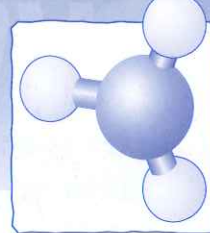


סיפורה של תרופה - Orlistat (Xenical)

דבורה קצביץ*

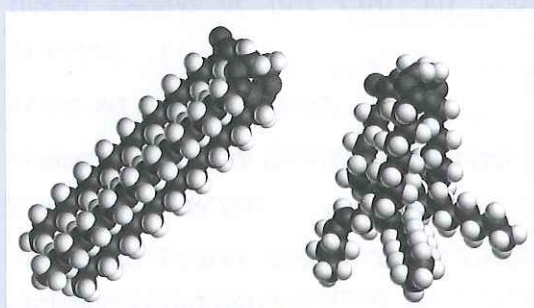


- השומן מבודד את הגוף בפני טמפרטורת הסביבה.
- הפוספוליפידים והכולסטרול הם מרכיבים עיקריים של ממברנות התאים, ראו איור 1.
- הליפידים משמשים כחומרי מוצא לתרכובות רבות בגוף, לדוגמה, הכולסטרול מהווה חומר מוצא להורמוני המין ולמלחי מרה; חומצות שומן בלתי רוויות מהוות חומר מוצא לפרוסטגלנדינים וכו'.

תהליך העיכול והספיגה של הליפידים

90%-95% מהליפידים במזון הם טריגליצרידים; מסיסותם בסביבה המימית הקיימת במעיין גרועה. כדי שלאנזימים המפרקים את הטריגליצרידים, ליפאזות, תהיה נגישות לפאזה השומנית, נוצרת אמולסיה - טיפות שומן קטנות המפוזרות בפאזה המימית. החומרים הפעילים ביצירת האמולסיה הם מלחי המרה. למלחי המרה חלק הידרופובי שנמשך לטריגליצרידים ופונה כלפי פנים, וחלק הידרופילי אשר נמשך לפאזה המימית ופונה כלפי חוץ, כפי שניתן לראות באיור 5.

טריגליצרידים הם אסטרים של גליצרול וחומצות שומן. באיור מימין ח' שומן בלתי רוויות, ובשמאלי רוויות.



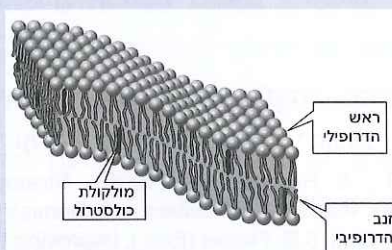
איור 2: דגם של טריגליצרידים

חלומם של אנשים הוא לאכול, ליהנות ולא להשמיין; ובכן, התרופה Xenical נותנת פתרון חלקי להגשמת החלום. התרופה Xenical מפחיתה את ספיגת השומן במערכת העיכול, והשפעתה אך ורק מקומית (בתוך מערכת העיכול) ולא מערכתית (שאר חלקי הגוף, כולל המוח).

כדי להבין את מנגונו הפעולה של התרופה, נסביר תחילה מהם ליפידים? מהי הבעייתיות בתהליך העיכול והספיגה שלהם וכיצד מצאה מערכת העיכול פתרונות לבעייתיות זו?

הליפידים (Lipids) הם אחד מאבות המזון וכוללים מספר מרכיבים שהמשותף להם הוא מסיסותם הגרועה במים. עם הנפוצים שבליפידים נמנים חומצות שומן, טריגליצרידים (שמנים ושומנים), פוספוליפידים וכולסטרול.

דגם לממברנת התא הבנויה מפוספוליפידים וכולסטרול



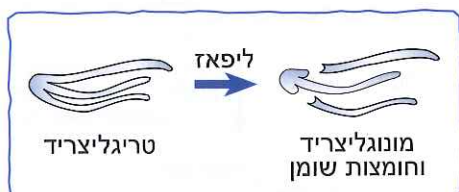
איור 1: דגם של ממברנה של תא

תפקידיהם העיקריים של הליפידים לסוגיהם:

- השומן הוא הרזרבה האנרגטית הגדולה ביותר בגוף.
- השומן ממלא תפקיד בהגנה בפני פגיעות מכאניות.

* דבורה קצביץ - מדריכה מחוזית, מורה לכימיה, ביה"ס תיכון אזורי גדרה

מלחי המרה מאפשרים לליפאזות לפרק את הטרי- גליצריד למונו-גליצריד ולחומצות שומן חופשיות.

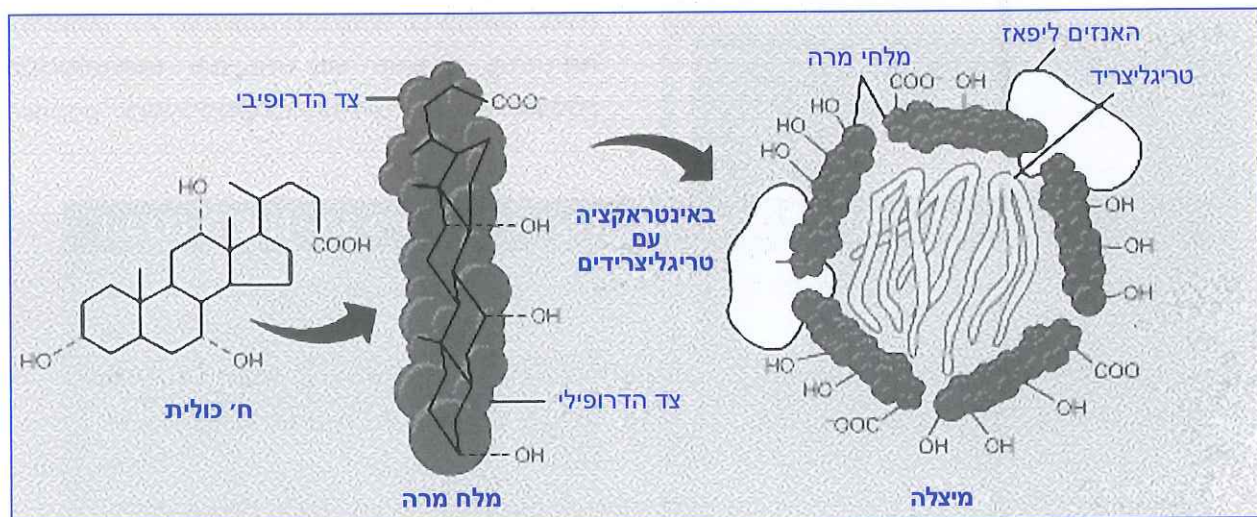


איור 4: פעילות האנזים ליפאז



איור 3: נוסחה של מלח מרה-גליקוקולאט

לאחר פעולת הליפאזות נוצרות מיצלות המכילות מונו-גליצרידים, חומצות שומן חופשיות ומלחי מרה, אשר נספגים בתאי הדופן של המעי. המשך דרכם של הליפידים אל הדם ובמערכת הדם עצמה אל אברי המטרה עדיין מלאה מכשולים. הליפידים נעים בדם כגופיפים הנקראים ליפופרוטאינים, ועליהם לא נרחיב את הכתיבה הפעם.



איור 5: מלחי המרה, טריגליצרידים והאנזים ליפאז

החומר הפעיל בתרופה נקרא Orlistat (ראו איור 6) ובשמו המלא:

(S)-2-formylamino-4-methyl-pentanoic acid (S)-1-[[[(2S, 3S)-3-hexyl-4-oxo-2-oxetanyl] methyl]-dodecyl ester.

נחזור לסיפורה של התרופה Xenical. התרופה מעכבת בצורה הפיכה את האנזים ליפאז. כתוצאה מכך חלק מן הטריגליצרידים אינם עוברים פירוק למונו-גליצריד וחומצות שומן חופשיות, ולכן אינם נספגים במעיים ומופרשים ממערכת העיכול בצואה.

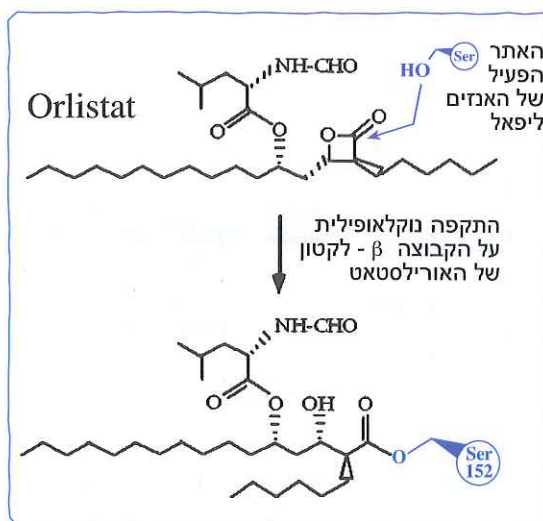
התרופה, בליווי דיאטה מופחתת קלוריות, גורמת לירידת משקל רבה יותר מזו של קבוצת הביקורת אשר הקפידה על דיאטה דומה ולקחה פלסבו (תרופת דמה אשר אינה מכילה את החומר הפעיל). נמצא שלתרופה יתרונות רבים עבור חולי סכרת מטיפוס II וכן עבור חולים הסובלים מלחץ דם גבוה או מרמת כולסטרול גבוהה בדם. יש לציין שיתרונה הגדול ביותר של התרופה הוא בהשפעתה המקומית. נמצא שרמת התרופה בפלסמה נמוכה מ $0.02 \mu\text{M}$.

לתרופה מספר חסרונות ותופעות לוואי, הבולטים שבהם מתבטאים בהפרעות במערכת העיכול ובצואה שומנית מאוד. כמו כן יש לקחת תוספת ויטמינים, השייכים לקבוצת הויטמינים המסיסים בשומן (D, A ו-E), כי ספיגתם נפגעת כתוצאה מהשימוש בתרופה. נוסף על כך אין ליטול את התרופה במקביל לתרופות מסוימות שהבסיס שלהן שומני, כדי להבטיח את ספיגתה במערכת העיכול. יש לציין שקניית התרופה דורשת מרשם רופא.

מקורות:

1. <http://www.roche.com/pages/facets/weight.htm>
2. <http://www.xenical.com/hcp/default.asp>

נוסחתו האמפירית $\text{C}_{29}\text{H}_{53}\text{NO}_5$ ומסתו 495.7 גר"/מול. Orlistat נקשר בקשר קוולנטי לחומצה אמינית סרין הנמצאת באתר הפעיל של האנזים ראו איור 6:



איור 6: קישור בין התרופה והאתר הפעיל של האנזים ליפאז

יתרונותיה של התרופה מתבטאים בהפחתת ספיגת הטריגליצרידים וכתוצאה מכך בהורדה של רמת השומנים בדם. מחקרים קליניים מראים שנטילת

הכנס השנתי הרביעי של "כימיה עם מורים", חנוכה תשס"ה

הכנס הארצי למורי הכימיה יתקיים ביום ג' 14.12.2004, ב' בעבת, תשס"ה (ז' חנוכה), במכון דוידסון, מכון ויצמן למדע.

הכנס יתקיים במתכונת משולבת של הרצאות מליאה ומושבים מקבילים של סדנאות והרצאות עמיתים, במסגרתן יוכלו מורים להציג פרוייקטים ורעיונות בכימיה אשר פותחו על ידם ונוסו בכיתותיהם או בבית ספרם.

קול קורא מופיע באתר האינטרנט של המרכז הארצי למורי הכימיה:

<http://stwww.weizmann.ac.il/g-chem/center/center.html>

ובאתר המפמ"ר לכימיה - נטוכימיה:

<http://www.education.gov.il/mivzak/chemistry/index.html>

וודה לכם על שיתוף הפעולה בהקדם האפשרי
יו"ר הועדה המארגנת
דורית טייטלבוים



המרכז הארצי למורי הכימיה