

מכניזם של ספיגת מינרלים, אינטראקציה בין מינרלים המשפיעה על סטטוס החומציות ונוגדני חמצון, ושיקולים בתכנון מנה לשפור סטטוס המינרלים.

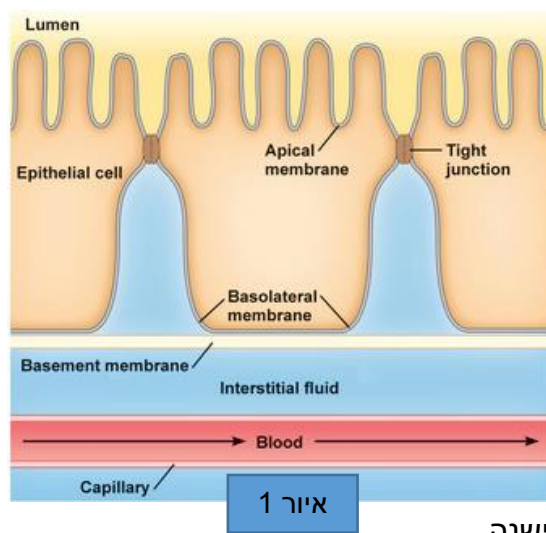
אוריאל כהן, "אמבר", המחלקה לתזונה.

מבוסס על מאמרו של Jesse P. Goff שהתפרסם ב- J. Dairy Sci., 2018; 101:2763

מאמר זה סוקר בצורה מעמיקה ומרתקת, מטבוליזם ומנגנונים הקשורים במינרלים, כגון: ספיגה, השפעות גומלין בין מינרלים וחומרים אחרים במזון, תרומתם של מינרלים אורגניים או כילאטים, השפעת מינרלים על הסטטוס החומצי-בסיסי של הבע"ח ומעורבות מינרלים במטבוליזם. מטרתו לספק תובנות מעמיקות יותר. מפאת אורכו מובא רק חלק ראשון ובהמשך נפרסם את השאר.

מבוא: כ-14 יסודות מינרלים נחשבים חיוניים לבע"ח. מחציתם מקרו-מינרלים (דרישתם – ג'ראש/יום) - Ca, P, Mg, Na, K, Cl, S - ומחציתם מיקרו-מינרלים (דרישתם – מ"ג/ראש/יום) - Se, Co, I, Mn, Fe, Cu, Zn. המינרלים שבמזון נספגים דרך רירית המעי (mucosa) ישירות למערכת הדם. בפרק זה נדון בנושא הספיגה.

מודל כללי לספיגת מינרלים: המינרלים במזון נספגים דרך שכבת תאי האפיתל של מערכת העיכול, למערכת הדם ומשם לרקמות היעד. מינרלים יכולים להיספג מכל אזור במערכת העיכול, אך העיקר נספג דרך המעי הדק. המעי הדק



והגס מצופים בשכבה אחת של תאי אפיתל המחוברים זה לזה באמצעות מספר חלבונים ספציפיים המשמשים לחיבור הדוק בין תאים שכנים ומכונים **צמתי חיבור (Tight junctions)**. חלק ממברנה התא מופנה לחלל המעי ומכונה **ממברנה אפיקאלית (Apical membrane)**. חלק זה של הממברנה יוצר קמטים זעירים שנקראים מיקרו-וילי, וכשכבה רצופה מכונה **Brush border**. הם נועדו להגדיל את שטח הפנים הזמין לספיגה. שכבת דקה של ריר וגליקו-פרוטאינים משוחה על פני הממברנה הפונה לכיוון חלל המעי ומעליה "**שכבה מימית (Unstirred water layer)**" המחוברת לגליקופרוטאינים הודות למתח שטח הפנים. שאר שטח הפנים של ממברנת תאי האפיתל מתחת ל"**צמתי חיבור**" שבין התאים נקרא **Basolateral membrane** ובא במגע עם הנוזל החוץ תאי (איור 1). תאי האפיתל יושבים על שכבה חלבונית

דמוית רשת הנקראת **Basement membrane**. מתחת לשכבה הנ"ל ישנה

רקמת חיבור רפה שנקראת **Lamina propria**. שכבה רירית מיוחדת זו כוללת נוזל חוץ תאי, ורשת עשירה של נימי דם ולימפה. נימי הדם בשכבה זו הינם מחוררים, עם פתחים רחבים, בין תאי האנדותרל המאפשרים ספיגת סוכרים, חומצות אמינו (ח"א) ומינרלים לדם.

תאי האפיתל וצמתי חיבור יחדיו, מהווים מחסום אפקטיבי בפני חדירת מירב החיידקים וכן, חדירת מולקולות גדולות רעילות מהמעי (איור 2). מחסום זה מונע גם מעבר סוכרים, ח"א ומוצרי עיכול גדולים. צמתי חיבור בין תאי האפיתל אינם אטומים באופן מוחלט, יש בהם סדקים, נקבים ותעלות. החיבור החלבוני הזה בדרך כלל מונע מעבר מינרלים (ומים) בגלל הפתחים הקטנים. בנוסף, יש הפרש פוטנציאל חשמלי בין צד אחד למשנהו החוסם מעבר קטיונים ומעודד מעבר אניונים. מינרלים יכולים לעבור מחסום זה, אם ריכוז המינרל [במצב של יון חופשי, המסיס בנוזל הבין תאי בצד הלומינאלי (חלל המעי) של המחסום החלבוני] גדול משמעותית מריכוזו מעברו השני של המחסום הפונה לכיוון נימי הדם. המעבר הנ"ל נעשה בכוח הדיפוזיה, ומשם עוברים דרך הפתחים שבדופן הנימים שבאנדותרל ישירות לזרם הדם. תהליך זה ידוע בשם **ספיגה בין תאים (Paracellular absorption)**. יש לשים לב שאם המינרל נמצא בתאחיזה בתוך מים (ע"י קשר יוני דו-קוטבי) הוא יעבור את המחיצה המחברת בין התאים יחד עם המים בתהליך המכונה **Solvent drag**. מאחר מים רבים נספגים במערכת העיכול במהלך היום, חלק ניכר מהמינרלים נספג בדרך זו. שני כוחות פועלים בשעה שמים עוברים דרך החיבור הבין תאי: האחד הוא לחץ ההידרוסטטי - מים באופן טבעי נעים למקום עם פחות התנגדות. נקודת החיבור בין תאים (צמתי חיבור) עמיד למדי ללחץ המים העוברים בחלל המעי (לומן). המים "מעדיפים" לעבור במורד מערכת העיכול מאשר דרך צמתי חיבור. יחד עם זאת כאשר נוזל מצטבר בחלל הבין-תאי מתחת לחיבור הבין-תאי, הוא מעלה שם את הלחץ ההידרוסטטי. אזור החיבור מאד רגיש ללחץ ההידרוסטטי זה, ומבטל ספיגת מים ומגביר את הלחץ ההידרוסטטי וגורם למעבר מים ללומן. הכוח השני למעבר מים הוא הלחץ האוסמוטי - מעבר מסה של מים דרך החיבור הבין-תאי הוא כמעט לחלוטין בהתאם למפל האוסמוטי. נתון הוא התורם העיקרי לאוסמולריות

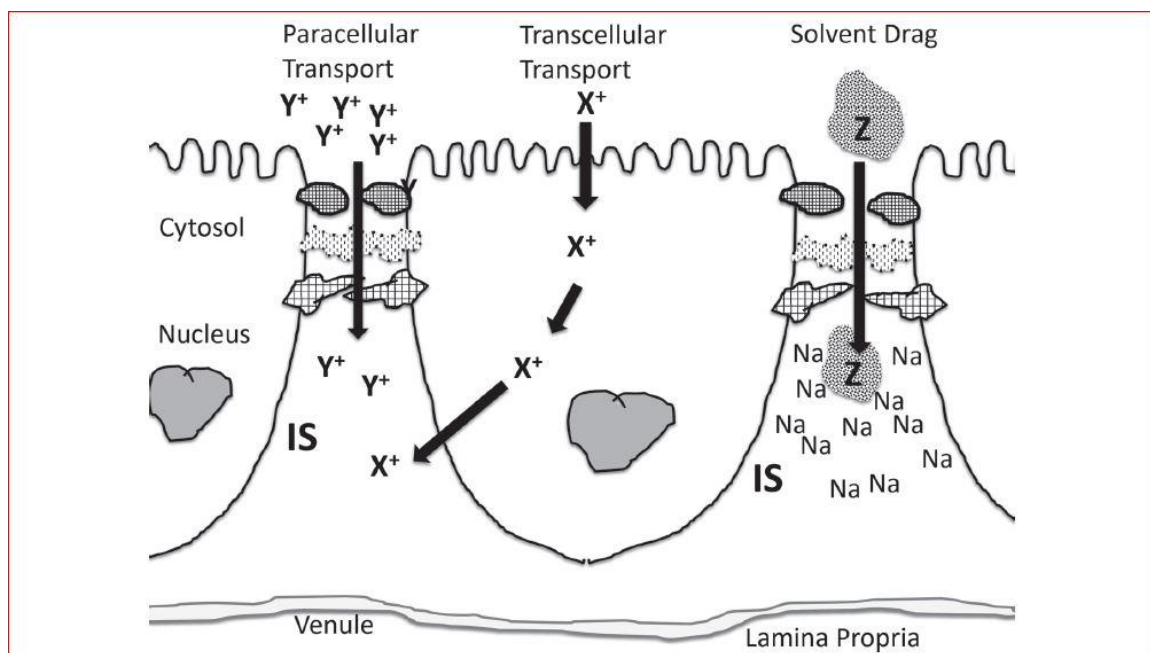
של החלל שמתחת לחיבור הבין-תאי. תאי האפיתל סופגים נתון דרך הקרום הפונה ללומן ומפרישים אותו באמצעות משאבת נתון-אשלגן לחלל הבין-תאי שמתחת לצמתי חיבור. מומסים כגון כלורידים, גלוקוז וח"א תורמים אף הם לאוסמולריות של החלל הבין תאי. בכרס, ספיגה של חומצות שומן נדיפות (חש"נ) תורמת למפל האוסמוטי מתחת לאפיתל הכרס ועוזרת להעביר מים דרך האפיתל. המים, המינרלים ומולקולות הקשורות במים יעברו דרך חרירי צמתי חיבור לחלל הבין רקמתי ומשם למערכת הדם. כדאי לשים לב כי גם מנגנון Solvent drag וגם הדיפוזיה יכולים לגרום בתנאים מסוימים להפרשת מינרלים מהגוף במקום ספיגתם. מעטפת תאי האפיתל היא דו שכבתית ומשולבים בה פוספוליפידים (שומנים הקשורים לזרחן) החוסמים מעבר מים, ואף אטומים יותר לדיפוזיה למים שמכילים מינרלים לעומת צמתי חיבור. כמו כן רוב המינרלים בתמיסה נושאים מטען חיובי או שלילי, אשר מונע מעבר דרך המעטפת השומנית הדו שכבתית הנ"ל. אלא שלתאי אפיתל של מערכת העיכול יש מנגנון מיוחד המאפשר ספיגה יעילה של מינרלים מומסים גם אם ריכוזם במזון נמוך למדי. מנגנון זה נקרא **מעבר תוך תאי (Transcellular transport)** (איור 2), ולו 3 שלבים: בשלב 1, המינרלים עוברים מהמעכל הנוזלי לשכבה המימית המרפדת את תאי האפיתל ומגיעים למגע עם הממברנה של תאי האפיתל. בדופן האפיתל האטום למים (ראה לעיל) יש **תעלות יונים** שהם למעשה חלבונים מיוחדים, המשולבים בממברנה, ומשמשים לדיפוזיה של מינרלים. בדרך כלל חלבונים אלה קושרים מינרלים רק אם הם במצב יוני. בשלב 2, המינרל חייב לנוע בציטוסול (תוכן התא) מהצד שפונה ללומן לצד שפונה לנימי הדם. בחלק מהמינרלים התנועה ע"י כוחות דיפוזיה, אך לרוב המינרלים יש נשאים המכונים **חלבוני ליוני**, בעלי תפקיד חיוני נוסף: הם קושרים את המינרל כך שאינו יון חופשי יותר בציטוסול, וככזה, אינו יכול להשפיע על תפקוד התא או להזיק לו. יתרה מכך, קשירת המינרל לחלבון מאפשרת לשמור על ריכוזו הנמוך של המינרל כיון בתוך הציטוסול. ריכוז נמוך זה מאפשר המשך מעבר יוני המינרל הנוספים דרך הממברנה בכוחות הדיפוזיה לתוך התא. בשלב 3, עובר המינרל מהציטוסול דרך הממברנה בצד התחתון של התא, לצד הבאזולטרלי. בחלק מהמקרים המינרל יעבור בכוח הדיפוזיה דרך תעלות יוניות - אותם חלבונים שראינו לעיל. במקרים רבים בתהליך יש מעבר של מינרלים מאזור שריכוזו נמוך (בתוך התא) לאזור שריכוזו גבוה (בנוזל החוץ תאי שמתחת לתא האפיתל). מעבר כזה בניגוד לכוחות הדיפוזיה, ואולי גם המפל החשמלי, דורש על פי רוב חלבון מיוחד המשמש כ**משאבת מינרלים** בתוך הממברנה הבאזולטרלית. משאבה זו לרוב דורשת אנרגיה בצורת ATP. החלבון הנ"ל המכונה **Ion exchangers** מנצל את האנרגיה הפוטנציאלית הנוצרת מתנועת היונים, לתוך התא או החוצה במורד המפל האלקטרוכימי, כדי לאפשר כוח לתנועה של יונים אחרים לתוך התא או החוצה ממנו, בניגוד למפל האלקטרוכימי שלהם. ברגע שיונים, גלוקוז, חש"נ או ח"א מועברים לחלל הבין תאי באזורים שמתחת לתאי האפיתל, הם יוצרים מפל אוסמוטי שימשוך אליו מים. מים אלה יכולים להגיע לחלל הנ"ל דרך נקבים שנוצרים ע"י חלבונים שהם חלק מצמתי החיבור. מים יכולים לעבור גם דרך התא עצמו. הם עושים זאת בעקבות חומר מומס כלשהו שעובר דרך הממברנה האפיקלית לתוך הציטוסול ואז עוברים בעקבות המומס דרך תעלות מים (חלבונים ספציפיים) הנמצאים בממברנה הבאזולטרלית אל החלל שמתחת לתא. מעבר אקטיבי של מינרלים דרך התא מאפשר לבע"ח לספוג מינרלים מהמזון אפילו שריכוזם נמוך במעי.

הקיבות הקדמיות במע"ג: מעבר מינרלים דרך האפיתל הקשקשי המרובד (Stratified Squamous Epithelium). בניגוד למעי הדק והגס, שכבת האפיתל של הכרס (rumen), קיבת הכוסות (reticulum) וקיבת העלים (omasum) אינה חד שכבתית, אלא היא אפיתל קשקשי מרובד בעובי של עשרות תאים המסודרים ב-4 שכבות (איור 3). התאים מחוברים בבסיסם לממברנה (Basement membrane) והשכבה הראשונה - **Stratum basale** - מעוררת את גדילת יתר השכבות. תאים אלה עשירים במיטוכונדריה וברמה גבוה של משאבות Na/K ATPase בממברנה הבאזולטרלית שלהם. כאשר תאים אלה מתחלקים, הם דוחפים את התאים שמעליהם לכיוון הלומן. השכבה השנייה של תאים בוגרים יותר מכונה **Stratum spinosum** והשלישית - **Stratum granulosum**. כאשר תאי השכבה מתבגרים הם הופכים קרניים ומתים ומהווים את השכבה הרביעית והקשוחה - **Stratum corneum** שמגינה על שאר שכבת המוקוזה שמתחתיה בפני שריטות ונזקים העלולים להיגרם מחלקיקי המזון הגס. תאים מתים אלה אבדו את היכולת לייצר את החלבונים אשר "מדביקים" ומחברים ביניהם צמתי חיבור. למרות שהם מהווים מגן פיזי כנגד שחיקה הם אינם מהווים מחסום כנגד ספיגת מרכיבי המזון המעוכל. ביתר השכבות יש צמתי חיבור בין התאים, ומספרם של חיבורים אלה גדול יותר בשכבה השלישית הקרובה יותר לנוזל הכרס, ומהווים מגן בפני השחיקה של המזון הגס הקשיח. כמו כן, הם גם מגנים בפני מעבר של חיידקי הכרס לכיוון בסיס המוקוזה ל-Lamina Propria. מבנה זה של האפיתל הרב שכבתי עם הרבה צמתי חיבור בכרס נראה כמחסום מאיים בפני ספיגה של מינרלים, במיוחד במנגנון הספיגה בין התאים. אלא שבשלושת השכבות הראשונות (תאים חיים) יש מרווחים ייחודיים - **Gap junctions** - הנמצאים בין צמתי החיבור. אלה למעשה חלבונים היוצרים תעלות, הרצות מתא לתא ומאפשרות מעבר ליונים ולמולקולות קטנות מהציטוסול של תא אחד למשנהו, בדיפוזיה. המרווחים החלבוניים הנ"ל בין התאים ובין השכבות 1-

3, יוצר מבנה של תאים שנקרא **Syncytium** שבו קבוצת תאים מתנהגים פיזיולוגית כאילו היו תא אחד. המינרלים עוברים אם כן בתעלות הנ"ל בכוח הדיפוזיה עד לממברנה הבסיסית אשר מתחת לשכבה הראשונה. בממברנה זו קיימות משאבות לחילוף יונים שתפקידם להעביר מינרלים מהציטוסול לנוזל החוץ תאי לכיוון נימי הדם. מערכת זו מאפשרת ספיגה, דהינו, מעבר יונים (וגם חש"ן) באופן יעיל דרך השכבה הרב תאית.

ספיגה בין התאים וספיגה דרך התאים. שטח הפנים הכולל של צמתי החיבור הפונה ללומן מהווה רק 0.1% משטח הפנים הפונה ללומן. כלומר שיותר מ- 99% משטח הספיגה, משרת מנגנון ספיגה תוך תאית. ספיגה בין תאית של מינרלים בדיפוסיה דרך צמתי החיבור יכולה להיות משמעותית כאשר ריכוז המינרל גבוה במזון. כאשר הריכוז בינוני או נמוך, ספיגה תוך תאית הינה המנגנון העיקרי.

בפרסומים הבאים אדון במכניזם של ספיגת כל אחד מהמינרלים במערכת העיכול ובשאר הנושאים שהוזכרו בפתיח.



איור 2

Figure 1. Enterocytes lining the gastrointestinal tract are connected to each other by tight junction proteins. Paracellular absorption involves movement of ions, designated by Y^+ , by diffusion down their electrochemical gradient through pores in the tight junction and into the interstitial space (IS) across the tight junctions. Minerals dissolved in water, designated by Z, can move across the tight junction with the bulk flow of water, which is known as solvent drag. Transcellular absorption involves mechanisms that allow minerals, such as X^+ , to cross the apical membrane, to move across the cytosol of the cell, and to move the ion across the basolateral cell membrane into the IS and lamina propria for entry into the vasculature.

איור 3

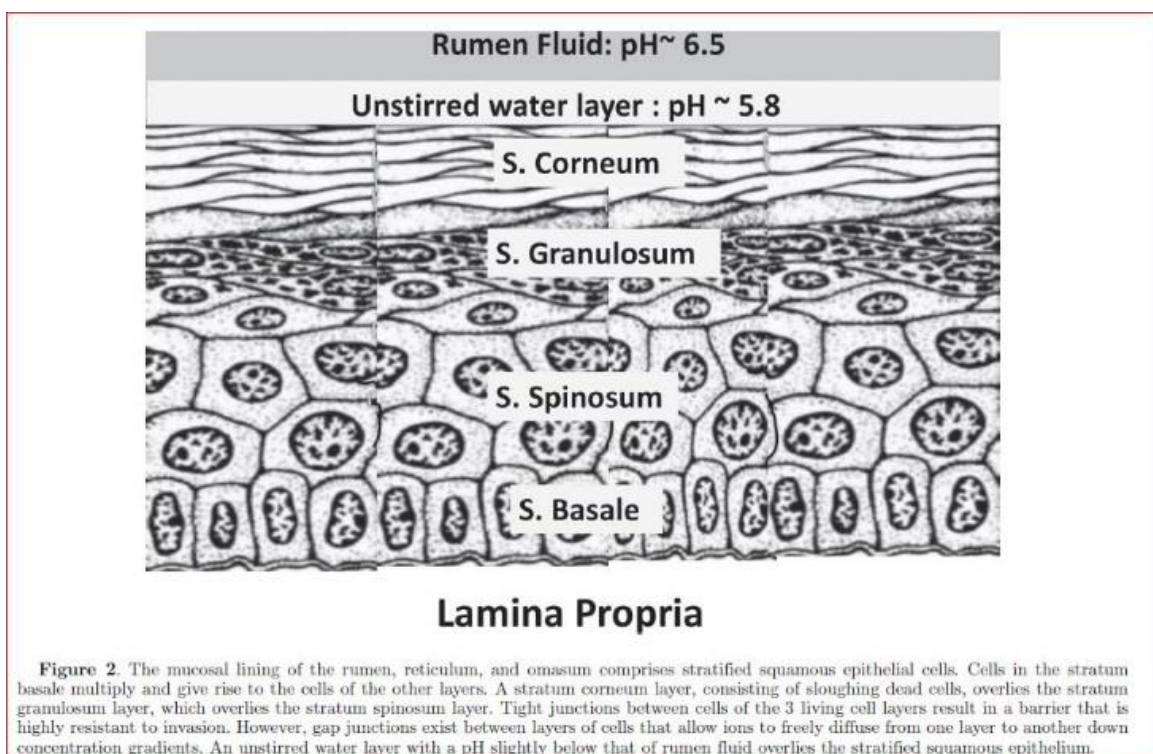


Figure 2. The mucosal lining of the rumen, reticulum, and omasum comprises stratified squamous epithelial cells. Cells in the stratum basale multiply and give rise to the cells of the other layers. A stratum corneum layer, consisting of sloughing dead cells, overlies the stratum granulosum layer, which overlies the stratum spinosum layer. Tight junctions between cells of the 3 living cell layers result in a barrier that is highly resistant to invasion. However, gap junctions exist between layers of cells that allow ions to freely diffuse from one layer to another down concentration gradients. An unstirred water layer with a pH slightly below that of rumen fluid overlies the stratified squamous epithelium.