J. Dairy Sci. 101:1–51
https://doi.org/10.3168/jds.2017-13112
© American Dairy Science Association®, 2018.

Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid–base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status

Jesse P. Goff[1]
Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, Ames 50011

سازوکارهای جذب، اثرات متقابل و نقش مواد معدنی بر وضعیت اسید- باز، شرایط آنتی- اکسیدانی و ملاحظات تغذیه‌ای جهت بهبود وضعیت مواد معدنی

ترجمه : واحد تحقیق و توسعه شرکت بهاوند دارو

چکیده :

وجود برخی مواد معدنی برای حیات ضروری است. در حیوانات ۷ عنصر کلسیم، فسفر، منیزیم، سدیم، پتاسیم، کلر و گوگرد باید به مقدار زیادی (از چند تا ده‌ها گرم در روز برای گاوهای شیری) در جیره وجود داشته باشند که به همین دلیل اصطلاحا به آن‌ها "مواد معدنی پرمصرف[۱]" گفته می‌شود. در مقابل به گروه دیگری از مواد معدنی که در مقادیر بسیار کمتری (چند میلی‌گرم تا چند میکروگرم در روز) نیاز هستند "مواد معدنی کم‌مصرف[۲]" گفته می‌شود. در بسیاری از موارد مواد معدنی زمانی برای حیوان مفید خواهند بود که از غشاء مخاطی دستگاه گوارش عبور کرده و وارد جریان خون شوند. بخش عمده‌ای از این مقاله به مرور بحث‌های موجود در رابطه با سازوکارهای جذب هر یک از مواد معدنی از طریق عبور از فضای بین سلولی[۳] و یا عبور از عرض سلول‌های[۴] مجرای گوارشی می‌پردازد. متاسفانه، به ویژه در نشخوارکنندگان، اثرات متقابل پیش‌آمده بین مواد معدنی و سایر مواد مغذی جیره در مجرای گوارشی ممکن است منجر به اختلال در فرآیند جذب شود. از همین رو ویژگی‌های اشکال آلی مواد معدنی که می‌تواند منجر به در امان ماندن اشکال کیلاته نسبت به اشکال سنتی‌تر مواد معدنی از عوامل کاهش‌دهنده جذب شود، مورد توجه و بحث بسیاری قرار گرفته است. مواد معدنی پس از جذب به طرق مختلف مورد استفاده بدن قرار می‌گیرند. بخشی از مقاله حاضر پیرامون تاثیر مواد معدنی پرمصرف بر وضعیت اسید- باز حیوانات متمرکز شده است. دستورزی کاتیون‌ها و آنیون‌های جیره با هدف بهبود عملکرد در دوره خشکی و دوره شیردهی گاوها امری رایج است. ارائه بخشی در رابطه با "تئوری یون قوی[۵]" می‌تواند برای درک بهتر این تاثیرات سودمند باشد. بسیاری از مواد معدنی کم‌مصرف به عنوان کوفاکتور آنزیم‌های دخیل در کنترل و تنظیم رادیکال‌های آزاد در داخل بدن ایفای نقش نموده و وجود آن‌ها برای مقابله آنتی‌اکسیدانی حیاتی است. با این حال مقادیر مازاد همین مواد معدنی منجر می‌شود این مواد به پیش‌ساز اکسیدان‌ها تبدیل شده و رادیکال‌های آزاد مخربی را تولید نمایند. روابط متقابل پیچیده موجود بین مواد معدنی مختلف می‌تواند منجر به ناکارآمدی یک جیره در بهبود وضعیت سلامت و عملکرد تولیدی گاوهای شیری شود. هدف از مطالعه حاضر درک هرچه بیشتر این سازوکارها است.

---

[1] Macrominerals
[2] Microminerals or Trace minerals
[3] Paracellular
[4] Transcellular
[5] Strong Ion Theory

مدل‌های عمومی جذب مواد معدنی:

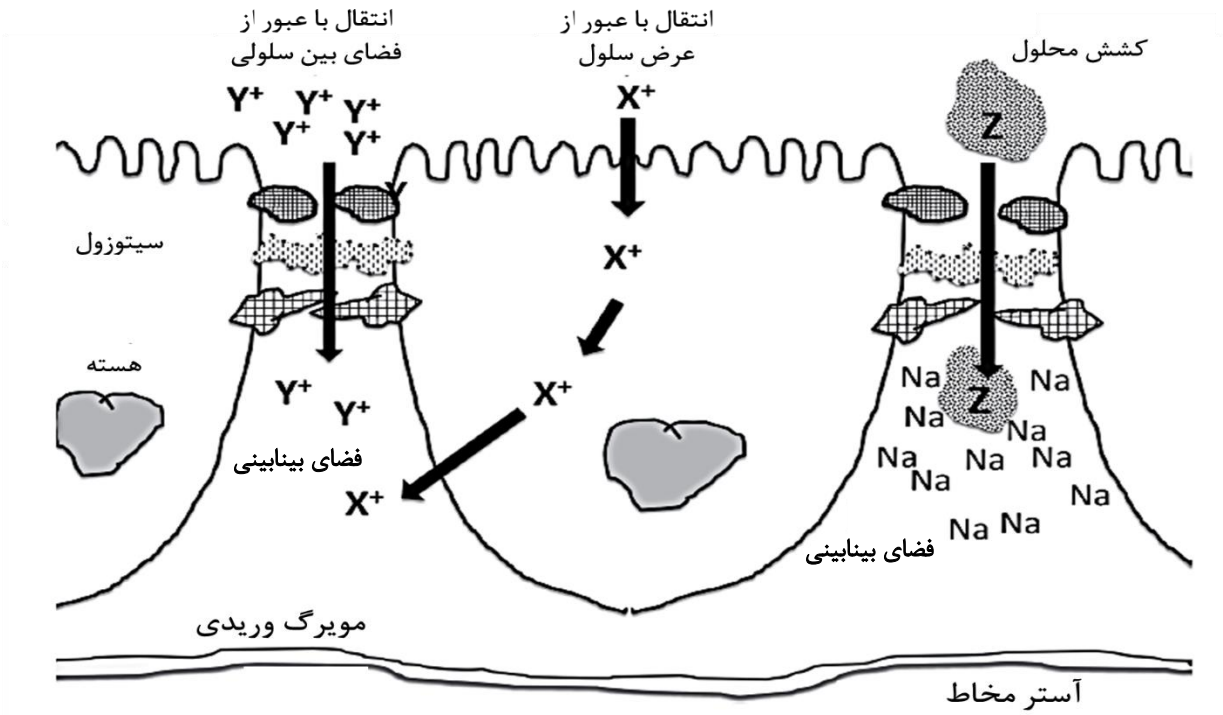
مواد معدنی جیره باید از سلول‌های پوششی مجرای گوارشی عبور کرده و جهت استفاده در بافت‌ها وارد خون شوند. مواد معدنی می‌توانند از بخش‌های مختلف مجرای گوارشی جذب شوند. با این حال بخش عمده جذب مواد معدنی در روده باریک اتفاق می‌افتد، بنابراین بررسی روده باریک به عنوان مدل، فرآیند کلی جذب مواد معدنی را نشان خواهد داد. روده باریک و روده بزرگ را یک لایه سلول‌های پوششی، که با اتصالات محکم[1] توسط پروتئین‌هایی مانند اکلودین‌ها[2]، کلودین‌ها[3] و E-کادهرین‌ها[4] بین سلول‌های مجاور به هم متصل هستند، پوشانده است. بخشی از غشاء هر سلول پوششی روده به سمت مجرای[5] روده است که آن را "غشاء رأسی[6]" می‌نامند. غشاء رأسی دارای چین‌های بسیاری به سمت مجرای روده است. این ریزپرزها که "حاشیه برسی[7]" نیز نامیده می‌شوند سطح قابل دسترس برای جذب را به طور چشمگیری افزایش می‌دهند. لایه نازکی از مخاط و گلیکوپروتئینی موسوم به گلیکوکالیکس[8] غشاء رأسی را پوشانده و یک لایه آبی غیرمتحرک[9] به واسطه نیروی کشش سطحی بر روی گلیکوکالیکس قرار گرفته است. سطح باقیمانده از سلول‌های پوششی که در زیر اتصالات محکم قرار گرفته و در ارتباط با مایع خارج سلولی است غشاء قاعده‌ای- جانبی[10] سلول نامیده می‌شود. سلول‌های پوششی روی شبکه‌ای پروتئینی و بسیار نفوذپذیر به نام غشاء پایه قرار گرفته‌اند. در زیر این لایه آستر مخاط[11] قرار دارد. آستر مخاط بافتی همبند و سست است که مایع خارج سلولی و شبکه عروقی و لنفاوی گسترده‌ای را در خود جای داده است. این مجاری لنفاوی موسوم به "لاکتئال[12]" علاوه بر برداشت چربی‌های جذب شده خوراک و بسته‌بندی آن‌ها به صورت شیلومیکرون، پروتئین‌های پلاسمایی نشت کرده از بستر مویرگی را بازیابی می‌نمایند. مویرگ‌های خونی ساختاری منفذدار داشته و با هدف جذب قندها، اسیدهای آمینه و مواد معدنی موجود در خون منافذ گسترده‌ای بین سلول‌های پوششی آن‌ها وجود دارد (Goff, 2015). سلول‌ها و اتصالات محکم در کنار یکدیگر مانعی موثر در برابر تهاجم باکتری‌ها و مولکول‌های بزرگ احتمالا سمی از داخل مجرا به فضای زیرین تشکیل می‌دهند (شکل ۱). به طور معمول این مانع، عبور قندها، اسیدهای آمینه و سایر فرآورده‌های بزرگ هضم را نیز مسدود می‌نماید.

اتصالات محکم بین سلول‌ها کاملا یکپارچه نیست. شکاف‌ها، منافذ و کانال‌های کوچکی در شبکه پروتئینی تشکیل دهنده اتصالات محکم وجود دارد. با این حال شبکه اتصالات محکم بین سلول‌ها به طور معمول در برابر جذب آب و مواد معدنی مقاومت می‌کند، چرا که منافذ موجود در این اتصالات برای عبور آسان مواد معدنی بسیار ریز هستند. علاوه بر این اختلاف پتانسیل الکتریکی به اندازه ۵+ میلی‌ولت در روده باریک (در سمت مجرای روده منفی و در سمت فضای بینابینی[13] مثبت) و ۳۰+ میلی‌ولت در روده بزرگ بین اتصالات محکم مشاهده می‌شود (Field, 2003) که منجر به مقاومت در برابر جذب کاتیون‌ها و تسهیل جذب آنیون‌ها از این اتصالات محکم می‌گردد.

در صورتی که غلظت اشکال یونی و آزاد مواد معدنی در مایعات پوشاننده سطح بالای اتصالات محکم، که در سمت مجرای روده قرار گرفته است، بسیار بیشتر از غلظت یون‌های معدنی موجود در مایع خارج سلولی موجود در فضای بینابینی (شکاف بین دو انتروسیت مجاور)، در سمت دیگر اتصالات محکم باشد، مقاومت در برابر انتقال مواد معدنی از طریق این اتصالات می‌تواند غلبه پیدا کند. افزایش غلظت مواد معدنی در شکل یونی بر عدم اتصال این مواد به پروتئین‌ها یا سایر ترکیبات بزرگ و محلول بودن آن‌ها دلالت دارد. نیروی انتشار حاصل از اختلاف غلظت یون‌های معدنی در دو طرف اتصالات محکم می‌تواند به قدری بزرگ باشد که مواد معدنی را از داخل اتصالات محکم به فضای بینابینی هل داده و سپس با عبور از بافت پوششی مویرگ‌ها وارد جریان خون شوند. این فرآیند تحت عنوان "جذب با عبور از فضای بین سلولی" شناخته می‌شود.

---

[1] Tight Junction
[2] Occludins
[3] Claudins
[4] E-Cadherens
[5] Lumen
[6] Apical membrane
[7] Brush border
[8] Glycocalyx
[9] Unstirred water layer
[10] Basolateral membrane
[11] Lamina propria
[12] Lacteal
[13] Interstitial space



شکل۱- انتروسیت‌های پوشاننده مجرای گوارشی از طریق پروتئین‌های اتصالات محکم به همین وصل می‌شوند. انتقال با عبور از فضای بین سلولی شامل انتشار یون‌ها (Y^+) در جهت شیب الکتروشیمیایی از داخل منافذ اتصالات محکم به فضای بینابینی می‌گردد. مواد معدنی محلول در آب (Z) می‌توانند همراه با جریان توده آب از داخل اتصالات محکم عبور کنند که به این پدیده کشش محلول گفته می‌شود. انتقال با عبور از عرض سلول شامل سازو کارهایی است که به مواد معدنی (X^+) اجازه می‌دهند تا با عبور از غشاء رأسی و سیتوزول و سپس گذر از غشاء قاعده‌ای- جانبی با هدف ورود به گردش خون به فضای بینابینی منتقل شوند.

این فرآیند جذب در هر زمانی که غلظت مواد معدنی محلول در بالای اتصالات محکم به طور قابل توجهی بیشتر از غلظت مواد معدنی موجود در مایع خارج سلولی باشد امکان‌پذیر است. مانند تمام فرآیندهای انتشار، اندازه اتم‌های معدنی و بارالکتریکی آن‌ها تعیین‌کننده سهولت عبور هر ماده معدنی از داخل اتصالات محکم خواهد بود. با توجه به رابطه میزان فشار هل‌دهنده مواد معدنی برای عبور از داخل اتصالات محکم با بزرگی شیب غلظت، احتمالا پدیده جذب با عبور از فضای بین سلولی در جیره‌های حاوی غلظت نسبتا زیاد مواد معدنی رخ خواهد داد (Nellans, 1991). این فرآیند اشباع‌پذیر نبوده و ظرفیت نامحدودی برای انتقال مواد معدنی به خون از این طریق وجود دارد. شیب یا گرادیان الکتروشیمیایی ایجاد شده توسط یون‌های معدنی موجود در محلول‌های پوشاننده سمت مجرایی اتصالات محکم تنها عامل محدود کننده این نوع جذب خواهد بود.

منافذ یا کانال‌های یونی موجود در اتصالات محکم توجه محققان بسیاری را به خود جلب کرده است. وظیفه اصلی پروتئین‌های کادهرین و اکلودین نگهداری سلول‌های پوششی مجاور هم و تشکیل یک سد یکپارچه است، در حالی که به نظر می‌رسد پروتئین‌های کلودین نقش موثری در تنظیم نفوذپذیری اتصالات محکم ایفا می‌کنند (Hartsock and Nelson, 2008). کلودین‌ها خانواده‌ای از پروتئین‌های تشکیل دهنده اتصالات محکم هستند که در سیتوزول سلول‌های بافت پوششی دارای انتهای آمینو و کربوکسی هستند. پروتئین‌های کلودین پس از ۴ مرتبه عبور از غشاء سلولی جهت تعامل با پروتئین‌های کلودین سلول مجاور از سلول خارج می‌شوند. شمار زیادی از پروتئین‌های کلودین (بیش از ۲۶ نوع) تا کنون شناسایی شده‌اند. به نظر می‌رسد کلودین‌های ۱، ۳ و ۵ برای عایق‌بندی شدن فضای داخل سلول در برابر مجرای داخل روده ضروری بوده و منجر به استحکام اتصالات محکم می‌گردند (Furuse et al., 2002). این پروتئین‌ها می‌توانند با کلودین‌های همان سلول یا کلودین‌های سلول مجاور دیمر تشکیل دهند (Gunzel and Fromm, 2012). در برخی موارد، باقیمانده اسیدهای آمینه پروتئین‌های کلودین

(مانند کلودین‌های ۲و ۱۵) موجود در منافذ اتصالات محکم دارای بار منفی بوده و با دفع آنیون‌ها و جذب کاتیون‌ها، منافذی انتخابی را برای عبور کاتیون‌ها تشکیل می‌دهند. سایر کلودین‌ها نیز ممکن است منافذی انتخابی برای عبور آنیون‌ها را تشکیل دهند، اما تاکنون وجود این کانال‌ها در روده اثبات نشده است (Krug et al., 2012). برخی کلودین‌ها از جمله کلودین ۲ علاوه بر تشکیل منافذ انتخابی برای کاتیون‌ها، کانال‌های آبی را در اتصالات محکم بین سلول‌ها ایجاد می‌نمایند (Rosenthal et al., 2017). مشخص شده است که بخش‌هایی از پروتئین کلودین که در سیتوزول سلول‌های پوششی قرار دارد با پروتئین اسکلت سلولی اکتین در تعامل است. پیشنهاد شده است که انقباض اسکلت سلولی در داخل سلول می‌تواند اندازه منافذ ایجاد شده توسط پروتئین‌های کلودین در خارج از سلول را تحت تاثیر قرار دهد (Madara et al., 1987). همچنین مطالعات نشان می‌دهند حضور گلوکز و اسیدهای آمینه در مجرای گوارشی اندازه منافذ عبور آب داخل اتصالات محکم را تحت تاثیر قرار می‌دهند (Madara and Pappenheimer, 1987). اما تاکنون چگونگی تحت تاثیر قرار گرفتن اسکلت سلولی و پروتئین-های اتصالات محکم مشخص نیست.

جذب با عبور از فضای بین سلولی دارای دو جنبه مهم است (شکل۱). همانطور که در بالا شرح داده شد تا مادامی که شیب الکتروشیمیایی برای هل دادن یون‌ها به داخل منافذ وجود داشته باشد، مواد معدنی می‌توانند از طریق انتشار ساده از منافذ موجود در اتصالات محکم بین سلول‌ها منتقل شوند. گرچه تمرکز مقاله حاضر بر روی جذب مواد معدنی است، با این حال لازم به ذکر است در صورت تجمع مواد معدنی در فضای بینابینی، منافذ به مواد معدنی اجازه عبور و منتقل شدن به داخل مجرای روده را نیز می‌دهند که این امر منجر به "ترشح مواد معدنی" می‌گردد. جنبه دیگر این نوع از جذب در رابطه با جابه‌جایی مواد معدنی محلول در آب از طریق منافذ موجود در اتصالات محکم است. این شکل از انتقال تحت عنوان "کشش محلول[1]" شناخته می‌شود (شکل ۱). یون‌های معدنی آزاد به واسطه تعاملات یونی- دوقطبی آب می‌توانند به صورت معلق در آب باقی بمانند. در صورت عبور آب از منافذ مواد معدنی معلق در آن نیز جذب خواهند شد. مواد معدنی متصل به سایر ترکیبات موجود در جیره (اسیدهای آمینه، پپتیدها و اسیدهای چرب فرار) نیز می‌توانند تا زمانی که در لایه آبی غیرمتحرک بالای اتصالات محکم شناور هستند، جذب شوند. در واقع به شرط معلق بودن در آب، مولکول‌هایی به بزرگی ۳/۵ کیلودالتون می‌توانند از منافذ موجود در اتصالات محکم عبور کنند (Pappenheimer and Reiss, 1987). این منافذ ۱۰ الی ۳۰ آنگستروم قطر دارند (Hakim and Lifson, 1969). به دلیل مقدار آب زیادی که به صورت روزانه از مجرای گوارشی جذب می‌شود، احتمالا پدیده کشش محلول مسئول سهم قابل توجهی از جذب مواد معدنی مورد نیاز حیوانات است (Nellans, 1991). دو نیرو در عبور آب از اتصالات محکم دخیل هستند (Curran and Macintosh, 1962). اولین نیرو فشار هیدروستاتیک[2] است. به طور کلی آب به سمت منطقه با فشار کمتر حرکت می‌کند. اتصالات محکم به خوبی در برابر ایجاد فشار هیدروستاتیک در داخل مجرای روده مقاومت می‌کند. آب از داخل مجرای روده بیشتر از داخل اتصالات محکم به سمت پایین حرکت می‌کند. افزایش فشار آب در داخل مجرای روده تا ۲۲ سانتی‌متر آب منجر به افزایش جذب آن نمی‌شود (Hakim and Lifson, 1969). با این حال تجمع آب در فضای بینابینی منجر به افزایش فشار هیدروستاتیک در این فضا می‌گردد. به نظر می‌رسد اتصالات محکم به فشار هیدروستاتیک فضای بینابینی حساس بوده و با افزایش فشار به ۲ سانتی‌متر آب، جذب آب را متوقف نموده و افزایش بیشتر فشار منجر به حرکت آب به سمت مجرای روده خواهد شد (Karbach and Wanitschke, 1984، تراوش آب). دومین نیروی دخیل در حرکت آب فشار اسمزی است. حرکت توده آب از منافذ اتصالات محکم و ورود به فضای بینابینی کاملا به میزان شیب اسمزی در فضای بینابینی بستگی دارد. سدیم اصلی‌ترین عامل اسمولاریته در فضای بینابینی می‌باشد. سلول‌های پوششی سدیم را از غشاء رأسی خود جذب نموده و آن را از طریق پمپ‌های الکتروژنیک $3NA^+/2K^+$ ATPase به فضای بینابینی پمپ می‌کنند. محلول‌ها و ترکیباتی همچون کلرید، گلوکز و اسیدهای آمینه ممکن است از طریق هم‌انتقالی با سدیم در اسمولاریته فضای بینابینی مشارکت داشته باشند. در شکمبه جذب اسیدهای چرب فرار در توسعه شیب اسمزی در زیر بافت پوششی شکمبه مشارکت داشته و منجر به کشیده شدن آب از میان بافت پوششی شکمبه می‌شود (Holternius and Dahlborn, 1990). آب، مواد معدنی و سایر ترکیبات محلول در آب از داخل منافذ به فضای بینابینی و سپس به بستر مویرگی موجود در آستر مخاط منتقل می‌شوند (Nellans, 1991). این آب می‌تواند مجددا در هر دو جهت جابه‌جا شود. نیروی کشش محلول، بخصوص با افزایش فشار هیدروستاتیک

[1] Solvent drag

[2] Hydrostatic pressure

فضای بینابینی، مانند آنچه طی انقباضات طبیعی بخش‌های فوقانی روده باریک هنگام هضم رخ می‌دهد، می‌تواند مواد معدنی را به سمت مجرای روده حرکت دهد (Sjövall et al., 1990). افزایش فشار هیدروستاتیک فضای بینابینی بر اثر اختلال در تراوش آب از روده یا پاسخ به انتروتوکسین‌ها منجر به افزایش ترشح آب می‌گردد (Burns et al., 1978; Nellans, 1991). جریان توده آب و الکترولیت‌ها در بخش‌های فوقانی روده باریک آزادانه‌تر از بخش‌هایی پایینی روده اتفاق می‌افتد. این امر می‌تواند به دلیل وجود منافذ آبی بزرگ‌تر در بخش‌های فوقانی روده باریک باشد (Smyth, 2013).

غشاء سلول‌های پوششی مجرای گوارشی از دو لایه فسفولیپید تشکیل شده است که به طور موثری مانع انتقال آب شده و این سلول‌ها را در برابر ورود مواد معدنی محلول در آب، نسبت به اتصالات محکم بین سلول‌ها، نفوذ ناپذیرتر می‌سازد. همچنین بیشتر مواد معدنی محلول دارای بار مثبت یا منفی هستند که این امر خود مانع عبور این مواد از سد دولایه فسفولیپیدی خواهد شد. فضای درونی سلول‌های بافت پوششی در مقایسه با مایعات هضمی پوشاننده غشاء رأسی و مایع خارج سلولی اطراف غشاء قاعده‌ای- جانبی دارای بار منفی است. مقدار این بار بین ۲۵- الی ۴۰- میلی‌ولت بوده و منشاء اختلاف پتانسیل موجود در غشاء می‌باشد. یون‌های دارای بار منفی (مانند Cl^-) تلاش می‌کنند با عبور از غشاء رأسی در خلاف جهت شیب الکتریکی خود از مجرای روده داخل سلول‌ها شوند. این در حالی است که یون‌های دارای بار مثبت (مانند Ca^+ و Na^+) به آسانی با عبور از غشاء رأسی در جهت کاهش شیب الکتریکی به سمت سیتوزول دارای بار منفی حرکت می‌کنند. با این حال در طرف دیگر سلول، حرکت مواد معدنی دارای بار مثبت از داخل غشاء قاعده‌ای- جانبی به بیرون از سلول و مایع خارج سلولی مستلزم حرکت یون‌ها به سمتی دارای بار مثبت در خلاف جهت شیب الکتریکی می‌باشد (Goff, 2015).

خوشبختانه سلول‌های جذبی مجرای گوارش اغلب دارای سازوکارهای ویژه‌ای برای برداشت کارآمد بسیاری از مواد معدنی، حتی در زمان‌هایی که غلظت این مواد در جیره بسیار کم باشد، هستند. این فرآیند تحت عنوان "جذب با عبور از عرض سلول‌ها" شناخته شده و دارای ۳ مرحله است (Goff, 2015). در مرحله اول مواد معدنی از مایعات هضمی و از داخل لایه آبی غیرمتحرک و گلیکوکالیس عبور کرده و به سطح غشاء رأسی سلول‌ها می‌رسند (شکل ۱). برای این اتفاق لازم است تا مواد معدنی در مایعات هضمی پوشاننده سطح سلول‌ها محلول باشند. متاسفانه غشاء دولایه فسفولیپیدی سلول‌های پوششی کاملا نسبت به آب و مواد معدنی محلول در آن نفوذناپذیر است. سلول‌ها برای عبور مواد معدنی محلول در آب از میان غشاء به داخل سلول از "کانال‌های یونی[1]" یا "انتقال‌دهنده‌های یونی[2]" استفاده می‌کنند. وجود این پروتئین‌های تخصص-یافته در غشاء سلولی منجر به انتشار تسهیل شده مواد معدنی می‌گردد. به طور کلی اتصال این انتقال‌دهنده‌ها به مواد معدنی تنها وقتی امکان‌پذیر است که ماده معدنی به صورت یونی بوده و دارای بار الکتریکی باشد.

تنها زمانیکه بدن به ماده معدنی خاصی احتیاج داشته باشد کانال‌ها یا انتقال‌دهنده‌های یونی تنظیم شده و به ماده معدنی اجازه عبور از غشاء رأسی را می‌دهند. در غیر این صورت سایر مواد معدنی از طریق هم‌انتقالی با مولکول‌های دیگر از غشاء عبور می‌نمایند. به عنوان مثال سدیم اغلب از طریق هم‌انتقالی با مولکول‌های گلوکز و به وسیله‌ی پروتئین‌های ویژه انتقال‌دهنده گلوکز موجود در غشاء رأسی به داخل سلول منتقل می‌گردد. به این ترکیبات اصطلاحا "مواد هم‌انتقال[3]" گفته شده و هر دو ماده در یک جهت منتقل می‌شوند. برخی از مواد معدنی به کمک انتقال‌دهنده پروتئینی مبدل یونی از غشاء رأسی عبور می‌نمایند. این نوع انتقال‌دهنده‌ها جهت حفظ تعادل الکتریکی با وارد نمودن یک یون به داخل سلول، یون دیگری را، اغلب با بار مشابه، از آن سوی سلول خارج کرده و به مجرای روده منتقل می‌کنند.

در دومین مرحله از جذب با عبور از عرض سلول، مواد معدنی باید در میان سیتوزول از غشاء رأسی به سمت غشاء قاعده‌ای- جانبی حرکت کنند. این اتفاق برای برخی مواد معدنی به صورت انتشار ساده رخ می‌دهد. اما در رابطه با بیشتر مواد معدنی پروتئین‌هایی تخصص‌یافته یا وزیکول‌های انتقالی این وظیفه را برعهده می‌گیرند. این پروتئین‌های انتقال‌دهنده که به آن‌ها "چاپرون[4]" نیز گفته می‌شود فعالیت حیاتی دیگری را نیز انجام می‌دهند: این پروتئین‌ها به اشکال یونیزه مواد معدنی موجود در سیتوزول متصل شده و آن‌ها را از حالت آزاد خارج می‌کنند که این امر می‌تواند

[1] Ion channels
[2] Ion transporters
[3] Symporter
[4] Chaperone

بر عملکرد سلول‌ها موثر باشد. به عنوان مثال، افزایش غلظت یون کلسیم (Ca^+) در سیتوزول در پاسخ به هورمون‌ها یا سیتوکین‌ها، می‌تواند به عنوان یک پیام‌رسان ثانویه برای آغاز مسیرهای متابولیکی مختلف سلولی عمل کند. علاوه بر این بسیاری از مواد معدنی در شکل آزاد و یونی به شدت اکسید می‌شوند، بنابراین برای جلوگیری از صدمه به سلول باید به مولکول‌های دیگری متصل شوند (در ادامه در بخش "مواد معدنی به عنوان اکسیدان و آنتی‌اکسیدان" به شرح بیشتر این موضوع پرداخته می‌شود). علاوه بر این متصل شدن مواد معدنی یونی به این پروتئین‌ها پس از ورود به سیتوزول، منجر به حفظ غلظت پایین یون‌های معدنی در داخل سیتوزول و در نتیجه هجوم بیشتر یون‌ها از غشاء رأسی از طریق انتشار ساده در جهت شیب غلظت خواهد شد. نهایتا در مرحله سوم مواد معدنی باید با عبور از غشاء قاعده‌ای- جانبی از داخل سیتوزول به فضای بینابینی زیر اتصالات محکم منتقل شوند. در برخی موارد، مواد معدنی می‌توانند در جهت شیب غلظت یا شیب الکتریکی خود از طریق کانال‌های پروتئینی موجود در غشاء قاعده‌ای- جانبی منتشر شوند، با این حال در بسیاری از موارد نیاز است مواد معدنی از ناحیه رقیق (داخل سلول) به ناحیه غلیظ (مایع خارج سلولی) منتقل شوند. حرکت یک ماده معدنی به سمت مایع خارج سلولی برخلاف شیب غلظت و احتمالا برخلاف شیب الکتریکی اغلب به پروتئین‌هایی تخصص‌یافته نیاز دارند که یک پمپ مواد معدنی را در غشاء قاعده‌ای- جانبی تشکیل می‌دهند. معمولا این پمپ‌ها برای انجام عمل خود به صرف انرژی به شکل ATP نیاز دارند. مبدل‌های یونی ممکن است از انرژی بالقوه حاصل از انتقال یون‌ها در جهت شیب الکتروشیمیایی، برای انتقال سایر یون‌ها به درون یا خارج از سلول در خلاف جهت شیب الکتروشیمیایی استفاده کنند. یکی از شیوه‌های معمول، استفاده از انرژی حاصل از انتقال یک یا تعداد بیشتری یون سدیم به داخل سلول در جهت شیب غلظت و الکتریکی موجود، به منظور انتقال سایر یون‌ها یا مولکول‌ها به داخل سلول با عبور از غشاء رأسی (مانند فرآیند هم‌انتقالی سدیم با هگزوزها، Röder et al., 2014) یا انتقال یون‌ها به خارج از سلول با عبور از غشاء قاعده‌ای-جانبی (مانند تبادل‌کننده‌های سدیم و منیزیم برای انتقال Mg^{2+} به خارج از سلول‌های پوششی شکمبه، Schweigel et al., 2006) می‌باشد. سپس پمپ‌های الکتروژنیک NA^+/K^+ ATPase با بیرون راندن ۳ یون سدیم به مایع خارج سلولی و اجازه برای ورود ۲ یون پتاسیم به داخل سلول، غلظت طبیعی یون سدیم را در داخل و خارج سلول حفظ می‌نماید (Castillo et al., 2015).

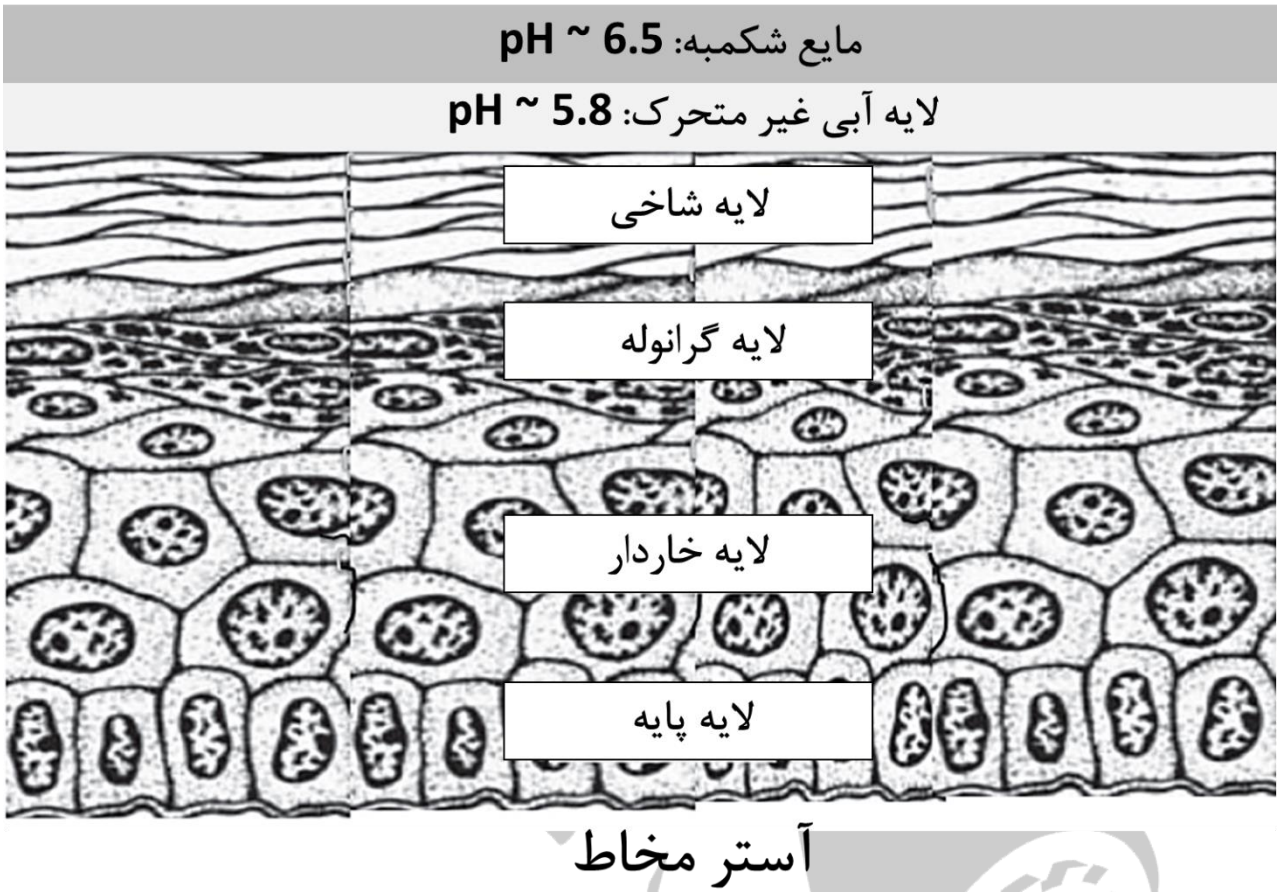
انتقال یون‌ها، گلوکز، اسیدهای چرب فرار و اسیدهای آمینه به داخل فضای بینابینی منجر به تشکیل یک شیب اسمزی و متعاقب آن کشیده شدن آب به فضای بینابینی خواهد شد. این آب می‌تواند از طریق منافذ ایجاد شده توسط برخی پروتئین‌های اتصالات محکم (مانند کلودین۲) با عبور از اتصالات محکم به فضای بینابینی منتقل شود (Rosenthal et al., 2017). همچنین آب می‌تواند از عرض سلول‌ها عبور کرده و املاح را از غشاء رأسی به ستوزول و سپس از طریق کانال‌های آبی موسوم به "آکوآپورین‌ها[1]" از غشاء قاعده‌ای- جانبی به فضای بینابینی منتقل سازد (Zhu et al., 2016). فرآیند فعال جذب مواد معدنی با عبور داخل سلول‌ها به حیوانات اجازه می‌دهد تا حتی در صورت کم بودن غلظت مواد معدنی در جیره و در نتیجه مجرای روده باریک این موارد را به طور کارآمدی جذب نمایند. به طور کلی سازوکارهای اینگونه انتقال بسیار تخصصی بوده و به سادگی اشباع می‌شوند و در واقع تنها قادر به انتقال مقدار محدودی از مواد معدنی در یک بازه زمانی مشخص هستند. در برخی موارد، بازدهی این سامانه جذب در صورت نیاز بدن به ماده معدنی خاص و یا دریافت مقدار مازادی از یک ماده معدنی می‌تواند به ترتیب افزایش یا کاهش پیدا کند. همچنین حضور آنتاگونیست‌ها بر کارآیی این شیوه جذب موثر است. به عنوان مثال غلظت بالای آهن جیره منجر به اختلال در جذب عنصر روی از روده باریک می‌گردد.

انتقال مواد معدنی از میان بافت پوششی سنگفرشی مطبق

دیواره پیش معده بر خلاف روده باریک و روده بزرگ دارای پوشش یک لایه نیست. سطح شکمبه، نگاری و هزارلا در سمت مجرای گوارشی با بافت پوششی سنگفرشی مطبقی که ممکن است از ۱۰ ردیف سلول تشکیل شده و به ۴ لایه مختلف تقسیم می‌شود، پوشیده شده است (شکل ۲). لایه‌ی متصل به غشاء پایه، "لایه پایه[2]" نام داشته و منشاء سایر لایه‌ها می‌باشد. سلول‌های این لایه حاوی تعداد زیادی میتوکندری و پمپ سدیم- پتاسیم در غشاء قاعده‌ای- جانبی خود هستند (Graham and Simmons, 2005).

[1] Aquaporins

[2] Stratum basale



سهامی خاص

شکل۲- پوشش مخاطی شکمبه، نگاری و هزارلا از سلول‌های پوششی سنگفرشی مطبق تشکیل شده است. سلول‌های لایه پایه تکثیر شده و سایر لایه‌ها را به وجود می‌آورد. لایه شاخی از سلول‌های مرده تشکیل شده و روی لایه گرانوله که خود آن روی لایه خاردار قرار دارد، واقع شده است. اتصالات محکم بین سلول‌های سه لایه زنده نام برده سدی مقاوم را در برابر انواع تهاجم‌ها تشکیل می‌دهند. با این حال اتصالات شکاف‌دار بین سلول‌های لایه‌های مختلف اجازه می‌دهد تا یون‌ها آزادانه بر اساس شیب غلظت بین لایه‌های مختلف انتشار پیدا کند. یک لایه آبی غیرمتحرک با pH کمی پایین‌تر از مایع شکمبه روی این بافت پوششی سنگفرشی مطبق را پوشانده است.

با تقسیم این سلول‌ها سلول‌های قدیمی‌تر به سمت مجرا هل داده می‌شوند. لایه‌های بالغ بعدی "لایه خاردار[1]" و "لایه گرانوله[2]" نامیده می‌شوند. هنگامی که سلول‌های لایه گرانوله پیر می‌شوند، کراتینه شده، می‌میرند و "لایه شاخی[3]" را تشکیل می‌دهند که از سطح زیرین مخاط در برابر ساقه‌های خشک علوفه موجود در خوراک که ممکن است سطح مخاط شکمبه را خراش دهند محافظت می‌نماید. سلول‌های کراتینه شده و مرده‌ی این لایه توانایی تولید پروتئین‌های اتصالات محکم، که باعث قرارگرفتن سلول‌ها در کنار هم می‌شوند، را از دست داده‌اند. بنابراین گرچه این سلول‌ها مخاط را از ساییدگی‌های فیزیکی محافظت می‌کنند اما مانعی برای جذب مواد مغذی نخواهند بود. بین سلول‌های مجاور لایه‌های پایه، خاردار و گرانوله می‌توان اتصالات محکم را مشاهده کرد. پروتئین‌های اتصالات محکم به تعداد زیادی در لایه گرانوله، یعنی نزدیک‌ترین سلول‌های زنده به مایع شکمبه، یافت می‌شوند. اتصالات محکم منجر به تشکیل سدی محکم در برابر سائیدگی‌های ناشی از علوفه خورده شده توسط نشخوارکنندگان می‌گردند. این اتصالات همچنین مانع دسترسی میکروب‌های شکمبه به آستر مخاط می‌شوند (Stumpff et al.,

[1] Stratum spinosum
[2] Stratum granulosum
[3] Stratum corneum

2011). به نظر می‌رسد ساختار چند لایه شکمبه با چندین اتصال محکم مانعی سخت در برابر جذب مواد معدنی، به خصوص از طریق عبور از فضای بین سلولی، باشد. با این حال در لایه‌های پایه، خاردار و گرانوله اتصالات شکاف‌دار منحصربه‌فردی بین سلول‌های مجاور یافت می‌شود. اتصالات شکاف‌دار کانال‌های پروتئینی بین یک سلول و سلول مجاور هستند که اجازه می‌دهند یون‌ها و مولکول‌های کوچک با انتشار ساده از سیتوزول یک سلول به سیتوزول سلول دیگر منتقل شوند (Graham and Simmons, 2005). از طریق این اتصالات شکاف‌دار سیتوزول سلول‌های لایه گرانوله با سلول‌های پایه در تعامل است. این امر موجب تشکیل یک "پیوسته یاخته[1]" از سلول‌ها شده و باعث می‌شود تا از نظر فیزیولوژیکی به صورت یک سلول واحد عمل کنند. غشاء رأسی سلول‌های لایه گرانوله اولین غشائی است که مواد معدنی و سایر مواد مغذی همچون اسیدهای چرب فرار باید از آن عبور کنند. سپس مواد معدنی می‌توانند از طریق اتصالات شکاف‌دار به غشاء قاعده‌ای- جانبی لایه پایه منتشر شوند. سازوکارهایی همچون پمپ‌ها و تبادل‌کننده‌های یونی در غشاء قاعده‌ای- جانبی سلول‌های لایه پایه برای انتقال مواد معدنی از سیتوزول به مایع خارج سلولی وجود دارد (Graham and Simmons, 2005). این سامانه به یون‌ها و اسیدهای چرب فرار اجازه می‌دهد تا به شکلی کارآمد برای رسیدن به مایع خارج سلولی و آستر مخاط از طبقات سلولی چندلایه موجود عبور کنند.

جذب با عبور از فضای بین سلولی در مقابل جذب با عبور از عرض سلول

برای درک نقش اتصالات محکم و جذب با عبور از فضای بین سلولی باید نمایی کلی از مقدار سطح ارائه شده توسط اتصالات محکم در طول مجرای روده را مدنظر قرار داد. مشاهده سطح روده باریک از بالا نشان می‌دهد حدود ۸ درصد از سطح روده را اتصالات محکم بین سلول‌ها تشکیل داده‌اند. با این حال اگر سطح ایجاد شده توسط میکروویلی‌های هر انتروسیت نیز در نظر گرفته شود، اتصالات محکم تنها ۰/۱ درصد از سطح در تماس با مایعات درون مجرا و قابل دسترس برای جذب را تشکیل می‌دهند (Pappenheimer and Reiss, 1987; Nellans, 1991). این یعنی بیش از ۹۹ درصد سطح جذب با غشاء رأسی سلول‌ها و از طریق سازوکار جذب با عبور مواد از عرض سلول فراهم می‌شود. ممکن است جذب مواد معدنی از طریق منافذ کاتیونی و آنیونی موجود در اتصالات محکم هنگامی که غلظت بالایی از مواد معدنی در جیره‌غذایی وجود داشته باشد، برتری پیدا کند. با این حال به نظر می‌رسد هنگامی که میزان مواد معدنی جیره در مرز کمبود قرار دارد انتقال این مواد از عرض سلول‌های پوششی مجرای گوارش مسئول بخش عمده جذب مواد معدنی باشد. میزان اثربخشی نیروی کشش محلول مواد معدنی از طریق منافذ آبی موجود در اتصالات محکم سلول‌های شکمبه، روده باریک و روده بزرگ به سختی قابل تعیین است. احتمالا کشش محلول مواد معدنی تنها در قسمت‌هایی از مجرای گوارش که توانایی جذب آب خالص دارند، می‌تواند دارای ارزش تغذیه‌ای برای حیوان باشد (Nellans, 1991). بیشترین میزان جذب آب خالص در هزارلا، ایلئوم و کولون نشخوارکنندگان اتفاق می‌افتد (Argenzio et al., 1975; Edrise et al., 1986). در حقیقت شیردان، دئودنوم و قسمت‌های تحتانی ژژنوم محل‌های ترشح آب در نشخوارکنندگان محسوب می‌شوند (Sklan and Hurwitz, 1985). با جدا شدن آب از مخلوط خورده شده در طول مجرا، غلظت مواد معدنی (مول در لیتر) باقیمانده در این مخلوط افزایش یافته و انتظار می‌رود این افزایش غلظت انتشار غیرفعال تسهیل شده مواد معدنی از طریق منافذ موجود در اتصالات محکم را به دنبال داشته باشد.

توصیه‌های تغذیه‌ای

یک رژیم غذایی مناسب احتیاج گاو به جذب مواد معدنی مورد نیاز برای نگهداری، رشد، آبستنی و شیردهی را تامین می‌نماید. تخصیص بخش‌های مختلف مواد معدنی جذب شده از جیره به مجموع نیازهای بافتی برای یک ماده معدنی برآوردی خوب از مقدار ماده معدنی که برای تامین احتیاجات حیوان باید در جیره تامین شود ارئه می‌نماید. به عنوان مثال برای ذرت سیلوشده، علوفه یونجه و کربنات کلسیم موجود در جیره یک گاو شیرده با هدف متعادل نمودن میزان کلسیم جیره، مقدار گرم کلسیم جذب شده از هر ماده خوراکی باید با جمع گرم کلسیم مورد نیاز برابر باشد:

[1] Syncytium

نیاز کلسیم برای نگهداری+ نیاز کلسیم برای شیردهی= کلسیم جذب شده از ذرت سیلو شده+ کلسیم جذب شده از علوفه یونجه+ کلسیم جذب شده از کربنات کلسیم

مواد معدنی موجود در مواد خوراکی اغلب در فیبرهای گیاهی یا بسترهای پروتئینی یافت می‌شوند. فراهمی مواد معدنی موجود در منابع مختلف خوراکی متفاوت بوده و دامنه گسترده‌ای برای نرخ هضم مواد معدنی متصل به سایر ترکیبات آلی وجود دارد. در مکمل‌سازی جیره‌های غذایی اغلب از اشکال غیرآلی مواد معدنی استفاده شده و این نوع از مواد معدنی دارای اختلاف زیادی از نظر میزان انحلال در مایعات پوشاننده سطح جاذب سلول‌های بافت پوششی می‌باشند.

با توجه به این مطلب که گاو روزانه به مقدار مشخصی از هر ماده معدنی احتیاج دارد که باید از جیره غذایی جذب شود، مدل ارائه شده در NRC (۲۰۰۱) سعی کرده تا برآورد کند که چند گرم یا میلی‌گرم از هر ماده مغذی موجود در مواد خوراکی یا مکمل‌های معدنی مورد استفاده در فرمولاسیون خوراک جذب می‌شود. یک ضریب جذب نشان‌دهنده کسری از مواد معدنی موجود در مواد خوراکی یا مکمل‌های معدنی مورد استفاده در تغذیه دام است که احتمالا جذب می‌شوند. مجددا از مثال کلسیم استفاده می‌کنیم. مقدار کلسیم جذب شده از جیره می‌تواند به صورت زیر بیان شود:

میزان کلسیم جذب شده= (گرم کلسیم موجود در ذرت سیلو شده× ضریب جذب کلسیم برای ذرت سیلو شده) + (گرم کلسیم موجود در علوفه یونجه× ضریب جذب کلسیم برای علوفه یونجه) + (گرم کلسیم موجود در کربنات کلسیم× ضریب جذب کلسیم برای کربنات کلسیم)

این مدل دقت بیشتری برای فرمولاسیون جیره‌ها برای تامین نیاز مواد معدنی همه دسته‌های گاوها دارد. از زمان معرفی و ارائه مدل NRC (۲۰۰۱) به وضوح مشخص شده است برخی از ضرایب پیش‌بینی جذب مواد معدنی برای برخی مواد خوراکی دقیق نیست. همچنین مشخص شده است ضریب جذب یک ماده معدنی عددی ثابت نبوده و کاملا تحت تاثیر حضور آنتاگونیست‌های جذب قرار می‌گیرد.

منابع :

1. Argenzio, R. A., N. Miller, and W. von Engelhardt. 1975. Effect of volatile fatty acids on water and ion absorption from the goat colon. Am. J. Physiol. 229:997–1002.
2. Burns, T. W., J. R. Mathias, G. M. Carlson, J. L. Martin, and R. P. Shields. 1978. Effect of toxigenic Escherichia coli on myoelectric activity of small intestine. Am. J. Physiol. 235:E311–E315.
3. Castillo, J. P., H. Rui, D. Basilio, A. Das, B. Roux, R. Latorre, F. Bezanilla, and M. Holmgren. 2015. Mechanism of potassium ion uptake by the Na(+)/K(+)-ATPase. Nat. Commun. 6:7622.
4. Curran, P. F., and J. R. Macintosh. 1962. A model system for biological water transport. Nature 193:347–348.
5. Edrise, B. M., R. H. Smith, and D. Hewitt. 1986. Exchanges of water and certain water-soluble minerals during passage of digesta through the stomach compartments of young ruminating bovines. Br. J. Nutr. 55:157–168.
6. Field, M. 2003. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. J. Clin. Invest. 111:931–943.
7. Furuse, M., M. Hata, K. Furuse, Y. Yoshida, A. Haratake, Y. Sugitani, T. Noda, A. Kubo, and S. Tsukita. 2002. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: A lesson from claudin-1-deficient mice. J. Cell Biol. 156:1099–1111.
8. Goff, J. P. 2015. Digestion and absorption of nutrients. Pages 502– 521 in Dukes Physiology of Domestic Animals. W. O. Reece, H.H. Erickson, J. P. Goff, and E. E. Uemura, ed. Wiley-Blackwell,Hoboken, NJ.

9. Graham, C., and N. L. Simmons. 2005. Functional organization of the bovine rumen epithelium. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 288:R173–R181.
10. Günzel, D., and M. Fromm. 2012. Claudins and other tight junction proteins. Compr. Physiol. 2:1819–1852.
11. Hakim, A. A., and N. Lifson. 1969. Effects of pressure on water and solute transport by dog intestinal mucosa in vitro. Am. J. Physiol. 216:276–284.
12. Hartsock, A., and W. J. Nelson. 2008. Adherens and tight junctions:Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. Biochim.Biophys. Acta 1778:660–669.
13. Holtenius, K., and K. Dahlborn. 1990. Water and sodium movements across the ruminal epithelium in fed and food-deprived sheep. Exp. Physiol. 75:57–67.
14. Karbach, U., and R. Wanitschke. 1984. Influence of serosal hydrostatic pressure on net water and electrolyte transport across the isolated rat colonic mucosa exposed to different secretagogues. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 327:336–341.
15. Krug, S. M., D. Günzel, M. P. Conrad, I. F. Lee, S. Amasheh, M. Fromm, and A. S. Yu. 2012. Charge-selective claudin channels. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1257:20–28.
16. Madara, J. L., and J. R. Pappenheimer. 1987. Structural basis for physiological regulation of paracellular pathways in intestinal epithelia. J. Membr. Biol. 100:149–164.
17. Madara, J. L., R. Moore, and S. Carlson. 1987. Alteration of intestinal tight junction structure and permeability by cytoskeletal contraction. Am. J. Physiol. 253:C854–C861.
18. National Research Council. 2001. Nutrient Requirements of Dairy Cattle. 7th ed. Natl. Acad. Press, Washington, DC.
19. Nellans, H. N. 1991. Mechanisms of peptide and protein absorption (l) paracellular intestinal transport: Modulation of absorption. Adv.Drug Deliv. Rev. 7:339–364.
20. Pappenheimer, J. R., and K. Z. Reiss. 1987. Contribution of solvent drag through intercellular junctions to absorption of nutrients by the small intestine of the rat. J. Membr. Biol. 100:123–136.
21. Röder, P. V., K. E. Geillinger, T. S. Zietek, B. Thorens, H. Koepsell, and H. Daniel. 2014. The role of SGLT1 and GLUT2 in intestinal glucose transport and sensing. PLoS One 9:e89977. https:// doi .org/ 10 .1371/ journal .pone .0089977.
22. Rosenthal, R., D. Günzel, D. Theune, C. Czichos, J. D. Schulzke, and M. Fromm. 2017. Water channels and barriers formed by claudins. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1397:100–109.
23. Schweigel, M., H. S. Park, B. Etschmann, and H. Martens. 2006. Characterization of the Na+-dependent Mg2+ transport in sheep ruminal epithelial cells. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 290:G56–G65.
24. Sjövall, H., I. Hagman, and H. Abrahamsson. 1990. Relationship between interdigestive duodenal motility and fluid transport in humans. Am. J. Physiol. 259:G348–G354.
25. Sklan, D., and S. Hurwitz. 1985. Movement and absorption of major minerals and water in ovine gastrointestinal tract. J. Dairy Sci. 68:1659–1666.
26. Smyth, D. H. 2013. Chapter 14.12 Regional variations and their significance. Pages 751–752 in Intestinal Absorption. D. H. Smyth, ed. Springer Science and Business Media, New York, NY.
27. Stumpff, F., M. I. Georgi, L. Mundhenk, I. Rabbani, M. Fromm, H. Martens, and D. Günzel. 2011. Sheep rumen and omasum primary cultures and source epithelia: Barrier function aligns with expression of tight junction proteins. J. Exp. Biol. 214:2871–2882.
28. Zhu, C., Z. Chen, and Z. Jiang. 2016. Expression, distribution and role of aquaporin water channels in human and animal stomach and intestines. Int. J. Mol. Sci. 17(E1399):1–18.