון של פריליפין גורם **5** להתנתקות של החלבון CGI מפרייליפין. כעת CGI נקשר לאנזים אדיפוז טריאצילגליצרול ליפז (ATGL) ומפעיל אותו. **6** פעיל ATGL מזורז ביקוע

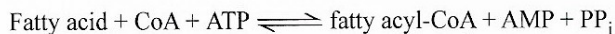
חומצות שומן משופעלות ומועברות לתוך המיטוכונדריה

האנזימים המשתתפים בחמצון חומצות שומן בתאי בעלי חיים נמצאים במטריקס של המיטוכונדריון, כפי שהראו ב-1948 יוג'ין פ' קנדי (Kennedy) ואלברט לנינג'ר (Lehninger). חומצות שומן שאורך שרשרותיהן 12 פחמנים או פחות נכנסות למיטוכונדריה בלא תיווך של נשאי ממברנה. חומצות שומן שאורך שרשרותיהן 14 פחמנים או יותר, כלומר רוב חומצות השומן החופשיות המתקבלות מן המזון או משתחררות מרקמת שומן, אינן יכולות לעבור ישירות דרך הממברנות המיטוכונדריות – עליהן לעבור קודם שלוש ריאקציות אנזימיות הנקראות **מעברות הקרניטין** (carnitine shuttle). את הריאקציה הראשונה מזרזת משפחה של איזוזימים (ובה איזוזימים שונים הספציפיים לחומצות שומן בעלות שרשרות פחמן קצרות, בינוניות או ארוכות)

רקמות כגון שרירי השלד, הלב וקליפת הכליה. בהגיען אל רקמות המטרה האלה, חומצות השומן מתנתקות מהאלבומין, נקשרות לנשאים בממברנת התא ומועברות לתוך התאים, שם הן משמשות כמקור אנרגיה. הגליצרול שמשחררת פעולת הליפז עובר זרחון וחמצון לדיהידרוקסיאצטון פוספט, אשר יכול להיכנס למסלולי הגליקוליזה או הגלוקונאוגנזה. לחלופין, גליצרול פוספט יכול לשמש כחומר מוצא בסינתזה של טריאצילגליצרול או פוספוליפידים.

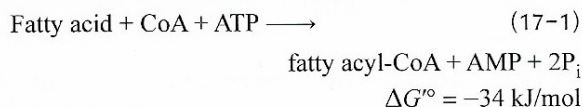
כ-95% מכלל האנרגיה הביולוגית הזמינה של הטריאצילגליצרולים מקורה בשלוש חומצות השומן ארוכות השרשרת; שייר הגליצרול אחראי ל-5% בלבד. הגליצרול המשתחרר עקב פעילות הליפז עובר זרחון על ידי **גליצרול קינז (איור 17.4)**, ומתקבל גליצרול 3-פוספט המחומצן לדיהידרוקסיאצטון פוספט. האנזים הגליקוליטי טריז פוספט איזומרוז ממיר תרכובת זו לגליצראלדהיד 3-פוספט, אשר מחומצן בגליקוליזה.

הנמצאים בממברנה החיצונית של המיטוכונדריה. משפחת איזוזימים זו נקראת משפחת **האציל-CoA סינתטזים** (acyl-CoA synthetases), והם מזרזים את הריאקציה הכללית



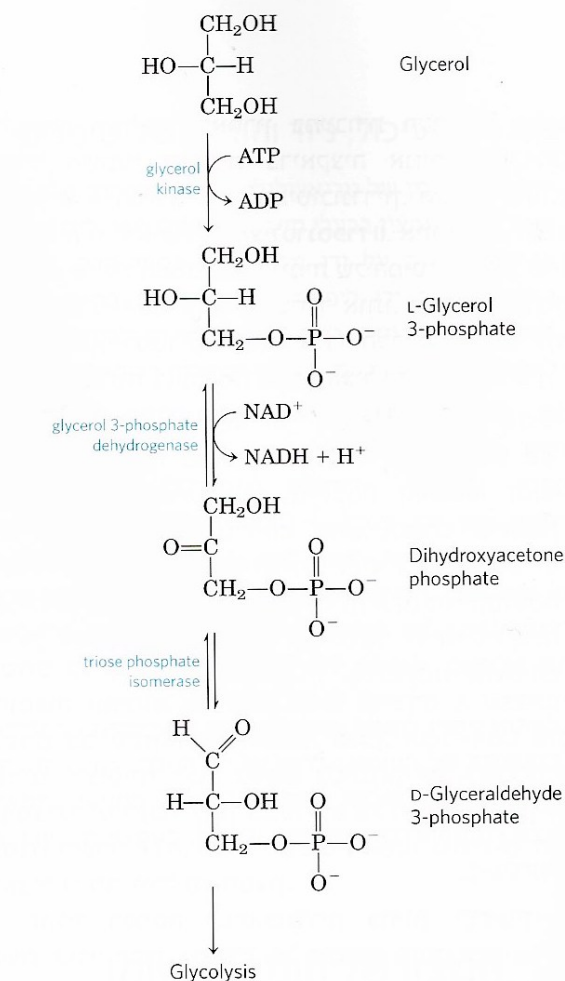
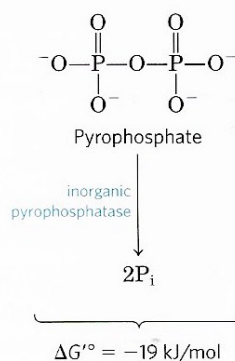
כך, אציל-CoA סינתטזים מזרזים יצירה של קשר תיואסטרין בין קבוצת הקרבוקסיל של חומצת השומן לבין קבוצת התיל של קואנזים A, ומתקבל **אציל-CoA שומני** (fatty acyl-CoA). ריאקציה זו מצומדת לביקוע של ATP ל-AMP ו-PP_i (בפרק 13 מופיע כזכור תיאור של ריאקציה זו, המבהיר כיצד האנרגיה החופשית המשתחררת בביקוע קשרים פוספואנהידרידיים ב-ATP מצומדת ליצירת תרכובת עתירת אנרגיה). הריאקציה מתרחשת בשני שלבים וכוללת אציל אדנילט שומני כתוצר ביניים (איור 17.5).

אציל-CoA שומניים, כגון אצטיל CoA, הם תרכובות עתירות אנרגיה; הידרוליזה שלהם ל-FFA (חומצות שומן חופשיות) ול-CoA כרוכה בשינוי אנרגיה חופשית סטנדרטי גדול ושלילי ($\Delta G^\circ = -31 \text{ kJ/mol}$). הנטייה של הריאקציה ליצור אציל-CoA שומני עולה בעקבות הידרוליזה של **שני** קשרים עתירי אנרגיה ב-ATP; הפירופוספט הנוצר בריאקציית השפעול עובר מיד הידרוליזה על ידי פירופוספטז אי-אורגני (איור 17.5, משמאל), וריאקציית השפעול הקודמת מוטיית לכיוון יצירת אציל-CoA שומני. הריאקציה הכוללת היא

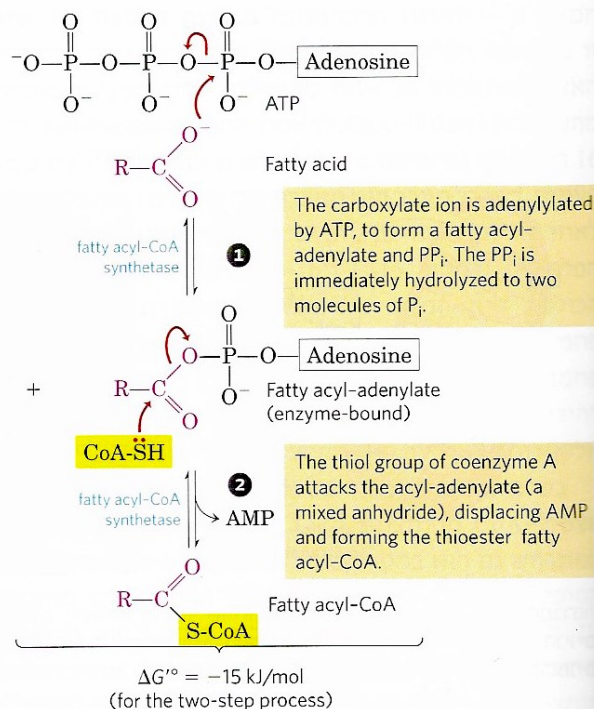


אסטרים של אציל-CoA שומני הנוצרים בצד הציטוזולי של הממברנה החיצונית של המיטוכונדריון יכולים לעבור לתוך המיטוכונדריון ולהתחמץ תוך יצירת ATP, או לשמש

איור מנגנון 17.5 המרה של חומצת שומן לאציל-CoA שומני. את ההמרה מזרזים סינתטז של אציל-CoA שומני ופירופוספטז אי-אורגני. שפעול חומצת השומן על ידי יצירת נגזרת אציל-CoA שומני מתרחש בשני שלבים. הריאקציה הכוללת אקסרגונית ביותר.



איור 17.4 כניסת גליצרוֹל למסלול הגליקוליזה.

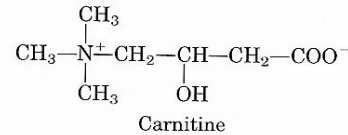


בשלב השלישי והאחרון במעברת הקרניטין, קבוצת האציל השומני מועברת בריאקציה אנזימית מקרניטין לקואנזים A הנמצא בתוך המיטוכונדריון. האנזים האחראי לריאקציה זו הוא **קרניטין אצילטרנספראז II**. אנזים זה, הנמצא בצד הפנימי של הממברנה הפנימית של המיטוכונדריון, מייצר מחדש אציל-CoA שומני ומשחרר אותו, ביחד עם קרניטין חופשי, לתוך המטריקס (איור 17.6). הקרניטין מוחזר לחלל שבין הממברנות באמצעות נשא האציל קרניטין/קרניטין.

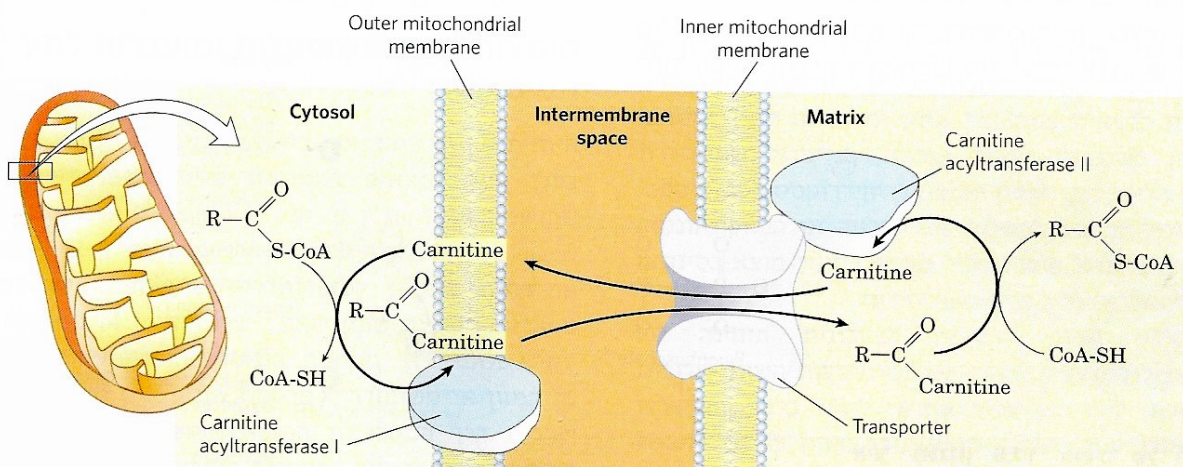
התהליך התלת-שלבי של העברת חומצות שומן לתוך המיטוכונדריון – אסטרופיקציה ל-CoA, טרנס-אסטרופיקציה לקרניטין ולאחריה הובלה, וטרנס-אסטרופיקציה בחזרה ל-CoA – קושר בין שני מאגרים נפרדים של קואנזים A ושל אציל-CoA שומני, שאחד מהם נמצא בציטוזול והאחר במיטוכונדריה. למאגרים אלה תפקידים שונים. קואנזים A במטריקס של המיטוכונדריון משמש בעיקר בפירוק חמצוני של פירובט, חומצות שומן וחומצות אמיניות מסוימות, ואילו קואנזים A שבציטוזול משמש בביוסינתזה של חומצות שומן. אציל-CoA שומני במאגר הציטוזול יכול לשמש לסנתזה של ליפידים של הממברנה או לעבור לתוך המטריקס של המיטוכונדריון לשם חמצון והפקת ATP. המרה לקרניטין אסטר גוזרת על החלק האציל-שומני גורל של חמצון.

התהליך הכניסה למיטוכונדריון בתיווך קרניטין הוא השלב קובע הקצב בחמצון של חומצות שומן, וכפי שניווכח בהמשך, מהווה נקודת בקרה. לאחר שאציל-CoA שומני נכנס למיטוכונדריון, פועלת עליו סדרה של אנזימים במטריקס.

כסובסטרטים בסנתזה הליפידים של הממברנה בציטוזול. חומצות שומן המיועדות לחמצון במיטוכונדריה נקשרות באופן זמני לקבוצת ההידרוקסיל של **קרניטין** (carnitine) ליצירת אציל קרניטין של חומצת שומן – הריאקציה השנייה במעברת הקרניטין.

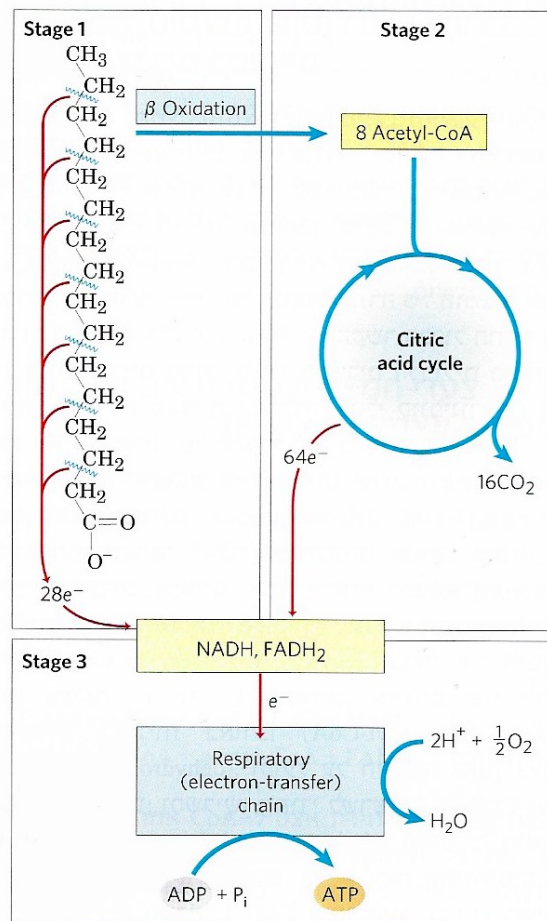


טרנס-אסטרופיקציה זו מזרזת על ידי **קרניטין אצילטרנספראז I** (carnitine acyltransferase I), בממברנה החיצונית של המיטוכונדריון. העדויות הקיימות כיום אינן מספיקות כדי לקבוע אם האציל-CoA עובר דרך הממברנה החיצונית והופך לקרניטין אסטר בחלל שבין הממברנות (איור 17.6) או, לחלופין, הקרניטין אסטר נוצר על הצד הציטוזולי של הממברנה החיצונית, ואחר כך מועבר דרך הממברנה החיצונית לחלל שבין הממברנות. כך או כך, מעבר לתוך החלל שבין הממברנות (כלומר החלל שבין הממברנה החיצונית והפנימית) מתרחש דרך נקבוביות גדולות בממברנה החיצונית, שיוצר החלבון פורין. אסטר של אציל קרניטין של חומצת שומן נכנס כעת למטריקס בדיפוזיה מזרזת, באמצעות נשא האציל קרניטין/קרניטין (acyl carnitine/ carnitine transporter) בממברנה הפנימית של המיטוכונדריה (איור 17.6).



מועברת לקואנזים A, תוך שחרור קרניטין אשר חוזר לחלל שבין הממברנות באמצעות אותו נשא. אצילטרנספראז I מעוכב על ידי מלוניל-CoA, תוצר הביניים הראשון בסנתזה של חומצות שומן. עיכוב זה מונע סנתזה ופירוק בריזמיים של חומצות שומן.

איור 17.6 כניסת חומצת שומן לתוך המיטוכונדריון באמצעות נשא אציל קרניטין/קרניטין. לאחר יצירת אציל קרניטין שומני בממברנה החיצונית או בחלל שבין הממברנות, הוא נכנס אל המטריקס בדיפוזיה מזרזת, באמצעות הנשא שבממברנה הפנימית. במטריקס של המיטוכונדריון קבוצת האציל



איור 17.7 שלבים בחמצון של חומצת שומן. שלב 1: חומצת שומן ארוכת שרשרת מחומצנת לשיירי אצטיל בצורת אצטיל-CoA. תהליך זה נקרא חמצון β . שלב 2: קבוצות האצטיל מחומצנות ל- CO_2 במעגל החומצה הציטרית. שלב 3: אלקטרונים המתקבלים בתהליכי החמצון בשלבים 1 ו-2 עוברים ל- O_2 דרך שרשרת הנשימה המיטוכונדרית, ומספקים אנרגיה לסיתתה של ATP בזרחון חמצוני.

NADH ו- FADH_2 , אשר בשלב השלישי תורמים אלקטרונים לשרשרת הנשימה המיטוכונדרית. האלקטרונים עוברים דרך שרשרת הנשימה המיטוכונדרית ומגיעים לחמצן, תוך זרחון של ADP ל- ATP (איור 17.7). האנרגיה המשתחררת בחמצון של חומצות שומן נשמרת בדרך זו כ- ATP .

כעת נתבונן מקרוב יותר בשלב הראשון של חמצון חומצות השומן, ונתחיל במקרה הפשוט של שרשרת אציל שומנית רוויה בעלת מספר זוגי של פחמנים. אחר כך נמשיך למקרים המסובכים קצת יותר של שרשרות לא-רוויות או בעלות מספר פחמנים אי-זוגי. נבחן גם את הבקרה של חמצון חומצות שומן, את תהליכי חמצון β המתרחשים באברונים שאינם מיטוכונדרים, ולבסוף גם את שתי הצורות הכלליות פחות של קטבולזם של חומצות שומן: חמצון α וחמצון ω .

סיכום 17.1 עיכול, נידוד והובלה של שומנים

חומצות השומן של טריאצילגליצרולים מספקות חלק גדול מאנרגיית החמצון בבעלי חיים. טריאצילגליצרולים מהמזון עוברים תחלוב על ידי מלחי מרה במעי הדק, עוברים הידרוליזה על ידי ליפזים במעי, נספגים בתאי אפיתל במעי, מומרים בחזרה לטריאצילגליצרולים ולבסוף נקשרים לאפוליפופרוטאינים ספציפיים והופכים לכלומיקרונים.

כלומיקרונים מובילים טריאצילגליצרולים לרקמות, שם ליפופרוטאין ליפז מפרק אותם ומשחרר חומצות שומן חופשיות הנכנסות לתאים. טריאצילגליצרולים האגורים ברקמת שומן מנוידים הודות לפעילות של טריאצילגליצרול ליפז הרגיש להורמון. חומצות השומן המשתחררות נקשרות לאלבומין בסרום הדם ונישאות אל הלב, אל שרירי השלד ואל רקמות אחרות המשתמשות בחומצות שומן כדלק.

לאחר כניסתן לתאים, חומצות שומן משופעלות בממברנה החיצונית של המיטוכונדריון על ידי המרתן לתיאוסטרים של אציל-CoA שומני. אציל-CoA שומני המיועד לחמצון נכנס למיטוכונדריה בשלושה שלבים, באמצעות מעברת הקרניטיין.

17.2 חמצון של חומצות שומן

כפי שכבר הזכרנו, חמצון של חומצות שומן במיטוכונדריה מתרחש בשלושה שלבים (איור 17.7). בשלב הראשון – חמצון β – יחידות דו-פחמניות מוסרות בחמצון בזו אחר זו מחומצת השומן, החל מהקצה הקרבוקסילי של שרשרת האציל השומנית. כל אחת מהיחידות הדו-פחמניות מוסרת מהשרשרת כאצטיל-CoA. לדוגמה, החומצה הפלמיטית בעלת 16 הפחמנים (פלמיט ב- pH עוברת את רצף החמצון שבע פעמים, כשבכל מעבר היא מאבדת שני פחמנים כאצטיל-CoA. לאחר שבעה מחזורים, נותרים שני הפחמנים האחרונים של הפלמיטט (במקור C-15 ו-C-16), כאצטיל-CoA. התוצאה הכוללת היא המרה של פלמיטט (שרשרת שאורכה 16 פחמנים) לשמונה מולקולות אצטיל-CoA שבכל אחת שני פחמנים. יצירת יחידה של אצטיל-CoA כרוכה בפעולה של דהידרוגנזים, המסירים ארבעה אטומי מימן (שני זוגות של אלקטרונים וארבעה H^+) מהחלק האציל שומני.

בשלב השני של חמצון חומצות שומן, קבוצות האצטיל של אצטיל-CoA מחומצנות ל- CO_2 במעגל החומצה הציטרית, המתרחש גם הוא במטריקס של המיטוכונדריון. אצטיל-CoA המופק מחומצות שומן נכנס למסלול החמצון שבו מחומצן גם האצטיל-CoA המופק מגלוקוז בגליקוליזה ובחמצון פירובט (ראו איור 16.1). שני השלבים הראשונים של חמצון חומצות שומן מניבים גם את נשאי האלקטרונים המחוברים

וכתוצאה ממנו עיכוב של אצטיל-CoA קרובוסילז, מורידים את ריכוז המלניל-CoA, מסירים את העיכוב של העברת אציל קרניטין לתוך המיטוכונדריה (איור 17.13) ומאפשרים חמצון β המחדש את הספקת ה-ATP.

גורמי תעתוק מפעילים סינתזה של חלבונים המשתתפים בקטבוליזם של ליפידים

נוסף על מנגנוני הבקרה השונים לטווח קצר, המווסתים את פעילותם של אנזימים קיימים, בקרת תעתוק יכולה לשנות את מספרן של מולקולות האנזימים המעורבים בחמצון חומצות שומן בטווחי זמן ארוכים יותר, של דקות עד שעות. קולטנים גרעיניים ממשפחת **PPAR** הם גורמי תעתוק המשפיעים על תהליכים מטבוליים רבים בתגובה על מגוון ליגנדים דמויי חומצות שומן. (קולטנים אלה זוהו תחילה כקולטנים המופעלים על ידי גורם שגשוג פראוקסידום, peroxisome proliferator-activated receptors, ובהמשך נמצא כי הם בעלי תפקוד רחב יותר.) $PPAR\alpha$ פועל בשריר, ברקמת שומן ובכבד ומפעיל סדרת גנים חיוניים לחמצון חומצות שומן, ובהם נשא חומצות השומן, קרניטין אצילטרנספרזים I ו-II, דהידרוגנזים של אציל-CoA שומניים הספציפיים לשרשרות אציל קצרות, בינוניות, ארוכות וארוכות מאוד, ואנזימים אחרים הקשורים לפעילות זו. ריאקציה זו מופעלת כאשר תא או אורגניזם זקוק לכמות גדולה יותר של אנרגיה מקטבוליזם של שומן, כגון בין ארוחות ובתנאי רעב ממושך יותר. גלוקגון, המשוחרר בתגובה על רמות נמוכות של גלוקוז בדם, יכול לפעול בתיווך cAMP וגורם התעתוק CREB ולהפעיל גנים מסוימים לקטבוליזם של ליפידים.

מצב נוסף המלווה בשינויים גדולים בביטוי אנזימים המעורבים בחמצון חומצות שומן הוא המעבר ממטבוליזם עוברי למטבוליזם של ילודים (מטבוליזם נאונטלי) בלב. בעוברים, חומרי הדלק העיקריים של הלב הם גלוקוז ולקטט, ואילו ביילודים, חומצות שומן הן הדלק העיקרי. בזמן מעבר זה, $PPAR\alpha$ משופעל ומשפעל בתורו את הגנים החיוניים למטבוליזם של חומצות שומן.

האתר העיקרי שבו מתרחש חמצון של חומצות שומן, הן במנוחה והן בזמן פעילות גופנית, הוא שרירי השלד. אימוני סיבולת מגבירים את הביטוי של $PPAR\alpha$ בשריר, וכתוצאה מכך עולות רמות האנזימים המעורבים בחמצון חומצות שומן וגוברת יכולתו של השריר לבצע חמצון.

פגמים גנטיים בדהידרוגנזים של אציל-CoA שומניים גורמים למחלה קשה

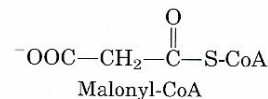
טריאצילגליצרולים אגורים הם בדרך כלל מקור האנרגיה העיקרי המשמש לכיווץ השרירים, ולחוסר יכולת לחמצן חומצות שומן מטריאצילגליצרולים יש



תוך-מולקולרי ומתקבל סוקציניל-CoA, אשר יכול להיכנס למעגל החומצה הציתרית. את התהליך הזה של סידור מחדש מזרז האנזים **מתילמלניל-CoA מוטז** (methylmalonyl-CoA mutase), שלפעילותו נחוץ קואנזים **5'-דאוקסיאדנוזיל קובלאמין** (5'-deoxyadenosylcobalamin), או **קואנזים B₁₂** (coenzyme B₁₂), הנגזר מוויטמין B₁₂ (קובלאמין). במסגרת 17.2 מתואר תפקידו של קואנזים B₁₂ בתהליך מיוחד זה של סידור מחדש.

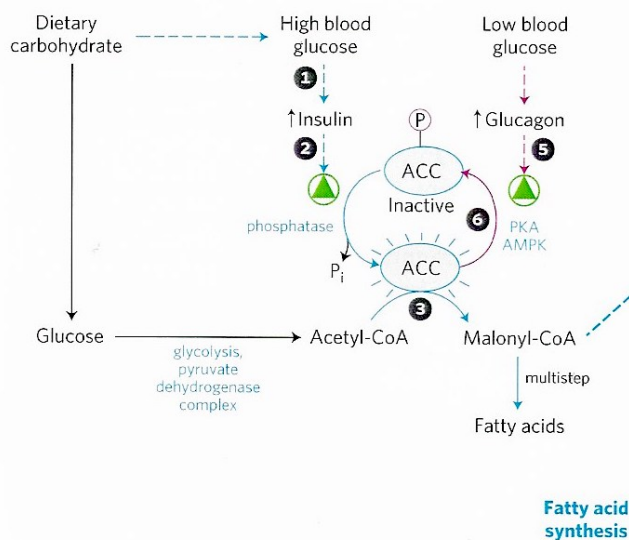
חמצון של חומצות שומן נתון לבקרה הדוקה

חמצון חומצות שומן מכלה דלק יקר ערך. תהליך זה כפוף אפוא לבקרה, ומתרחש רק כאשר יש צורך באנרגיה. בכבד, אציל-CoA שומני הנוצר בציטוזול עשוי להיכנס לאחד משני מסלולים עיקריים: (1) חמצון β על ידי אנזימים במיטוכונדריה או (2) המרה לטריאצילגליצרולים ולפוספוליפידים על ידי אנזימים בציטוזול. בחירת המסלול תלויה בקצב העברת אציל-CoA ארוכי שרשרת לתוך המיטוכונדריה. התהליך התלת-שלבי (מעברת הקרניטין) שבו קבוצות אציל שומני מועברות מאציל-CoA שומני בציטוזול לתוך המטריקס של המיטוכונדריון (איור 17.6) הוא השלב קובע הקצב בחמצון חומצות שומן ונקודת בקרה חשובה. קבוצות האציל השומני שנכנסו למיטוכונדריון יעברו בהכרח חמצון לאצטיל-CoA. ריכוז **מלניל-CoA** (malonyl-CoA), תרכובת הביניים הראשונה בביסיתנתזה של חומצות שומן ארוכות שרשרת מאצטיל-CoA בציטוזול, עולה כאשר בעל החיים נהנה מאספקה עשירה של פחמימות; עודף גלוקוז שאינו יכול לעבור חמצון או להיאגר כגליקוגן מומר בציטוזול לחומצות שומן ונאגר כטריאצילגליצרול. עיכוב של קרניטין אצילטרנספרז I על ידי מלניל-CoA (**איור 17.13**) מבטיח עיכוב של חמצון חומצות השומן כאשר הכבד מקבל אספקת גלוקוז כדלק והופך באופן פעיל גלוקוז עודף לטריאצילגליצרולים.

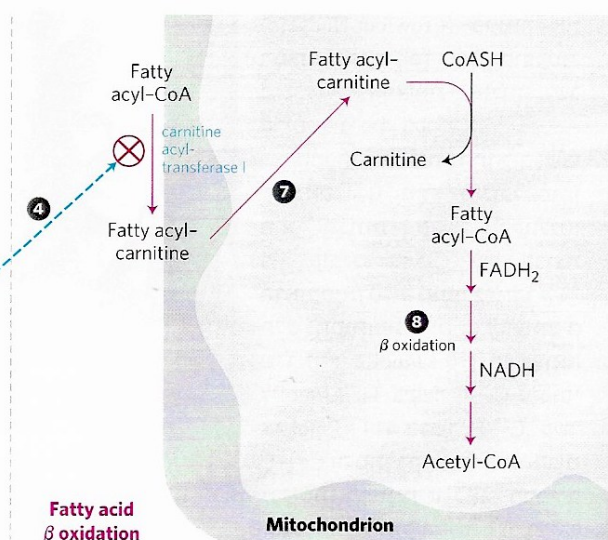


שניים מהאנזימים המשתתפים בחמצון β מבוקרים גם הם על ידי מטבוליטים המאותתים על כמות אנרגיה מספקת. כאשר היחס $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ גבוה, β -הידרוקסיאציל-CoA דהידרוגנז מעוכב; כמו כן, ריכוזים גבוהים של אצטיל-CoA מעכבים תילוז.

זכור לנו מפרק 15, כאשר השרירים מתכווצים בצורה נמרצת או בזמן צום, הירידה ב-[ATP] והעלייה ב-[AMP] משפיעות את AMPK, פרוטאין קינז המשופעל על ידי AMP. AMPK מזרז אנזימי מטרה אחדים, ובהם אצטיל-CoA קרובוסילז, המזרז סינתזה של מלניל-CoA. זרחון זה,



היווצרות מלניל-CoA (תרכובת הביניים הראשונה בסינתזה חומצות שומן);
 4 מלניל-CoA מעכב את קרניטין אצילטרנספראז I, וכך מונע כניסה של חומצות שומן לתוך המטריקס של המיטוכונדריון. כאשר רמות הגלוקוז בדם יורדות בין ארוחות, 5 שחרור גלוקגון משפיעל פרוטאין קינז תלוי cAMP (PKA), אשר 6 מזרז ומשבית את ACC. ריכוז מלניל-CoA יורד, העיכוב של כניסת חומצות שומן לתוך המיטוכונדריה מוסר, וד 7 חומצות שומן נכנסות למטריקס של המיטוכונדריון ו-8 הופכות לחומר הדלק העיקרי. מכיוון שגלוקגון גורם גם לנייד של חומצות שומן מרקמות שומן, הספקה של חומצות שומן מתחילה להגיע לדם.



איור 17.13 בקרה מתואמת של הסינתזה והפירוק של חומצות שומן. כאשר התזונה מכילה שפע פחמימות היכולות לשמש כדלק, אין צורך בחמצון β של חומצות שומן והבקרה על התהליך מאטה אותו. שני האנזימים המרכזיים בתיאום המטבוליזם של חומצות שומן הם אצטיל-CoA קרבוקסילז (ACC), האנזים הראשון בסינתזה של חומצות שומן, וקרניטין אצילטרנספראז I, המגביל העברת חומצות שומן לתוך המטריקס של המיטוכונדריון לצורך חמצון β (ראו איור 17.6). ארוחה עתירת פחמימות מעלה את רמת הגלוקוז בדם, ובעקבות זאת 1 מופרש אינסולין; 2 פרוטאין פוספטז תלוי אינסולין מבצע דפוספירילציה של ACC, ובכך משפיעל אותו; 3 ACC מזרז

כאשר מגלים את המחלה בשלב מוקדם ומקפידים על תזונה מתאימה – ובכלל זה הימנעות ממרווחים ארוכים בין ארוחות, כדי למנוע את הגוף מלנצל את מאגרי השומן שלו להפקת אנרגיה – הפרוגנוזה של אנשים אלה טובה.

מעל עשרים פגמים גנטיים אחרים בהעברה או בחמצון של חומצות שומן תועדו בבני אדם, רובם נפוצים הרבה פחות מהפגם ב-MCAD. אחד הליקויים הגנטיים החמורים ביותר נובע מכך שהחלבון התלת-תפקודי, TFP, מאבד את פעילות ה- β -הידרוקסיאציל-CoA דהידרוגנז על סובסטרטים ארוכי שרשרת. כמה מהליקויים האחרים הם פגמים בתתי-יחידות α או β , המשפיעים על כל שלוש הפעילויות של TFP וגורמים למחלת לב קשה ולפגיעה בשרירי השלד.

חמצון β מתרחש גם בפראוקסיזומים

המטריקס של המיטוכונדריון הוא האתר העיקרי של חמצון חומצות שומן בתאי בעלי חיים. ואולם, בתאים מסוימים ישנם עוד מדורים שפועלים בהם אנזימים המסוגלים לחמצן חומצות שומן לאצטיל-CoA, במסלול דומה אך לא זהה למסלול הפועל במיטוכונדריה. בתאי צמח, האתר העיקרי שמתרחש בו חמצון β אינו המיטוכונדריה אלא פראוקסיזומים.

השלכות קשות על הבריאות. הפגם הגנטי בקטבוליות של חומצות שומן הנפוץ ביותר באוכלוסיות בארצות הברית ובצפון אירופה נובע ממוטציה בגן המקודד לדהידרוגנז של אציל-CoA בעל אורך שרשרת בינוני, MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase). באוכלוסיות צפון אירופיות, שיכוחות הנשאים (אנשים בעלי מוטציה רצסיבית זו באחד משני הכרומוזומים ההומומולוגיים) היא כ-1 ל-40, ואדם אחד מכל 10,000 סובל מהמחלה – דהיינו, יש לו שני עותקים של אלל ה-MCAD המוטנטי והוא אינו מסוגל לחמצן חומצות שומן שאורכן 6 עד 12 פחמנים. המחלה מתאפיינת בהתקפים חוזרים של תסמונת הכוללת הצטברות שומן בכבד, רמות גבוהות של חומצה אוקטנואית (8:0) בדם, רמות גלוקוז נמוכות בדם (היפוגליקמיה), ישנוניות, הקאות ותדרמת. דפוס ההופעה של חומצות אורגניות בשתן מסייע באבחנת המחלה: על פי רוב, השתן מכיל רמות גבוהות של חומצות דיקרבוקסיליות בעלות 6 עד 10 פחמנים (המיוצרות בחמצון ω) ורמות נמוכות של גופי קטון (נדון בחמצון ω בהמשך ובגופי קטון בסעיף 17.3). יש חולים שאינם סובלים משום תסמינים בין ההתקפים, אך ההתקפים עצמם קשים מאוד; התמותה ממחלה זו עומדת על 25% עד 60% בילדות המוקדמת. אם הפגם הגנטי מתגלה זמן קצר לאחר הלידה, אפשר לספק לתינוק תזונה דלת שומן ועתירת פחמימות.

הכפול מוסר אלקטרונים ישירות ל- O_2 , ומתקבל H_2O_2 ; מכאן השם פראוקסידומים (איור 17.14). חומר זה הוא מחמצן חזק, העלול לגרום נזק לסביבתו, וקטל מפרק אותו מיד ל- H_2O ול- O_2 . במיטוכונדריה, כזכור, האלקטרונים שהוסרו בשלב החמצון הראשון עוברים דרך שרשרת הנשימה ל- O_2 , ומתקבל H_2O תוך סינתזה של ATP. בפראוקסידומים, האנרגיה המשתחררת בשלב החמצון הראשון של פירוק חומצות שומן אינה נשמרת כ-ATP, אלא מתפזרת כחום.

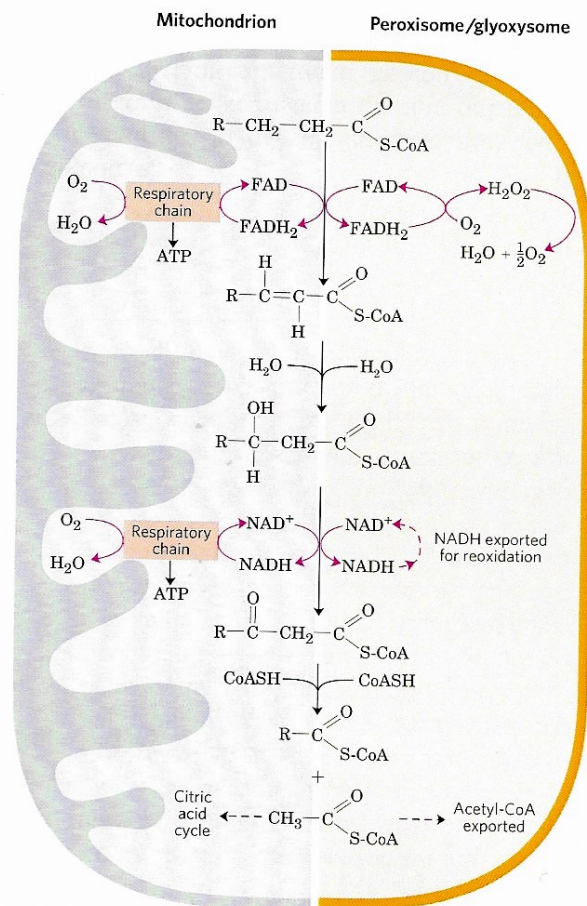
הבדל חשוב שני בין חמצון β במיטוכונדריה ובפראוקסידומים של יונקים הוא בספציפיות לאציל-CoA שומניים; המערכת הפראוקסידומית פעילה הרבה יותר בפירוק חומצות שומן בעלות שרשרות ארוכות מאוד, כגון חומצה הקסאקוזאית (hexacosanoic acid) (26:0), ובפירוק חומצות שומן מסועפות שרשרת, כגון חומצה פטנית (phytanic) וחומצה פריסטנית (pristanic) (ראו איור 17.18). חומצות שומן לא-נפוצות אלה מתקבלות בתזונה המכילה מוצרי חלב, שומן של מעלי גירה, בשר ודגים. בקטבולזם שלהן בפראוקסידומים מעורבים כמה אנזימי עזר ייחודיים לאברון זה. פגיעה בתהליך החמצון של תרכובות אלה אחראית לכמה מחלות קשות בבני אדם. אנשים הסובלים מתסמונת זלווגר (Zellweger syndrome) אינם יכולים לייצר פראוקסידומים, ולכן חסרים את כל המטבוליזם הייחודי לאברון זה. במחלת האדנווליקודיסטרופיה בתאחיזה ל-X (XALD) (X-linked adrenoleukodystrophy), הפראוקסידומים אינם מסוגלים לחמצן חומצות שומן בעלות שרשרות ארוכות מאוד, כנראה בשל חוסר בנשא תקין של חומצות שומן אלה בממברנת הפראוקסידום. שני הליקויים גורמים להצטברות של חומצות שומן בעלות שרשרות ארוכות מאוד, במיוחד 26:0, בדם. XALD פוגע בבנים צעירים לפני גיל 10, וגורם לאובדן ראייה, להפרעות התנהגות ולמוות בתוך שנים ספורות. ריכוזים גבוהים של שומן בתזונה מובילים, ביונקים, לסנתזה מוגברת של האנזימים המעורבים בחמצון β בפראוקסידומים בתאי הכבד. פראוקסידומים בכבד אינם מכילים את אנזימי מעגל החומצה הציתרית ואינם יכולים לזרז חמצון של אצטיל-CoA ל- CO_2 . תחת זאת, חומצות שומן בעלות שרשרות ארוכות או מסועפות עוברות קטבולזם לתוצרים בעלי שרשרת קצרה יותר, כגון הקסאנואל-CoA, המיוצאים למיטוכונדריה ועוברים שם חמצון מלא.

פראוקסידומים וגליאוקסידומים צמחיים משתמשים באצטיל-CoA מחמצון β כחומר מוצא ביוסינתטי

אתר החמצון העיקרי של חומצות שומן בצמחים אינו המיטוכונדריה, אלא פראוקסידומים של רקמות עלים וגליאוקסידומים של זרעים נובטים. פראוקסידומים וגליאוקסידומים של צמחים דומים אלה לאלה במבנה

פראוקסידומים (peroxisomes) הם אברונים תחומים בממברנה בתאי בעלי חיים וצמחים. בחמצון β של חומצות שומן המתרחש בפראוקסידומים, תרכובות הביניים הן נגזרות של קואנזים A, והתהליך מורכב מארבעה שלבים, כמו בחמצון β במיטוכונדריה (איור 17.14): (1) דהידרוגנציה, (2) סיפוח מים לקשר הכפול שמתקבל, (3) חמצון של β -הידרוקסיאציל-CoA לקטון, ו-(4) ביקוע תיליטי על ידי קואנזים A. (ריאקציות זהות מתרחשות בגליאוקסידומים, ראו להלן).

הבדל אחד בין המסלול הפראוקסידומי למסלול המיטוכונדרי הוא בכימיה של השלב הראשון. בפראוקסידומים, הפלבופרוטאין אציל-CoA אוקסידז המזרז את יצירת הקשר



איור 17.14 השוואה בין חמצון β במיטוכונדריה לבין אותו תהליך בפראוקסידומים ובגליאוקסידומים. המערכת הפראוקסידומית/גליאוקסידומית שונה מהמערכת המיטוכונדרית בשלושה היבטים: (1) המערכת הפראוקסידומית מעדיפה חומצות שומן בעלות שרשרות ארוכות מאוד; (2) בשלב החמצון הראשון, אלקטרונים נמסרים ישירות ל- O_2 , ומתקבל H_2O_2 ; (3) $NADH$ הנוצר בשלב החמצון השני אינו יכול להתחמצן שוב בפראוקסידום או בגליאוקסידום; לפיכך אקוויולנטים מחזורים מיוצאים לציטוזול, ונכנסים בסופו של דבר למיטוכונדריה. אצטיל-CoA המיוצר בפראוקסידומים ובגליאוקסידומים מיוצא גם הוא; אצטיל מגליאוקסידומים (אברונים המצויים רק בזרעים נובטים) משמש כחומר מוצא ביוסינתטי (ראו איור 17.15). אצטיל-CoA המיוצר במיטוכונדריה ממשיך להתחמצן במעגל החומצה הציתרית.

המוח, המשתמש בעיקר בגלוקוז כדלק, יכול להתאים את עצמו לשימוש באצטואצטט או ב- β -הידרוקסיבוטירט בתנאי רעב, כאשר אין גלוקוז זמין. ייצור גופי קטון בכבד וייצואם לרקמות חוץ-כבדיות מאפשרים חמצון מתמשך של חומצות שומן בכבד גם כאשר אצטיל-CoA אינו מחומצן במעגל החומצה הציטרית.

גופי קטון, המיוצרים בכבד, מיוצאים לאיברים אחרים כדלק

השלב הראשון ביצירת אצטואצטט, המתרחש בכבד (איור 17.19), הוא דחיסה אנזימית של שתי מולקולות אצטיל-CoA המזורזות על ידי תיולז. ריאקציה זו היא פשוט היפוך של השלב האחרון בחמצון β . התוצר אצטואצטיל-CoA נדחס עם אצטיל-CoA ומתקבל β -הידרוקסי- β -מתילגלוטריל-CoA (HMG-CoA) (β -hydroxy- β -methylglutaryl-CoA), העובר ביקוע לאצטואצטט ולאצטיל-CoA חופשיים. האצטואצטט מחוזר, בריאקציה הפיכה, ל- β -הידרוקסיבוטירט על ידי האנזים המיטוכונדרי β - β -הידרוקסיבוטירט דהידרוגנז. אנזים זה ספציפי לסטראואיזומר D; הוא אינו פועל על מולקולות β -L-הידרוקסיאצטיל-CoA ואין לבלבל בינו לבין β -L-הידרוקסיאצטיל-CoA דהידרוגנז ממסלול חמצון β .

בגופם של אנשים בריאים, אצטון נוצר בכמויות קטנות מאוד מאצטואצטט, העובר בקלות דקרבוקסילציה, אם באופן ספונטני ואם על ידי **אצטואצטט דקרבוקסילז** (acetoacetate decarboxylase) (איור 17.19). בגופם של אנשים הסובלים מסוכרת לא-מטופלת נוצרות כמויות גדולות של אצטואצטט, ולכן יש בדמם כמויות ניכרות של אצטון, שהוא רעיל. אצטון נדיף ומעניק לנשימה ריח אופייני, העוזר לעתים לאבחן את מחלת הסוכרת.

ברקמות חוץ-כבדיות, β - β -הידרוקסיבוטירט מחומצן לאצטואצטט על ידי β - β -הידרוקסיבוטירט דהידרוגנז (איור 17.20). אצטואצטט משופעל והופך לצורת האסטר קואנזים A שלו על ידי העברת CoA מסוקציניל-CoA, תרכובת ביניים במעגל החומצה הציטרית (ראו איור 16.7), בריאקציה המזורזת על ידי β -קטואציל-CoA **טרנספראז** (β -ketoacyl-CoA transferase), אנזים הנקרא גם תיפורז (thiophorase). כעת אצטואצטיל-CoA מבוקע על ידי תיולז לשתי מולקולות אצטיל-CoA, הנכנסות למעגל החומצה הציטרית. כך גופי הקטון משמשים כחומרי דלק בכל הרקמות מלבד הכבד, שאין בו תיפורז. הכבד מייצר אפוא גופי קטון בעבור רקמות אחרות, אך אינו צורך אותם בעצמו.

ייצור גופי קטון בכבד וייצואם לרקמות אחרות מאפשר חמצון מתמשך של חומצות שומן תוך חמצון מינימלי בלבד של אצטיל-CoA. כאשר תרכובות הביניים של מעגל החומצה הציטרית מוסטות לסיתתה של גלוקוז בגלוקונאוגנזה, לדוגמה, יש האטה בחמצון תרכובות הביניים של המעגל –

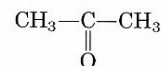
פראוקסיזומים של צמחים ובעלי חיים, וגליאוקסיזומים של צמחים, מבצעים חמצון β במחזור של ארבעה שלבים הדומים לאלו שבמסלול המיטוכונדרי בבעלי חיים. ואולם, בשלב החמצון הראשון אלקטרונים מועברים ישירות ל- O_2 ומתקבל H_2O_2 . פראוקסיזומים ברקמות בעלי חיים מתמחים בחמצון חומצות שומן בעלות שרשרות ארוכות מאוד וחומצות שומן מסועפות. בגליאוקסיזומים, בזרעים נובטים, חמצון β הוא אחד השלבים בהמרה של מאגרי ליפידים למגוון תרכובות ביניים ותוצרים.

ריאקציות חמצון ω , המתרחשות ברשתית האנדופלזמית, יוצרות תרכובות ביניים של אציל דוקרבוקסילי היכולות לעבור חמצון β בכל אחד משני הקצוות ולהניב חומצות דוקרבוקסיליות קצרות, כגון סוקצינט.

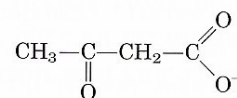
ריאקציות חמצון α מפרקות חומצות שומן מסועפות, כגון חומצה פטינית.

17.3 גופי קטון

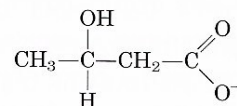
בבני אדם וברוב היונקים האחרים, אצטיל-CoA המיוצר בכבד במהלך חמצון חומצות שומן יכול להיכנס למעגל החומצה הציטרית (שלב 2 באיור 17.7) או לעבור המרה ל"גופי קטון" – **אצטון** (acetone), **אצטואצטט** (acetoacetate) ו- β -**הידרוקסיבוטירט** (β -hydroxybutyrate) – לשם ייצוא לרקמות אחרות. (המונח "גופים" הוא היסטורי; המונח מציין לעתים חלקיקים קשי תמס, אך תרכובות אלו הן דווקא מסיסות בדם ובשתן.)



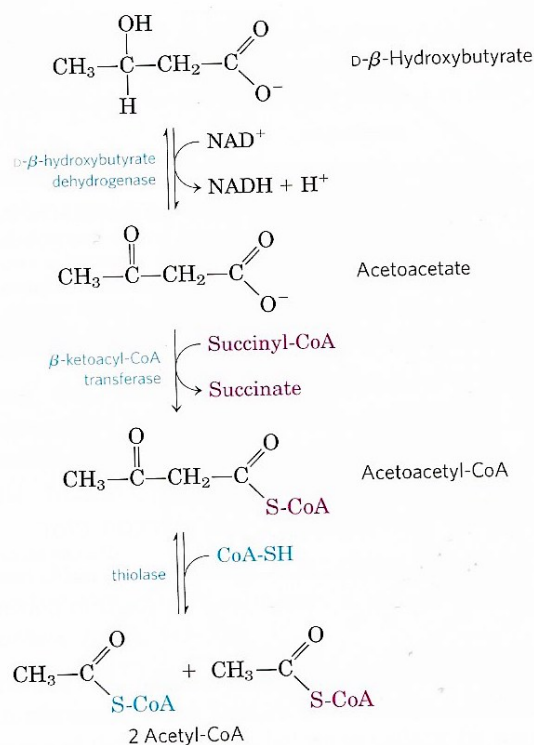
Acetone



Acetoacetate

D- β -Hydroxybutyrate

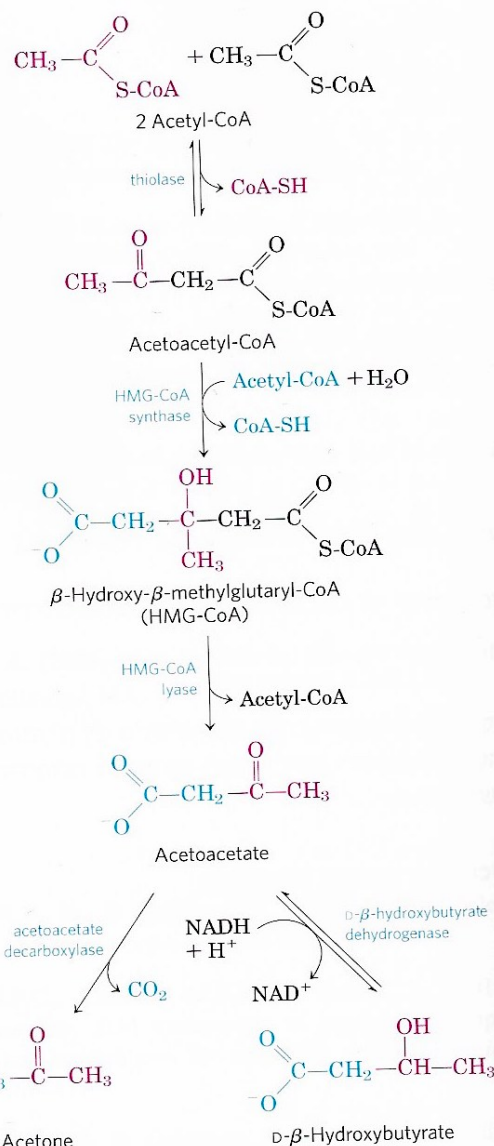
אצטון, המיוצר בכמויות קטנות יותר מאשר גופי הקטון האחרים, יוצא מן הגוף בנשיפה. אצטואצטט ו- β -הידרוקסיבוטירט מובלים בדם לרקמות שאינן הכבד (רקמות חוץ-כבדיות), שם הם מומרים לאצטיל-CoA ומחומצנים במעגל החומצה הציטרית, וכך מספקים חלק גדול מהאנרגיה הנדרשת לרקמות כגון שרירי השלד והלב וקליפת הכליה.



איור 17.20 β -הידרוקסיבוטירט כדלק. β -הידרוקסיבוטירט, המסונתז בכבד, עובר לדם וממנו לרקמות אחרות, שבהן הוא מומר בשלושה צעדים לאצטיל-CoA. תחילה הוא מחומצן לאצטואצטט, המשופעל באמצעות קואנזים A שמקורו בסוקצניל-CoA, ואחר כך מבוקע על ידי תיולז. האצטיל-CoA הנוצר כך משמש לייצור אנרגיה.

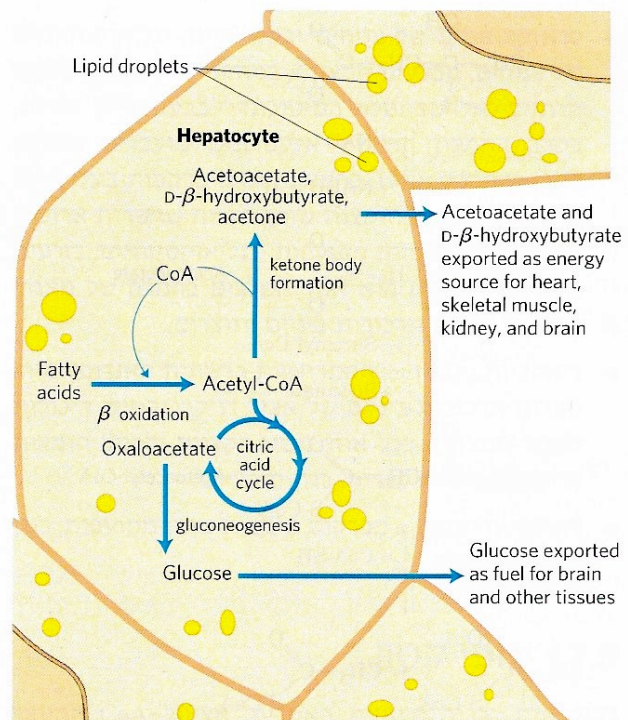
ייצור יתר של גופי קטון בסוכרת ובזמן רעב

רעב וסוכרת שאינה מטופלת מובילים לייצור יתר של גופי קטון, הדרך בבעיות רפואיות אחדות. בזמן רעב, תהליך הגלוקונאוגנזה מכלה את תרכובות הביניים של מעגל החומצה הציטרית, תוך הסתת אצטיל-CoA לייצור גופי קטון (**איור 17.21**). בסוכרת לא-מטופלת, כאשר רמת האינסולין אינה מספיק גבוהה, רקמות חוץ-כבדיות אינן יכולות לספוג גלוקוז ביעילות מהדם, אם כחומר דלק ואם להמרה לשומן. בתנאים אלה, רמות המלוניל-CoA (חומר המוצא של סינתזת חומצות שומן) צונחות, העיכוב של קרניטין אצילטרנספראז I מוסר, וחומצות שומן נכנסות למיטוכונדריה ומפורקות לאצטיל-CoA – שאינו יכול לעבור דרך מעגל החומצה הציטרית, משום שתרכובות הביניים של המעגל הוסטו כדי לשמש כסובסטרטים של גלוקונאוגנזה. אצטיל-CoA מצטבר ומאיץ יצירת גופי קטון מעל לקצב שבו רקמות חוץ-כבדיות יכולות לחמצן אותם. העלייה ברמות האצטואצטט וה- β -הידרוקסיבוטירט בדם מורידה את pH הדם וגורמת למצב הנקרא **חמצת** (acidosis). חמצת קיצונית עלולה להוביל לתרדמת ואפילו למוות. גופי הקטון בדם ובשתן של אנשים



איור 17.19 היווצרות גופי קטון מאצטיל-CoA. אנשים בריאים הניזונים היטב מייצרים גופי קטון בקצב נמוך יחסית. כאשר אצטיל-CoA מצטבר (לדוגמה, בזמן רעב או בסוכרת לא-מטופלת), תיולז מזרז דחיסה של שתי מולקולות אצטיל-CoA לאצטואצטט, תרכובת המוצא של שלושת גופי הקטון. הריאקציות של היווצרות גופי הקטון מתרחשות במטריקס של המיטוכונדריה בכבד. התרכובת השש-פחמנית β -הידרוקסי- β -מתילגלוטריל-CoA (HMG-CoA) היא גם תרכובת ביניים של ביוסינתזה של סטרולים, אך האנזים היוצר HMG-CoA באותו מסלול הוא ציטוזולי. HMG-CoA ליאז נמצא רק במטריקס של המיטוכונדריה.

ובד בבד יש האטה גם בחמצון אצטיל-CoA. יתרה מזו, הכבד מכיל כמות מוגבלת בלבד של קואנזים A, וכאשר רובו קשור כאצטיל-CoA, יש האטה בחמצון β מפאת המחסור בקואנזים חופשי. ייצור וייצוא של גופי קטון משחרר קואנזים A ומאפשר חמצון רציף של חומצות שומן.



איור 17.21 בניית גוף קטון וייצואו מהכבד. מצבים המגבירים גלוקונאוגנזה (סוכרת לא-מטופלת, צריכת מזון מופחתת מאוד) מאטים את מעגל החומצה הציטרית (על ידי ניצול אוקסלואצטט) ומגבירים המרה של אצטיל-CoA לאצטואצטט. הקואנזים A המשתחרר מאפשר המשך חמצון β של חומצות שומן.

הסובלים מסוכרת לא-מטופלת עלולים להגיע לרמות חריגות ביותר – ריכוז בדם של 90 מ"ג ל-100 מ"ל (בהשוואה לרמה רגילה של פחות מ-3 מ"ג ל-100 מ"ל) והפרשה בשתן של 5,000 מ"ג ב-24 שעות (בהשוואה לקצב רגיל של ≤ 125 מ"ג ב-24 שעות). מצב זה נקרא **קטוזיס** (ketosis). רמות גבוהות של גופי קטון בדם ובשתן מאפיינות גם אנשים השומרים על דיאטה דלה מאוד בקלוריות, ומשתמשים בשומנים האגורים ברקמות שומן כמקור האנרגיה העיקרי שלהם. חשוב לעקוב אחר רמות גופי הקטון בדם ובשתן, כדי להימנע מסכנות החמצת והקטוזיס (קטואצידוזיס).

סיכום 17.3 גופי קטון

- ◀ גופי הקטון – כלומר אצטון, אצטואצטט ו- β -הידרוקסיבוטירט – נוצרים בכבד. שתי התרכובות האחרונות משמשות כמולקולות דלק ברקמות חוץ-כבדיות, על ידי חמצון לאצטיל-CoA וכניסה למעגל החומצה הציטרית.
- ◀ ייצור-יתר של גופי קטון במצב של סוכרת לא-מבוקרת או צריכת קלוריות מופחתת מאוד עלול להוביל לחמצת או לקטוזיס.