

## ABSORCIÓ INTESTINAL DE MONOSACÀRIDS

RUTH FERRER, JUANA M. PLANAS i MIQUEL MORETÓ

*Departament de Ciències Fisiològiques Humanes i de la Nutrició. Facultat de Farmàcia. Universitat de Barcelona.*

*Rebut 17 març 1986*

### ÍNDIX

1. Introducció
2. Transport mitjançat concentratiu (transport actiu)
  - 2.1. Propietats bàsiques
  - 2.2. Sensibilitat a la florricina
  - 2.3. Requeriments estructurals dels substrats
  - 2.4. Afinitat dels substrats pel sistema de transport
  - 2.5. Açoblament energètic del transport actiu
  - 2.6. Estequiometria del cotransport de monosacàrids i Na<sup>+</sup>
  - 2.7. Mecanisme del cotransport de monosacàrids i Na<sup>+</sup>
  - 2.8. Models
3. Transport mitjançat equilibratiu (difusió facilitada)
  - 3.1. Propietats bàsiques
  - 3.2. Requeriments estructurals dels substrats. Afinitat
4. Difusió simple
5. Conclusions

### RESUMEN

El intestino es un órgano muy especializado, cuya función primaria es captar los nutrientes que constituyen la dieta para transferirlos al torrente sanguíneo, desde donde serán distribuidos a todo el organismo. El presente trabajo es una recopilación de los conocimientos actuales sobre los mecanismos implicados en la absorción intestinal de monosacáridos. Dicho proceso consiste en el paso de los monosacáridos a través de la membrana luminal (borde "en cepillo") por transporte mediado concentrativo (transporte activo) y por difusión simple. Una vez en el interior del enterocito, los monosacáridos salen de la célula a través de la membrana basolateral, ya sea por transporte mediado equilibrativo (difusión facilitada) o bien por difusión simple. De esta manera alcanzan la lámina propia, desde donde llegan al compartimiento plasmático. El proceso que tiene lugar en la membrana luminal consiste en el cotransporte del substrato y del ion sodio y está mantenido por el gradiente electroquímico de Na<sup>+</sup> y por el potencial de membrana. Se trata de

un mecanisme dependent de la energia metabòlica y de la presència de  $\text{Na}^+$  en el medi extracel·lular. Los models moderns que expliquen el cotransporte se basen en la existència en la membrana de un poro o canal, de estructura lipoproteica, con *loci* que reconeixen el substrato y el  $\text{Na}^+$  a ambdues cares de la membrana. El transport mediat per equilibratiu és un procés independent de la energia metabòlica y de la presència del ion sodi. La distribució asimètrica en el enteròcit de estos dos mecanismes, junt amb la difusió simple, permet el flux net de monosacàrids desde la luz intestinal hasta la sang.

**Key-words:** intestine, monosaccharide absorption, active transport, facilitated diffusion.

## 1. INTRODUCCIÓ

L'absorció intestinal de monosacàrids es produeix mitjançant processos que, localitzats a l'epiteli de la paret intestinal, permeten el pas selectiu dels soluts. Aquest epiteli no pot ésser considerat únicament com una tanca que separa dos medis diferents: un d'extern, constituït per la llum intestinal, i un altre d'intern, constituït pel líquid intersticial i el plasma sanguini. Ans al contrari, es tracta d'una estructura activa a través de la qual s'estableix un continu intercanvi de substàncies entre ambdós medis.

El moviment de soluts a l'epiteli es duu a terme mitjançant dues vies: la paracel·lular, i la transcel·lular. En el cas de la via paracel·lular, el pas de soluts es realitza per un procés de difusió simple a través de les unions intercel·lulars de l'epiteli intestinal. Pel que fa a la contribució d'aquesta via a l'absorció de monosacàrids, sembla que quantitativament té poca importància si es compara amb la via transcel·lular (BOYD i PARSONS 1979).

La via transcel·lular es caracteritza per processos seqüencials que inclouen, en primer lloc, el pas de soluts a través de la membrana apical ("en raspall") de la cè-

l·lula epitelial absorbent, la seva difusió pel citoplasma i, finalment, el pas a través de la membrana basolateral.

Les cèl·lules absorbents, o enteròcits, són cèl·lules polaritzades ja que la membrana luminal presenta microvellositats que són absents a la basolateral. A més, la diferent proporció de proteïnes i fosfolípids que formen ambdues membranes dona lloc a diferències en la seva activitat enzimàtica i en la distribució dels mecanismes específics per al pas de substàncies (ESPÓSITO, 1983). D'aquesta manera, els monosacàrids poden travessar la vora luminal per transport mitjançant concentratiu mentre que a la membrana basolateral ho fan per transport mitjançant equilibratiu. Aquesta distribució asimètrica dels mecanismes de transport permet el moviment net de monosacàrids des de la zona luminal fins a la serosa de l'epiteli.

## 2. TRANSPORT MITJANÇAT CONCENTRATIU (transport actiu)

A la membrana luminal de l'enteròcit existeix un mecanisme de transport actiu, capaç de transferir les molècules de sucre dins la cèl·lula en contra del seu gradient de concentració. Es tracta d'un procés de cotransport ja que l'entrada de monosacàrids sempre va acompanyada de l'entrada d'ions sodi.

### 2.1. Propietats bàsiques

RIKLIS i QUASTEL (1958) varen ésser els primers a observar que aquest procés concentratiu era dependent de  $\text{Na}^+$ . Quatre anys més tard, CRANE (1962) proposava un model en el qual es postulava un mecanisme general (bàsic) per a aquesta dependència: la "Hipòtesi del gradient iònic". Segons aquesta teoria, l'energia requerida

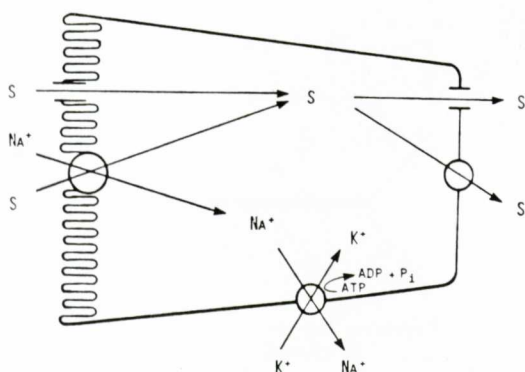


Fig. 1. Representació esquemàtica dels mecanismes implicats en l'absorció intestinal de monosacàrids. L'esquema mostra el transport mitjançat concentratiu de sucres (S) de la vora luminal, impulsat pel flux de l'ió sodi a favor del seu gradient electroquímic, mantingut gràcies a la bomba de  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  de la membrana basolateral.

per a l'acumulació de monosacàrids deriva del flux de  $\text{Na}^+$  a través de la membrana luminal a favor del seu gradient electroquímic, mantingut gràcies a l'activitat de la bomba de  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  (fig. 1). En els enteròcits, el transport actiu de  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$  està localitzat exclusivament a la membrana basolateral (FUJITA *et al.*, 1971; STIRLING, 1972 i MURER i HOPFER, 1977).

Per a CRANE (1962), el flux conjunt de monosacàrid i de  $\text{Na}^+$  implica l'existència d'uns components de membrana, anomenats "carriers" o transportadors, que aconseguen l'acoblament del pas de  $\text{Na}^+$  (a favor de gradient) amb el pas del sucre (en contra de gradient) mitjançant la formació d'un complex ternari transportador-substrat- $\text{Na}^+$ . D'aquesta manera, el gradient electroquímic del  $\text{Na}^+$  és una font d'energia que és utilitzada per a transportar sucres en contra del seu gradient de concentració.

Posteriorment, es demostrà que el transport de sucres és un procés saturable que presenta una cinètica de Michaelis-Menten (FISHER i PARSONS, 1949). Els processos

d'aquest tipus són caracteritzats per dues constants, la velocitat màxima de transport ( $V_m$ ), que dona idea de la capacitat de transport del sistema, i la constant de transport de Michaelis ( $K_m$ ), que ho fa de l'afinitat entre el substrat i el transportador.

La cinètica del transport mitjançat concentratiu es veu afectada pel gradient de  $\text{Na}^+$  existent a través de la membrana. Per a GOLDNER *et al.* (1969), KIMMICH i RANDES (1975) i HOPFER i GROSECLOSE (1980), la concentració externa de  $\text{Na}^+$  modifica la  $V_m$  del sistema sense afectar pràcticament la  $K_m$  (cinètica de tipus V). En canvi, CRANE *et al.* (1965), CURRAN *et al.* (1967) i ALVARADO (1976) troben que el gradient de  $\text{Na}^+$  afecta la  $K_m$  sense modificar la  $V_m$  (cinètica de tipus K). Aquestes diferències cinètiques tan notables configuren models molt diferents a l'hora d'explicar el cotransport de monosacàrids i  $\text{Na}^+$ . Per a KIMMICH (1981), el tipus de cinètica és determinada per l'espècie animal i per la tècnica experimental utilitzada. En canvi, ALVARADO i LHERMINIER (1982) consideren que tots els sistemes han d'ésser mixtos i que les diferències abans esmentades són degudes tan sols a la tècnica experimental utilitzada, que pot arribar a emascarar l'efecte del  $\text{Na}^+$  sobre una determinada constant.

A l'hora de considerar les constants cinètiques del sistema, cal tenir en compte un altre factor com és la capa d'aigua no agitada que s'interposa entre el medi d'incubació i la membrana de l'enteròcit. Per a THOMSON *et al.* (1982), l'estimació de constants cinètiques sense tenir en compte la influència de la capa no agitada dona lloc a una infravaloració dels processos passius i a una supervaloració de la  $K_m$ . Les tècniques modernes permeten, però, l'eliminació o bé el càlcul de la influència d'aquest fenomen per tal de fer estimacions correctes de les constants del transport.

**2.2. Sensibilitat a la florricina**

El transport mitjançat concentratiu és inhibible competitivament pel glucòsid florricina (ALVARADO I CRANE, 1962). A l'intestí prim, aproximadament el 90 % del flux inicial de glucosa és inhibit per la florricina i l'entrada residual és deguda a un procés no concentratiu i no saturable, és a dir, passiu (ALVARADO i CRANE, 1964).

El descobriment que el glucòsid florricina era un inhibidor competitiu del transport mitjançat concentratiu de monosacàrids va significar un gran avenç en el coneixement d'aquest mecanisme de transport. Es creu que la inhibició produïda per la florricina és deguda a la presència en la seva molècula d'un grup  $\alpha$ -metil-D-glucòsid que té una gran afinitat envers el transportador. La majoria d'autors afirmen que el glucòsid és reconegut pel transportador, però la qüestió resideix en si és o no translocat a l'interior cel·lular. Per a KESSLER I SEMENZA (1983), la florricina s'uneix al transportador a la banda luminal, en lliure competició amb el sucre i sense penetrar dins la cèl·lula. Així, la seva acció seria només de blocatge del transportador. En canvi, BROU-LAROCHE i ALVARADO (1983) consideren que el glucòsid és translocat a l'interior cel·lular i queda probablement retingut en la xarxa terminal de la zona luminal de l'enteròcit.

**2.3. Requeriments estructurals dels substrats**

El transport mitjançat concentratiu de sucres presenta una elevada especificitat, ja que només pot ésser utilitzat per monosacàrids amb una determinada configuració.

CRANE (1960 i 1962) en va establir alguns dels requeriments necessaris, que són els següents:

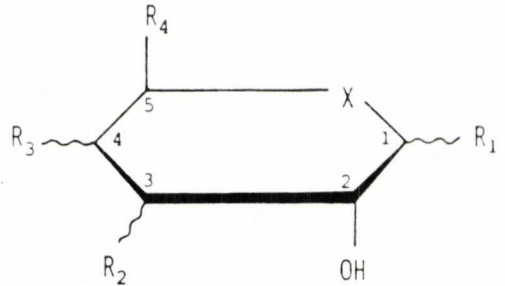


Fig. 2. Representació de Haworth amb els requeriments bàsics dels monosacàrids que utilitzen la via del transport mitjançat concentratiu de la membrana luminal. X és, normalment un àtom d'oxigen, però també pot ésser un sulfur o un carboni. Les línies rectes indiquen les orientacions obligatòries i les ondulades aquelles en les quals l'orientació és menys crítica.

- 1) Formar un anell piranòsid amb un hidroxil en el carboni 2 en la mateixa orientació que hi ha en la D-glucosa.
- 2) Tenir un àtom de carboni unit al carboni 5.
- 3) Ésser de la sèrie dels D-monosacàrids.

En la figura 2 es mostra la representació de HAWORTH dels requeriments bàsics. En els hidroxils dels carbonis 1, 3 i 4 es toleren substituents així com inversions en la configuració espacial respecte a la glucosa. Això permet la utilització experimental de sucres que, si bé poden utilitzar el sistema de transport, no poden ésser metabolitzats per l'enteròcit. Aquest és el cas de la 3-oximetil-D-glucosa (CSAKY i THALE, 1960), que és un dels substrats emprats per a l'estudi experimental de l'absorció intestinal. També es poden admetre substituents de gran volum en l'hidroxil del carboni 1, ja sigui en la configuració  $\alpha$  o  $\beta$ , com ara l' $\alpha$ - i el  $\beta$ -metil-D-glucòsid (LANDAU *et al.*, 1962). En els hidroxils dels carbonis 3 i 4 només poden existir substituents petits. En el carboni de R l'hidroxil pot ésser reemplaçat per hidrogen a fluor (WILSON i LANDAU, 1960). Alternativament, el carboni 6

TAULA I

**Escala d'afinitat per al transportador de la vora "en raspall"**

---

D-glucosa
6-deoxi-D-glucosa
$\beta$ -metil-D-glucosa
D-galactosa
$\alpha$ -metil-D-glucopiranosid
1,5-anhidro-D-glucitol
3-oxi-metil-D-glucosa
D-fructosa
D-xilosa
D-mannosa, $\alpha$ -metil-D-mannopiranosid
L-glucosa
D-lixosa, L-ramnosa, 2-deoxi-D-glucosa
D-mannitol, D-sorbitol

---

Els monosacàrids estan llistats en ordre decreixent d'afinitat (ALVARADO, 1966).

pot ésser totalment reemplaçat, com és el cas de la xilosa (CSAKY i LASSEN, 1964 i ALVARADO, 1966). Finalment, el pont d'oxigen de la piranosa es pot reemplaçar per un carboni (CASPARI i CRANE, 1970) o per un àtom electronegatiu com el sulfur (CRITCHLEY *et al.*, 1969).

**2.4. Afinitat dels substrats pel sistema de transport**

Tots els monosacàrids, a causa de llur particular estructura molecular, presenten més o menys afinitat envers el transportador de la vora apical. ALVARADO (1966) va proposar l'eliminació de la distinció clàssica entre sucres transportats i no transportats (CRANE, 1960), i proposa una escala d'afinitat (taula I) en la qual els sucres d'elevada afinitat són aquells que compleixen estrictament els requeriments estructurals abans esmentats. A mesura que els monosacàrids presenten un menor nombre de requeriments estructurals, són reconeguts amb més dificultat pel transportador i per tant, disminueix l'afinitat. Així, els sucres

del final de l'escala, no utilitzen pràcticament el mecanisme de transport mitjançant concentratiu de la vora en raspall.

**2.5. Acoblament energètic del transport actiu**

Durant molts anys, es va creure que el gradient electroquímic de l'ió sodi a través de la membrana era la principal font energètica del transport actiu de la membrana luminal i es va subestimar l'efecte que el potencial de membrana podia exercir directament sobre el transportador. Aquest efecte seria degut a que el transportador, en alguna de les seves formes, es a dir lliure, unit al  $\text{Na}^+$  o a ambdós cosubstrats, estigui carregat elèctricament.

Així, BOSACKOVA i CRANE (1965) trobaren que el gradient de  $\text{Na}^+$  era suficient sempre i quan el procés funcionés al 100 % d'eficiència, fet que termodinàmicament és bastant poc probable. D'altra banda, KIMMICH (1970) observà en cèl·lules epitelials aïllades, que fins i tot amb el gradient de  $\text{Na}^+$  invertit seguia havent-hi transport de sucres en contra de gradient de concentració, per un procés dependent de  $\text{Na}^+$  i inhibible per florricina.

La solució al problema energètic va provenir dels experiments realitzats per alguns autors, consistents a alterar el potencial de membrana i veure el seu efecte sobre el transport actiu de substrats. Així, GIBB i EDDY (1972), en cèl·lules ascítiques exhaurides d'ATP, observaren que la valinomicina (ionòfor específic del  $\text{K}^+$ ) estimulava l'acumulació d'aminoàcids. Aquests resultats, juntament amb els obtinguts per diversos autors (*cf.* KIMMICH, 1981) sobre l'activitat elèctrica de l'epiteli intestinal, suggereixen la participació del potencial de membrana en el transport de sucres. Posteriorment, HOPFER *et al.*, (1975) i CARTER-SU i KIMMICH (1980) amb tècniques més avançades, posaren de

manifest que el gradient electroquímic del sodi era tan sols una part de la font energètica necessària per al transport concentratiu i demostraren que el potencial de membrana hi exercia un paper cabdal en crear un gradient elèctric favorable per al transportador.

Termodinàmicament, la relació entre el gradient electroquímic, el potencial de membrana i el gradient de concentració de solut que una cèl·lula pot arribar a establir queda reflectit en la següent desigualtat (KIMMICH, 1981):

$$v_{\text{Na}^+} (RT \ln \frac{a_{\text{Na}^+}^m}{a_{\text{Na}^+}^c} + FV_{\text{mc}}) \geq RT \ln \frac{a_s^c}{a_s^m}$$

essent:

$v_{\text{Na}^+}$ : l'estequiometria o coeficient d'acoblament, és a dir els mols d'ió sodi que són transportats per cada mol de monosacàrid.

R: la constant dels gasos perfectes.

T: la temperatura absoluta.

$a_{\text{Na}^+}^m$  i  $a_{\text{Na}^+}^c$ : les activitats de l'ió sodi en els compartiments luminal i cel·lular, respectivament.

F: la constant de Faraday.

$V_{\text{mc}}$ : el potencial de membrana existent a través de la membrana luminal.

$a_s^c$  i  $a_s^m$ : les activitats del monosacàrid en els compartiments cel·lular i luminal.

Els termes de l'esquerra de l'equació representen l'energia mínima requerida per a establir el gradient de solut de la dreta.

## 2.6. Estequiometria del cotransport de monosacàrids i $\text{Na}^+$

El coeficient d'acoblament entre el sucre i el  $\text{Na}^+$  segueix essent, a l'actualitat, objecte de discussió. Aquest punt té una gran importància, puix que la força impulsora del transport és el producte d'aquest coeficient i del gradient electroquímic. Clàssicament ha estat calculat en teixit sencer,

mesurant simultàniament l'entrada unidireccional de solut i de  $\text{Na}^+$ . D'aquesta manera, s'ha trobat majoritàriament que l'estequiometria del transport de sucres i  $\text{Na}^+$  és 1:1 (CURRAN *et al.*, 1967; GOLDNER *et al.*, 1969; SCHULTZ i CURRAN, 1970 i ALVARADO i LHERMINIER, 1982). Aquests resultats són corroborats pels obtinguts mitjançant vesícules de la vora en raspall (HOPFER i GROSECLOSE, 1980). Tanmateix, hi ha d'altres autors que de llurs resultats cinètics n'extrauen un coeficient d'acoblament de 2 (KIMMICH i RANGLES, 1980; KESSLER i SEMENZA, 1983 i WRIGHT *et al.*, 1983).

És difícil, doncs, determinar si aquestes discrepàncies obeeixen a diferències específiques o metodològiques, per la qual cosa cal esperar resultats més concloents.

## 2.7. Mecanisme del cotransport de monosacàrids i $\text{Na}^+$

Malgrat que ja han estat acceptats el gradient de  $\text{Na}^+$  i el potencial de membrana com a fonts energètiques del cotransport de sucres i  $\text{Na}^+$ , no se sap encara quin és el mecanisme exacte pel qual es produeix l'acoblament, és a dir, de quina manera l'aportació energètica afecta la interacció entre el transportador, el sucre i l'ió sodi. En els darrers anys s'han proposat nombrosos models per tal d'explicar el mecanisme bàsic del cotransport. En termes generals, en aquests models es considera el transportador com a una proteïna penetrant de la membrana, capaç d'unir-se al sucre i a l'ió sodi i de transportar-los cap a l'interior de la cèl·lula.

Des de fa uns anys s'estan realitzant molts esforços per aïllar el complex transportador i determinar-ne l'estructura. En l'actualitat, tan sols se sap que es una estructura glicoproteica a la qual uns autors atribueixen un pes molecular de 160.000 (MALATHI *et al.*, 1980 i KANO-KAMEYANA

i HOSHI, 1983) mentre que d'altres proposen un pes molecular de 72.000 (KLIP *et al.*, 1980; HOSANG *et al.*, 1981 i SEMENZA *et al.*, 1984) i de 71.000 (PEERCE i WRIGHT, 1984). Tanmateix, cal remarcar que SEMENZA *et al.*, (1984) no asseguren que la glicoproteïna aïllada sigui el complex transportador sencer sinó que pot tractar-se d'una subunitat del sistema.

Funcionalment, es considera que la translocació, és a dir, el pas dels cosubstrats des de la llum intestinal fins a l'interior de la cèl·lula, pot dur-se a terme de dues maneres diferents:

1. Mitjançant un transportador mòbil en el qual els *loci* per als cosubstrats puguin ésser ocupats a una banda de la membrana i ésser físicament moguts cap a l'altra banda; o bé

2. que es tracti d'un canal o porus, en el qual la translocació sigui deguda a un canvi conformacional en la proteïna que el forma.

En l'actualitat, es pensa que la primera opció no és viable, és a dir, s'exclou la possibilitat del funcionament del transportador literalment mòbil que pugui tenir un moviment de "difusió" o de "rotació" dins la membrana. Això no vol dir, però, que el transport no vagi acompanyat d'algun tipus de moviment. Així, dins l'opció d'un porus o canal s'introdueix la idea del transportador "mòbil", no com a concepte físic sinó com a concepte cinètic. Per a LAUGER (1980), cinèticament i termodinàmicament, un transportador mòbil és aquell que pot presentar els *loci* d'unió dels cosubstrats a ambdues cares de la membrana, però mai simultàniament. D'aquesta manera, el concepte de translocació és sinònim d'accessibilitat, de la qual se'n considera responsable un canvi conformacional de la proteïna. D'una manera senzilla es podria dir que els *loci* estan sempre al mateix lloc, però que el canvi conformacional de la proteïna, provocat per la seva unió als cosubstrats, els pot deixar al des-

cobert a un costat o a l'altre de la membrana.

A l'hora d'explicar el mecanisme de transport a nivell molecular, cal considerar les premisses que aniran configurant els diferents models i que són enumerades a continuació:

1. La capacitat i velocitat de translocació del transportador lliure (T), dels complexos binaris transportador-substrat (T-S) i transportador- $\text{Na}^+$  (T- $\text{Na}^+$ ) i del complex ternari (T-S- $\text{Na}^+$ ).

2. L'ordre seqüencial de la unió i desunió dels cosubstrats al transportador.

3. Si les reaccions d'unió dels cosubstrats al transportador són simètriques a ambdues cares de la membrana.

4. La càrrega elèctrica del transportador lliure i l'efecte del potencial de membrana.

5. El coeficient d'acoblament.

6. Les reaccions limitants del procés, que fonamentalment poden ésser la unió dels cosubstrats al transportador o la translocació del complex ternari.

## 2.8. Models

El 1965, CRANE va proposar un model bàsic per al funcionament del transport mitjançat concentratiu d'acord amb la "Hipòtesi del gradient iònic" postulada per ell mateix uns anys abans. Segons aquest model (fig. 3) a la membrana hi hauria un transportador amb un *locus* d'unió per a l'ió sodi i un altre per al sucre. Quan s'hi uneix el monosacàrid i el catió es forma, a l'exterior de la cèl·lula un complex ternari ió-sucre-transportador que es transloca cap a l'interior, on s'alliberen ambdós substrats. L'afinitat del transportador envers el sucre a ambdues cares de la membrana és diferent, ja que és la unió del  $\text{Na}^+$  al transportador la que determina un canvi en l'afinitat envers el monosacàrid. Així, en el medi extracel·lular, ric en  $\text{Na}^+$ , l'afinitat envers el sucre és gran mentre en

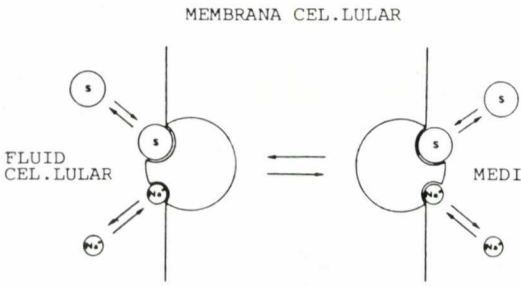


Fig. 3. Model de transport proposat per CRANE (1965) i basat en la "Hipòtesi del gradient iònic". A la membrana cel·lular hi ha uns transportadors capaços d'unir-se al substrat (S) i a l'ió sodi per tal de formar el complex ternari. (Esquema reproduït amb el permís de l'autor).

el medi intracel·lular, pobre en Na<sup>+</sup>, l'afinitat és petita. D'aquesta manera, un cop format el complex ternari, es transloca cap a la cara citoplasmàtica de la membrana a favor del gradient de Na<sup>+</sup>. Aleshores, el Na<sup>+</sup> es dissocia i això fa que l'afinitat del transportador envers el substrat disminueixi i aquest resti lliure en el medi intracel·lular.

CRANE (1977) considera que el seu model bàsic ha d'ésser expandit per a poder explicar amb més profunditat el mecanisme de transport, i així proposa un model que anomena "refinat" que acaba de perfilar el 1980 (CRANE i DORANDO, 1980). Aquest model refinat, que és esquematitzat a la figura 4, es basa en què el transportador pot unir-se primer al catió i després al substrat per a formar el complex ternari o bé, indistintament, unir-se primer al substrat i després al catió. Basant-se en resultats experimentals, CRANE arriba a la conclusió que l'ordre seqüencial d'unió dels cosubstrats es produeix a l'atzar, tot donant lloc en termes enzimàtics a una cinètica "bi-bi" (bisubstrat i biproducte) ordenada a l'atzar. En aquest model es veu que els complexos binaris podrien translocar-se segons unes constants P<sub>2</sub> i P<sub>4</sub>. Tanmateix, aquestes constants serien molt pe-

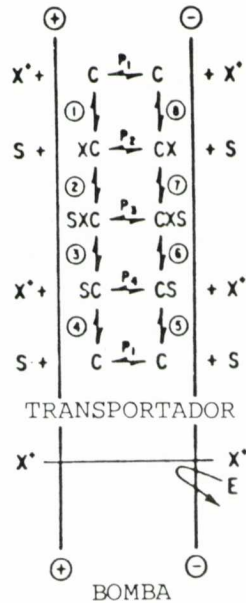


Fig. 4. Model "refinat" de CRANE (1977). En aquest model, el transportador (C) es pot unir primer al substrat o a l'ió sodi (X<sup>+</sup>) per a formar el complex binari, i després al segon cosubstrat, i així donar lloc al complex ternari. P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub> i P<sub>4</sub> són les constants de permeabilitat que determinen la capacitat de translocació del transportador lliure i dels complexos binaris i ternari. També s'esquematitza la funció de la bomba de Na<sup>+</sup> i K<sup>+</sup> que, amb la despesa d'energia (E), manté el gradient de Na<sup>+</sup> i el potencial de membrana. (Esquema reproduït amb el permís de l'autor).

tites i CRANE (1977) i CRANE i DORANDO (1980) assumeixen que els compostos binaris no es transloquen. Els únics que ho poden fer són, doncs, el transportador lliure i el complex ternari.

Segons el model refinat de CRANE (1977), el transportador lliure és neutre i el coeficient d'acoblament és 1, de manera que el complex ternari està carregat positivament i pot translocar-se a favor del gradient elèctric. A més, l'existència del potencial de membrana afavoreix que la concentració de Na<sup>+</sup> augmenti a la cara luminal de la membrana a les proximitats del transportador, la qual cosa facilita la unió del Na<sup>+</sup> al transportador.



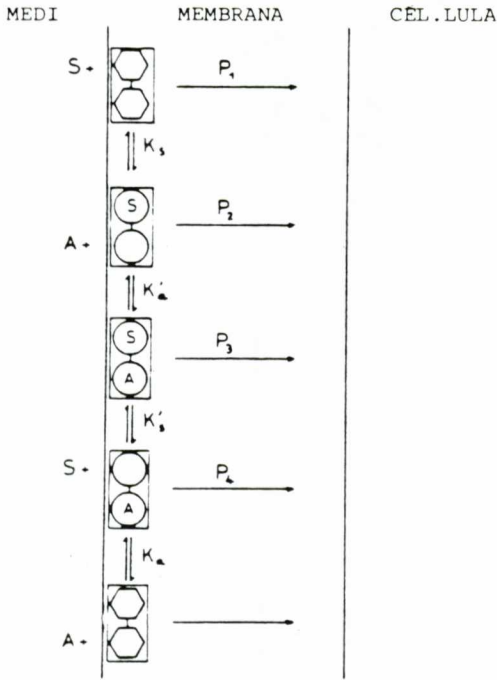


Fig. 5. Model de cotransport proposat per ALVARADO i LHERMINIER (1982) tant per a sucres com per a aminoàcids neutres. C és el transportador, S el substrat i A representa el  $\text{Na}^+$ . Les constants de permeabilitat del transportador lliure, complexos binaris i ternari són  $P_1$ ,  $P_2$ ,  $P_3$  i  $P_4$ . (Esquema reproduït amb el permís de l'autor).

El 1980, CRANE i DORANDO proposen una *locus* d'unió comú per al  $\text{Na}^+$  i per al monosacàrid, que implica una interacció química entre ambdós substrats i que és una característica del model totalment innovadora. Pel que fa al seu funcionament, suggereixen que el transportador és fix i que es comporta com un ionòfor de glucosa dependent de  $\text{Na}^+$  que no té cap moviment ni de translocació ni de rotació.

ALVARADO i LHERMINIER (1982) proposen un model que presenta l'avantatge de poder explicar el mecanisme de cotransport per als sucres així com també per als aminoàcids neutres (fig. 5). Les característiques bàsiques són que els complexos binaris no tenen capacitat de translocació,

que la cinètica és de tipus "bi-bi" ordenada a l'atzar, que el transportador és neutre i l'estequiometria és 1. Així, el complex ternari, carregat positivament, pot entrar dins la cèl·lula a favor del gradient elèctric essent aquest el pas limitant del procés. Una de les característiques fonamentals d'aquest model és que consideren la translocació del complex ternari com a irreversible. És a dir, segons aquest model, el sucre no pot sortir de dins la cèl·lula unit al transportador, de manera que tan sols el transportador lliure pot realitzar aquest moviment. Aquests autors no donen cap detall del procés de translocació.

Un altre model que cal tenir present és el de KESSLER i SEMENZA (1983). Basant-se en llurs resultats experimentals conclouen que la permeabilitat dels complexos binaris és pràcticament nul·la, la cinètica més probable seria del tipus "bi-bi" ordenada a l'atzar, el transportador ha d'estar carregat negativament i el coeficient d'acoblament ha d'ésser 2. Funcionalment, consideren el transportador com un porus o canal amb comporta (fig. 6). Aquesta comporta té una o dues càrregues negatives, i és en ella on es troba el *locus* d'unió per el  $\text{Na}^+$ . En el que podríem anomenar la zona fixa del transportador, hi ha el *locus* per al sucre. Quan existeix una diferència de potencial a través de la membrana (interior cel·lular negatiu) la comporta, per atracció de càrregues, té tendència a estar orientada cap enfora i a permetre que s'hi uneixin el  $\text{Na}^+$  i el monosacàrid. Però quan experimentalment s'anul·la la diferència de potencial, aleshores la comporta té una tendència intrínseca a estar orientada cap endins.

En condicions fisiològiques es produeix la unió del sucre i del  $\text{Na}^+$ , augmentant aquest darrer l'afinitat envers el primer. Si el coeficient d'acoblament és 2 i la comporta té una sola càrrega negativa, el complex ternari queda carregat positivament, amb la qual cosa el potencial de membra-

na afavoreix el seu desplaçament cap a la banda citoplasmàtica de la membrana. El sucre i el  $\text{Na}^+$  són alliberats en el citoplasma en un ordre desconegut i aleshores la comporta, carregada negativament, es desplaça cap enfora per tal de tornar a començar el cicle. Si el coeficient d'acoblament fos 1, o en el cas que la comporta tingüés dues càrregues negatius i el coeficient fos 2, el potencial de membrana tan sols tindria efecte sobre el retorn de la comporta buida cap a la cara externa de la membrana.

Malgrat alguns detalls que són encara foscos, el model de KESSLER i SEMENZA (1983) permet l'explicació de la majoria de les característiques del cotransport, i constitueix un model que es troba fermament recolzat pels resultats experimentals.

HOPFER i GROSECLOSE (1980) també proposen un mecanisme de porus amb comporta en el qual la translocació dels substrats transportats és duu a terme mitjançant un canvi conformacional de la proteïna que modifica la permeabilitat per als soluts. Aquests autors proposen que la unió dels cosubstrats s'ha de produir d'una manera ordenada, la qual cosa dóna lloc a una cinètica del tipus "bi-bi" ordenat. No poden esbrinar si s'uneix primer la glucosa o el  $\text{Na}^+$ , però afirmen que el primer a unir-se és també el primer a dissociar-se del transportador.

Altres autors han fet notables aportacions parcials, si bé no han arribat a proposar un model complet per al transport. KIMMICH i RANDLES (1980) han proposat un model de transportador carregat negativament, en el qual l'estequiometria  $\text{Na}^+$ : substrat és 2 i on la unió dels cosubstrats és a l'atzar, essent aquest darrer el pas limitant de la reacció. Per a aquests autors els complexos binaris no són permeables i és la formació d'un complex ternari, carregat positivament, el que dóna peu a l'efecte del potencial de membrana sobre el transport.

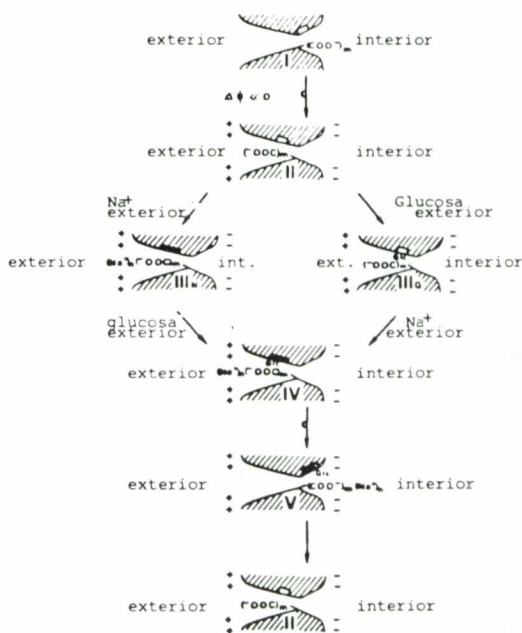


Fig. 6. Model de cotransport proposat per KESSLER i SEMENZA (1983). Es tracta d'un porus amb comporta sensible a la diferència de potencial existent a la membrana luminal ( $\Delta\Psi$ ). El locus d'unió per a la glucosa és indicat així: □ (baixa afinitat), ■ (elevada afinitat) i □ (afinitat indefinida). La comporta, carregada negativament, per la presència d'un grup carboxil, és el locus d'unió de l'ió sodi. (Esquema reproduït amb el permís de l'autor).

### 3. TRANSPORT MITJANÇAT EQUILIBRATIU (difusió facilitada)

Els primers indicis de l'existència d'aquesta via varen ésser aportats per BIHLER i CYBULSKI (1973), en trobar a les cèl·lules intestinals un mecanisme de transport de monosacàrids independent de  $\text{Na}^+$ , insensible a la florricina i inhibible per elevades concentracions d'altres sucres.

#### 3.1. Propietats bàsiques

Treballs recents confirmen la hipòtesi original que aquest sistema de transport és

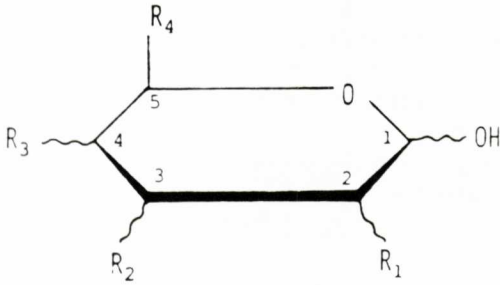


Fig. 7. Representació de Haworth amb els requeriments bàsics dels monosacàrids que utilitzen la via del transport mitjançat equilibratiu de la membrana basolateral. Les línies rectes indiquen les orientacions obligatòries i les ondulades aquelles en les quals l'orientació és menys crítica.

localitzat exclusivament a la membrana basolateral (MURER i HOPFER, 1977). Així, doncs, es tracta d'un sistema de transport de monosacàrids localitzat a la vora serosal, la funció fonamental de qual seria la de transferir els soluts acumulats dins la cèl·lula, cap a la làmina pròpia a favor del gradient de concentració. És un procés mitjançant no concentratiu, poc sensible a la florricina però totalment inhibible per la floretina (aglicó de la florricina) tal com demostraren KIMMICH i RANGLES (1975). Un altre inhibidor específic d'aquesta via és la teofil·lina. El seu efecte va ésser descrit per primera vegada per HOLMAN i NAFTALIN (1975). En cèl·lules intestinals de pollastre inhibeix en un 50 % la difusió facilitada (MORETO *et al.*, 1984 i RANGLES i KIMMICH, 1978). L'únic agent conegut capaç d'inhibir totalment aquesta via de transport sense exercir els efectes inhibidors del metabolisme que presenta la floretina, és la citocalasina B (KIMMICH i RANGLES, 1979).

**3.2. Requeriments estructurals**

L'especificitat d'aquest mecanisme independent de Na<sup>+</sup> és diferent a la del trans-

TAULA II  
Escala d'afinitat envers el transportador de la vora basolateral

2-deoxi-D-glucosa
Dd-glucosa
D-galactosa, 3-oxi-metil-D-glucosa
D-mannosa
D-xilosa
D-fructosa

Els monosacàrids estan llistats en ordre decreixent d'afinitat (KIMMICH, 1981).

port actiu de la membrana luminal, ja que és capaç d'utilitzar 2-deoxi-D-glucosa, D-mannosa i D-fructosa (BIHLER i CYBULSKI, 1973). Pel que fa als requeriments estructurals, són bàsicament els següents (KIMMICH, 1981):

1. Formar un anell piranosídic.
2. Ésser de la sèrie dels D-monosacàrids.
3. Presentar un hidroxil lliure en el carboni 1.
4. L'orientació del substituent en el carboni 5 ha d'ésser la mateixa que la present a la D-glucosa.

Aquests requeriments queden reflectits a la figura. 7. Aquest sistema no accepta monosacàrids amb substituents a l'hidroxil del carboni 1 en posició  $\alpha$  ni  $\beta$  tals com l' $\alpha$ -metil-D-glucòsid. Segons aquest mateix autor, l'ordre d'afinitat seria l'establert a la taula II. La D-ribosa, fucosa, L-sorbose, D-glucosamina i  $\alpha$ -metil-D-glucòsid no interaccionen amb el transportador. Hi ha sucres com la D-galactosa, D-glucosa i 3-oxi-metil-D-glucosa capaços de satisfer els requeriments estructurals tant del transport actiu com de la difusió facilitada.

Utilitzant 3-oxi-metil-D-glucosa com a substrat, KIMMICH i RANGLES (1975) troben que es tracta d'un sistema mitjançat amb una cinètica de Michaelis-Menten de baixa afinitat i alta capacitat, si es compara amb les característiques cinètiques del transport actiu de la membrana luminal.

#### 4. DIFUSIÓ SIMPLE

A les cèl·lules epitelials intestinals existeix una tercera ruta per al moviment de monosacàrids a través de la membrana, la difusió simple.

És un mecanisme caracteritzat pel fet de no ésser saturable, no presentar competició amb altres sucres i no ésser sensible a cap inhibidor conegut. La velocitat de difusió d'un substrat és donada, segons la llei de FICK, pel gradient electroquímic a través de la membrana i pel coeficient de difusió (D) del substrat. Aquesta constant dóna idea de la permeabilitat de la membrana a un determinat substrat i numèricament és el pendent de la recta obtinguda en avaluar la velocitat de difusió en presència de diferents concentracions de monosacàrid. D varia segons el monosacàrid i l'espècie animal estudiada. Així, THOMSON *et al.*, (1982) troben una constant de difusió semblant per a D-glucosa, D-galactosa, 3-oxi-metil-D-glucosa i D-fructosa dins d'una mateixa espècie animal. En canvi, per un mateix monosacàrid, aquesta constant és més gran per al hamster i la rata que no pas per al conill i el conill d'Índies (per exemple, en el cas de la D-glucosa, D pren un valor de 6,3 nmol/min/100 mg/mmol/l en el conill i de 23 nmol/min/100 mg/mmol/l en el conill d'Índies).

#### 5. CONCLUSIONS

L'absorció intestinal de monosacàrids és un procés format per tot un seguit d'esdeveniments localitzats a les membranes luminal i serosal dels enteròcits, així com a les unions intercel·lulars existents entre les cèl·lules epitelials. Quan la concentració intraluminal de glucosa, que és el monosacàrid més abundant en la dieta, és superior a la del plasma sanguini, aquest monosacàrid travessa l'epiteli majoritàriament per

difusió, essent en aquestes condicions de menor importància relativa la participació del transport mitjançat concentratiu de la vora luminal. En canvi, quan la concentració intraluminal de glucosa és inferior a la sanguínia, aleshores el transport actiu assumeix un paper cabdal (ILUNDAIN *et al.*, 1979 i ROBINSON i ANTONIOLI, 1980). És difícil establir quina és la participació real de la difusió i del transport actiu, sobretot si hom té en compte que hi ha factors tals com l'espècie animal, la dieta, la motilitat intestinal entre d'altres, que la poden afectar. Sembla ésser, però, que la difusió és la responsable de l'absorció de glucosa en les regions proximals de l'intestí prim, on la concentració d'aquest monosacàrid és previsiblement alta i el transport mitjançat concentratiu té més importància en les regions distals, on la concentració de glucosa és més baixa.

Si bé tots els estudis realitzats en els darrers anys suposen un gran avenç en la comprensió de la fisiologia de l'absorció intestinal de monosacàrids, cal esmentar, però, que encara resta molt per conèixer sobre els mecanismes de la seva regulació, sobretot pel que fa a la difusió facilitada de la membrana basolateral, mecanisme al qual, fins al moment present s'hi ha dedicat molt poca atenció.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ALVARADO, F. (1966). D-Xylose active transport in the hamster small intestine. *Biochim. Biophys. Acta* 112:292-306.
2. ALVARADO, F. (1976). Sodium-driven transport: A re-evaluation of the sodium-gradient hypothesis. In: *Intestinal Ion Transport* (ed. Robinson, J.W.L.). Medical and Technical Publishing Co., Lancaster, pp. 117-152.
3. ALVARADO, F. i CRANE, R.K. (1962) Phloridzin as a competitive inhibitor of the active transport of sugars by hamster small intestine, *in vitro*. *Biochim. Biophys. Acta* 56:170-172.

4. ALVARADO, F. i CRANE, R.K. (1964) Studies on the mechanistic of intestinal absorption of sugars. VII. Phenylglucoside transport and its possible relationship to phlorizin inhibition of the active transport of sugar by the small intestine. *Biochim. Biophys. Acta* 93:116-135.
5. ALVARADO F. i LHERMINIER, M. (1982) Phenylalanine transport in guinea pig jejunum. A general mechanism for organic solute and sodium co-transport. *J. Physiol. (Paris)* 78:131-145.
6. BIHLER, I. i CYBULSKI, R. (1973) Sugar transport at the basal and lateral aspect of the small intestinal cell. *Biochim. Biophys. Acta* 298:429-433.
7. BOSAKOWA, J. i CRANE, R.K. (1965) Studies on the mechanism of intestinal absorption of sugars. VIII. Cation inhibition of active sugar transport and Na<sup>+</sup> influx into hamster small intestine *in vitro*. *Biochim. Biophys. Acta* 102:423-435.
8. BOYD, C.A.R. i PARSONS, D.S. (1979) Movements of monosaccharides between blood and tissues of vascularly perfuse small intestine. *J. Physiol. (Londres)* 287:371-391.
9. BROU-LAROCHE, E. i ALVARADO, F. (1983) Mechanisms of sugar transport across the intestinal brush border membrane. In: Intestinal Transport (eds. Gilles Baillien, M. and Gilles, R.). Springer-Verlag, Berlin i Heidelberg, pp. 147-169.
10. CARTER-SU, C. i KIMMICH, G.A. (1980) Effect of the membrane potential on Na<sup>+</sup>-dependent sugar transport by ATP-depleted intestinal cells. *Am J. Physiol.* 238:C73-C80.
11. CASPARY, W.F. i CRANE, R.K. (1970) Active transport of myo-inositol and its relation to the sugar transport system of hamster small intestine. *Biochim. Biophys. Acta* 203:308-316.
12. CRANE, R.K. (1960) Intestinal absorption of sugars. *Physiol. Rev.* 40:789-825.
13. CRANE, R.K. (1962) Hypothesis for mechanism of intestinal active transport of sugars. *Fed. Proc.* 21:891-895.
14. CRANE, R.K. (1965) Na-dependent transport in the intestine and other animal tissues. *Fed. Proc.* 24:1000-1005.
15. CRANE, R.K. (1977) The gradient hypothesis and other models of carrier-mediated active transport. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 78:99-159.
16. CRANE, R.K. i DORANDO, F.C. (1980) On the mechanism of Na<sup>+</sup>-dependent glucose transport. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 339:46-52.
17. CRANE, R.K., FORSTNER, G. i EICHOLTZ, A. (1965) Studies on the mechanism of the intestinal absorption of sugars. An effect of Na<sup>+</sup> on the apparent Michaelis constant for intestinal sugar transport *in vitro*. *Biochim. Biophys. Acta* 109:467-477.
18. CRITCHLEY, D.R., EICHOLZ, A. i CRANE, R.K. (1969) Transport of 5-thio-D-glucose in hamster small intestine. *Biochim. Biophys. Acta* 211:244-254.
19. CSAKY, T.Z. i LASSEN, U.V. (1964) Active transport of D-xylose. *Biochim. Biophys. Acta* 82:215-217.
20. CSAKY, T.Z. i THALE, M. (1960) Effect of ionic environment on intestinal sugar transport. *J. Physiol. (Lond)* 151:59-65.
21. CURRAN, F.P., SCHULTZ, S.G., CHEZ, R.A. i FUISZ, R.E. (1967) Kinetic relations of the Na<sup>+</sup>-amino acid interaction at the mucosal border of intestine. *J. Gen. Physiol.* 50:1261-1267.
22. DORANDO, F.C. i CRANE, R.K. (1984) Studies of the kinetics of Na<sup>+</sup>-gradient-coupled glucose transport as found in brush-border membrane vesicles from rabbit jejunum. *Biochim. Biophys. Acta* 772:273-287.
23. ESPOSITO, G. (1983) Intestinal absorption. I. General principles of transintestinal transport. *II Farmaco* 38:450-465.
24. FISHER, R.B. i PARSONS, D.S. (1949) A preparation of surviving rat small intestine for the study of absorption. *J. Physiol. (Lond.)* 110:36-46.
25. FUJITA, M., MATSUI, H. NAGANO, K. i NAKAO, M. (1971) Asymmetric distribution of ouabain-sensitive ATP-ase activity in rat intestinal mucosa. *Biochim. Biophys. Acta* 233:404-408.
26. GIBB, L.E. i EDDY, A.A. (1972) An electrogenic sodium pump as a possible factor leading to the concentration of amino acids by mouse ascites tumor cells with reversed sodium ion concentration gradients. *Biochem. J.* 129:979-981.
27. GOLDNER, A.M., SCHULTZ, S.G. i CURRAN, P.F. (1969) Sodium and sugar fluxes across the mucosal border rabbit ileum. *J. Gen. Physiol* 53:362-383.
28. HOLMAN, G.D. i NAFTALIN, R.J. (1975) D-Galactose accumulation in rabbit ileum. Effect of theophylline on serosal permeability. *Biochim. Biophys Acta* 406:386-401.
29. HONEGGER, P. i SEMENZA, G. (1973) Multicplicity of carriers for free glucalogues in hamster small intestine. *Biochim. Biophys. Acta* 318:390-410.
30. HOPFER, U. i GROSECLOSE, R. (1980) The mechanism of Na<sup>+</sup>-dependent D-glucose transport. *J. Biol. Chem.* 255:4453-4462.
31. HOPFER, U., SIGRIST-NELSON, K. i MURER, H. (1975) Intestinal sugar transport: Studies with isolated plasma membranes. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 264:414-427.
32. HOSANG, M., MICHAEL-GIBBS, E., DIEDRICH, D.F. i SEMENZA, G. (1981). Photoaffinity labelling and identification of Ca component of the small-intestinal Na<sup>+</sup>, D-glucose transport using 4-azidophlorizin. *FEBS Lett.* 130:244-248.
33. ILUNDAIN, A., LLUCH, M. i PONZ, F. (1979) Kine-

- tics of intestinal sugar transport, *in vivo*. *Rev. esp. Fisiol.* 35:359-366.
34. KANO-KAMEYAMA, A. i HOSHI, T. (1983) Purification and reconstitution of Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransport carriers from guinea pig small intestine. *Jap. J. Physiol.* 33:955-970.
  35. KESSLER, M. i SEMENZA, G. (1983) The small-intestinal Na<sup>+</sup>, D-glucose cotransporter: an asymmetric gated channel (or pore) responsive to  $\Delta\Psi$ . *J. Membrane Biol.* 76:27-56.
  36. KIMMICH, G.A. (1970) Active sugar accumulation by isolated intestinal epithelial cells: A new model for sodium-dependent metabolite transport. *Biochemistry* 9:3669-3677.
  37. KIMMICH, G.A. (1981) Intestinal absorption of sugar. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Volum 2. (Ed. L.R. Johnson). Raven Press, pp. 1035-1061.
  38. KIMMICH, G.A. i RANGLES, J. (1975) A Na<sup>+</sup>-independent phloretin sensitive monosaccharide transport system in isolated intestinal epithelial cells. *J. Membr. Biol.* 23:57-76.
  39. KIMMICH, G.A. i RANGLES, J. (1979) Regulation of Na<sup>+</sup>-dependent transport in intestinal epithelial cells by exogenous ATP. *Am. J. Physiol.* 238:C177-C183.
  40. KLIP, A., GRINSTEIN, S. i SEMENZA, G. (1980) The small-intestinal sodium D-glucose cotransporter is inserted in the brush border membrane asymmetrically. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 358:374-377.
  41. LANDAU, B.R., BERNSTEIN, L. i WILSON, T.H. (1962) Hexose transport by hamster intestine, *in vitro*. *Am. J. Physiol.* 203:237-240.
  42. LAUGER, P. (1980) Kinetic properties of ion carriers and channels. *J. Membrane Biol.* 57:163-178.
  43. LYON, I. i CRANE, R.K. (1966) Studies on transmural potentials *in vitro* in relation to intestinal absorption. I. Apparent Michaelis constants for Na<sup>+</sup>-dependent sugar transport. *Biochem. Biophys. Acta* 112:278-291.
  44. MALATHI, P., PREISER, H. i CRANE, R.K. (1980) Protease-resistant integral brush border membrane proteins and their relationship to sodium-dependent transport of D-glucose and L-alanine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 358:253-266.
  45. MORETO, M., PLANAS, J.M., DE GABRIEL, C. i SANTOS, F.J. (1984) Involvement of cellular cyclic AMP in the theophylline-induced sugar accumulation in chicken intestinal epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta* 771:68-73.
  46. MURER, H. i HOPFER, U. (1977) The functional polarity of the intestinal epithelial cell: Studies with isolated plasma membrane vesicles. *Intestinal Permeation*. (Eds. M. Kraner i F. Lauterbach). Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 294-312.
  47. PEERCE, B.E. i WRIGHT, E.M. (1984) Conformational changes in the intestinal brush border sodium-glucose cotransport labelled with fluorescein isothiocyanate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81:2223-2226.
  48. RANGLES, J. i KIMMICH, G.A. (1978) Effects of phloretin and theophylline on 3-O-methylglucose transport by intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol.* 234:C64-C72.
  49. RIKLIS, E. i QUASTEL, J.H. (1958) Effects of cations on sugar absorption by isolated surviving guinea pig intestine. *Can. J. Biochem. Physiol.* 36:347-362.
  50. ROBINSON, J.W.L. i ANTONIOLI, J.A. (1980) Is paracellular movement of importance in the intestinal absorption of organic solutes? *Gastroenterol. Clin. Biol.* 4:78-86.
  51. SCHULTZ, S.G. i CURRAN, P.F. (1970) Coupled transport of sodium and organic solutes. *Physiol. Rev.* 50:637-718.
  52. SEMENZA, G., KESSLER, G., HOSANG, M., WEBER, J. i SCHMIDT, U. (1984) Biochemistry of the Na<sup>+</sup>, D-glucose cotransporter of the small-intestinal brush-border membrane. The state of the art in 1984. *Biochim. Biophys. Acta* 779:343-379.
  53. STIRLING, C.E. (1972) Radioautographic localization of sodium pump sites in rabbit ileum. *J. Cell Biol.* 53:704-717.
  54. THOMSON, A.B.R., HOTKE, C.A. i WEINSTEIN, W.M. (1982) Comparison of kinetic constants of hexose uptake in four animal species and man. *Comp. Biochem. Physiol.* 72A:225-236.
  55. TURNER, R.J. i MORAN, A. (1982) Heterogeneity of sodium dependent D-glucose transport sites along the proximal tubule: Evidence from vesicle studies. *Am. J. Physiol.* 242:F406-F414.
  56. WILSON, T.H. i LANDAU, B.R. (1960) Specificity of sugar transport by hamster intestine. *Am. J. Physiol.* 198:99-106.
  57. WRIGHT, E.M., GUNTHER, R.D., KAUNITZ, J.D., STEVENS, B.R., HARMS, H.J. i SCHELL, R.E. (1983) Mechanism of sodium transport across brush border and basolateral membranes. *Intestinal Transport*. (Eds. M. Gilles-Baillien i R. Gilles). Springer-Verlag, Berlin, pp 122-132.