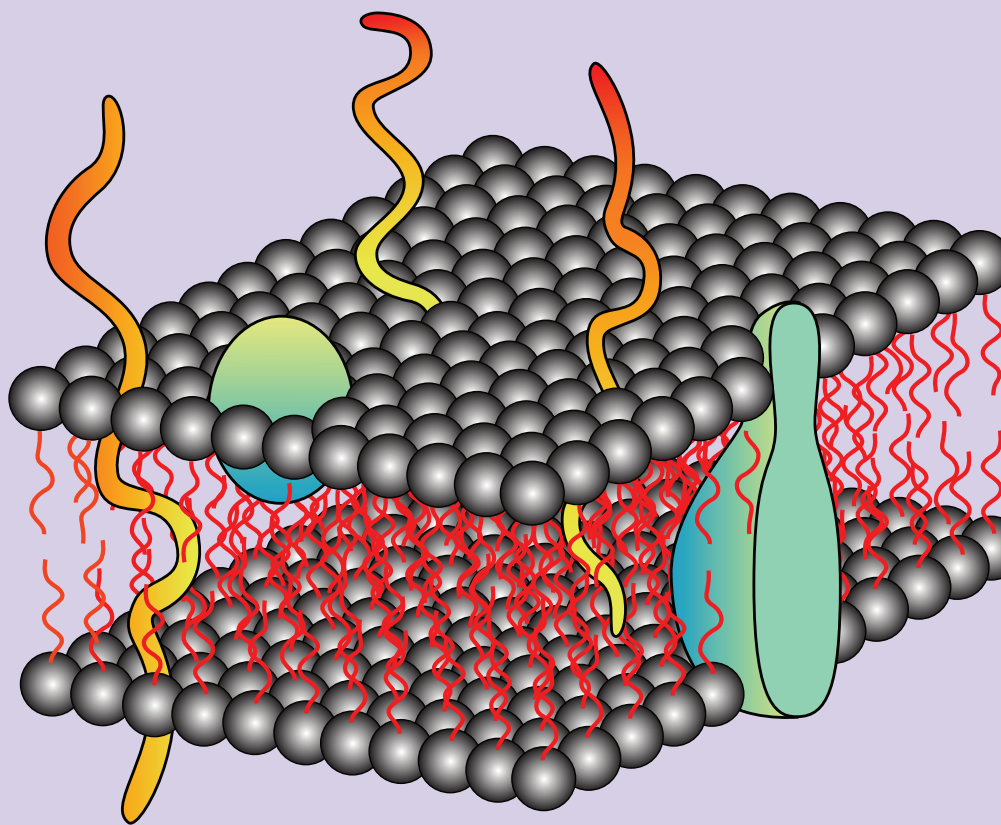


# מה לא ידענו על הליפידים?

משתתפי הסדנה להכשרת  
מורים מובילים בכימיה\*



## ראשית קצת היסטוריה

לליפידים מקום חשוב בקיום החיים על פני כדור הארץ - כל עוד המולקולות נעו באופן חופשי במים לא ניתן היה להגדיר תא או יחידת חיים. רק כאשר מולקולות ליפידים התארגנו ונוצרו קרומים שהפרידו בין סביבה מיימית פנימית לבין סביבה מיימית חיצונית, יכלו להצטבר בתוך הקרום יונים חיוניים ומולקולות קטנות, ורק אז התחילה שרשרת תגובות שבסופה נוצרו החיים.

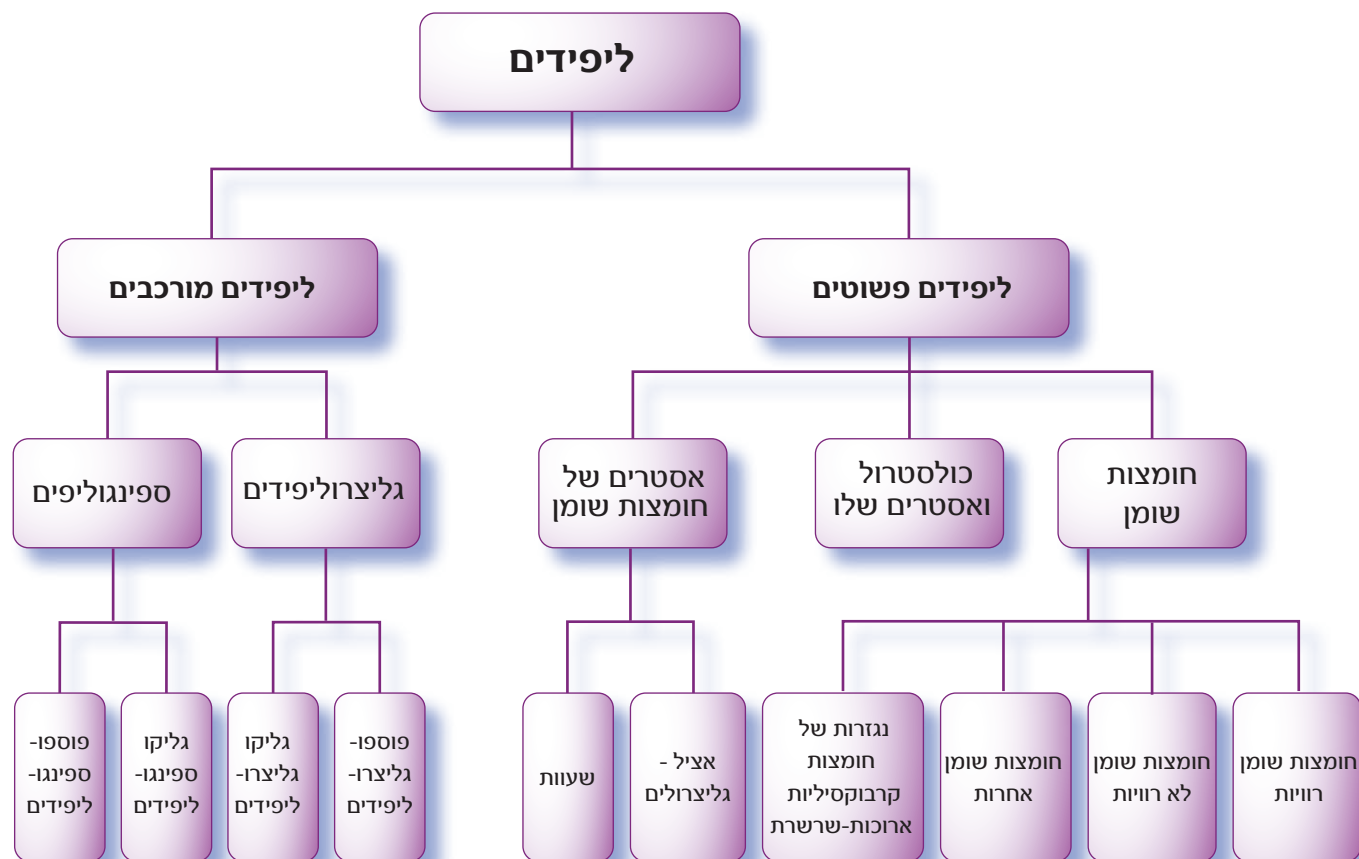
קרומים הבנויים מליפידים וחלבונים ממלאים תפקידים חשובים בתאים חיים:

- מווסתים כניסה ויציאה של חומרים אל התא ומתוכו.
- מבצעים תקשורת בין הסביבה החיצונית לבין הסביבה התוך תאית.
- אחראים על מעבר הדחף העצבי.
- אחראים על הפקת האנרגיה במיטוכונדריה ובכלורופלסטים.
- משתתפים בבקרת פעילות הגנים.
- משמשים בעצמם כאותות (כמו פרוסטגלנדינים) ומשתתפים בתגובות דלקתיות ובתגובות חיסוניות.

כימאים התחילו לחקור ליפידים בסוף מאה ה-18 כאשר היו בידיהם שיטות לאנליזה איכותית וכמותית. אנטואן-לורן דה לבואזיה הוכיח בניסוייו ששומנים ושומנים מורכבים בעיקר מפחמן ומימן והסביר, מדוע כמות האנרגיה ליחידת מסה בשומנים ובשומנים גדולה מזאת של פחמימות - השומנים והשומנים פחות מחומצנים (דרגת החמצון של הפחמן נמוכה יותר) מהפחמימות. קרל וילהלם שְׁלֶה (Carl Wilhelm Scheele) גילה שאחד מרכיבי השומנים והשומנים הוא גליצרול ובודד אותו משומנים ושומנים. מישל אגן שברל (Michel Eugène Chevreul), כימאי צרפתי הנחשב לאב הליפידולוגיה, בודד ב-1811 מספר חומצות שומניות וב-1812 גילה כולסטרול באבני כיס המרה. הוא הציע למיין את הליפידים לשתי קבוצות: מסתבנים (אסטרם של כוהלים וחומצות שומניות, המתפרקים בהידרוליזה) ולא מסתבנים (סטרולים - ליפידים הבנויים מארבע טבעות פחמניות הקשורות יחדיו).

עד שנות ה-50 של מאה ה-20 לא היו שיטות לניקוי והפרדה של ליפידים ורק פיתוח שיטת הכרומוטוגרפיה אפשר להפריד בין הליפידים שונים ולזהות אותם באופן מדויק.

\* נכתב במסגרת הסדנה להכשרת מורים מובילים לכימיה, בהנחיית ד"ר יעל שוורץ ודבורה קצביץ, על-ידי המורים: עיסאם אגבריה, אידלמן רחל, הדס בועז, חזן אנה, נאסר רבאב, פלוטקין אורלי, קדמי ירדן, עדנה כהן ושכטר אלה.



איור 1: סיווג הליפידים

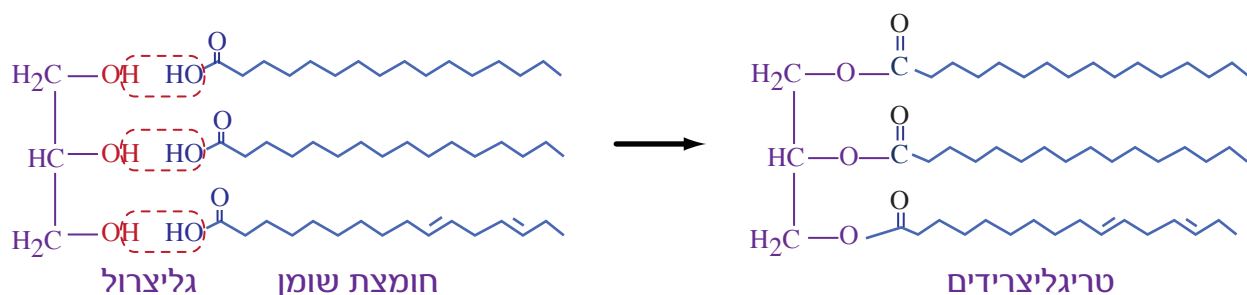
ישנם כ-100 סוגי חומצות שומן בטבע, ויצירתן בגוף החי הינה מתמדת (הדבר מתבטא בהשמנה). כאשר השרשרת היא ללא קשרים כפולים - מתקבלת חומצת שומן רוויה. לעיתים קיימים קשרים כפולים לאורך השרשרת, ואז מדובר בחומצה שומנית לא-רוויה. בשרשרת הלא רוויה יהיו בדרך כלל עד 3 קשרים לא-רוויים המרוחקים זה מזה, באיזומריית 'ציס'.

**טריגליצרידים** הן מולקולות המכילות כל אחת 3 חומצות שומניות (קבוצת אציל), הקשורות בקשר אסטרי למולקולת גליצרול (טריאצילגליצרול). מעבר חומצות השומן לטריגליצרידים מתרחש כאשר הן עוברות דרך המעי (שומן שנאכל מתפרק במעי, נבנה מחדש שם או בכבד, ועובר ללימפה). תהליך פירוק הטריגליצרידים הוא אנזימטי ונקרא ליפוליזה. התהליך כולו מזורז על ידי האנזים ליפאז (אנזים המיוצר בבלב), ומשם עוברים תוצרי הפירוק לדם ולרקמות אחרות.

חלק מקבוצת הליפידים, כמו טריגליצרידים, סטרולים ופוספוליפידים, מוכרים לרובנו ואנו עוסקים בהם בשיעורי כימיה, אך מדענים מגלים באופן תדיר ליפידים נוספים הממלאים תפקידים שלא הכרנו בעבר, ועוד היד נטויה. סיווג הליפידים מופיע באיור 1. השנה, במסגרת הסדנה להכשרת מורים מובילים בכימיה במרכז הארצי למורי הכימיה במכון ויצמן, נחשפנו לקבוצת ליפידים פחות מוכרים: ספינגוליפידים.

## ליפידים פשוטים

1. **חומצות שומניות והאסטרם שלהם** (ביניהם הגליצרידים, המכילים את השומנים והפוספוליפידים). **חומצות שומן**, חומצות קרבוקסיליות, המורכבות מ-14-22 אטומי פחמן (השכיחות ביניהן מכילות 16-18 פחמנים), כאשר רובן בעלות מספר זוגי של אטומי פחמן.



איור 2: קבלת טריגליצריד מחומצות שומן חופשיות וגליצרול

בצורתם הטהורה, הפוספוליפידים מופיעים כמוצקים לבנים ושמוניים בטמפרטורת החדר. בתמיסה מימית, הם יכולים להופיע בשלוש צורות שונות, כאשר המשותף להן היא העובדה שהחלק ההידרופובי בא במגע מינימלי עם המים. סוג המבנה תלוי בגודל ה"ראש" הקוטבי ובאורך השרשרות ההידרופוביות (החומצות השומניות). כמו כן, יש השפעה לדרגת רוויון החומצות בהרכב היוני של התווך המימי, ולאופן פיזור הפוספוליפידים בתמיסה.

המבנים האפשריים של פוספוליפידים בתמיסה מימית: א. מיצלה (נוצרות כאשר ה"ראש" הקוטבי גדול וה"זנב" ההידרופובי קצר. המבנה כדורי או גלילי);

ב. רובד דו-שכבתי (מבנה דק ושטוח. עוביו כ-2 מולקולות והוא מפריד בין מדורים מימיים שונים (למשל: תוך וחוץ התא). נוצר כאשר ה"ראש" הקוטבי קטן ואילו ה"זנב" ההידרופובי גדול);

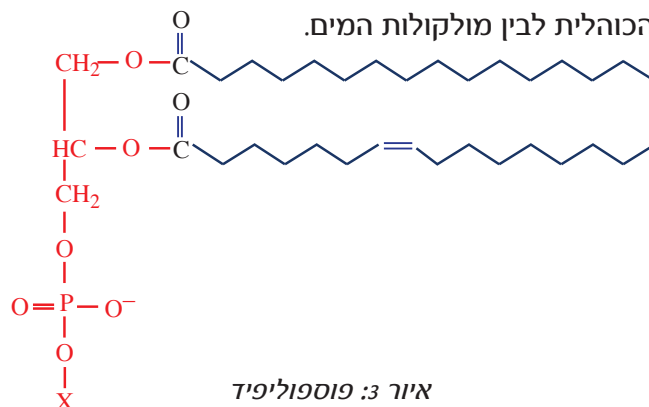
ג. ליפוזום (מבנה דו-שכבתי כדורי או גלילי המכיל חלל פנימי מלא במים. נוצר כאשר ה"ראש" הקוטבי קטן וה"זנב" ההידרופובי גדול).

## 2. סטרולים (לדוגמה: כולסטרול)

סטרואידים - משפחת תרכובות המתאפיינת מבנית על ידי ארבע טבעות פחמימות צמודות זו לזו, לרובם קבוצות צדדיות השונות בהרכב ובגודל. קבוצות עיקריות של סטרואידים הן: סטרולים, חומצות מרה והורמונים סטרואידיים. סטרולים הינם סטרואידים, כאשר על אחת הטבעות מופיעה קבוצת OH ההידרופילית, בעוד הטבעות הפחמימניות מהוות את החלק ההידרופובי במולקולה. המבנה הבסיסי משותף לכל הסטרולים. הנציג הידוע ביותר בקבוצה זאת הוא כולסטרול, המצוי בגופם של

באיור 2 ניתן לראות יצירת טריגליצריד מגליצרול ושלוש חומצות שומן טריגליצרידים יכולים להיות פשוטים - גליצרול קושר 3 חומצות שומן זהות - או יכולים להיות מעורבים - בעלי שתי חומצות שומן שונות לפחות. כאשר חומצות השומן בעמדות 1 ו-3 שונות, אטום פחמן מספר 2 במולקולת הגליצרול הינו פחמן כיראלי והטריגליצריד המתקבל הינו בעל פעילות אופטית.

**פוספוליפידים** הינם קבוצת חומרים חשובה הבונה את ממברנות התאים והמצויה גם ברקמה העצבית, והם קרויים לעיתים גם פוספוגליצרידים. הם בנויים ממולקולת שלד של גליצרול, הקושרת שתי חומצות שומן בקשרים אסטריים לעמדות 1 ו-2. לעמדה 3 בגליצרול נקשרת קבוצת זרחה כוהלית. רוב הפוספוליפידים מכילים חומצת שומן רוויה בעמדה C1 ואילו חומצת שומן בלתי רוויה בעמדה C2. לזרחה יכולות להיקשר גם מולקולות נוספות, כגון: כולין, אתנולאמין וסרין. חומצות השומן מהוות את האזור בו נוצרים קשרי ו.ד.ו. ולכן מסיסותם במים נמוכה ("זנב" ההידרופובי). החלק האחר, האזור בו נקשרת קבוצת הזרחה, נקרא "ראש" קוטבי, וזהו אזור ההידרופילי היוצר קשרים מקוטבים עם המים, בזכות היווצרות קשרים יוניים בין הזרחה למים הקוטביים או קשרי מימן בין הקבוצה הכוהלית לבין מולקולות המים.



איור 3: פוספוליפיד



איור 4: ספינגוזין

לספינגוזין תפקידים חשובים בויסות תאי, להלן חלק מהם:

1. אינציאציה של אפופטוזיס (הרג מתוכנן של התא);
2. אקטיבציה של חלוקת התא;
3. השפעה על המבנה השניוני של הדנ"א;
4. סימולציה של האנזים רנ"א-פולימראז.

ספינגוזין חופשי מתקבל בתא בהידרוליזה של צרמידים על יד האנזים צרמידאז.

### ספינגוליפידים ותפקידם

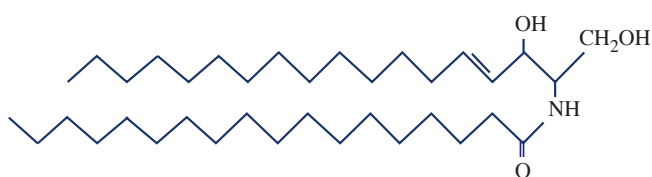
ברוב ספינגוליפידים שייר של חומצת שומן קשור בקשר אמיד עם קבוצה אמינית בספינגוזין.

מגוון של ספינגוליפידים נוצר על ידי קשירה של חומרים שונים אל הקבוצה הכוהלית בקצה המולקולה ספינגוזין. לכל קבוצה של ספינגוליפידים יש תפקיד שונה בתאים חיים.

ניתן למיין את הספינגוליפידים לשלוש קבוצות עיקריות:

#### 1. צרמידים

מהווים מקור לכל מגוון הספינגוליפידים בתא. מולקולת צרמיד בנויה מספינגוזין אליו קשורה חומצה שומנית (על ידי קשר אמיד עם קבוצה אמינית, ראה איור 5). הקבוצה הכוהלית בקצה המולקולת ספינגוזין נשארת כמו שהיא. פעולת הצרמידים תלויה בסוג חומצת שומן המרכיבה אותם.



איור 5: צרמיד

בעלי החיים בלבד. בצמחים ובחיידקים קיימות מולקולות אחרות מאותה קבוצה, כמו: ארגוסטרול, סטיגמאסטרול.

[להרחבה על כולסטרול](#)

### ליפידים מורכבים

אסטרים של חומצות שומן שכוללים בנוסף לשייר הכוהלי גם קבוצה הידרופילית נוספת - קבוצת ראש קוטבית. בדרך כלל שייר פוספאט או שייר פוספאט הקשור לשייר סוכר או שייר אחר (אתאנול אמין, כולין).

3. **גליצרוליפידים:** ליפידים שבהם השייר הכוהלי הוא גליצרול.

4. **ספינגוליפידים:** אסטרים של הכוהל ספינגוזין (כוהל אליפטי אמיני ארוך שרשרת, ראה איור 4) עם חומצת שומן.

### ספינגוליפידים

**ספינגוליפידים** - חומרים הבנויים על בסיס מולקולת ספינגוזין שאליו קשורה חומצת שומן רוויה או בלתי רוויה על ידי יצירת קשר אמיד עם קבוצה אמינית על האטום הפחמן השני במולקולת ספינגוזין.

ב-1884 רופא אנגלי בשם ג'ורג' טודיקום (J. L. W. Thudichum), כינה לראשונה חומרים אלה בשם "ספינגו", מכיוון שהטבע המסתורי של המולקולות הזכיר לו את תעלומת הספינקס. הוא הפיק חומרים שומניים שהכילו חנקן וזרחן מרקמות המוח - ספינגומיאלין וצברוזיד.

המושג "ספינגוליפיד" הוכנס לשימוש על-ידי הרברט קרטר (Herbert Carter) ב-1947.

#### ספינגוזין

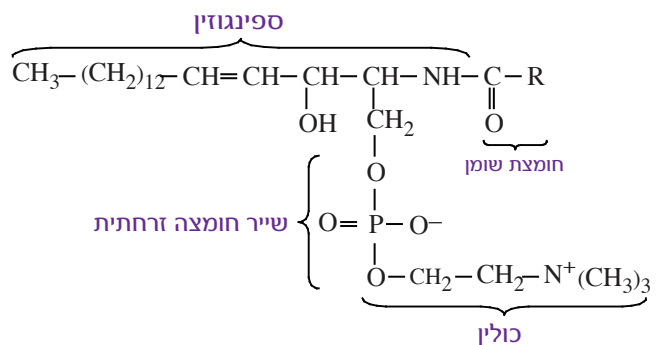
במבנה הספינגוזין (ראה איור 4) אנו יכולים לראות: שתי קבוצות כוהליות וקבוצה אמינית (18 אטומי פחמן, קשר כפול בגיאומטריית טרנס, שתי קבוצות כוהליות וקבוצה אמינית). אם בטריגליצרידים הרכיב המשותף הוא גליצרול, בספינגוליפידים הוא הספינגוזין.

התפקידים העיקריים של הצרמידים:

1. לעכב את חלוקת התא;
2. לגרות את תהליך האפופטוזיס (ההרג המתוכנן של התא).

## II. ספינגומיאלינים

שייכים לקבוצת פוספוליפידים: לקבוצה כוהלית קשור שייר של חומצה זרחתית ודרכה מולקולת כולין. בדומה לפוספוגליצרידים למולקולת ספינגומיאלינים קצה הידרופילי הנושא מטען שלילי (על השייר של חומצה זרחתית), מטען חיובי (על כולין), וקצה הידרופובי המורכב משייר של חומצת שומן ושרשרת פחמנית של ספינגוזין. ספינגומיאלינים הם הספינגוליפידים הנפוצים ביותר. רובם מהווים חלק מממברנות התאים ואברוני התא. יש כמות גדולה במיוחד של ספינגומיאלינים בקרומי תאי העצב, בתאי הכבד ובכליות.

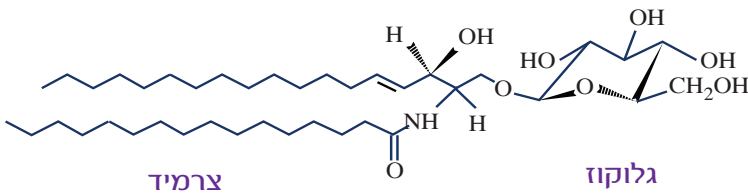


איור 6: ספינגומיאלין

ספינגומיאלינים מגנים על התאים בפני אפופטוזיס, ולכן שיווי המשקל דינמי בין רמת הצרמידים ורמת ספינגומיאלינים קובע את גורלו של התא, את כושר הישרדותו או את מותו.

## III. גליקוספינגוליפידים

מולקולות גליקוספינגוליפידים מתקבלות כאשר לצרמיד נקשרים אחד או כמה שיירים של סוכר.



איור 7: גליקוספינגוליפיד

גליקוספינגוליפיד גלקטוזילצרימיד הינו ליפיד עיקרי של מיאלין העוטף את תאי העצב. מיקומם של גליקופוספוליפידים על השטח החיצוני של ממברנת התא מאפשר לבצע תפקידים, כמו: תקשורת בין-תאית, זיהוי רעלים בקטריאליים וקביעת סוגי הדם. לקבוצת הספינגוליפידים תפקיד חשוב בפעילות המערכת החיסונית ובעיקר בתפקוד של לימפוציטים מסוג T: מטבוליזם של חומרים השייכים לקבוצת ספינגוליפידים המהווה חלק ממנגנון המווסת הבשלה, מיון וחלוקת הלימפוציטים בתגובה לאנטיגן וגם הרג עצמי של תאי אלו לאחר סיום תפקידם.

## רפואה

כיום מנסים להשתמש בספינגוליפידים כדי לטפל בגידולים סרטניים על ידי הגדלת ריכוז הצרמידים בתאי הגידול שמביא להרג התא. קיימות שיטות רבות בהן ניתן להגדיל את כמות הצרמידים בתא, אך לצרמידים תפקיד מרכזי בהומיוסטזיס התא, ולכן הוא הופך מהר מאוד לספינגוליפידים אחרים אשר מסייעים לגידול התאים הסרטניים. מכאן החשיבות הרבה למציאת דרכים למניעת המשך המטבוליזם של צרמידים ולצבירתם בתא.

### מחלות הקשורות במטבוליזם של ספינגוליפידים

קיימות מספר מחלות גנטיות, הקשורות למוטציות באנזימים הקשורים למסלולי הביוסנטזה של הספינגוליפידים:

**מחלת גושה** - (Gaucher's disease) הינה המחלה היהודית התורשתית הנפוצה (אשכנזים במיוחד) ביותר הידועה עד

המייצר את האנזים גלקטוזילצרימידאז. תפקיד אנזים זה הוא לפרק את הליפיד גלקטוזילצרימיד. מולקולות שומן מצטברות ופוגעות בשכבת המיאלין המכסה את הנוירונים במערכת העצבים. פגיעה זו גורמת לניזון מערכת העצבים ולהרס תאים במוח. התחזית לילדים הלוקים במחלה אינה מעודדת. ילדים אלה מתים בדרך כלל לפני גיל שנתיים. למרות שהמחלה עלולה להתבטא גם בגיל ההתבגרות, היא תוקפת בדרך כלל תינוקות וילדים צעירים מאוד.

## שימוש בספינגוליפידים בקוסמטיקה

במהלך תהליך ההזדקנות, יש ירידה בשומנים הבין-תאיים, דבר הגורם לבריחת מים משכבות העור, כתוצאה מכך העור מתייבש ונוצרות בו פגיעות.

צרמידים ידועים כחומרים השומרים על לחות המים בעור. משתמשים בהם כרכיבים בתכשירי קוסמטיקה, על מנת ללכוד את המים, שכן הם משמשים כגבול בלתי חדיר למעבר מים מחוץ לשכבות העור ובכך שומרות על לחות וגמישות.

## בחזית המדע צרימיד סינטאז

במסגרת סיוור למעבדת הליפידים, בראשותו של פרופ' טוני פוטרמן, נחשפנו לפרוצדורה של ניסוי אשר במהלכו עוקבים אחר סינתזה של צרימיד. על מנת לסנתז את הספינגוליפיד צרימיד משתמשים בשני סובסטרטים - ספינגוזין וחומצת שומן ובאנזים ספציפי לסינתזה. ישנה קבוצת אנזימים הנקראים CERS (צרימיד סינטאז) והמסומנים כ-CERS1 - CERS6. כל אחד מהאנזימים הללו יודע לעבוד עם טווח של חומצות שומניות באורך מסוים ולסייע בחיבור שלהן לספינגוזין. האנזים הספציפי CERS2 הוא האנזים שבאופן סלקטיבי פועל על חומצות שומניות בעלות 22 ו-24 פחמנים.

## עכברי knockout ועכברי null

על מנת להתחקות אחר ייצור הצרימיד וההשלכות על תפקידיו משתמשים בעכברים שבהם הגן ליצירת האנזים

כה. זאת מחלת אגירה ליזוזומלית מטאבולית המתבטאת בהפרעה בחילוף החומרים ובהצטברות ליפיד בשם גלוקולצריברוזיד. הגן המקודד את האנזים גלוקולצריברוזידאז הנדרש לפירוקו פגום, ולכן הליפיד מצטבר בעיקר במח העצם, ובכך נפגם גם תפקודו: טסיות הדם נפגעות ונגרמות חבלות ודימומים, ייצור כדוריות הדם האדומות נפגע ולכן לוקים באנמיה, אספקת הדם לעצמות נפגעת ולכן ישנם שברים ואובדן מינרלים הגורמים לאוסטאופורוזיס ולתופעת "מות עצם". כמו כן, הטחול והכבד מוגדלים. מי סובל מהמחלה? מהמחלה סובלים יהודים אשכנזים הנושאים את הגן הרצסיבי למחלה (10%). הגן הוא אוטו-סומלי: נמצא במידה שווה בזכרים ובנקבות.

**מחלת נימן-פיק** - במחלה זו ליפידים, בעיקר ספינגומיאלין, מצטברים בתאים שונים ברקמות הגוף. הצטברותם בתאי מערכת העצבים מובילה לתמותת התאים. תסמיני המחלה, כמו: התפתחות מוחית בלתי תקינה והגדלה משמעותית של הכבד והטחול, יכולים להתגלות החל מגיל חודשיים עד גיל 3 שנים. קיימים שני סוגים עיקריים של מוטציות, הגורמים למחלת נימן-פיק: סוגי NPA ו-NPB הנגרמים בגלל בעיה באנזים הידרולאז ליזוזומאלי, הנקרא ASM (acid sphingomyelase). המחלה מסוג NPC מתרחשת כאשר קיימת בעיה בגן המעורב בהומאוסטזיס של כולסטרול ה-LDL. הסוג הראשון של המחלה נצפה לרוב (בכ-90% ממקרי המחלה) באוכלוסייה יהודית ממוצא אשכנזי. יותר מכך, ישנן 3 אללים עיקריים באוכלוסייה הגורמים למוטציות אלה. שכיחות האללים הפגומים באוכלוסייה היהודית גבוהה מאוד - כ-1 ל-80.

**מחלת קראבה** - היא מחלה מטבולית תורשתית. שכיחותה בעולם עומדת על 1 לכ-100,000 עד 200,000 לידות. בשבטים דרוזים ומוסלמים מסוימים בגליל שיעור המחלה גבוה יותר ועומד על כ-6 מקרים לכל 1000 לידות. התסמינים מתגלים בגיל חודשים ספורים כאשר נצפים תינוקות בכינים במיוחד המפתחים חום גבוה, קשיות בגפיים, קשיי אכילה ובעלי התפתחות מנטלית ומוטורית ירודים. הגורם למחלה הוא מוטציה בגן המקודד באנזים



- מבצעים הפרדה בצנטריפוגה ומסלקים את הנוזל העליון המימי;
- מערבבים היטב את הפאזה האורגנית, מטעינים על פלטת ה-TLC וממתינים לנידוף הכלורופורם.

### בדיקות לאחר ההרצה

ניתן לסמן את הצרמיד והספינגוזין בעזרת יוד, שמסתפח לקשרים כפולים. לשם כך מכניסים את הפלטות אחרי ההרצה לתא שיש בו גבישים ואדים של יוד. על הפלטה מופיעים כתמים צהובים. כמו כן ניתן לזהות את הצרמיד בעזרת פילם שרגיש לקרינת ביתא, שנפלטת מהחומר המסומן רדיואקטיבית.

### תוצאות

לאחר שזוהו בפלטת ה-TLC הכתמים שבהם מופיע התוצר שסונטז - צרמיד, מגרדים מהפלטה את האבקה ובתוכה התוצר. כמות התוצר נקבעת על ידי מכשיר למדידת הפעילות הרדיואקטיבית. בטבלה המצורפת מופיעים הערכים שנקבעו הן לצרמיד שנוצר בעכבר רגיל (wild type) והן בעכבר null. לאחר מכן הערכים הראשוניים ביחידות DPM (יחידות מנייה) מתורגמים לכמות בפיקומול (pmol). את הפעילות היחסית של יצירת הצרמיד מחשבים על-ידי חלוקה בכמות האנזים שבו השתמשו ובזמן התגובה, כך שמתקבלת פעילות ביחידות פיקומול תוצר ליחידת אנזים ליחידת זמן. ניתן לראות את ההבדל המשמעותי בסניתזה של הצרמיד בעכבר null.

### Experiment with C22 fatty

| Sample          | DPM     | pmol | pmol/150mg | (pmol/150mg)/20min |
|-----------------|---------|------|------------|--------------------|
| W.t.mouse       | 485,174 | 3301 | 22003      | 1100               |
| CerS2 null muse | 51,056  | 347  | 2315       | 116                |

תוצאות הניסוי לסניתזה של צרמיד בעכבר רגיל ובעכבר null.

CERS2 לא פעיל (הומוזיגוטים לגן הרצסיבי) - בעכברי knockout או בעכברים שבהם מונועים בדרך שונה את ביטוי הגן ואת יצירתו של האנזים הנ"ל - עכברי null.

### סימון רדיואקטיבי לספינגוזין

על מנת לסמן רדיואקטיבית את הספינגוזין משתמשים בספינגוזין בעל קשר כפול, ומגבים אותו עם סודיום בורוהידראט,  $\text{NaBH}_4$ , שבו המימנים הם איזוטופים רדיואקטיביים - טריטיום. מה שמתרחש הינו הרוויה של הקשר הכפול במימנים בעלי פעילות רדיואקטיבית.

### הסניתזה האנזימטית

משתמשים במיצוי מכבד של עכבר רגיל ובמיצוי של עכבר null. לשני המיצויים הנ"ל מוסיפים את הספינגוזין המסומן רדיואקטיבית וחומצת השומן. מאחר שהאנזים בסביבה מימית, והסובסטרטים הינם שומניים, משתמשים בהומוגניזר, שבנוי משברי ממברנות, וכך מקבלים סביבה קולואידית אחידה, שבה האנזים והסובסטרט יכולים לבוא במגע. בתום הזמן המוגדר מראש עוצרים את התגובה בעזרת תערובת של כלורופורם ומתנול.

### מעקב אחר תוצרי התגובה

הבדיקה של תוצר הסניתזה נעשית באמצעות TLC - כרומטוגרפיה על שכבה דקה של סיליקה, כאשר הנוזל המריץ הוא תערובת נוזלים א-פולאריים. כדי להכין את תערובת התגובה להטענה על פלטת ה-TLC:

- מנדפים את תערובת הכלורופורם/מתנול;
- מוסיפים כלורופורם כדי למצות את החומרים השומניים

לפאזה אורגנית;

דף עבודה לתלמיד בנושא ספינגוליפידים מתאים ל-3 יח"ל.

## מקורות וקישורים:

<http://www.jbc.org/content/277/29/25843.full>

ביוסינטזה של ליפידים (דה נובו, עם איורים)

<http://lipidlibrary.aocs.org/Lipids/introsph/index.htm>

<http://themedicalbiochemistrypage.org/sphingolipids.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/disposim.cgi?id=257200>

<http://themedicalbiochemistrypage.org/niemannpickdiseases.html>

[http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%AA\\_%D7%92%D7%95%D7%A9%D7%94](http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%AA_%D7%92%D7%95%D7%A9%D7%94)

<http://www.amalnet.k12.il/meida/biolog/bioi0177.htm>

[http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%AA\\_%D7%A7%D7%A8%D7%90%D7%91%D7%94](http://he.wikipedia.org/wiki/%D7%9E%D7%97%D7%9C%D7%AA_%D7%A7%D7%A8%D7%90%D7%91%D7%94)

<http://www.ninds.nih.gov/disorders/krabbe/krabbe.htm>

## קשר לתכנית הלימודים

הנושאים בכתבה קשורים לתכנית הלימודים ב-3 יח"ל, ו-5 יח"ל.

### המושגים הרלוונטיים לתו"ל ב-3 יח"ל

רוב המושגים מתקשרים לפרק השומנים ביחידה "טעם של כימיה".

המושגים הם: ליפידים, חומצת שומן, הגורמים המשפיעים על נקודת ההיתוך של חומצת שומן, טריגליצרידים, הגורמים המשפיעים על נקודת ההיתוך של טריגליצרידים, כולסטרול, ליפופרוטאינים, LDL, HDL.

### המושגים הרלוונטיים לתכנית הלימודים ב-5 יח"ל

רוב המושגים מתקשרים להוראת פרק א' במבנית "ביוכימיה של חלבונים וחומצות גרעין", שהיא מבנית בחירה ב-5 יח"ל.

המושגים הם: ממברנה, פוספוליפידים, קבוצת זרחה, חומצת שומן, גליצרוֹל, מבנה דו-שכבתי, הידרופילי, הידרופובי, חלבוני נשא, חלבוני תעלה. המושג ספינגוליפידים אינו מופיע בתו"ל אך יכול לשמש כהעשרה.

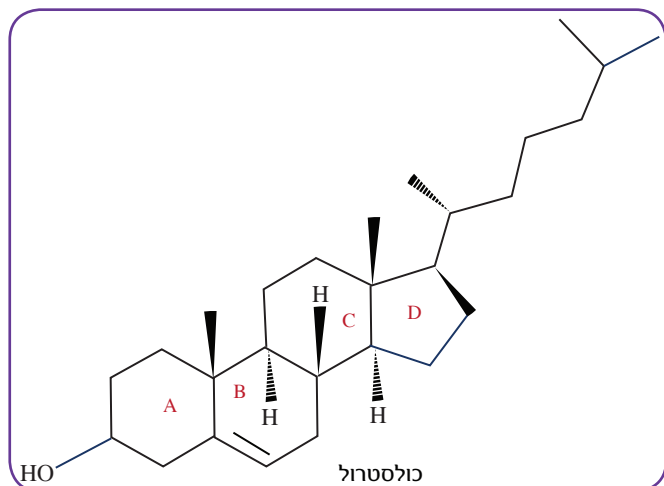
אנחנו מציעים לחשוף את התלמידים לכתבה כהרחבה, בסוף הלמידה של פרק א'.

## תהליכים

1. היווצרות קשר אמידי בין חומצת שומן לספינגוזין.
2. היווצרות קשר פוספואסטרי בין ספינגוזין לקבוצת זרחה או בין קבוצת זרחה למולקולה עם שייר כוהלי אחר (למשל כולין).
3. היווצרות קשר אסטרי בין הקבוצה הקרבוקסילית של חומרי שומן לקבוצה הכוהלית בגליצרוֹל. מאחר שתלמידים נדרשים לדעת לנסח תגובה ליצירת קשרים אמידיים/פפטידים וליצירת קשרים אסטריים ופוספואסטריים ניתן לתת להם את יחידות המבנה ולבקש מהם לנסח תהליכים אלו.



## כולסטרול



כולסטרול הינו הסטרואיד הנפוץ ביותר ברקמות בעלי חיים (10% מקרום התא). הוא כולל קבוצת OH בפחמן C3, בטבעת A ובנוסף, קשורה שרשרת פחמנית מסועפת ל- C17 בטבעת D.

תפקידיו העיקריים בגופם של בעלי החיים:

- רכיב חשוב בקרום התאים (ממברנות התא). נמצא בכמות גבוהה מאוד ברקמת העצב;
- חומר מוצא בייצור מלחי מרה;
- חלק קטן יחסית של כולסטרול משתתף בייצור הורמונים סטרואידים (קורטיזול, הורמוני מין).

בדיאטה מאוזנת רק 30% מהכולסטרול מגיע ממזון, 70% הנותרים מיוצרים בגוף. ייצור הכולסטרול נעשה בעיקר ברקמת הכבד, ברקמות העור ובמעיים. גורמים המגבירים את ייצורו הם: חסר במרה, הקרנת קרני X (רנטגן) והזנה בשמן תירס. גורמים המדכאים את ייצורו הם: חומצות ארומטיות וצום. מסיסותו במים נמוכה מאוד וכדי שהוא יעבור בגוף, הוא נקשר לחלבון ליצירת ליפופרוטאין, וכך הופך למסיס יותר במים.

פירוק כולסטרול: עיקר הפירוק נעשה על ידי סילוק 3 פחמים מן השרשרת הצדדית וקבלת קרבוקסיל במקומם. כמו כן נוספות 2 קבוצות OH כדי ליצור חומצה כולית, שהיא אחת מחומצות המרה. ישנן עדויות שהכולסטרול גורם למחלות לב וכלי הדם כאשר הוא מצוי ברמה גבוהה בגוף. הכולסטרול שוקע בדפנות כלי הדם, מצר אותם ומוריד את רמת האלסטיות שלהם בשל המבנה מרובה הטבעות הקשיחות של המולקולה.

### הידע...ל

- כמות כלל כולסטרול בגוף האדם - 140 גרם.
- מבדילים בשני סוגים של כולסטרול: כולסטרול אקסוגני, שמקבלים עם מזון וכולסטרול אנדוגני, המסונת על ידי גוף עצמו.
- כלל כולסטרול מורכב מ-30% של כולסטרול חופשי ו-70% כולסטרול מאוסטר.
- 93% נמצא ברקמות, 7% בדם בצורת הליפופרוטאנים.
- 40% מן הכולסטרול הנאכל (~100 מיליגרם) נפרשים בצואה בצורת קופרוסטנול וכולסטרול ו-60% (~150 מיליגרם) נספים על ידי הגוף.
- בגוף קיימת מערכת בקרה "היזון חוזר": ריבוי כמות הכולסטרול (2-3 גרם) הנאכל מדכא את סינתזה ואת ספיגתו מהמע, וגם מגביר את הפרשתו בצואה.
- סינתזה של כולסטרול מתרחשת בכבד על-ידי התקשרות של אצטיל - CoA, שמתקבל כתוצאה מפירוק של חומצות שומן, וחומצון של גלוקוז.
- נהוג לסמן את הטבעות באותיות A, B, C, D.
- הסטרואידים נבדלים זה מזה בקיום קשרים כפולים במולקולות שונות ובנוכחות מתמרים שונים במקומות שונים.
- נוסחה אמפירית של כולסטרול היא  $C_{27}H_{45}OH$ .
- מולקולת הכולסטרול בנויה מבסיס סטראן, קבוצת OH, הקשורה לסטראן בפחמן מספר 3, שתי קבוצות מתיליות הקשורות לפחמן מספר 10 ו-13. כמו כן, שרשרת אליפטית המכילה פחמים, הקשורה לפחמן מספר 17.
- בסיס סטראן בנוי מ-4 טבעות צמודות, שביניהן 3 טבעות פירוליות ואחת - מחומשת.
- בין פחמן מספר 5 ו-6 נמצא קשר כפול.
- מולקולה ללא קבוצת OH נקראת כולסטאן.
- שמו הכימי של כולסטרול הוא 3b-ol-5-en Cholestane או 3b-ol-5 Cholestene.