

Übersicht

Mechanismen der intestinalen Nährstoffresorption*

Hannelore Daniel

Institut für Ernährungswissenschaft der Justus-Liebig-Universität
Gießen

Zusammenfassung: Die Epithelzelle der Dünndarmschleimhaut vermittelt die Nährstoffaufnahme aus dem intestinalen Lumen in das Verteilersystem des Blutkreislaufs. Der Transferprozeß durch diese ausgeprägt polare Zelle setzt sich aus drei Teilvorgängen zusammen: dem Eintritt von Substanzen durch die Bürstensaummembran, dem Durchqueren eines metabolisch aktiven Intrazellularraumes und dem Austritt an der basolateralen Membran. Es werden die grundsätzlichen Transfermechanismen – einfache Diffusion, erleichterte Diffusion, Antiport- und Symportsysteme, elektroneutrale und elektrogene Vorgänge – beschrieben. Welche Bedeutung die Metabolisierung von Nährstoffen in der Epithelzelle für Transportvorgänge haben kann, wird am Beispiel des Glucose- und Lactatstoffwechsels und der daran gekoppelten H^+ -Ionen-Sekretion der Epithelzelle erörtert. Das durch die Protonensekretion erzeugte „saure Mikroklima“ an der mukosalen Oberfläche des Epithels hat seinerseits einen bisher wenig beachteten Einfluß insbesondere auf die Resorption schwacher Elektrolyte, wie dies am Beispiel der Nicotinsäureresorption überzeugend nachgewiesen wurde. Es kann angenommen werden, daß dem H^+ -Ionen-Gradienten an der Oberfläche resorbierender Epithelien eine dem Na^+ -Gradienten vergleichbare Bedeutung als treibende Kraft der Nährstoffresorption zukommt.

Summary: The nutrient uptake from the intestinal lumen into the distributing blood circulation is mediated by the epithelial cell of the small intestine. The transfer process through this distinctly polar cell consists of three partial events: entrance of substances through the brush-border membrane, traversal of a metabolic active intracellular space and exit through the baso-lateral membrane. The fundamental transfer mechanisms – simple diffusion, facilitated diffusion, antiport and symport systems, electroneutral and electrogenic processes – are described. The significance of nutrient metabolization for transport processes is discussed: proton secretion by the epithelial cell coupled to the glucose and lactate metabolization is quoted as an illustration.

The “acid microclimate” resulting from this proton secretion on the mucosal surface has a significant influence on weak-electrolyte absorption. This effect was clearly demonstrated for in vitro uptake of nicotinic acid into the intestinal tissue. It can be assumed that – similar to the role of a Na^+ -gradient – the proton gradient on

*Nach einem Vortrag, gehalten auf einer akademischen Feier zu Ehren von Prof. Dr. med. Wolfgang Tolckmitt, Gießen

the surface of absorptive epithelia is highly significant as a driving force of nutrient absorption.

Schlüsselwörter: intestinale Transfersysteme, epitheliale H^+ -Sekretion, „saures Mikroklima“, Resorption schwacher Elektrolyte

Einleitung

Die Epithelzelle der Dünndarmschleimhaut zeichnet sich durch eine ausgeprägte Polarität aus. An der luminalen Zellseite wird die Membranoberfläche durch etwa 700–3000 Mikrovilli pro Zelle annähernd um den Faktor 20 vergrößert. Diese Bürstensaummembran stellt die erste Ebene der Regulation der Nährstoffaufnahme dar. Hat ein Nährstoff diese Barriere überwunden, so wird er den Intrazellulärraum durchqueren. Der Austritt aus der Epithelzelle erfolgt an der kontraluminalen Membran in den interstitiellen Raum und das Gefäßsystem. Am transzellulären Substratflux sind somit drei Kompartimente beteiligt, in denen verschiedene Prozesse den Flux modifizieren können.

Mukosaler Transfer

Welche der verschiedenen Transfermöglichkeiten realisiert werden, um einen Nährstoff aus dem Darmlumen über die Bürstensaummembran in die Epithelzelle aufzunehmen, hängt wesentlich von den physiko-chemischen Eigenschaften der betreffenden Substanz ab. Als wenig spezialisierte Vorgänge stehen an erster Stelle die Diffusionsprozesse (Abb. 1). Bei der einfachen Diffusion von Nährstoffen entlang des jeweiligen trans-

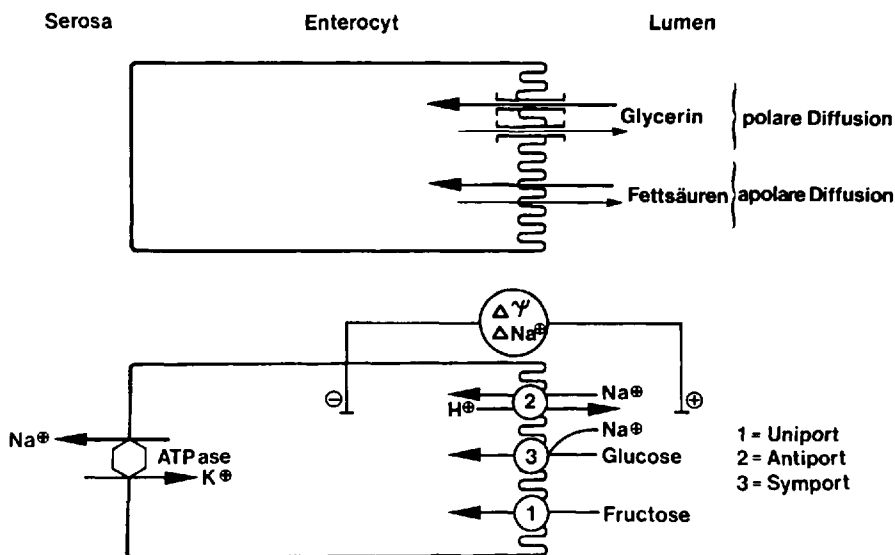


Abb. 1. Transfersysteme der Bürstensaummembran des Enterozyten (Erklärung im Text).

membranären Konzentrationsgradienten kann eine „polare“ und eine „apolare“ Diffusion unterschieden werden. Eine polare Diffusion setzt voraus, daß das Substrat ein geringes Molekulargewicht resp. Molekularvolumen besitzt. Die Substanz kann dabei durchaus polaren Charakter haben, wenngleich ein hoher Öl/Wasser-Verteilungskoeffizient für den Substratdurchtritt durch die Membran vorteilhaft ist. Die Diffusion relativ kleiner polarer Substrate erfolgt vermutlich über wassergefüllte Poren bzw. Kanäle in der Bürstensaummembran. Solche wassergefüllten Tunnelproteine werden auch für andere Membrantypen beschrieben. Die apolare Diffusion durch die Lipiddoppelschicht der Membran erfordert eine ausreichende Lipophilie des Substrates ebenso wie ein relativ niedriges Molekulargewicht.

Weitaus spezialisierte Systeme stellen die sogenannten carriervermittelten Transportvorgänge dar (Abb. 1). Dabei vermitteln in die Bürstensaummembran eingebaute Proteine den Substrattransport mehr oder weniger spezifisch. Funktionell lassen sich diese trägervermittelten Prozesse in drei Klassen einteilen. Als einfachstes System sind die sogenannten Uniporte zu nennen, bei denen nur ein Substratmolekül allein transportiert wird. Als treibende Kraft eines solchen carriervermittelten Vorganges dient der transmembranäre Konzentrationsgradient des Substrates, wodurch das System nur bis zu einem Konzentrationsausgleich arbeiten kann. Diese auch als erleichterte Diffusion bezeichneten Vorgänge ermöglichen die Aufnahme von Substraten, deren physiko-chemische Eigenschaften eine einfache Diffusion nicht bzw. nur in begrenztem Umfang erlauben.

Funktionell davon unterscheidbar sind die sogenannten Antiporter. Auch dabei handelt es sich vorwiegend um spezifische membrangebundene Proteine, die jedoch den Nährstofftransfer in einem transmembranären Austausch katalysieren. Als Beispiele seien der Na^+/H^+ -Ionen-Antiporter für einen Kationenaustausch und der $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -Antiporter im Ileum als Anionenaustauscher genannt. Der Na^+/H^+ -Antiporter nutzt den zelleinwärts gerichteten Na^+ -Gradienten, um im Austausch 1:1, und damit elektroneutral, H^+ -Ionen aus der Zelle in das Darmlumen zu pumpen. Der Anionen-Antiporter arbeitet ebenso elektroneutral – getrieben durch den transmembranären HCO_3^- -Gradienten –, ist aber nur im Ileum quantitativ bedeutend. Diese in der Bürstensaummembran nebeneinander arbeitenden Antiporter ermöglichen die dort stattfindende elektroneutrale NaCl -Resorption.

Den dritten Typ von trägervermittelten Transportvorgängen in der Bürstensaummembran stellen die Symporter dar. Charakteristisch für einen Symporter ist der Cotransport von zwei Substraten durch einen Carrier. Bisher sind nur Symportprozesse beschrieben, bei denen Nichtelektrolyte mit einem Elektrolyten oder zwei Elektrolyte (Anion + Kation) zusammen transportiert werden. Diese Symportklasse umfaßt die bisher an der Bürstensaummembran am besten untersuchten Transporter. Dies sind insbesondere der elektrogene $\text{Na}^+/\text{Glucose}$ -Cotransport und der $\text{Na}^+/\text{neutrale Aminosäuren}$ -Cotransport.

Während die meisten Nährstofftransportsysteme nur kinetisch-funktionell charakterisiert sind, ist besonders der $\text{Na}^+/\text{Glucose}$ -Cotransporter auch im Hinblick auf die physiko-chemischen Eigenschaften des Pro-

teins, seine Struktur und die Konfiguration der Substratbindungsstellen bis zu einem gewissen Grad erforscht. Der Cotransport von Glucose mit Na^+ -Ionen findet entlang des transzellulären Na^+ -Gradienten statt, wobei neben dem chemischen Gradienten für Na^+ -Ionen zusätzlich ein elektrochemischer Gradient als weitere treibende Kraft fungiert. Beide Gradienten – chemischer und elektrochemischer Gradient – werden durch die Aktivität der basolateral lokalisierten Na^+/K^+ -ATPase (E. C. 1.6.1.3.) aufgebaut und aufrechterhalten. Da dieses Enzym als membranständige Pumpe Na^+ -Ionen aus der Epithelzelle pumpt, wird an der Bürstensaummembran ein transmembranärer Na^+ -Gradient von ca. 100 mmol/l aufrechterhalten. Da weiterhin die Na^+/K^+ -ATPase mehr Na^+ -Ionen aus der Epithelzelle pumpt, als gleichzeitig K^+ -Ionen in die Zelle transportiert werden, entsteht eine ungleiche Ladungsverteilung zwischen intra- und extrazellulärem Raum. Daraus ergibt sich an der Bürstensaummembran eine elektrochemische Potentialdifferenz von ca. 40 mV, wobei der Intrazellulärraum einen negativen Ladungsüberschuß hat. Die Bindung von Na^+ -Ionen und Glucose an den Carrier der luminalen Membran ergibt einen ternären Komplex mit positiver Nettoladung. Die transzelluläre elektrische Potentialdifferenz kann somit als treibende Kraft für die Bewegung dieses Komplexes durch die Membran wirken. Dabei wird die Membran kurzfristig depolarisiert, wodurch der Gesamtprozeß als elektrogen bezeichnet werden kann. Da das Aufrechterhalten der transmembranären Potentialdifferenz die ständige Hydrolyse von ATP für die Pumpaktivität der Na^+/K^+ -ATPase erfordert, wird der Glucosetransport als sekundär aktiv klassifiziert.

Inwieweit alle diese in der Bürstensaummembran lokalisierten Transporter als durch die Membran rotierende und damit bewegliche Proteine oder aber als sich öffnende und verschließende Tunnelproteine zu sehen sind, kann bisher nicht sicher beantwortet werden.

Entscheidend für die Regulation der Nährstoffaufnahme an der luminalen Membran sind neben der Spezifität und Geschwindigkeit des jeweiligen Transportsystems insbesondere die intrazellulären Konzentrationen des betreffenden Substrates. Im Unterschied zu den Uniportvorgängen können die Symporter zu einer Substratanreicherung in der Zelle führen. Die Akkumulation in der Zelle erfolgt natürlich nicht im unbegrenzten Umfang, da bei starker Erhöhung der intrazellulären Substratkonzentration gegenüber der im Darmlumen das Substrat – wiederum über das spezifische Transportprotein – aus der Zelle in das Lumen zurückströmen kann.

Serosaler Transfer

Grundsätzlich kann die Geschwindigkeit des Substratausstromes aus der Zelle entscheidend den Eintritt aus dem Darmlumen in die Zelle beeinflussen.

Welche Permeationsmöglichkeiten bestehen nun für die Substrate beim Verlassen der Zelle? Grundsätzlich zunächst die gleichen wie beim Eintritt an der Bürstensaummembran. Wie in Abbildung 2 an Beispielen dargestellt, sind dies neben Diffusionsprozessen wiederum spezielle carriervermittelte Transporte. An der basolateralen Membran scheinen aber

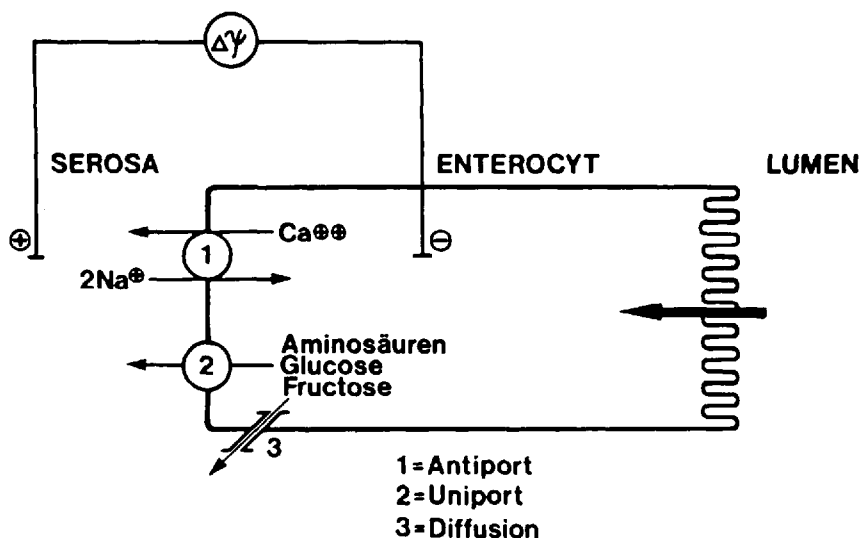


Abb. 2. Transfersysteme der basolateralen Membran des Enterozyten (Erklärung im Text).

die Symporter, insbesondere die elektrogenen Charakters, keine große Bedeutung zu besitzen. So ist auch der Glucosetransfer aus der Zelle in den Extrazellulärraum hier ein Na^+ -unabhängiger Uniportprozeß. Elektrogene Transportvorgänge an der kontraluminalen Membran müßten im Gegensatz zur luminalen Membran an Anionen-Gradienten gekoppelt sein, da kationengebundenen Transportvorgängen eine elektrochemische Potentialdifferenz mit einer positiven Überschußladung im Extrazellulärraum entgegenwirken würde.

Intrazelluläre Prozesse

Als drittes, den transzellulären Nährstofftransfer modifizierendes Kompartiment muß der stoffwechselaktive Intrazellulärraum Beachtung finden. Die Bedeutung dieses Kompartimentes für den Transport einiger Nährstoffe wird erst in letzter Zeit verstärkt erkannt.

So besitzt die Epithelzelle des Dünndarms eine beträchtliche Kapazität zur Metabolisierung von Nährstoffen, die sowohl aus dem Blut als auch aus dem Darmlumen in die Zelle gelangt sein können. Die möglichen Modifikationen von resorbierten Nährstoffen in der Zelle umfaßt ein breites Spektrum verschiedener Reaktionen. Neben Redoxprozessen können dies Methylierungs-, Glykosylierungs-, Phosphorylierungs- und Amidierungsreaktionen u. v. a. sein (Abb. 3). Die Folge metabolischer Veränderungen der resorbierten Nährstoffe ist, daß jede Modifikation eines Substrates dieses einem Gleichgewicht entzieht und somit ständig ein transmembranärer Konzentrationsgradient für eine weitere Aufnahme des Substrates in die Zelle aufrechterhalten wird.

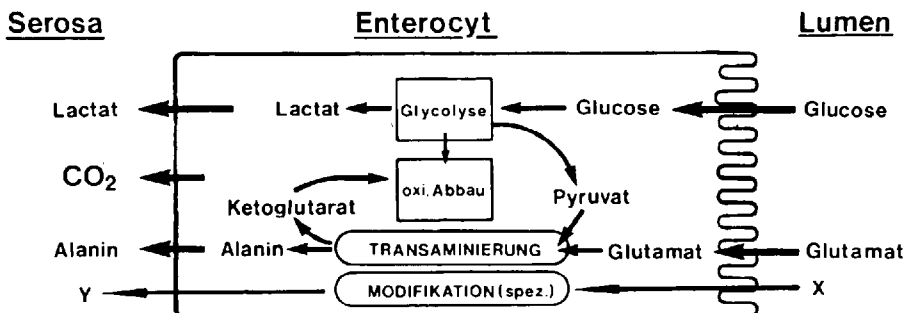


Abb. 3. Beispiele metabolischer Aktivitäten im Enterozyten (Erklärung im Text).

Dazu tragen neben metabolischen Veränderungen natürlich auch eine eventuelle Bindung der Substrate in der Zelle an cytosolische Proteine und Zellorganellen sowie die Aufnahme in diese bei. Dies ist insbesondere bei Mikronährstoffen, wie Spurenelementen und Vitaminen, nicht zu vernachlässigen. So kann gerade bei diesen Nährstoffgruppen eine Substratakkumulation in der Zelle nur dann als solche angesehen werden, wenn analytisch nachgewiesen werden kann, daß es sich um das unveränderte, frei im Cytosol vorliegende Substrat handelt.

Welche Bedeutung der Metabolismus einiger Nährstoffe in der Dünndarmschleimhaut auch für den Transfer anderer Nährstoffe haben kann, sei an einem Beispiel demonstriert:

Aufgrund des beträchtlichen Energiebedarfs der Dünndarmschleimhaut und der Tatsache, daß es sich um ein schnell proliferierendes Gewebe handelt, zeichnet sich der Energiestoffwechsel der Epithelzelle durch einige Besonderheiten aus. Ähnlich anderen Proliferationsgeweben dienen der Energiegewinnung zwei mehr oder weniger gekoppelte Prozesse, wobei Glucose und Glutamat die energieliefernden Substrate sind (Abb. 3). Glucose wird in diesen Zellen via Glycolyse bevorzugt zu Lactat abgebaut. Es werden maximal nur ca. 5 % der resorbierten Glucose vollständig oxidiert. Wie durch mehrere Arbeiten belegt, erfolgt die umfangreiche Lactatproduktion in diesen Zellen auch bei ausreichender Sauerstoffversorgung (11, 12, 15, 16). Die Verstoffwechselung von Glutamat – oder von Glutamin nach Desaminierung – beginnt mit einer Transaminierungsreaktion mittels der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E.C. 2.6.1.2), wobei aus Glutamat und Pyruvat als Cosubstrat Alanin und α -Ketoglutarat entstehen. Alanin verläßt die Epithelzelle in Richtung Blut, während das α -Ketoglutarat in den Citratcyclus eingeschleust und zur ATP-Gewinnung oxidiert wird. Die Metabolisierung von Glutamin in der Epithelzelle hat auch quantitative Bedeutung für den Stoffwechsel des Ammoniumions. Diese Art des Energiestoffwechsels der Mukosa mit Lactat- und Alaninproduktion verläuft analog, insbesondere in der Niere und in transformierten Geweben.

Das „saure Mikroklima“ der mukosalen Oberfläche

Das bei der Glucosemetabolisierung produzierte Lactat kann anschließend sowohl im Blut als auch im Darmlumen nachgewiesen werden.

Dabei tritt die Frage auf, ob die Lactatpermeation in das Darmlumen ursächlich mit dem im proximalen Dünndarm beobachteten Prozeß einer kontinuierlichen Ansäuerung des Darmlumens in Beziehung steht. Dies erschien insbesondere dadurch wahrscheinlich, als von Blair (2) und Daniel (4) beobachtet wurde, daß der Zusatz von Glucose, Fructose und Mannose zu isoliertem Jejunumgewebe des Menschen und der Ratte die Ansäuerung des Darmlumens durch eine Stimulation der H^+ -Ionen-Sekretion bewirkte. Da nur diese Monosaccharide von der Dünndarmschleimhaut metabolisiert und zu Lactat abgebaut werden können, lag es nahe, eine Kopplung dieser Prozesse mit der Sekretion von H^+ -Ionen durch die Bürstensaummembran anzunehmen. Durch umfangreiche Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe gelang es, ein Modell – vereinfacht in Abbildung 4 dargestellt – zu erarbeiten, das diese Beziehung darstellt und eine Vielzahl von Arbeiten zur Lactatverteilung an der Epithelzelle erklären hilft.

Die Existenz einer undurchmischten Grenzschicht der „unstirred water layer“, die sich auf jeder biologischen Membran in wäßrigem Medium ausbildet, stellt ein Diffusionswiderstand für alle Substanzen dar, die vom Darmlumen in Richtung Zelle oder von der Zelle in Richtung Lumen diffundieren. Dies führt – neben der Oberflächenstruktur des Dünndarmes – zu einer Anreicherung von H^+ mit entsprechend niedrigem pH-Wert. Dieses Phänomen tritt insbesondere im Bereich der Zottenspitze in Erscheinung, also dort, wo die reifen Enterozyten mit der höchsten digestiven, resorptiven und metabolischen Aktivität lokalisiert sind.

Daß an der Oberfläche der Dünndarmschleimhaut des proximalen Dünndarms ein vom Darmlumen abweichender niedriger pH-Wert existieren müßte, wurde bereits von den Pharmakologen Hogben und Schanker (9) 1957 postuliert, die die Anwendbarkeit der pH-Partitionstheorie auf die intestinale Resorption schwach saurer und schwach basischer Pharmaka prüften. Die pH-Partitionstheorie besagt, daß ein schwacher Elektrolyt abhängig von seinem pK_a -Wert und dem pH-Wert der Lösung als nichtionisiertes Molekül die Membran permeiert. Dabei stellten sie fest, daß stets mehr von einer schwachen Säure und stets weniger von einer schwachen Base aufgenommen wurde, als auf der Basis der Theorie vorherzusagen war. Aufgrund dieser Abweichung postulierten sie ein

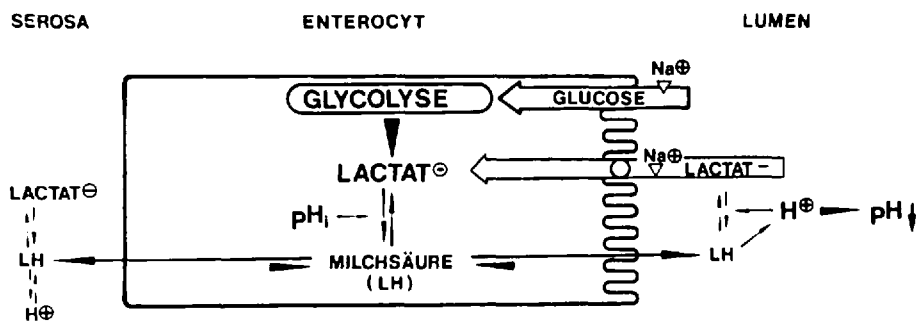


Abb. 4. Modell zur Erklärung der stoffwechselabhängigen H^+ -Sekretion der Epithelzellen des proximalen Dünndarmes.

saures Mikrokompartiment unmittelbar an der resorbierenden Oberfläche. Die tatsächliche Existenz dieses „sauren Mikroklimas“ wurde erst etwa 20 Jahre später demonstriert (2). Seine genaue Lokalisation gelang Daniel (5). Mittels Mikro-pH-Elektroden wurde das pH-Profil entlang der Schleimhautzotten des Jejunums erfaßt (Abb. 5). Näherte sich die pH-Mikroelektrode (\varnothing der Meßspitze ca 20 μm) der Zottenspitze, so stieg die H^+ -Ionen-Konzentration stark an, um etwa 150 μm unterhalb der Zottenspitze wieder abzusinken. Die pH-Werte in diesem relativ scharf begrenzten Mikrokompartiment lagen zwischen 6,6 und 6,75. Im Bereich des Kryptenmundes konnten dagegen alkalische pH-Werte von bis zu 8,25 registriert werden, was vermutlich auf die HCO_3^- -Sekretion der Kryptenzellen zurückzuführen ist. Entscheidend für die Nährstoffresorption ist aber die Zottenspitzenregion, an der sogar pH-Werte von 5,8–6,3 meßbar sind, wenn das Gewebe ausreichend mit Glucose versorgt ist.

Die pH-Abhängigkeit der Nährstoffresorption

Daß dieser extrazelluläre Faktor auch die intestinale Nährstoffresorption maßgeblich beeinflussen kann, zeigen die Untersuchungen von Elbert (7) über den Einfluß des Mikroklima-pH-Wertes auf die intestinale Resorption der Nicotinsäure.

Bei diesen Experimenten wurde an isolierten Strips aus dem Jejunum der Ratte der Mikroklima-pH-Wert durch entsprechende Veränderungen des Inkubationspuffers auf bestimmte pH-Werte eingestellt und mittels Mikro-pH-Elektroden überprüft. Dann wurde aus dem Inkubationsmedium radioaktiv markierte Nicotinsäure zugesetzt und die unidirektionale Substrataufnahme in das Gewebe bei sechs verschiedenen Nicotinsäure-

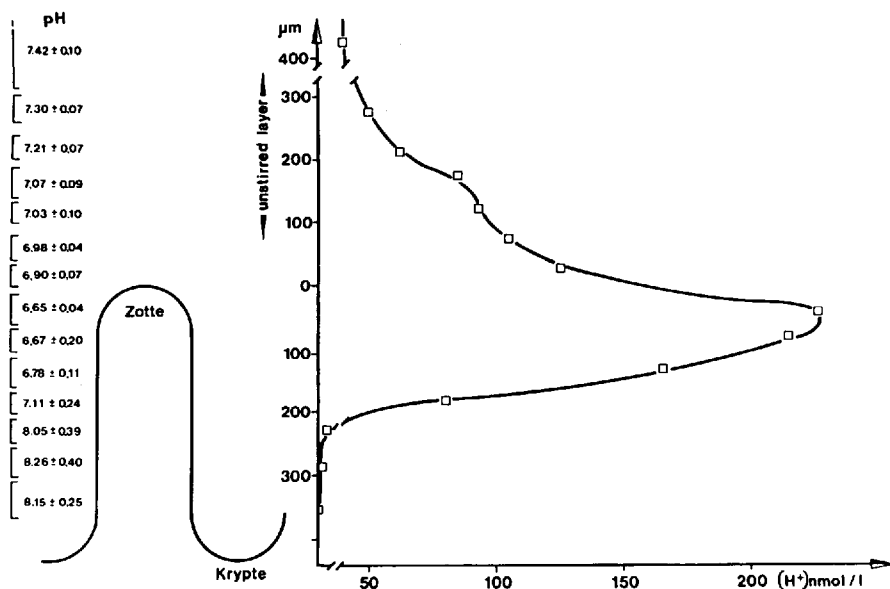


Abb. 5. Profil der H^+ -Verteilung entlang der Schleimhautzotte des Jejunums.

konzentrationen bestimmt. In Abbildung 6 ist auf der Y-Achse der resultierende relative Flux in das Gewebe über dem entsprechenden Mikroklima-pH-Wert dargestellt. Diese relative Fluxkurve folgt eindeutig der Titrationskurve der Nicotinsäure (Abb. 6, kleine Abb. rechte Ecke), was als Beweis für die Gültigkeit der pH-Partitionstheorie für die intestinale Resorption des schwach sauren Mikronährstoffes, Nicotinsäure (pK_a : 4,41) gewertet werden kann. Somit bestimmte der Mikroklima-pH-Wert als extrazellulärer Faktor das Ausmaß der nichtionischen Diffusion der Nicotinsäure. Damit wird die für die Pharmakaresorption anerkannte pH-Partitionstheorie gleichermaßen anwendbar für die intestinale Nährstoffresorption, wobei natürlich der „wahre“ pH-Wert, d. h. der unmittelbar an der mukosalen Oberfläche registrierte pH-Wert, entscheidend ist.

Es kann somit angenommen werden, daß neben dem transzellulären Na^+ -Gradienten der H^+ -Ionen-Gradient an der Oberfläche resorbierender

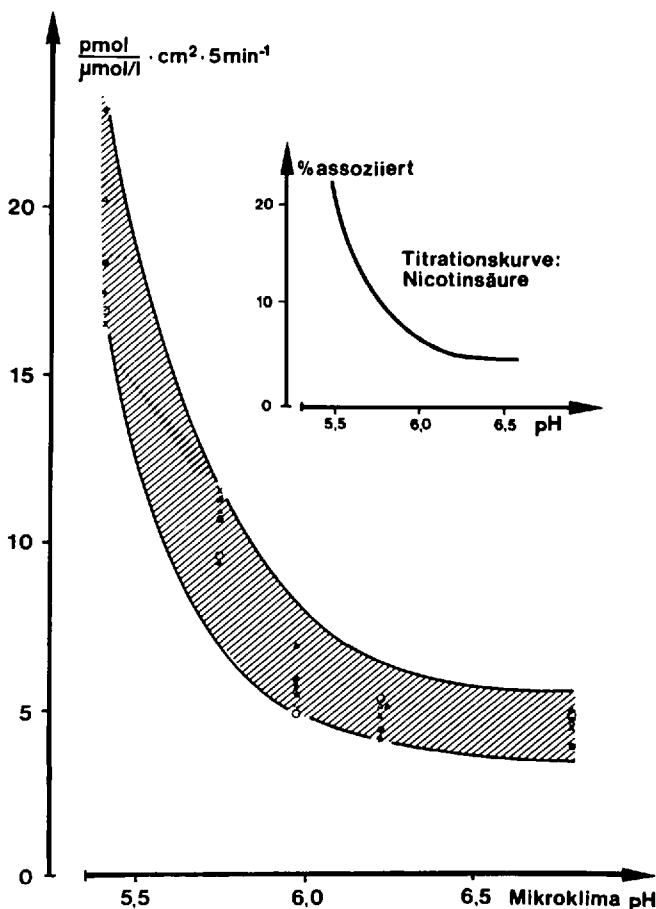


Abb. 6. Aufnahme von Nicotinsäure in isolierte Segmente des proximalen Ratten-jejunums in Abhängigkeit vom Mikroklima-pH-Wert.

Tab. 1. Nährstoffe, für die ein an den transmembranären H^+ -Ionengradienten gekoppelter Transportprozeß nachgewiesen ist.

Nährstoff	Autoren	Jahr
Thiamin	Komai T, Shindo H (10)	1974
Fettsäuren	Shiau YF, Levine GM (14)	1980
Riboflavin	Daniel H (3)	1982
Glutamin	Berteloot A (1)	1984
Phosphat	Danisi G, Murer H, Straub RW (6)	1984
Folsäure	Schron CM, Washington C, Blitzer BL (13)	1985
Dipeptide	Ganapathy V, Leibach FH (8)	1985
Nicotinsäure	Elbert J, Daniel H, Rehner G (7)	1986

Epithelien, als zweiter chemischer und elektrochemischer Gradient, die Nährstoffaufnahme als treibende Kraft beeinflusst. Dieser Einfluß beschränkt sich mit Sicherheit nicht nur auf physikalische Prozesse wie die nichtionische Diffusion, sondern könnte gleichermaßen auch die Aktivität vieler carriervermittelter Transportvorgänge betreffen. An den transzellulären pH-Gradienten – bei dem die H^+ -Ionen-Konzentration extrazellulär höher ist als intrazellulär – können verschiedene Substrattransporte gekoppelt sein. In Analogie zu den Na^+ -abhängigen Transportsystemen sind auch in diesem Falle elektrogene oder elektroneutrale H^+ -Ionen/Substrat-Symporttransporte denkbar.

Aus dem transzellulären pH-Gradienten resultiert natürlich auch ein von der Zelle zum Mikroklimabereich gerichteter OH^- -Gradient. Dieser wiederum könnte als treibende Kraft für einen OH^- /Substratanionen und damit elektroneutralen Antiport wirken. Ein solcher wurde kürzlich für die Folsäure beschrieben (13).

Ähnlich den Na^+ -abhängigen Transportprozessen sind auch die H^+ -Ionen-abhängigen Transportvorgänge an den intrazellulären Energiestoffwechsel gekoppelt. Die hierdurch bedingten Interferenzen erschweren häufig die exakte Differenzierung zwischen Na^+ -Gradienten und H^+ -Ionen-Gradienten getriebenen Prozessen.

Wie die Zusammenstellung in Tabelle 1 zeigt, ist in den letzten Jahren die Bedeutung des H^+ -Ionen-Gradienten für den intestinalen Transport einer Reihe von Nährstoffen bereits erkannt worden. Es ist mit Sicherheit zu erwarten, daß in nächster Zukunft weitere Arbeiten auf diesem Gebiet die Liste verlängern werden.

Literatur

1. Berteloot A (1984) Characteristics of glutamic acid transport by rabbit intestinal brush-border membrane vesicles. Effects of Na^+ , K^+ and H^+ -gradients. *Biochim Biophys Acta* 775:129–140
2. Blair JA, Lucas ML, Matty AJ (1975) Acidification in the rat proximal jejunum. *J Physiol* 245:333–350
3. Daniel H (1982) In-vitro-Kinetik des intestinalen Transportes von Pyridoxin und Riboflavin – Vergleich mit dem Transport von D-Glucose. Dissertation, Gießen

4. Daniel H, Rehner G (1986) Effect of metabolizable sugars on the mucosal surface pH of rat intestine. *J Nutr* 116:768-777
5. Daniel H, Neugebauer B, Kratz A, Rehner G (1985) Localization of acid microclimate along intestinal villi of rat jejunum. *Am J Physiol* 248: G 293-G 298
6. Danisi G, Murer H, Straub RW (1984) Effect of pH on phosphate transport into intestinal brush-border membrane vesicles. *Am J Physiol* 246: G 180-G 186
7. Elbert J, Daniel H, Rehner G (1986) Intestinal uptake of nicotinic acid as a function of microclimate-pH. *Internat J Vit Nutr Res* 56:85-93
8. Ganapathy V, Leibach FH (1985) Is intestinal peptide transport energized by a proton gradient? *Am J Physiol* 249:G 153-G 160
9. Hogben CAM, Schanker LS, Brodie BB (1957) Mechanism of intestinal absorption of drugs. *Federation Proc* 16:307-308
10. Komai T, Shindo H (1974) Structural specificities for the active transport system of thiamine in rat small intestine. *J Nutr Sci Vitaminol* 20:179-187
11. Porteus JW (1977) The regulation of glucose metabolism during its oxygen-dependent translocation through the columnar absorptive cells of rat jejunum. In: Kramer M, Lauterbach F (eds) *Intestinal Permeation*, Excerpta Medica, Amsterdam Oxford, 240-260
12. Pritchard P, Porteus JW (1977) Steady-state metabolism and transport of D-glucose by rat small intestine in vitro. *Biochem J* 164:1-14
13. Schron CM, Washington C, Blitzer BL (1985) The transmembrane pH gradient drives uphill folate transport in rabbit jejunum. *J Clin Invest* 76:2030-2033
14. Shiau YF, Levine GM (1980) pH dependence of micellar diffusion and dissociation. *Am J Physiol* 239:G 177-G 182
15. Wilson HT (1953) Lactate and hydrogen ion gradients developed across the rat intestine in vitro. *Biochim Biophys Acta* 11:448-449
16. Wilson HT (1956) The role of lactic acid production in glucose absorption from the intestine. *J Biol Chem* 222:751-763

Eingegangen 15. Juli 1986

Anschrift des Verfassers:

Dr. oec. troph. Hannelore Daniel, Institut für Ernährungswissenschaft, Wilhelmstraße 20, 6300 Gießen