



Bioquímica de un producto

Gleptofer-Se®

Reg. SAGAR 7804 -002

Manual

Técnico

Gleptofer-Se®

Reg. SAGAR No. Q-7804-002

Contenido

Gleptoferrol®	2
Hemo	3
Hemoglobina	4
Citocromos o Histoهماتinas	6
Ferricitocromo-c oxígeno-reductasa	7
Selenio	7
L-Carnitina	8
Resultados clínicos	10

El punto central de esta información técnica es dar a entender al Médico Veterinario la importancia del Gleptoferrol® (Hidróxido ferroso trivalente polimerizado en dextran) como parte de la cadena vital de aporte de oxígeno en el cuerpo, además de la subsecuente aportación directa para la formación de las diferentes proteínas y de la importancia del Selenio como protector de la hemoglobina en contra de la oxidación y de la L-Carnitina para la síntesis de aminoácidos y de ácidos grasos a nivel celular en el lechón.

Gleptofer-Se® es un producto nuevo que contiene los ingredientes necesarios para poder ayudar al lechón a mantener adecuadamente sus almacenes de hierro y lograr un óptimo peso al destete. Gleptofer-Se® contiene en su fórmula Gleptoferrol® Selenio y L-Carnitina. Es un producto único en formulación en el mercado veterinario mexicano y fue formulado después de varios años de análisis sobre las condiciones metabólicas existentes en los lechones y sus necesidades de estos elementos.

El enfoque moderno en la producción pecuaria nos obliga a revisar los procesos bioquímicos, fisiológicos y farmacológicos del uso de sustancias exógenas no tanto para evitar la anemia ferrosa, la cual solamente en muy raras ocasiones se observa en forma clínica en las granjas, **sino la eventual carencia de oxígeno a nivel tisular** durante las primeras 4-5 semanas de vida del lechón traducidas en una pobre ganancia de peso, mayor incidencia de enfermedades y una deficiente conversión del alimento.

Este fue y es el enfoque de un nuevo producto, Gleptofer-Se® el cual ayuda de manera indirecta, a producir más carne y a reducir el índice de enfermedades post-destete. Este efecto se obtiene logrando una mejor y más eficiente oxigenación tisular, un mejor transporte celular activo de glucosa y de aminoácidos por medio del tripeptido glutatión y una distribución del aporte energético a partir del aprovechamiento de los ácidos grasos en la mitocondria.

Los productos deben de tener ahora más que nunca un perfil dirigido a la producción, este perfil debe de estar sustentado en pruebas científicas, y con un mecanismo de acción lógico y comprobado.

Esperamos amable colega que la siguiente información técnica sea de su agrado y satisfacción, creemos que ahora más que nunca la bioquímica, la farmacocinética y la zootecnia están muy unidas en beneficio de la producción porcina.

Muchas gracias.

Schütze-Segen
Pharmazeutik
México





Sin una excelente absorción, distribución y metabolismo de hierro ferroso el lechón sufrirá sin lugar a dudas una deficiente oxigenación tisular, principalmente en el sistema muscular, con la consecuencia de una pobre ganancia de peso.

El aporte de hierro en los lechones se distribuye prácticamente en todo el cuerpo, en donde existe en dos formas: Hierro lónico y Hierro no lónico.

Además el hierro se oxida o reduce fácilmente y por lo tanto se encuentra como parte vital de ciertas enzimas relacionadas con la transferencia de electrones como los Citocromos, Citocromo oxidasa, Succinil dehidrogenasa, y Xantina oxidasa. Normalmente cerca de dos tercios del total del hierro en los animales, unos 4 gramos, se encuentran como hemoglobina, de un sexto a un tercio se encuentra almacenada como hemosiderina y ferritina, un 4% se encuentra como mioglobina y aproximadamente el 0.1% esta asociado a la proteína transportadora de hierro denominada transferrina (siderofilina) la cual está en unión con los citocromas y en la catalasa.

Para poder entender la función del hierro en cualquier ser vivo es necesario el analizar antes las funciones de cuatro sustancias:

- El quelato de la protoporfirina con el Fe (II) (Hierro en estado ferroso) denominado porción Hemo.
- La proteína denominada Hemoglobina.
- Los citocromos o histohematinas
- El ferricitocromo -c oxígeno-reductasa.

Hemo:

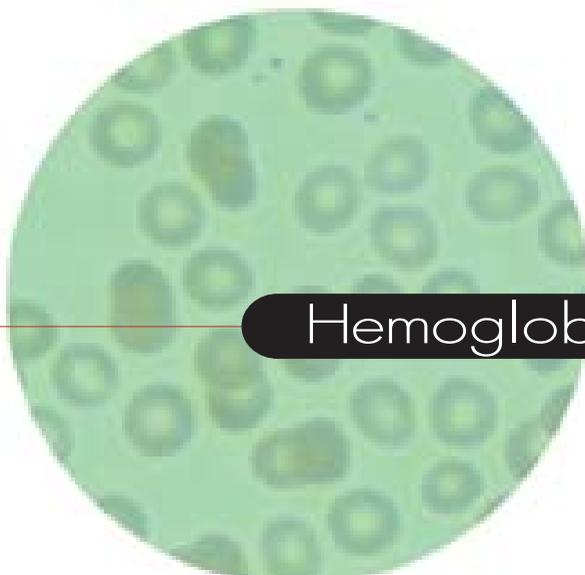
Quelato de la protoporfirina con hierro en estado ferroso -Fe (II)

El quelato complejo de la protoporfirina con el hierro en estado ferroso se denomina protohemo o más sencillamente **Hemo**.

En el **Hemo**, los cuatro ligandos de la porfirina forman un complejo planar-cuadrado con el hierro; las restantes posiciones de coordinación del hierro, la quinta y la sexta, son perpendiculares al plano del anillo de porfirina. Cuando las posiciones quinta y sexta de hierro se hallan ocupadas la estructura resultante es un hemocromo o hemocromógeno. En las hemoproteínas; mioglobina y hemoglobina, la quinta posición se halla ocupada por un grupo imidazol de un resto de histidina, mientras que la sexta está o bien no ocupada (desoxihemoglobina y desoximioglobina) o bien ocupada por él oxígeno (oxihemoglobina y oximioglobina) o por otros ligandos tales como el monóxido de carbono. En casi todos los citocromos, por otra parte, ambas posiciones quinta y sexta del hierro se hallan ocupadas por grupos R de restos aminoácidos específicos de las proteínas. Estos citocromos no pueden, por lo tanto, unirse a ligandos como el oxígeno, el monóxido de carbono o el cianuro pero constituye una excepción importante el citocromo a', que en su función biológica se une, normalmente al oxígeno.

La estructura **Hemo** esta conformada por cuatro moléculas de hierro en estado ferroso y cuatro grupos porfirina. **Esta estructura forma a la Hemoglobina**, siempre y cuando esté formada de cuatro moléculas de oxígeno. La estructura Hemoglobina es de suma importancia para el desarrollo de cualquier animal recién nacido debido a su afinidad para ligar o desprenderse del oxígeno.





Hemoglobina

La hemoglobina es la primera proteína oligomérica cuyas estructuras terciaria y cuaternaria fueron conocidas gracias al análisis por rayos X. Este logro, conseguido por M.F. Perutz y sus colaboradores en Inglaterra, fue la culminación de 25 años de estudio detallado sobre esta importante proteína. Debido a la semejanza de función y a la homología de secuencia aminoácido de las cadenas polipeptídicas de la mioglobina y de la hemoglobina se ha desarrollado una cantidad de relaciones extraordinarias a partir de investigaciones coincidentes sobre la estructura de ambas proteínas, realizadas en el laboratorio.

La hemoglobina contiene dos cadenas a (141 restos) y dos cadenas b (146 restos), a cada una de las cuales se halla unido un resto Hemo mediante enlace no-covalente. Lo notable es que la estructura terciaria de las cadenas a y b es muy semejante entre si y ambas son semejantes a la estructura de la

cadena única de la mioglobina, en consonancia con la semejante función biológica de ambas proteínas, es decir, su capacidad para unir al oxígeno de modo reversible; la mioglobina en el músculo y la hemoglobina en la sangre.

Se atribuye una considerable importancia a la manera característica según la cual la molécula de hemoglobina se une al oxígeno en su función de transporte del oxígeno en los eritrocitos desde la fase gaseosa, rica en oxígeno, de los pulmones, a los tejidos periféricos, pobres en oxígeno.

La hemoglobina constituye, aproximadamente, el 90% de la proteína global de los eritrocitos y se halla concentrada en el citoplasma. Debido a la capacidad de la hemoglobina de unir oxígeno, la sangre puede en conjunto absorber 21 ml de oxígeno gaseoso por 100 ml, mientras que el plasma sanguíneo sólo puede absorber alrededor de 0.3 ml de oxígeno por disolución física. **La capacidad de retener**

capacidad de retener

oxígeno por parte de la hemoglobina esta influenciado por la presión parcial y el pH. A un mayor pH y una mayor presión parcial se retendrá una mayor concentración de oxígeno en la hemoglobina.

Inversamente cuando se pierde una molécula de

oxígeno de la hemoglobina se provoca que el resto se disocie más fácilmente cuando desciende la presión de oxígeno.

En la función normal de la hemoglobina y de la mioglobina el átomo de hierro no experimenta cambio de valencia cuando se une o se pierde el oxígeno; permanece en estado ferroso- Fe (II). Sin



embargo tanto la hemoglobina como la mioglobina puede ser oxidadas a la forma férrica -Fe(III)- o hemina, por agentes oxidantes tales como el ferricianuro. **De aquí la importancia de que el aporte exógeno de hierro sea lento a partir del hígado y de alta concentración molecular.** Pocos productos elaborados con hierro presentan estas características. La mayoría se absorben en forma deficiente y solo una pequeña porción se asimila en hígado para reciclar como componente de la hemoglobina. No todos los covalentes férricos pueden ser asimilables

bioquímicamente de aquí las grandes diferencias entre Hierros inyectables.

La mioglobina está emparentada funcional y estructuralmente con la hemoglobina, la cual contiene cuatro cadenas peptídicas y cuatro Hemos, y posee un peso molecular cuatro veces superior al de la mioglobina. La mioglobina solo contiene un grupo Hemo. La mioglobina se encuentra en las células del músculo esquelético y es especialmente abundante en mamíferos buceadores tales como la ballena, focas y delfines.

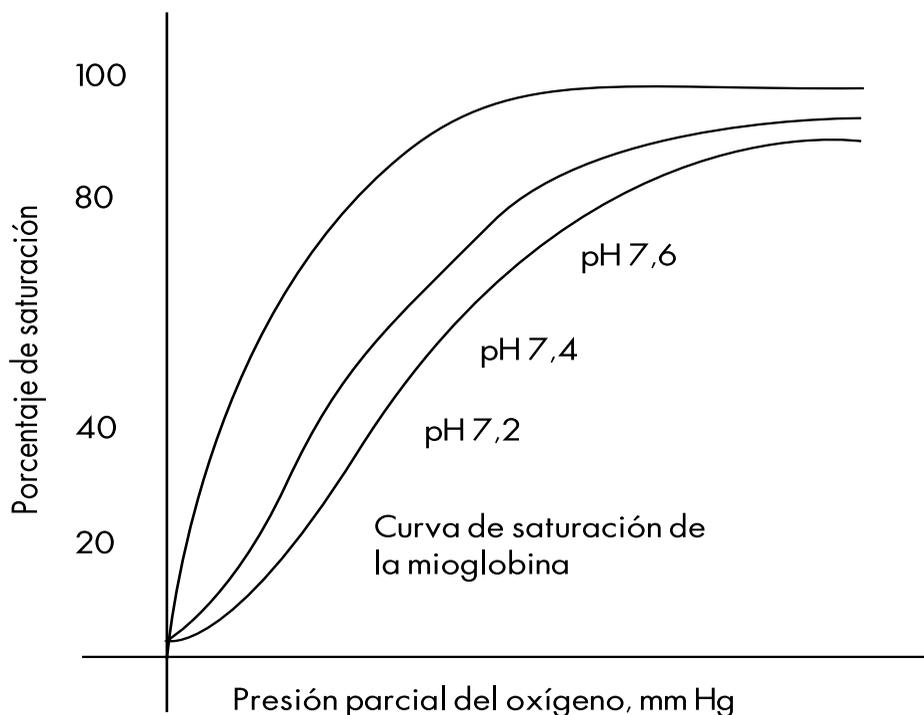
Los productos respectivos que no funcionan reversiblemente como transportadores de oxígeno reciben el nombre de metahemoglobina y de metamioglobina. Es de suma importancia que una forma ferrosa exógena como el Gleptoferron® sea capaz de permanecer en estado Hemo para poder transportar cuatro moléculas de oxígeno sin sufrir cambio.

Los citocromos por otro lado actúan como transportadores electrónicos de oxígeno, mientras que la hemoglobina y la mioglobina actúan como transporta-

dores de liga con el oxígeno.

La hemoglobina en su función transportadora de oxígeno obedece a un ciclo de entre el 65 y el 96% de saturación. **Si la formación de hemoglobina esta afectada por un deficiente aporte de hierro la oxigenación muscular tendrá un decremento en el pH lo que formara un circulo vicioso con la poca hemoglobina circulante, la cual perderá aun mas su capacidad de ligar el oxígeno en el pulmón.** En la figura I se observa la curva de saturación de oxígeno en forma sigmoideal.

La curva de saturación sigmoideal de la hemog-



Curva de saturación de oxígeno de la hemoglobina y de la mioglobina.

lobina y su respuesta al pH permiten a la hemoglobina saturarse casi completamente en los pulmones (presión parcial 100 mm Hg y pH 7.4) **y liberar casi un 30% de su oxígeno en los tejidos** (presión parcial

45 mm Hg y pH 7.2).

La mioglobina cuya curva de saturación es una hipérbola rectangular, permitiría solamente la liberación del 2 al 3 % de oxígeno en las mismas condiciones.

Los citocromos fueron descubiertos y designados

Citocromos o Histoheematinas

con el nombre de histoheematinas por C. MacMunn, en 1866 pero su significado en las oxidaciones biológicas no quedo claro hasta 1925, en que fueron redescubiertos por el ingles D. Keilin. Con un sencillo microscopio manual Keilin observó directamente en músculos intactos de insectos, ciertos numero de bandas de absorción parecidas a las de las hemoproteínas. Demostró que estas bandas aparecían y desaparecían en relación con la actividad muscular. Keilin red denominó a estos pigmentos respiratorios como citocromos y postuló que actuaban en una cadena para el transporte de electrones desde las moléculas nutritivas hasta el oxígeno, agrupándolos en tres clases principales a, b y c según las posiciones características de sus bandas de absorción en su estado reducido.

Las posiciones quinta y sexta de coordinación del hierro en el citocromo c se sospecha que están también ocupadas por un resto de histidina y de metionina que impide que el citocromo c reaccione con el oxígeno, lo que lo limita al transporte de esta molécula.

El **citocromo a** recibe el nombre de **ferricitocromo-c oxígeno reductasa** y se detallará a continuación sus funciones.



Ferricitocromo-c

oxígeno-reductasa

El ferricitocromo-c oxígeno reductasa merece una atención especial. En lugar del grupo Hemo contiene un grupo Hemo-A, que difiere del Hemo en que posee un grupo formilo en lugar de un grupo metilo en la posición 8, no tiene grupo metilo en la posición 5 y en la posición 2 existe una cadena lateral isoprenoide de 17 carbonos larga e hidrofóbica en vez de un grupo vinilo.

Existe todavía cierta incertidumbre acerca de la estructura y mecanismo de acción de los citocromos α y α' . Durante muchos años se creyó que constituían dos entidades separadas ya que sus hemos reaccionan en forma diferente al cianuro y al monóxido de carbono. Se conoce ahora que los citocromos α y α' combinados forman una misma molécula proteica oligomérica, el citocromo $\alpha\alpha'$.

Este citocromo al igual que la hemoglobina se combina con el monóxido de carbono en el lugar anteriormente ocupado por el oxígeno, de aquí su importancia específica para el desarrollo del lechón en los primeros días de vida en donde el hierro es indispensable y el acarreo de oxígeno a nivel celular se convierte en determinante.

Selenio

La presencia de Selenio en la formulación de Gleptofe-Se se debe básicamente a su **efecto protector del eritrocito y de la hemoglobina**. El efecto aditivo sobre la hemoglobina evitando su oxidación provoca que la fracción Hemo es protegida de los efectos oxidativos. Esto sucede por vía de la pentosa fosfato dentro del eritrocito la cual proporciona NADPH* para la reducción del glutatión oxidado a glutatión reducido catalizada por la **glutatión reductasa**, una enzima flavoproteínica que contiene dinucleótido de flavina y adenina. A su vez el glutatión reducido remueve H_2O_2 del eritrocito en una reacción catalizada por la glutatión peroxidasa, una enzima que contiene el oligoelemento Selenio. Esta reacción es importante

ya que la acumulación de H_2O_2 puede reducir la duración de la vida del eritrocito al incrementar la velocidad de oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina.

*Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

El Selenio es parte estructural de la enzima Glutation peroxidasa, como grupo prostético, el cual cataliza la destrucción del H_2O_2 y los hidroperóxidos lipídicos por el **Glutation reducido**.

La enzima **Glutation peroxidasa** protege a los lípidos de la membrana y a la hemoglobina contra la oxidación provocada por los peróxidos.

Si el selenio no está presente en proporciones adecuadas se incrementa la presencia de peroxidasa las cuales se encuentran en la leche, en leucocitos, plaquetas y otros tejidos que intervienen en el metabolismo eicosanoide, en el cual se produce la síntesis de prostanoïdes precursores de las **prostaglandinas** y el **tromboxano** por lo que el Selenio actúa indirectamente como un inhibidor de estas al inhibir la endoperoxidasa y la peroxidasa y no producirse el endoperoxido precursor de las prostaglandinas D, E, y F así como del tromboxano (TXA2) y de la prostaciclina. El grupo prostético de la peroxidasa es el grupo protohem, el cual a diferencia de la mayoría de las hemoproteínas, está débilmente unido a la apoproteína. En la reacción catalizada por la peroxidasa, el peróxido de hidrógeno es reducido a expensas de varias sustancias que actúan como donadores de electrones tales como el ascorbato, las quinonas y el **citocromo c**.

La **catalasa** es una hemoproteína que contiene **cuatro grupos hem**. Además de poseer actividad peroxidásica, es capaz de usar una molécula de H_2O_2 como sustrato donador de electrones y una molécula de H_2O_2 como oxidante o aceptor de electrones. Si la deficiencia de hierro es marcada la producción de catalasa y de Glutation se ven

L-Carnitina

La **carnitina** es un factor esencial de crecimiento y los mamíferos la pueden sintetizar. La **carnitina** se encuentra en forma abundante en el tejido muscular y es un componente necesario para el mecanismo de lanzadera necesario para que los ácidos grasos atraviesen la membrana mitocondrial, en la etapa preparatoria de su oxidación enzimática. Aunque no propiamente clasificada como vitamina la **carnitina** es una sustancia hidrosoluble necesaria como factor de crecimiento para algunos organismos en circunstancias especiales.

afectadas al no formar el grupo Hem.

Se supone que la función de la catalasa es la destrucción del peróxido de hidrógeno formado por la acción de las oxidasa. Ambas sustancias, la catalasa y la oxidasa se encuentran en forma abundante en el hígado.

Se ha establecido el potencial de intoxicación del oxígeno al formar H_2O_2 , sin embargo la facilidad con la que el oxígeno puede ser reducido en los tejidos al radical superóxido libre y la existencia de una superóxido dismutasa en los microorganismos areobios (aunque no en los anaerobios obligados) ha sugerido que la toxicidad del oxígeno es debida a su conversión en superóxido.

Esta reacción es importante ya que la **acumulación** de H_2O_2 puede reducir la vida del eritrocito al incrementar la velocidad de oxidación de la **hemoglobina a metahemoglobina**.

En estas conversiones moleculares interviene tanto el **hierro** directamente al formar parte de **citocromo c oxidado** como el **selenio** como parte estructural de la enzima **Glutation peroxidasa**.

El efecto buscado, con la inclusión de selenio en la fórmula, es la de proteger a las células y a la hemoglobina del efecto oxidativo.



La Carnitina es esencial para activar y lograr la penetración de los ácidos grasos en las mitocondrias. Este proceso se logra a través de tres fases en la entrada de los ácidos grasos procedentes del citoplasma extramitocondrial en el interior de las mitocondrias:

1. La esterificación enzimática del ácido graso libre con la Coenzima A (CoA) extramitocondrial, impulsada por el Adenosiltrifosfato (ATP), para dar el acil-(graso)-CoA. Esta etapa se designa frecuentemente como de activación del ácido graso.

2. La transferencia del grupo acilo del acilo-(graso)-CoA a la molécula transportadora de **carnitina** seguida del transporte de la acil-carnitina a través de la membrana interna.
3. La transferencia del grupo acilo desde la acil-(graso)-carnitina al CoA intramitocondrial, que se produce en la superficie interior de la membrana interna.

La capacidad de los ácidos grasos saturados de cadena larga para atravesar la membrana mitocondrial interna en forma de tioésteres de la CoA es limitada, pero su entrada se ve estimulada, en gran medida, por la carnitina. Se sabía desde hace tiempo de su existencia pero recientemente se descubrió su utilidad para el mejor aprovechamiento de los ácidos grasos, con su gran repercusión en el desarrollo muscular de los cerdos.

Forma de acción:

I.B. Fritz y otros científicos demostraron que la estimulación de la oxidación de los ácidos grasos por la **carnitina** se debe a la acción de una enzima denominada carnitin-acil-transferasa, la cual cataliza la transferencia del grupo acilo graso desde su enlace tioéster con el CoA a un enlace éster (con oxígeno) con el grupo hidroxilo de la **carnitina**.

Como la variación de energía libre estándar de esta reacción es muy pequeña, el enlace acil-carnitina representa, evidentemente, un enlace de alto contenido de energía.



La **carnitina** contenida en **Gleptofer-Se**, llega al final en forma de éster-O-acílico a la matriz celular después de atravesar la membrana de la mitocondria para la producción de energía tan necesaria en el lechón recién nacido.

PRUEBA DE TOXICIDAD

Material y Métodos:

Se utilizaron 12 cerdos criollos F1 (Landrace/Durok) de tres días de edad. A 6 de ellos se les inyectó 1 mililitro de Gleptofer-Se en la tabla del cuello y a los otros 6 se les inyectó el mismo Gleptofer-Se en el área del jamón. Los animales se sacrificaron a los siguientes días:

Grupo inyectado en la tabla del cuello

2 animales al día 12
2 animales al día 14
2 animales al día 20

Grupo inyectado en el área del jamón.

2 animales al día 12
2 animales al día 14
2 animales al día 20

Se realizaron necropsias completas de los animales y la determinación de los niveles de úrea y creatinina, así como de la transaminasa glutamicooxalacética (TGO) y de la transaminasa glutamicopiruvica (TGP). Se aisló el sitio de la inyección previamente marcado con marcador de piel y se realizó una inspección visual así como histopatológica.

Resultados:

Inspección visual:

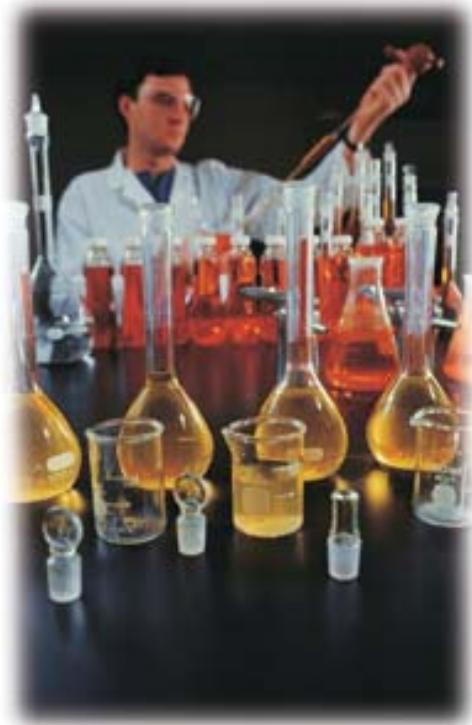
Ninguno de los lechones de los grupos especificados presentó mancha alguna en el sitio de la inyección.

No hubo en conclusión ninguna mancha en el sitio de la inyección.

No se detectó ninguna reacción inflamatoria al examen microscópico ni tampoco se detectaron lesiones o inflamación en hígado, riñón o ningún otro órgano.

Histopatología:

Los lechones sacrificados en el grupo de los 12 días presentaron al examen histopatológico rastros de una leve reacción inflamatoria, con edema ínter e intramuscular moderado y algunos macrófagos aislados.



No se detectaron cambios en los lechones sacrificados en los otros grupos de días posteriores.

Los valores sanguíneos promedio de los 12 animales fueron los siguientes:

ANALISIS	NIVELES
Urea	38 ± 12.5
Creatinina	0.6 ± 0.42
TGO	23 ± 2.5
TGP	12 ± 0.9

Todos estos valores se encuentran dentro de los rangos establecidos por la bibliografía clínica de:
Adams H.R. (Editor) Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 7ª Edition.
Clinical manual. D.J. Taylor (Pig Disease cuarta edición, Glasgow University, England)

Conclusiones:

I.- Prueba de toxicidad:

En función de los resultados obtenidos se concluye que el producto Gleptofer-Se es absorbible en un 100% y no presenta ninguna toxicidad aguda ni a tejidos clave, incluyendo el hígado y el riñón.

PRUEBA CLINICA COMPARATIVA CON OTROS HIERROS

Material y Métodos:

Se evaluó la capacidad del producto Gleptofer-Se en presencia de otros tres diferentes productos conteniendo hierro dextran con y sin selenio.

En cada grupo se evaluó la ganancia de peso y la presencia o en su caso la ausencia de efectos colaterales provocados por los diferentes productos.

Se utilizaron 52 lechones divididos al azar en cuatro grupos de la siguiente manera:

GRUPO	PRODUCTO
Grupo I	Hierro dextran comercial de 200 mg.
Grupo II	Gleptofer Se con Selenio sin Carnitina
Grupo III	Hierro dextran trivalente de 200 mg.
Grupo IV	Gleptofer-Se con Selenio y Carnitina

- Grupo I: Se les administró hierro solo a una dosis de 200 mg/ml una sola aplicación. 9 Lechones
- Grupo II: Se les administro una sola aplicación de hierro en forma de hidróxido ferroso trivalente polimerizado en dextran con Selenita de sodio. 12 lechones.
- Grupo III: Se les administró hierro dextran trivalente a una dosis de 200 mg. una sola aplicación. 10 lechones.
- Grupo IV: Se les administró una sola aplicación de hierro en forma de hidróxido ferroso trivalente polimerizado en dextran con Selenita de sodio y L-Carnitina. (Gleptofer-Se). 21 lechones.

Se evaluaron las siguientes variables:

- Peso inicial
- Peso final
- Toxicidad aguda
- Efectos colaterales (Grado de inflamación crónico)
- Lesiones en el jamón después de 41 días de la aplicación



Cuadro I

PESO PROMEDIO DE LOS LECHONES A LOS 3 DÍAS DE EDAD

Grupo I

Maternidad Jaula	Lote Camada Número	Número de lechones	Tatuaje	Peso inicial promedio 3 días de edad	Peso final a los 44 días de edad
11	75	9	1	1.300	13.57

Grupo II

Maternidad Jaula	Lote Camada Número	Número de lechones	Tatuaje	Peso inicial promedio 3 días de edad	Peso final a los 44 días de edad
9	77	12	2	1.500	14.77

Grupo III

Maternidad Jaula	Lote Camada Número	Número de lechones	Tatuaje	Peso inicial promedio 3 días de edad	Peso final a los 44 días de edad
7	76	10	3	1.500	12.99

Grupo IV

Maternidad Jaula	Lote Camada Número	Número de lechones	Tatuaje	Peso inicial promedio 3 días de edad	Peso final a los 41 días de edad
10	79	21	4	1.500	15.20

*Peso a los 41 días de edad.

Cuadro III

PESO FINAL DE LOS LECHONES A LOS 44 DÍAS DE EDAD

Grupo	Peso Inicial	Peso final	Ganancia de peso diaria
Grupo I	1.300	13.570	280 gr./día
Grupo II	1.500	14.770	300 gr./día*
Grupo III	1.500	12.910	260 gr./día
Grupo IV	1.500	15.200	330 gr./día**

* No estadísticamente variable

** Peso promedio a los 41 días de edad.



Nicholls, D.G.: Cytochromes and Cell respiration. Carolina Biological Supply Company, 1984

Bonnett, R.: Oxygen activation and tetrapyrroles. *Essays Biochem* 1981; 17:1.

Tyler, D.D., Sutton, C.M.: Respiratory enzyme systems in mitochondrial membranes. In: *Membrane Structure and Function*. Vol. 5. Bittar EE (editor). Wiley, 1984.

Harper's Biochemistry: 1996 edition. Appleton & Lange

Means, G.E., Feeney R.R.: *Chemical Modifications of Proteins*, Holden Day, San Francisco, USA. 1971

Estabrook, R.W. Pullman, M.E.: *Oxidation and Phosphorylation*. Vol 10, *Methods in Enzymology*, Academic, Nueva York, 1967.

Keilin, D.: *The history of Cell Respiration and cytochromes*, Cambridge University Press, Nueva York, 1966.

Lehninger, L.A.: *Bioquímica*. Segunda Edición, Barcelona. 1994.

Notas

Printed in Germany
Gedruckt in Deutschland



Schütze-*Se*gen



Manual Técnico Gleptofer-Se®

Sandórum86-A
Col.Nueva Argentina C.P. Tl230
México, D.F.
Tel.53991751
Fax53993702
schutze@prodigy.net.mx