

ARS PHARMACEUTICA

REVISTA DE LA FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE GRANADA

Tomo XXXIV — Núm. 3 — 1994

Director:

Prof. Dr. D. Jesús Cabo Torres

Director Adjunto:

Prof. Dr. D. José Luis Valverde

Consejo de Redacción:

Prof. Dr. D. Manuel Casares
Porcel

Prof^a Dra. D^a M^a Teresa Correa
Sánchez

Prof^a Dra. D^a M^a José Faus
Dader

Prof. Dr. D. Jesús González
López

Prof^a Dra. D^a M^a del Mar Herra-
dor del Pino

Prof. Dr. D. José Jiménez Martín

Prof. Dr. D. Eduardo Ortega
Bernaldo de Quirós

Secretario de Redacción:

D. José L. Campos Alvarez

Redacción y Administración:

Facultad de Farmacia
Granada - España

Dep. Legal: GR. núm. 17-1960

ISSN: 0004-2927

Imprime:

Servicio de Publicaciones
Universidad de Granada
Campus Universitario de
Cartuja. Granada

Sumario

PÁG

- Metabolismo hepático y renal de los cuerpos cetónicos. Características de las principales enzimas implicadas. Martín-Ruiz, C.M.; García-Salguero, L.; J. Peragón, J. y Lupiáñez, J.A. 181
- De Mendel a la ingeniería genética. Aranda, F.; Cañabate, R.; García-Salguero, L. y Lupiáñez, J.A. 193
- Contenido mineral en aguas de riego de la costa de Granada. López, M.C.; Cabrera, C.; Gallego, C.; Lorenzo, M.L. 209
- Sistema nervioso de *Bovicola Caprae* Gurlt, 1843 (insecta: Mallophaga). Soler Cruz, M.D.; Florido Navío, A.M.; Muñoz Parra, S. y Benítez Rodríguez, R. 217
- Acerca de los compuestos volátiles y lípidos en especies ibéricas del género *Bartramia* Hedw. (*Bartramiaceae* Schwaegr., *Byrophyta*). López-Sáez, J.A., Pérez-Alonso, M.J., Velasco Negueruela, A. y Ron Alvarez, M.E. 223
- Algunos apuntes farmacológicos contenidos en el Kitāb muḡarrabāt aljawā S.S. de Abū l-'Alā' Zuhr. Arvide Cambra, Luisa María. 233
- Estudio de la respuesta de plantas de pepino (*Cucumis Sativus* L. CV. Hyclos) a diferentes relaciones NO₃/NH₄⁺. Zornoza Soto, P. y Serrano Fernández, S. 241
- Influencia del riego con aguas residuales urbanas en las características de un suelo de la vega de Granada. Saura, I.; Asensio, C.; Sierra, C. y Ortega, E. 251
- Los pastizales de la clase Lygeo-Stipea en la sierra de Lújar (Granada). López Guadalupe, M., Losa Quintana, J.M^a & Negrillo Galindo, A.M^a 265
- Crítica de libros 273

TRABAJOS DE REVISIÓN

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD DE GRANADA

METABOLISMO HEPÁTICO Y RENAL DE LOS CUERPOS CETÓNICOS.
CARACTERÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES ENZIMAS IMPLICADAS

Martín-Ruíz, C.M.; García-Salguero, L., J. Peragón, J. y Lupiáñez, J.A.

RESUMEN

Los cuerpos cetónicos, β -hidroxibutirato y acetoacetato constituyen un excelente combustible alternativo a la glucosa para el metabolismo energético de la mayoría de las células de los tejidos periféricos, y fundamentalmente del cerebro. El principal objetivo de este trabajo ha sido profundizar en el conocimiento del metabolismo de los cuerpos cetónicos, caracterizando los principales enzimas implicados. Asimismo se trata de forma comparada el comportamiento metabólico de estos compuestos en hígado (principal productor de cuerpos cetónicos) y riñón.

SUMMARY

Ketone bodies, β -hydroxybutyrate and acetoacetate, constitute an excellent alternating energetic combustible to glucose by the most of the cells from the peripheric tissues mainly the brain. The most important aim of this work has been to deep in the knowledge of ketone body metabolism, analyzing the main enzymes implied. Also, this paper studies, in a comparative form, the metabolic behaviour of these compounds in both liver and kidney tissues.

La energía originaria de los lípidos se puede transportar en sangre en forma de lipoproteínas plasmáticas, ácidos grasos unidos a albúmina sérica o cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos, por su pequeño tamaño y por ser solubles en agua, constituyen una vía de transporte de la energía contenida en los lípidos procesados o sintetizados en el hígado.

El acetoacetato y el β -hidroxibutirato representan un excelente combustible para la respiración en otros tejidos, en particular cuando el aporte de glucosa es limitado, como por ejemplo durante el *ayuno*, o debido a una ineficaz capacidad de utilización de glucosa en situaciones de insuficiencia de insulina como la *diabetes*.

En estas condiciones, los tejidos que utilizan los cuerpos cetónicos tienen capacidad de utilizar fácilmente los ácidos grasos libres como fuente de energía, de ahí que al principio se cuestionó porqué el hígado producía los cuerpos cetónicos incluso con preferencia a los ácidos grasos. Posteriormente, pudo reconocerse que los cuerpos cetónicos reemplazaban en parte a la glucosa como principal fuente de energía en el sistema nervioso central en las situaciones citadas de ayuno y diabetes, e incluso en otros tejidos estos cuerpos cetónicos eran utilizados en una magnitud considerable.

Los cuerpos cetónicos están implicados en varios procesos metabólicos: durante el ayuno provocan una disminución en la utilización de glucosa en cerebro, reducen notablemente la proteólisis en músculo esquelético, interfieren de forma clara en el metabolismo de alanina y glutamina en músculo esquelético de varias especies (1) y alteran la utilización de glucosa en el músculo esquelético, no porque afecten a la captación de glucosa por este tejido sino porque disminuyen el nivel de glucólisis. Incluso ambos cuerpos cetónicos en corazón perfundido de rata inhiben la oxidación de ácidos grasos, tanto de oleato (que requiere carnitina para entrar en la mitocondria), como de octanoato (que no requiere la carnitina para pasar), por lo que en esa inhibición estaría implicado un sitio de acción intramitocondrial (2).

FORMACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

El principal órgano de producción de cuerpos cetónicos es el hígado y en menor medida el riñón, aunque de experimentos en perros (3) sobre la velocidad de producción corporal total de cuerpos cetónicos se puede deducir que el área de producción esplácnica explica sólo un 50-60% de la producción total de cuerpos cetónicos en el animal intacto, un 5-15% entraba en circulación desde los riñones y el papel del músculo esquelético no era destacado, por lo que es de suponer que la formación de cuerpos cetónicos puede tener lugar fuera del hígado y del riñón en perro normal. Incluso se ha descrito la cetogénesis en intestino de rata lactante por mecanismos relacionados con el consumo de leche (4).

La formación de cuerpos cetónicos se inicia a partir del acetyl-CoA presente en la mitocondria, entre otras fuentes como producto de la β -oxidación de los ácidos grasos. El proceso completo tiene lugar en la matriz mitocondrial (Figura 1) y se inicia con la condensación de dos moléculas de acetyl-CoA. Esta reacción está catalizada por la acetoacetyl-CoA tiolasa mitocondrial, isoenzima

de la tiolasa que participa en la reacción inversa como última etapa de la β -oxidación. Se forma acetoacetyl-CoA al que se une otra molécula de acetyl-CoA formándose hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) por la participación de la HMG-CoA sintasa mitocondrial, diferente a la sintasa citosólica que participa en la formación de ácido mevalónico en la síntesis de colesterol. La diferencia entre el hígado y el resto de los tejidos es su elevada cantidad de HMG-CoA sintasa mitocondrial, razón por la que se atribuye a este órgano el principal papel en la producción de cuerpos cetónicos.

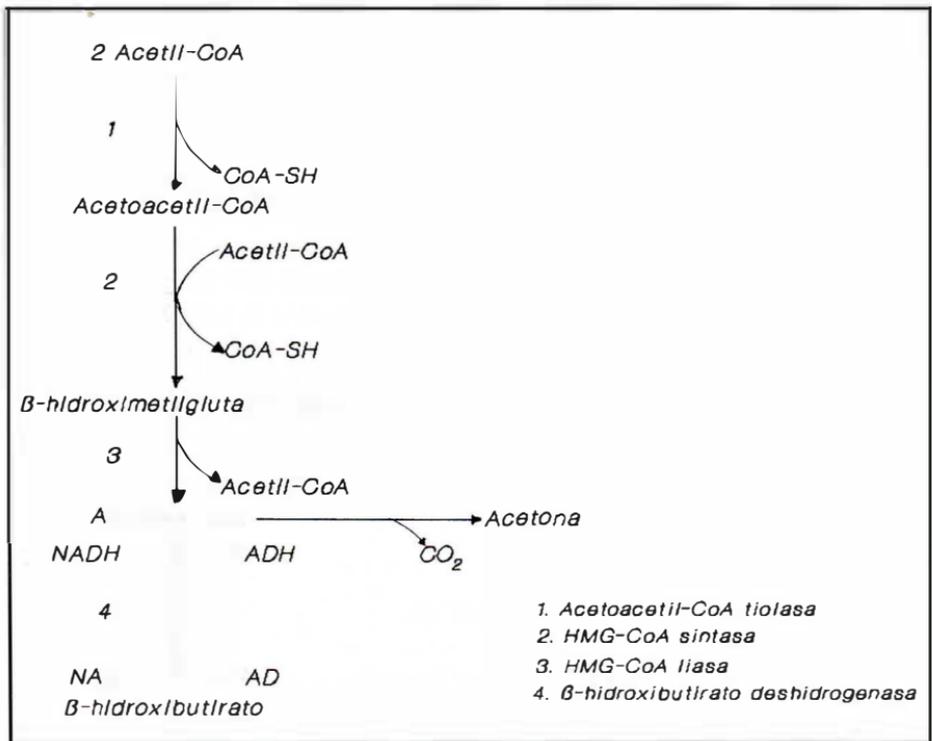


Figura 1: Formación de Cuerpos Cetónicos

El último paso es la ruptura del HMG-CoA produciéndose acetoacetato y acetyl-CoA mediante la HMG-CoA liasa, enzima exclusivamente mitocondrial que determina que la formación de cuerpos cetónicos no pueda ocurrir en el citosol. A partir del acetoacetato ya se forman los otros dos cuerpos cetónicos, acetona y β -hidroxibutirato.

La reducción del acetoacetato a β -hidroxibutirato depende de la relación NADH/NAD intramitocondrial. El producto de la reacción catalizada por la β -hidroxibutirato deshidrogenasa es el D- β -hidroxibutirato a diferencia de la configuración L del hidroxibutiril-CoA que surge durante la β -oxidación. La β -

hidroxibutirato deshidrogenasa se encuentra estrechamente asociada a la membrana mitocondrial interna y, por su alta actividad en hígado, las concentraciones tanto de sustratos como de productos de la reacción se mantienen cercanas al equilibrio. Por tanto, la reacción β -hidroxibutirato/acetoacetato en la sangre, procedente del hígado, puede ser un reflejo de la relación NADH/NAD intramitocondrial.

La formación de acetona a partir de acetoacetato puede ser consecuencia de una descarboxilación espontánea, sin ayuda de enzimas, aunque también se han caracterizado ciertas descarboxilasas que participarían en una eliminación controlada del exceso de acetoacetato mediante su conversión a acetona que se puede excretar en orina o por la respiración (5). La inhibición de las descarboxilasas por la propia acetona ayudaría a prevenir una descarboxilación prematura del acetoacetato, permitiendo que se utilice éste como combustible metabólico en tejidos periféricos.

Por tanto, la acetoacetato descarboxilasa puede jugar un papel significativo en el mantenimiento de los cuerpos cetónicos bajo condiciones en las que las concentraciones de sustrato no puedan controlarse fácilmente por otros mecanismos fisiológicos (6). Además hay trabajos que indican que la acetona producida en condiciones normales, tanto por descarboxilación espontánea como enzimática, se usaría en el hígado para su conversión a otros productos metabólicos, incluso el carbono de la acetona se usaría en cantidades medibles para la producción de glucógeno y está demostrado que la acetona juega un papel significativo en la gluconeogénesis (7). Pese a todo, por lo general la acetona no se considera un compuesto metabolizable por lo que se excluye de las discusiones y trabajos sobre producción y utilización de cuerpos cetónicos (8).

UTILIZACIÓN DE CUERPOS CETÓNICOS

El acetoacetato y el β -hidroxibutirato producidos continuamente en hígado y riñón se van a utilizar en diversos tejidos como combustibles energéticos. La utilización de cuerpos cetónicos se produce mediante una serie de reacciones que tienen lugar en la matriz mitocondrial (Figura 2).

Como paso previo a la utilización, el acetoacetato tiene que reactivarse a su derivado CoA por acción de una enzima mitocondrial presente en la mayoría de los tejidos excepto en el hígado, es la succinil-CoA transferasa, que utiliza el succinil-CoA como fuente de coenzima A (9). Mediante esta enzima el metabolismo de los cuerpos cetónicos está directamente acoplado con el ciclo de los ácidos tricarbóxicos (Figura 3).

La unión del acetoacetato al coenzima A como primer paso en la utilización de cuerpos cetónicos también puede estar catalizada por la enzima acetoacetil-CoA sintetasa que es predominantemente citosólica (10).

Una vez formado el acetoacetil-CoA, éste se convierte en acetil-CoA por

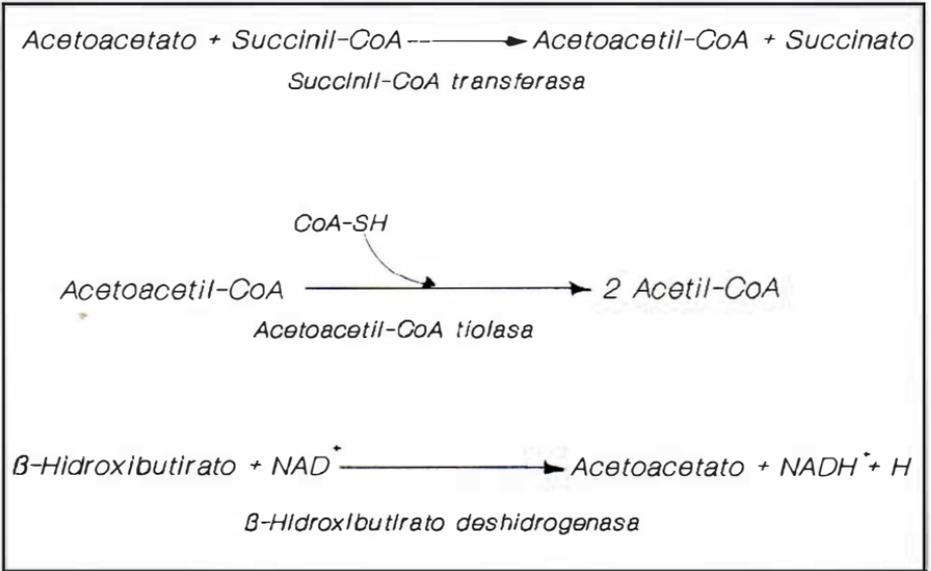


Figura 2: Utilización de Cuerpos Cetónicos

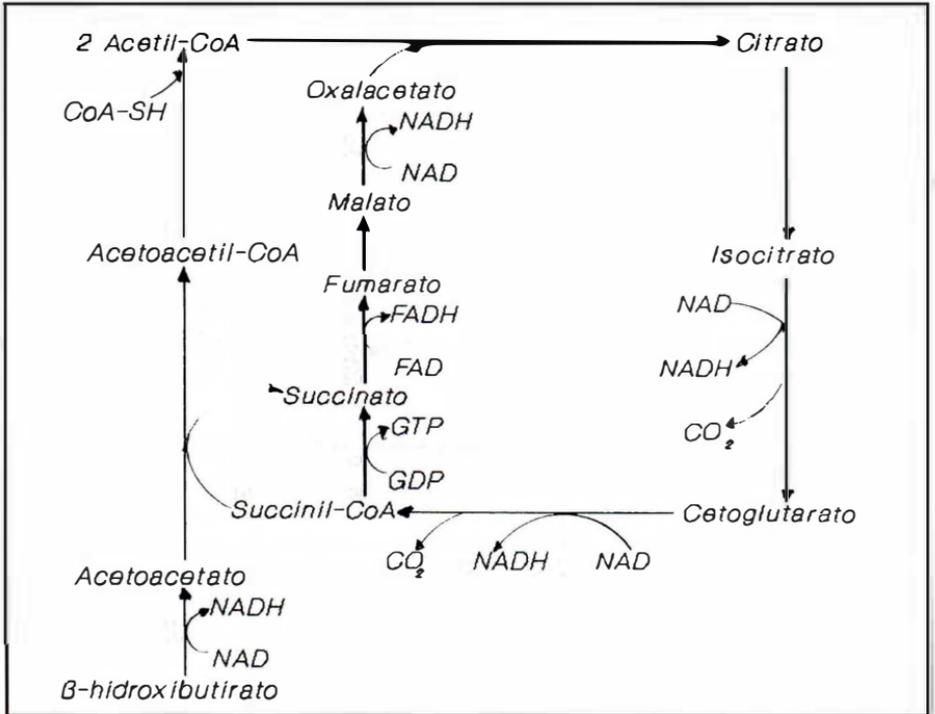


Figura 3: Conexión con el Ciclo de los Acidos Tricarboxílicos

acción de la acetoacetil-CoA tiolasa actuando ahora en sentido contrario al descrito antes para la formación de cuerpos cetónicos. El acetil-CoA formado se utiliza ya en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos con la consiguiente producción de energía mediante su oxidación hasta CO_2 .

Conforme se consume el acetoacetato, se puede recuperar con la utilización del β -hidroxibutirato mediante la actividad β -hidroxibutirato deshidrogenasa que actuará ahora en sentido inverso al que tenía para la formación de cuerpos cetónicos, por lo que ahora genera acetoacetato y NADH.

Excepto en hígado, donde no se detecta la presencia de succinil-CoA transferasa, en la mayoría de los órganos y tejidos está bien demostrada la utilización de cuerpos cetónicos, y que esta utilización depende de la concentración (11).

El tejido nervioso, que obtiene casi toda su energía de la glucosa en condiciones normales, es incapaz de captar y utilizar los ácidos grasos ligados a albúmina para producir energía porque estos ácidos grasos no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, cuando la concentración de cuerpos cetónicos en sangre es suficientemente elevada, coincidiendo por lo general con una carencia de glucosa, estos compuestos son un buen combustible alternativo. El β -hidroxibutirato puede utilizarse en cerebro cuando el suministro de glucosa es insuficiente, aunque nunca será capaz de reemplazar completamente las necesidades de glucosa que tiene el cerebro.

Muchos tejidos prefieren, en condiciones de ayuno, utilizar los cuerpos cetónicos a la glucosa, tanto en individuos adultos como en fetos (12). En embrión de pollo, las actividades β -hidroxibutirato deshidrogenasa y succinil-CoA transferasa en corazón, cerebro y riñón indicaron que los cuerpos cetónicos podían proporcionar gran parte de los requerimientos energéticos para estos órganos durante la vida embrionaria (13).

También para organismos poiquiloterms como la carpa se ha descrito el papel de los cuerpos cetónicos en el aporte de energía, sobre todo durante el ayuno invernal en el cual los cuerpos cetónicos, además de la glucosa, se utilizan como sustrato para la oxidación, especialmente para el cerebro (14).

ACTIVIDADES ENZIMÁTICAS IMPLICADAS EN EL METABOLISMO DE CUERPOS CETÓNICOS

Actividad β -hidroxibutirato deshidrogenasa

La β -hidroxibutirato deshidrogenasa (β -HBDH) es una enzima que se sintetiza inicialmente como un precursor de tamaño mayor que el correspondiente a la forma madura (31,5 Kd). Esta cadena polipeptídica madura se inserta en la membrana mitocondrial interna y para activarse, además de la inserción, precisa de la presencia de fosfolípidos particulares, las lecitinas (fosfatidilcolinas).

El enzima purificado no es catalíticamente activo sino que se activa después de unirse a las moléculas de lecitina; parecen ser de suma importancia las cargas negativas de la cabeza polar y la cadena hidrofóbica de los ácidos grasos que forman parte del fosfolípido.

Cuando se reconstruye el complejo enzima-fosfolípido, éste presenta una estructura diferente según el enzima esté unido a lecitinas con ácidos grasos de cadena corta (la estructura es de dímero) o de cadena larga. Tanto el enzima inserto entre fosfolípidos de la membrana mitocondrial interna como el enzima inserta entre fosfolípidos de liposomas tienen probablemente estructura de tetramero (15).

En conclusión, la lecitina tiene el papel de cofactor en la actividad catalítica del enzima. El enzima presenta en su estructura al menos dos sitios de unión para las lecitinas. La naturaleza de los fosfolípidos que rodean al enzima (lo cual también determina la fluidez de la membrana mitocondrial interna), modula la afinidad de la β HBDH hacia el coenzima y el sustrato (16).

Actividad succinil-CoA transferasa

Este enzima, que cataliza la formación de acetoacetil-CoA a partir de acetoacetato, utilizará el succinil-CoA como fuente coenzimática. De esta manera es posible el acoplamiento directo entre el metabolismo de los cuerpos cetónicos y el ciclo de los ácidos tricarbónicos. Es un enzima mitocondrial con alto grado de especificidad hacia sus sustratos. Sigue una cinética de tipo ping-pong, de forma que cuando el paso determinante de la reacción es la formación del intermediario Co-A, éste puede reaccionar con succinato para dar succinil-CoA o con acetoacetato para dar acetoacetil-CoA a la misma velocidad. Muestra una inhibición por sustrato para concentraciones de acetoacetato superiores a 5 mM, que será importante para las situaciones asociadas con la hipercetonemia (9).

Esta enzima ha sido estudiada en diferentes tejidos (corazón, músculo esquelético, cerebro y riñón), de distintas especies (rata, cerdo, pollo, etc.) (17). La actividad transferasa en riñón es mayor que en cualquier otro órgano estudiado.

El enzima muestra menor actividad conforme disminuye el pH, lo que indica que en el sitio activo necesita de un grupo en forma básica para poder desarrollar una actividad óptima (18). Hay varias evidencias indirectas de la presencia de un grupo catiónico en el sitio activo, que podría ser una amina protonada que proporcione un sitio de unión para un grupo carboxilo del sustrato.

La inhibición irreversible e incompleta de esta enzima al incubarla con acetoacetil-Coa se acentúa con la presencia de metales y se reduce en presencia de sustrato. Esta inhibición depende del pH, como era de esperar para la acilación de un grupo que estuviese protonado (por tanto no reactivo) a pH neutro (19).

Actividad acetoacetyl-CoA tiolasa

La ausencia genética de esta enzima mitocondrial produce una enfermedad conocida como aciduria del 2-metil-3-hidroxibutírico, que entre otros síntomas muestra una capacidad ampliamente disminuida de oxidar acetoacetato, lo cual se aprecia bastante bien en los fibroblastos de sujetos con esta enfermedad.

Las células de estos individuos contienen otra tiolasa mitocondrial que tiene una amplia especificidad por cadenas largas (en contraposición con la acetoacetyl-CoA tiolasa dedicada a las cadenas cortas), pero esta enzima no es suficientemente activa como para mantener el ritmo normal de producción de acetyl-CoA a partir del acetoacetyl-CoA procedente del acetoacetato. Estos estudios sobre fibroblastos (20) demostraron que el enzima, que se activa por potasio, es esencial para el normal catabolismo del acetoacetato en células humanas.

Actividad hidroximetilglutaril-CoA sintasa

Las hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintasas de mitocondria y citosol presentan distintos patrones de expresión y además distinto tamaño de transcrito (2 kb para la enzima mitocondrial y 3,4 kb para la citosólica), lo que indicaría que hay dos genes de HMG-CoA sintasa, uno para cada localización del enzima (21).

La HMG-CoA sintasa mitocondrial de hígado de rata puede inactivarse por HMG-CoA y ser activada por la incubación en medio diseñado para provocar la desuccinilación. Puesto que la actividad es menor en extractos de ratas controles que en los de ratas tratadas con hormonas (glucagón o manoheptulosa), y el medio de succinilación eleva hasta el mismo valor las actividades en ambos tipos de extractos, se puede deducir que la desuccinilación es mayor en ratas controles que en ratas tratadas. Estos resultados también se obtienen en homogenados de hígado y para mitocondrias aisladas, implicando en los cambios de actividad a los cambios producidos en la magnitud de succinilación del enzima.

Se deduce de ello que, *in vivo*, la HMG-CoA sintasa mitocondrial en ratas alimentadas se encuentra con cerca de un 40% de succinilación, inactivada. El glucagón aumenta esta actividad al reducir la concentración de succinil-CoA y con ello la magnitud de succinilación del enzima disminuye hasta menos de un 10%, lo que supone un mecanismo importante de control de la cetogénesis.

Actividad hidroximetilglutaril-CoA liasa

Esta enzima sólo actúa sobre la forma S de la molécula de HMG-CoA, exactamente la que produce la HMG-CoA sintasa mitocondrial. La enzima se ha encontrado en corazón de cerdo y en hígado de rata, ternera y hamster. La preincubación del enzima con Mg^{++} la convierte a una forma más activa que la

que no tiene el ión (aunque ambas presentan Km similares). La ausencia de Mg^{++} o Mn^{++} produce una inhibición por sustrato a niveles altos de HMG-CoA. El papel del magnesio en el enzima sería doble: estaría implicado en la reacción catalítica y en la determinación de estados conformacionales de la proteína que sean favorables para la actividad catalítica. Además parece ser que el enzima lleva unido calcio.

La deficiencia genética de HMG-CoA liasa se denomina aciduria del 3-hidroxí-3-metilglutárico. La mayoría de estos casos de deficiencia presentan episodios intermitentes de hipoglucemia, acidosis metabólica y hiperamonemia en ocasiones bastante graves (22).

HÍGADO Y CUERPOS CETÓNICOS

Tradicionalmente se ha considerado al hígado como el sitio principal para la formación de cuerpos cetónicos. En el hígado la formación de acetoacetato se realiza mediante la ruta del HMG-CoA y ocurre en la mitocondria. La mayor parte del ácido palmítico que se utiliza en el hígado se convierte directamente en acetoacetato a través del HMG-CoA mitocondrial. Otra ruta de formación de acetoacetato utiliza el acetoacetil-CoA que se convierte directamente en acetoacetato mediante una deacilación. En homogenados de hígado de rata se encuentra una actividad acetoacetil-CoA deacilasa que supone un 20% del total de la actividad HMG-CoA sintasa y que se localiza tanto en citosol como en mitocondrias (23). Por tanto, no parece evidente que en la formación de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos en mitocondrias de hígado de rata participó de forma significativa una deacilasa que probablemente sí actuaría en riñón donde la HMG-CoA sintasa presenta menor actividad.

Por otro lado, los datos indican que la producción de cuerpos cetónicos es mayor en la región pericentral que en la región periportal del lóbulo hepático (24). Esto es lógico puesto que el hígado es el principal responsable de la homeostasis de la glucosa durante la situación de ayuno, y dado que la región pericentral es principalmente glucolítica (25), esta región deberá estar relacionada con una fuente alternativa de energía. De esta forma, la β -oxidación de los ácidos grasos, que conduce a la cetogénesis probablemente sustituye a la glucolisis como principal aporte energético en las células pericentrales durante el ayuno.

RIÑÓN Y CUERPOS CETÓNICOS

La formación de cuerpos cetónicos en riñón es un hecho demostrado tanto *in vivo* como *in vitro*. Al menos un 11% del β -hidroxibutirato que excreta la rata en condiciones de cetosis diabética se forma sin que participe como inter-

mediario el HMG-CoA (23). El riñón sería la fuente de ese β -hidroxibutirato ya que, al menos *in vitro*, se ha demostrado que el riñón forma acetoacetato por deacilación del acetoacetyl-CoA (en riñón no actúa la HMG-CoA sintasa mitocondrial que sí aparecía en hígado), al actuar una transferasa que muestra una actividad alta en riñón pero baja o nula en hígado.

Ya que la HMG-CoA sintasa (enzima que limita la cetogénesis) es casi exclusiva del hígado, la síntesis *de novo* de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos en riñón es casi imperceptible (26).

En estados cetóticos, donde la concentración de cuerpos cetónicos puede superar el nivel de 10 mM, el riñón está doblemente implicado en el turnover de cuerpos cetónicos en el organismo (27): además de metabolizarlos, el riñón excreta cuerpos cetónicos de forma casi lineal dependiente del filtrado glomerular, e incluso el riñón puede acumular acetona (28).

El riñón es uno de los órganos y tejidos que usan los cuerpos cetónicos como fuente energética (29). En estudios con cortes se calculó que el acetoacetato supone más del 80% de las demandas energéticas renales (26). Además, los cuerpos cetónicos interfieren claramente en el metabolismo renal: disminuyen la oxidación de glucosa (30), lactato, piruvato (26), aminoácidos (31) y ácidos grasos (31).

Para la metabolización de los cuerpos cetónicos, el riñón utiliza la succinil-CoA transferasa, con actividad mucho mayor que en todos los otros órganos estudiados (9). El destino de los cuerpos cetónicos que capta el riñón es probablemente su oxidación.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Wu, G. y Thompson, J.R. (1988). *Biochem. J.* 255, 139-144.
- (2) Forsey, R.P.G., Reid, K. y Brosnan, J.T. (1987). *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 65(3), 401-406.
- (3) Nosadini, R., Avogaro, A., Duner, E., Trevisan, R., Tremolada, C., Baccaglini, U., Nosadini, A., Ambrosio, F., Merkel, C. y col. (1986). *Int. Congr. Ser-Excerpta Med. Zoo. (Diabetes,1985)*, 347-354.
- (4) Bekesi, A. y Williamson, D.H. (1990). *Biol. Neonate* 58(3), 160-165.
- (5) Casazza, J.P., Felver, M.E. y Veech, R.L. (1984). *J. Biol. Chem.* 250, 3108-3116.
- (6) Lopez-Soriano, F.J. y Argilés, J.M. (1986). *Horm. Metabol. Res.* 18, 446-449.
- (7) Reichard, G.A., jr., Haff, A.C., Skutches, C.L., Paul, P., Holroyde, C.P., Owen, O.E. (1979). *J. Clin. Invest.* 63, 619-626.
- (8) McGarry, J.D. y Foster, D.W. (1980). *Ann. Rev. Biochem.* 49, 395-420.
- (9) Fenselau, A. y Wallis, K. (1974). *Biochem. J.* 142(3), 619-627.
- (10) Buckley, B.M. y Williamson, D.H. (1975). *FEBBS Let.* 60,7-10.
- (11) Sultan, A.M.N. (1988). *Mol. Cell. Biochem.* 79(2), 113-118.
- (12) Herbin, C., Pegorier, J.P., Duée, P.H., Kohl, C. y Girard, J.R. (1987). *Eur. J. Biochem.* 165 (1), 201-207.
- (13) Bate, A.J. y Dickson, A.J. (1986). *Biochem. Soc. Trans.* 14(4), 712-713.

- (14) Zhidenko, A.A., Grubinko, V.V. y Yavonenko, A.F. (1990). Ukr. Biokhim. Zh. 62(5), 72-76.
- (15) Nasser, B., Morpain, C., Laude, B. y Latruffe, N. (1991). J. Lipid Mediators 4(2), 225-243.
- (16) El Kebbaj, M.S. y Latruffe, N. (1986). Arch. Biochem. Biophys. 224(2), 662-670.
- (17) Beis, A. (1985). Comp.Biochem.Physiol.B:Comp.Biochem. 81B(3), 671-675.
- (18) Stem, J.R., Coon, M.J. y Del Campillo, A. (1956). J. Biol. Chem. 221, 15-31.
- (19) Hersch, L.B. y Jencks, W.P. (1967). J. Biol. Chem. 242(15), 3468-3480.
- (20) Day, R. y Middleton, B. (1989). Biochem. Soc. Trans. 17(1), 111-112.
- (21) Ayte, J., Gil-Gomez, G., Haro, D., Merrevo, P.F. y Hegardt, F.G. (1990). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87(10), 3874-3878.
- (22) Wanders, R.J.A., Zoeters, P.H.M., Schtugens, R.B.H., De Klerk, J.B.C., Duran, M., Wadman, S.K., Van Sprang, F.J., Hemmen, A.M. y Voorbrood, B.S. (1990). Clin. Chim. Acta 189(3), 327-334.
- (23) Brady, P.S., Scofield, R.F., Ohgaku, S., Schumann, W.C., Bartsch, G.E., Margolis, J.M., Kumaran, K., Horvat, A., Mann, S. y Landau, B.R. (1982). J. Biol. Chem. 257(16), 9290-9293.
- (24) Olson, M.J. y Thurnan, R.G. (1987). Arch. Biochem. Biophys. 253, 26-37.
- (25) Matsumura, T. y Thurman, R.G. (1984). Eur. J. Biochem. 140 (2), 229-234.
- (26) Weidemann, M.J. y Krebs, H.A. (1969). Biochem. J. 112, 149-166.
- (27) Campbell, J. y Best, C.H. (1956). Metab. Clin. Exptl. 5, 95-113.
- (28) Sapir, D.G. y Owen, O.E. (1975). Metabolism 24, 23-33.
- (29) Wagner, S. (1984). (MD thesis). Munich: Ludwig-Maximilians-Universitat.
- (30) Underwood, A.H. y Newsholme, E.A. (1967). Biochem. J. 104, 300-305.
- (31) Lemieux, G., Vinay, P., Gougoux, A., Baverel, G. y Cartier, P. (1978). En: Biochemical Nephrology, editado por W.G. Guder y U. Schmidt. Basel:Huber, pp. 379-388.