

Laboratorio de Fisiología Animal  
Facultad de Ciencias  
Universidad de Barcelona

## Inhibición de la absorción selectiva de azúcares por el ion torio

por  
M. Lluch y F. Ponz

---

(Recibido para publicar el 1 de diciembre de 1961)

En trabajos anteriores hemos estudiado la acción de distintos iones (uranilo, 4, 5, 7; hierro, 6; cobre, 6, 8; mercurio, 6, 10; y cerio, 3, 6, 13) sobre la absorción intestinal de azúcares en la rata, al mismo tiempo que procurábamos dilucidar el posible lugar de acción de cada uno de ellos sobre el transporte de azúcares. Estos iones inhiben la absorción de azúcares en el intestino por formación de complejos con componentes celulares implicados en el transporte activo y cuya estabilidad es distinta según el ión.

En el presente trabajo se investiga la acción del ión torio, que por sus características habíamos supuesto que debía tratarse de un inhibidor poco o nada penetrante, sobre la absorción intestinal de d-glucosa, d-galactosa, d-fructosa y l-arabinosa, así como el comportamiento de los posibles complejos formados en la superficie celular frente al ácido etilendiamino-tetracético (EDTA).

### Material y métodos

Los experimentos se efectúan en ratas blancas de nuestro laboratorio de 100 a 200 g, bajo anestesia con uretano al 12 % (1 ml/100 g).

Se utiliza la técnica de absorciones sucesivas en asa intestinal *in situ* según SOLS y PONZ (13). Para las hexosas (d-glu-

cosa, d-galactosa y d-fructosa) el tiempo de absorción era de 30 minutos, con un volumen de solución de azúcar a absorber de 10 ml y con presión de repleción de 12 cm de agua. Para la l-arabinosa se ha seguido una modificación a la citada técnica (9), con tiempos de 60 minutos y 2 ml de solución a absorber.

Las soluciones de azúcares eran 0,3 M. En cada animal se practican cuatro absorciones sucesivas y se mantiene la temperatura corporal prácticamente constante ( $\pm 0,3^\circ \text{C}$ ).

El ion torio se adicionaba como cloruro a la solución de azúcar a absorber. El EDTA como sal tetrasódica al 1 %.

La determinación del azúcar residual se hace según SOMOGY (12) y los resultados se expresan en micromoles por centímetro de longitud fisiológica de intestino (14).

### Resultados

#### 1.º INHIBICIÓN DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE AZÚCARES POR EL ION TORIO.

En las experiencias efectuadas con d-glucosa, d-galactosa y d-fructosa, de las cuatro absorciones sucesivas que se practi-

TABLA I  
Efecto del cloruro de torio sobre la absorción intestinal de d-glucosa 0,3 M en la rata.

Peso gr.	Asa cm.	[Cl,Th]	Glucosa absorbida ( $\mu\text{M}/\text{cm}$ )							
			1.º Gluc.		2.º Gluc. + Th		3.º Gluc.		4.º Gluc. + Th	
			Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	
190	17	$10^{-3}$	52	42	19	42	19	35	32	
110	18	$10^{-3}$	22	14	36	14	36	6	72	
165	18	$5 \times 10^{-4}$	50	50	—	46	—	35	30	
105	21	$5 \times 10^{-4}$	75	60	20	53	29	35	53	
180	18	$5 \times 10^{-4}$	74	54	27	63	15	42	43	
175	21	$5 \times 10^{-4}$	65	41	36	52	20	40	38	
193	18	$5 \times 10^{-4}$	81	65	20	70	13	56	31	
210	20	$5 \times 10^{-4}$	60	38	33	44	26	30	50	
119	23	$5 \times 10^{-4}$	60	48	20	54	10	38	33	
140	19	$10^{-4}$	72	56	22	57	20	46	36	
90	17	$10^{-4}$	47	22	53	25	46	25	46	
135	19	$10^{-4}$	47	24	48	33	29	28	40	
160	20	$10^{-4}$	63	50	20	56	11	46	27	
145	21	$10^{-4}$	66	48	27	51	22	40	39	
137	20	$5 \times 10^{-5}$	42	37	12	41	—	31	26	
200	21	$5 \times 10^{-5}$	44	38	13	43	—	33	25	
197	18	$5 \times 10^{-5}$	48	41	14	43	10	30	37	
125	19	$5 \times 10^{-5}$	45	37	16	43	—	30	33	
135	18	$10^{-5}$	42	42	—	40	—	44	—	
200	20	$10^{-5}$	44	41	—	39	10	44	—	
207	21	$10^{-5}$	35	33	—	31	10	28	20	
217	18	$10^{-5}$	51	51	—	52	—	41	19	

can en cada animal, la primera y la tercera se realizan con la solución de azúcar 0,3 M sin inhibidor, mientras que las segundas y cuartas se hacían con igual solución de azúcar pero con el ion torio a la concentración deseada. Los resultados se expresan en las tablas junto con las inhibiciones en tantos por ciento respecto a la primera absorción que se toma en todas las experiencias como normal.

La inhibición de la absorción intestinal de d-glucosa (Tabla I) se manifiesta ya desde una concentración de  $5 \times 10^{-5}$  M y aumenta con la concentración del ion torio (fig. 1).

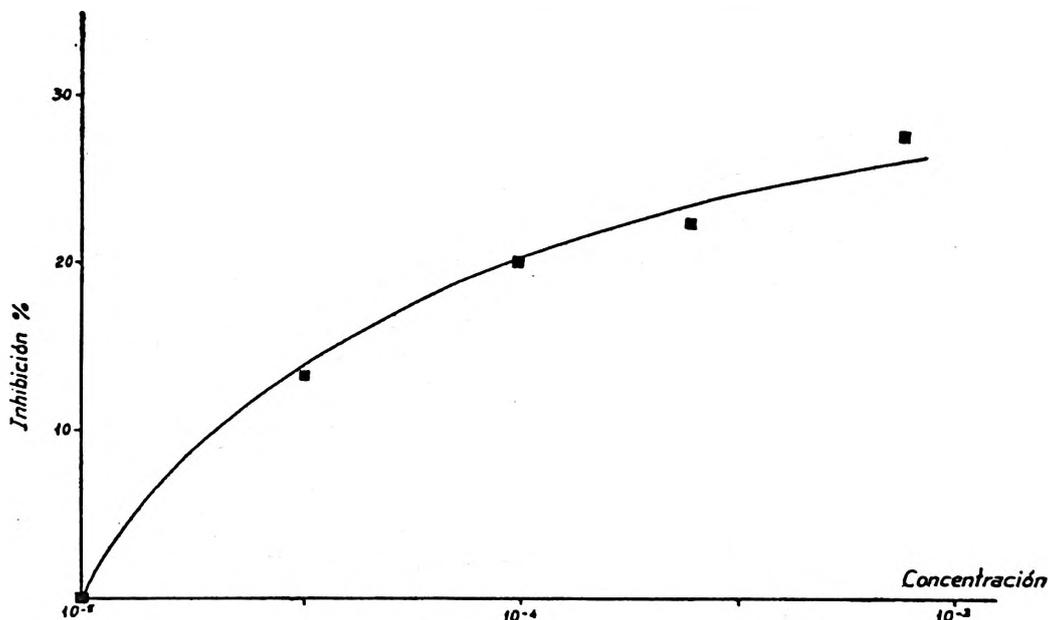


Figura 1. — Inhibición de la absorción intestinal de glucosa 0,3 M por el ion torio.

Las cuartas absorciones (inhibidor presente por segunda vez) resultan más inhibidas que las segundas. En cambio, las terceras absorciones, sin inhibidor, pero inmediatas a una en que el ion torio había estado presente, muestran una inhibición algo menor que en las inmediatamente anteriores (segundas absorciones). Esta inhibición se presenta a pesar del abundante lavado del asa intestinal con solución salina fisiológica al 0,9%, lo cual nos indica que el ion torio ha formado complejos bastante estables con componentes de la mucosa del intestino no separable con un simple y abundante lavado con solución salina (fig. 2).

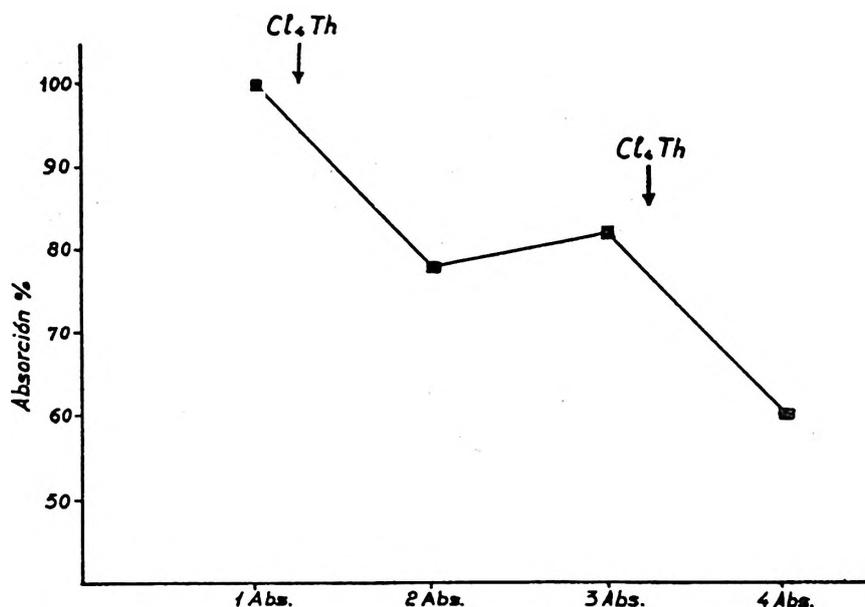


Figura 2. — Efecto del cloruro de torio ( $5 \times 10^{-4}$  M) sobre la absorción intestinal de glucosa.

Para estudiar los efectos del ion torio sobre la absorción intestinal de d-galactosa y d-fructosa, se ha utilizado solamente la concentración  $5 \times 10^{-4}$  M, que inhibe de un modo claro la absorción de glucosa. Los resultados revelan que el comportamiento del ion torio sobre la absorción intestinal de galactosa (Tabla II) y fructosa (Tabla III), es semejante al encontrado para la glucosa.

TABLA II

Efecto del cloruro de torio ( $5 \times 10^{-4}$  M) sobre la absorción intestinal de galactosa 0,3 M en la rata.

Peso gr.	Asa cm.	Galactosa absorbida ( $\mu$ M/cm)								
		1.ª Galac.		2.ª Galac. + Th			3.ª Galac.		4.ª Galac. + Th	
		Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %		
135	20	31	25	19	18	41	18	41		
200	19	44	44	—	40	—	41	—		
135	18	58	47	18	38	34	36	38		
155	21	21	12	42	20	—	11	47		
208	20	43	35	18	38	12	32	26		
213	21	62	47	24	55	11	40	35		

TABLA III.

Efecto del cloruro de torio ( $5 \times 10^{-4} M$ ) sobre la absorción intestinal de fructosa 0,3 M en la rata.

Peso gr.	Asa cm.	Fructosa absorbida ( $\mu M/cm$ )								
		1.ª Fruct.		2.ª Fruct. + Th			3.ª Fruct.		4.ª Fruct. + Th	
		Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %		
145	14	22	16	26	20	10	19	23		
165	16	20	15	25	18	10	12	40		
220	19	31	24	23	25	19	22	29		
175	16	13	10	23	11	15	8	38		
190	19	37	27	27	36	—	27	27		

En el caso de la l-arabinosa, el ion torio a concentración  $5 \times 10^{-4} M$  estaba sólo presente en las terceras absorciones (9), mientras que las primeras, segundas y cuartas se realizaban en ausencia del inhibidor. Los resultados obtenidos se expresan en la tabla IV, en la que se toman como normales los datos correspondientes a la segunda absorción. Como puede observarse, el torio  $5 \times 10^{-4} M$ , que inhibe claramente la absorción intestinal de hexosas en la rata, carece de efecto sobre la de arabinosa.

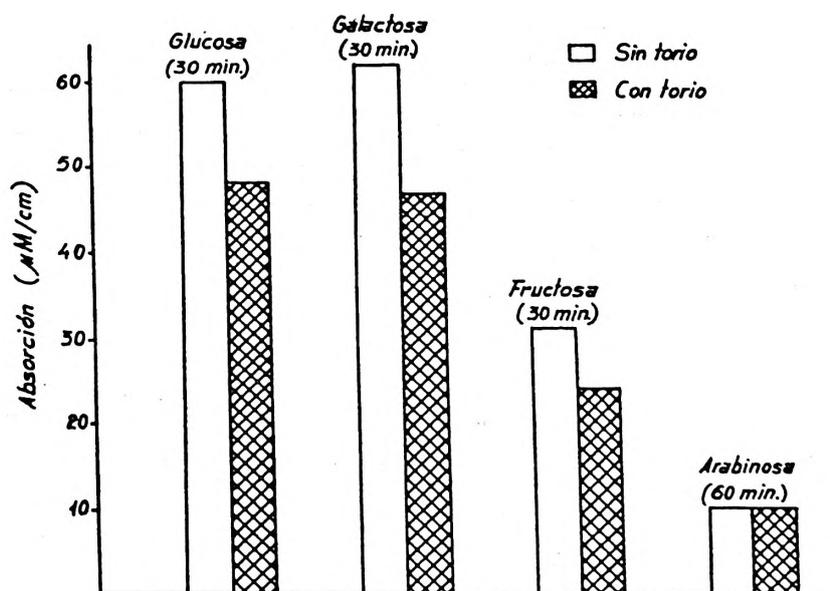


Figura 3. — Efecto comparado del cloruro de torio ( $5 \times 10^{-4} M$ ) sobre la absorción intestinal de azúcares.

La figura 3 revela este distinto comportamiento del ion torio ( $5 \times 10^{-4}$  M) sobre la absorción intestinal de hexosas y de l-arabinosa.

TABLA IV

*Acción del cloruro de torio ( $5 \times 10^{-4}$  M) sobre la absorción intestinal de l-arabinosa 0,3 M en la rata.*

Peso gr.	Asa cm.	Arabinosa absorbida ( $\mu$ M/cm)							
		1. <sup>a</sup> Arab.		2. <sup>a</sup> Arab.		3. <sup>a</sup> Arab. + Th		4. <sup>a</sup> Arab.	
		Abs.	Abs.	Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %		
155	10	12	9	9	—	8	—		
150	11	15	10	11	—	9	—		
163	10	10	7	6	—	6	—		
119	8	12	6	6	—	7	—		
125	8	13	6	5	—	5	—		

Al objeto de descartar una posible acción inhibitoria del ion torio por intoxicación del animal, en un grupo de ratas se han utilizado simultáneamente dos asas contiguas de intestino. En el asa proximal se verificaban cuatro absorciones sucesivas de d-glucosa 0,3 M, mientras que en el asa distal se disponía simultáneamente a la primera y tercera absorción 10 ml de solución salina de ClNa al 0,9 % y durante las segundas y cuartas absorciones, 10 ml de la solución salina que contenían el cloruro de torio a una concentración de  $10^{-4}$  M que inhibe fuertemente la absorción de glucosa cuando está presente en la misma asa en que se absorbe el azúcar.

Como se observa en la tabla V, la presencia del ión torio en una asa de intestino distinta a la que absorbe el azúcar no tiene efecto alguno sobre la absorción de glucosa. Por este motivo hay que descartar la hipótesis de que el efecto del torio

TABLA V

*Efecto del cloruro de torio ( $10^{-4}$  M) en asa intestinal distinta, sobre la absorción intestinal de d-glucosa 0,3 M en la rata.*

Peso gr.	Asa cm.	Glucosa absorbida ( $\mu$ M/cm)			
		1. <sup>a</sup> Gluc.	2. <sup>a</sup> Gluc.	3. <sup>a</sup> Gluc.	4. <sup>a</sup> Gluc.
		Abs.	Abs.	Abs.	Abs.
200	19	30	28	33	33
177	24	75	81	74	74
137	18	59	55	55	59
195	12	77	79	70	70

se deba a intoxicación del animal por su paso a la circulación general y, por tanto, hay que suponer que su acción se ejerce sobre la célula absorbente.

2.º EFECTO DEL TRATAMIENTO CON EDTA.

Los resultados anteriores sugerían que la acción inhibitoria del ion torio fuera debida a la formación de complejos en la superficie absorbente, que no se liberan por un abundante lavado con solución salina. Se estudió la posibilidad de separarlo de

TABLA VI

Efecto del EDTA al 1 % sobre la inhibición por el cloruro de torio ( $5 \times 10^{-4} M$ ) de la absorción intestinal de d-glucosa 0,3 M en la rata.

Peso gr.	Asa cm.	Glucosa absorbida ( $\mu M/cm$ )							
		1.ª Gluc			Tratamiento con EDTA	3.ª Gluc.		4.ª Gluc.	
		Abs.	Abs.	Inhib. %		Abs.	Inhib. %	Abs.	Inhib. %
135	21	51	37	27	Tratamiento con EDTA	50	—	52	—
159	19	47	39	17		48	—	49	—
174	17	44	35	20		43	—	42	—
147	21	45	34	24		47	—	42	—
199	22	49	38	22		46	—	53	—
187	19	55	40	27		51	—	49	—

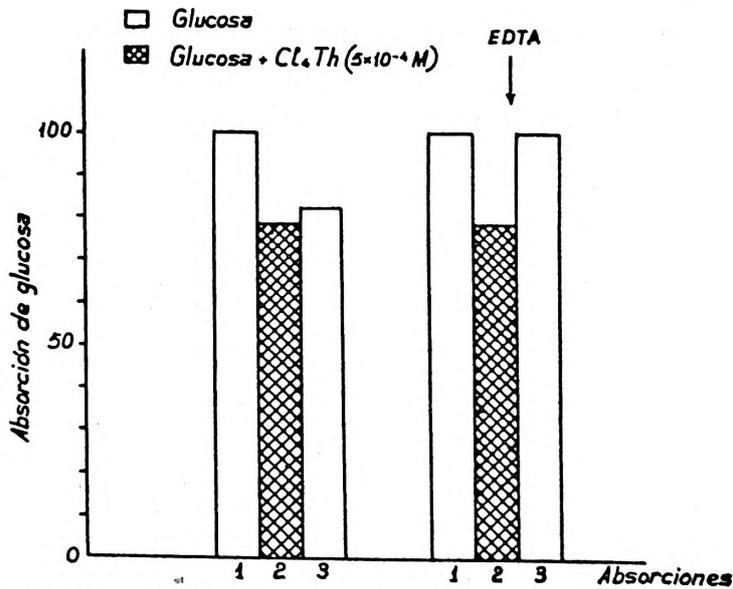


Figura 4. — Efecto del EDTA sobre la inhibición de la absorción de glucosa por el cloruro de torio.

los citados complejos, mediante la acción quelante del EDTA (11). Para esto, en un grupo de experimentos, después de efectuar la segunda absorción de glucosa en presencia de torio  $5 \times 10^{-4}$  M, y de lavar según costumbre con solución salina, se disponía en el asa durante diez minutos una solución de EDTA al 1 %, operación que se repetía tres veces, lavando a continuación abundantemente con solución salina. Inmediatamente se practicaban las terceras y cuartas absorciones con la solución de glucosa 0,3 M.

Como se observa en la tabla VI, el EDTA lograba suprimir totalmente la inhibición de la absorción intestinal de glucosa provocada por el ión torio. Este hecho se representa gráficamente en la figura 4.

### Discusión

El cloruro de torio se nos presenta como un inhibidor de la absorción intestinal de las tres hexosas (d-glucosa, d-galactosa y d-fructosa), sin que se observen diferencias significativas en cuanto a su acción sobre ellas; mientras que no parece afectar la absorción de l-arabinosa, azúcar que no se transporta activamente (15). La glucosa y galactosa se pueden transportar activamente (1). La fructosa, aunque no activamente transportable (15), se absorbe bien gracias a su conversión a glucosa en las células (2, 15). La acción del ión torio debe ejercerse sobre algún componente de la membrana celular relacionado con el transporte y su acción no puede considerarse inespecífica.

El torio se nos presenta como uno de los iones metálicos más eficaces inhibidores de la absorción de azúcares por el intestino de rata. Parece algo más enérgico que el hierro, cobre y mercurio y del orden de actividad del cerio.

Igualmente parece ser distinto su lugar de acción. Con ninguno de los citados metales fue posible su separación total de los posibles complejos formados en la mucosa mediante lavado con EDTA y únicamente se lograba una ligera mejoría en la absorción, hecho que nos hacía suponer que la acción inhibidora de los referidos metales se debía atribuir a una acción preferente endocelular (6). El ión torio, en cambio, forma complejos en la superficie absorbente que son estables al lavado con suero fisiológico, ya que éste no mejora apenas la absorción, pero de los que es posible liberarlos totalmente por la acción complejante del EDTA.

El comportamiento del ión torio sobre la absorción intestinal de azúcares parece ser muy semejante al encontrado anteriormente para el uranilo (5), que inhibe también el transporte de azúcares por fijación en grupos de la superficie celular de

los que puede ser separado mediante el EDTA, liberación que asimismo restaura la capacidad de absorción.

### Resumen

Se estudia la acción del cloruro de torio sobre la absorción intestinal de azúcares en la rata, mediante la técnica de absorciones sucesivas de Sols y Ponz. La absorción de glucosa, galactosa y fructosa se inhibe a partir de concentraciones de torio  $5 \times 10^{-5}$  M. No se aprecia efecto alguno sobre la de arabinosa. Se atribuye la inhibición al bloqueo de componentes activos implicados en el transporte y de los que es posible separarlos mediante la acción complejante del EDTA.

### Summary

#### Inhibition of the selective absorption of sugars by the thorium ion

The object of study, using the SOLS and PONZ technique of successive absorptions, is the action of the thorium ion (chloride) on the intestinal absorption of sugars in the rat. Four successive absorptions are carried out on each animal, lasting thirty (with hexoses) or sixty (with l-arabinose) minutes. The solutions of sugars were 0.3 M.

With the hexoses (d-glucose, d-galactose and d-fructose), the first and third absorptions are carried out without an inhibitor, while in the second and fourth the same solution of sugar contains the thorium ion in the concentration desired. For the l-arabinose, the thorium ion is present only in the third absorptions.

The intestinal absorption of d-glucose, d-galactose and d-fructose (tables I, II and III), is clearly inhibited (25-40 %) by the thorium ion  $5 \times 10^{-4}$  M, while it has no effect on the absorption of l-arabinose (table IV).

The inhibiting effect of the thorium is not nonspecific. Experiments with two intestine handlers revealed that its action is local on the absorbing epithelium. The thorium ion forms stable complexes in the membrane, from which complexes it is not separated by a simple washing with saline solution, but a treatment with a solution of EDTA of 1 % can free them (table VI), thereby restoring the absorbing capacity of the intestine.

The effect of the thorium ion is fairly similar to that described for the uranyl ion (5).

### Bibliografía

- (1) CRANE, R. K.: *Physiol. R.*, **60**, 789, 1960.
- (2) KIYASU, J. Y. and I. L. CHAIKOFF: *J. Biol. Chem.*, **224**, 935, 1957.

- (3) LLUCH, M. y F. PONZ: *R. esp. Fisiol.*, **9**, 135, 1953.
- (4) LLUCH, M. y F. PONZ: *Actas Soc. esp. C. Fisiol.*, **147**, 1958.
- (5) LLUCH, M. y F. PONZ: *R. esp. Fisiol.*, **16**, 327, 1960.
- (6) LLUCH, M. y F. PONZ: *R. esp. Fisiol.*, **16**, Supl. I, 309, 1960.
- (7) PONZ, F.: *R. esp. Fisiol.*, **8**, 217, 1952.
- (8) PONZ, F.: *R. esp. Fisiol.*, **9**, 205, 1953.
- (9) PONZ, F. y M. LLUCH: *R. esp. Fisiol.*, **16**, 321, 1960.
- (10) PONZ, F., M. LLUCH e I. ALEMANY: *R. esp. Fisiol.*, **13**, 265, 1957.
- (11) SAWYER, D. T.: *Ann N. Y. Acad. Sci.*, **88**, 307, 1960.
- (12) SOLS, A.: *R. esp. Fisiol.*, **5**, 149, 1949.
- (13) SOLS, A. y F. PONZ: *R. esp. Fisiol.*, **2**, 283, 1946.
- (14) VIDAL-SIVILLA, S., A. SOLS y F. PONZ: *R. esp. Fisiol.*, **6**, 195, 1950.
- (15) WILSON, T. H. and VINCENT, T. N.: *J. Biol. Chem.*, **216**, 851, 1955.