

## 오르트산 투여 마우스의 지질농도에 미치는 Hesperetin 및 Naringenin의 영향

차재영 · 김성영\* · 정순재 · 조영수<sup>†</sup>

동아대학교 생명자원과학대학 생명자원과학부

\*안동과학대학 식품과학과

## Effects of Hesperetin and Naringenin on Lipid Concentration in Orotic Acid Treated Mice

Jae-Young Cha, Sung-Young Kim\*, Soon-Jae Jeong and Young-Su Cho<sup>†</sup>

Faculty of Natural Resources and Life Science, Dong-A University, Pusan 604-714, Korea

\*Department of Food Science, Andong Science College, Andong 820-760, Korea

### Abstract

Male mice (ddY strain) were fed a laboratory chow diet containing 10% sucrose supplemented with orotic acid, hesperetin or naringenin at the 1% level for 14 days. The concentrations of liver triacylglycerol and cholesterol were significantly lower in the OA group than in the control group. When both flavonoids and orotic acid were administered simultaneously, the orotic acid-dependent decrease in liver triacylglycerol and cholesterol were attenuated slightly. The concentration of serum cholesterol in the orotic acid group or the control group was lower than in the orotic acid groups supplemented with hesperetin or naringenin. There were no significantly difference in body weight gain, diary food intake, and the serum concentrations of triacylglycerol and high-density-lipoprotein cholesterol. It was concluded that the inducement of fatty liver in mice failed to feeding a laboratory chow diet containing 10% sucrose supplemented with 1% orotic acid for 14 days.

**Key words** – Hesperetin, Naringenin, Mouse, Cholesterol, Triacylglycerol

### 서 론

오르트산은 피리미딘 뉴클레오티드 생합성의 중간 생성물로서, 우유 핵산중의 많은 비율을 차지하고 있다 [19,22]. 이러한 오르트산을 고sucrose 식이중에 1% 수준으로 첨가하여 흰쥐에 1주일 이상 섭취 시켰을 때 간장중의 중성지

질을 이상적으로 축척시켜 지방간을 유발시키는 것으로 알려져 있다 [7,32,34]. 한편, 사람과 동물실험에 있어서는 오르트산에 의한 혈청지질 저하작용도 보고 되어 있다 [1,4, 29]. 이러한 오르트산에 의한 지질대사 이상은 종의 특이성 [10,14], 연령 [18] 등에 의해 다양한 변화를 보여주고 있다. 특히, 오르트산 투여에 의한 흰쥐에 있어서 간장 중성

<sup>†</sup> Corresponding author

지질의 증가는 고sucrose 반합성 식이에서 현저한 것으로 보고 된바 있다 [32]. 저자들도 오로트산 첨가 반합성식을 실험동물에 투여하여 간장 지질 대사에 미치는 영향을 검토한 결과, 흰쥐에서는 지방간이 유발되었고, 오히려 마우스에서는 중성지질이 감소되었다 [10]. 또한, 오로트산 첨가 시판식을 흰쥐에 투여한 결과에서는 간장 중성지질 농도가 약간 감소하는 경향을 나타내었다 [9]. 따라서, 오로트산에 의한 동물의 지방간 유발은 식이 조성에 의해 큰 영향을 받는 것으로 생각된다. 그러나, 시판식에 오로트산과 sucrose를 함께 첨가하여 만든 식이를 투여한 마우스에서의 지질대사에 관한 연구는 보고 된바 없다.

플라보노이드는 야채와 과일 등의 식물에 널리 존재하고, 현재까지 약 4000종 이상이 알려지고 있다 [24]. 생식 또는 한방약의 원료로 이용되고 있는 감귤류에도 지금까지 60 여종의 플라보노이드가 분리 되었으며, 이들의 성분에 대한 평가도 여러 방향에서 검토되고 있다 [27,30]. 감귤류에는 이들 특유의 화학성분으로 알려지고 있는 flavanone 유도체(hesperidin, naringin)가 비교적 많이 함유되어 있다 [30]. 이들 flavanone 유도체는 체내로 들어가 장내의 당분해 효소에 의해 분해를 받아서 그들의 aglycone인 hesperetin 및 naringenin으로 전환되어 흡수된 후 혈액 및 간장 등에서 검출되는 것으로 보고 된바 있다 [2]. 최근, hesperetin 및 naringenin의 기능성에 관한 연구로서, 항산화 작용 [25], 고지혈증 억제작용 [12, 23], 사람 간배양 세포에서의 중성지질 저하작용(투고중) 및 지방간 억제작용 [8] 등이 보고되어 있다. 천연에 존재하는 플라보노이드는 일상적으로 섭취하는 과일, 채소, 홍차 및 포도주 등에 비교적 많이 함유되어 있으며, aglycone flavonoid 량으로서 하루 적게 섭취하는 사람은 5 mg, 많이 섭취하는 사람에게서는 500 mg 이상인 것으로 나타나있다 [20]. 최근 「Zutphen Elderly Study」, 「유럽 등의 7개국에 있어서의 플라보노이드 섭취량과 심혈관질환과의 관계」 및 「French Paradox」 등의 역학적 연구 보고서에서 플라보노이드의 섭취량과 심혈관계 질환에 의한 사망률과의 사이에 높은 상관관계가 있는 것으로 나타나 [20,21], 심질환등의 혈관계 질환의 예방에 있어서 이들 플라보노이드의 역할이 크게 주목받게 되었다. 그러나, 감귤류 성분을 유효 적절하게 이용한다는 관점에서 볼때 아직도 이에 대한 많은 연구가 필요한 것 같다.

본 실험에서는, 10% 수준의 sucrose을 첨가한 시판분말 식이(대조군)에 오로트산 1% 수준 첨가식이(OA군), 오로트산식에 감귤류 플라보노이드, hesperetin(H-tin) 및 naringenin(N-nin)을 1% 수준으로 각각 첨가한 식이를 마우스에 투여하여 지질농도에 미치는 영향을 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물 및 식이조성

6주령의 ddY 마우스를 각군의 체중이 균일하게 분배하여 6마리씩 사육케이지를 사용하여, 온도 22±2℃, 습도 50±5%, 명암주기 12시간(명기: 07:00~19:00기, 암기: 19:00~07:00)으로 자동 제어되는 동물 사육실에서 사육하였다. 본 실험에 사용한 식이 조성은 Table 1과 같다. 시판분말용식이(Chow Diet, CE-2)의 조성은 수분 8.7%, 조단백질 28.8%, 조지방 4.4%, 조섬유 3.5%, 조회분 7.0%, 비질소태 화합물 51.6%로 구성 하고있다. 시판분말용 식이에 sucrose 10%를 각군에 첨가하고, 오로트산은 1% 첨가 및 무첨가, 또한 오로트산 첨가식에는 hesperetin 및 naringenin을 각각 1% 수준으로 첨가 하였다 (Table 1). 이렇게 조제한 식이와 탈이온수는 19:00~20:00시 사이에 급여 하여 14일간 자유섭취 시켰으며, 이때 식이 섭취량 및 체중 증가량 등의 작업을 하였다.

### 혈청의 지질 분석

실험기간 최종일에 8시간 절식시킨 후, 오전 8:00~9:00시에 마우스를 도살하여 혈액 및 간장을 얻었다. 채취한 혈액은 실온에서 30분 정치 시킨 후 3,000 rpm 에서 15분

Table 1. The composition of diets (%)

|                  | Control        | OA   | H-tin+OA | N-nin+OA |
|------------------|----------------|------|----------|----------|
| Orotic acid (OA) | — <sup>a</sup> | 1.0  | 1.0      | 1.0      |
| Hesperetin       | —              | —    | 1.0      | —        |
| Naringenin       | —              | —    | —        | 1.0      |
| Cellulose        | 1.0            | 1.0  | —        | —        |
| Sucrose          | 10.0           | 10.0 | 10.0     | 10.0     |
| Chow diet        | to make 100    |      |          |          |

<sup>a</sup>—: Not added in diet. Mice were fed *ad libitum* each diet for 14 days. Cellulose serves as a substitute for hesperetin(H-tin) or naringenin(N-nin).

간 원심분리시켜 혈청을 얻어 지질분석에 제공하였다. 혈청 총 콜레스테롤은 Cholesterol C-test wako를 이용하여 cholesterol oxidase-DAOS법으로 측정하였고, 혈청 HDL-cholesterol은 HDL-cholesterol E-test wako의 효소발생법에 의한 시판 kit (Wako Junyaku, Osaka, Japan)로 측정하였다. 혈청 중성지질은 Triglyceride E-test wako를 이용하여 GPO-DAOS법에 의하여 측정하였다.

간장 지질추출 및 분석

간장은 적출하여 생리식염수에 충분히 씻은 다음 분석 실험에 제공하였다. 간장총 지질은 Folch 등의 방법 [16]에 준하여 간장 1g을 chloroform: methanol 의 2:1 혼합액으로서 지질을 추출하여 -40℃의 냉동고에서 보관하면서 지질분석에 이용하였다. 간장 중성지질 농도는 Fletcher의 방법 [15]으로, 인지질 농도는 Bartlett등의 방법 [3]으로, 총 콜레스테롤 농도는 Sperry 및 Webb의 방법 [31]으로 정량하였다.

통계처리

실험으로부터 얻어진 결과치는 Duncan's multiple range test [13]를 이용하여 통계처리 하였다.

결과 및 고찰

체중변화 및 간장중량에 미치는 영향

체중변화 및 사료섭취량은 실험군간의 유의성은 없었다 (Table 2). 간장중량은 대조군과 오르트산군에 비하여 OA +H-tin군 및 OA +N-nin군에서 증가경향을 나타내었다.

간장지질 농도에 미치는 영향

마우스의 간장 중성지질 농도는 대조군에 비교해서 OA 군에서 유의적으로 감소하였다 (Table 3). 저자들은 오르트산 1%을 첨가한 고sucrose함유 반합성식이를 섭취시킨 마우스에서 간장 중성지질 농도가 약 절반정도 감소한 결과를 보고 한바 있다 [10]. 또한, Durschlag 및 Robinson [14]은 Swiss Albino 수컷 마우스에 12일간 1% OA투여에 의해서는 간장 지질농도의 감소는 인정되지 않았지만, 29일간 5% OA 투여에 의해서는 현저한 감소가 나타났다. Vailli 등[33]은 마우스에 30일간 4% OA 투여에 의해서는 간장지질 농도의 감소가 나타나지 않았다고 하였다. 따라서, 이러한 차이는 OA를 첨가한 식이조성의 구성에 의하여 간장 지질대사에 미치는 영향이 다른 것으로 사료된다.

OA투여에 의한 간장 중성지질 농도의 증가는 흰쥐 특유의 현상으로 알려져 있으나, 최근 Suckling 흰쥐에서는 지방간이 유발되지 않는 것으로 보고 된바 있다 [18]. 방사성 동위원소 [<sup>14</sup>C]orotic acid를 마우스에 경구투여한 결과 소장에서 빠르게 흡수되어 신장으로 들어가서 뇨중으로 배설되었으나, 흰쥐에서는 흡수된 후 간장으로 들어감으로서 다른 대사경로를 거치는 것으로 시사되었다 [14]. 또한, 간장 중성지질 대사의 조절효소로 생각되는 phosphatidate phosphohydrolase(PAP) [7,17] 활성은 OA를 섭취한 흰쥐에서 현저하게 증가하는 것과는 달리, 마우스에서는 활성의 변화가 나타나지 않았다 [10]. 한편, OA군에 비하여 OA+H-tin군 및 OA+N-nin군 에서는 간장 중성지질 농도가 다소 증가하는 경향을 나타내고 있으나, 대조군 보다는 낮은치를 보여주고 있다 (Table 3). 동물 모델에서의 지방간 유발은 고콜레스테롤식이 및 고지방식에 의

Table 2. Effects of dietary naringenin and hesperetin on body weights, food intakes and liver weights in mice fed diet containing orotic acid

|                  | Body Weight (g) |          | Food Intake (g/day/group) | Liver Weight (g)        |
|------------------|-----------------|----------|---------------------------|-------------------------|
|                  | Initial         | Final    |                           |                         |
| Control          | 24.4±0.6        | 33.1±1.1 | 27.43                     | 1.53±0.07 <sup>a</sup>  |
| Orotic acid (OA) | 24.5±0.6        | 33.0±1.2 | 23.98                     | 1.60±0.07 <sup>a</sup>  |
| Hesperetin +OA   | 24.6±0.5        | 34.8±1.2 | 26.63                     | 1.69±0.06 <sup>ab</sup> |
| Naringenin +OA   | 24.8±0.3        | 34.5±0.6 | 29.88                     | 1.67±0.08 <sup>ab</sup> |

Mice were fed the chow diets containing sucrose supplemented with either orotic acid, hesperetin or naringenin at the 1 % level for 14 days. Values with different letters are significantly different at p<0.05.

Table 3. Effects of dietary naringenin and hesperetin on the concentrations of liver lipids in mice fed diet containing orotic acid

|                  | Triacylglycerol          | Cholesterol             | Phospholipid             |
|------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
|                  | (mg/g liver)             |                         |                          |
| Control          | 17.75±2.94 <sup>a</sup>  | 3.28±0.25 <sup>ab</sup> | 18.25±1.21 <sup>ab</sup> |
| Orotic acid (OA) | 13.10±1.06 <sup>b</sup>  | 2.66±0.30 <sup>a</sup>  | 17.60±0.99 <sup>a</sup>  |
| Hesperetin+OA    | 16.88±1.83 <sup>ab</sup> | 3.32±0.51 <sup>ab</sup> | 21.14±1.32 <sup>b</sup>  |
| Naringenin+OA    | 16.56±2.17 <sup>ab</sup> | 3.88±0.44 <sup>b</sup>  | 19.51±0.70 <sup>ab</sup> |

Mice were fed the chow diets containing sucrose supplemented with either orotic acid, hesperetin or naringenin at the 1 % level for 14 days. Values with different letters are significantly different at  $p<0.05$ .

한 외인성 요인과 polychlorinated biphenyls 및 OA 등에 의한 *de novo* 지질 생합성 증가에 의한 내인성 요인, 또는 양자의 요인 등에 의하여 유발되는 것으로 생각된다 [7,28]. 최근, 저자들은 흰쥐에 있어서 OA 단독 투여에 의하여 간장에서의 PAP 활성 증가를 매개로한 현저한 중성 지질 증가는, OA 식이에 hesperetin을 첨가 하므로서 이러한 증가는 억제되었다 [8]. 또한, 플라보노이드가 흰쥐에서 간장 중성지질농도를 저하시키는 결과도 다수 보고 되고 있다 [11,23]. 이러한 결과에서 오로트산 또는 오로트산과 플라보노이드의 병합투여에 의해서 마우스와 흰쥐에서의 지질대사에 미치는 영향이 상당히 다른 것으로 시사되었다.

오로트산을 투여한 흰쥐에서 간장 콜레스테롤 합성의 조절효소로 알려진 HMG-CoA reductase 활성을 촉진시켜 콜레스테롤 농도를 증가시키는 것으로 보고된바 있다 [32]. 그러나, 본실험에서의 간장 콜레스테롤 농도는 대조군에 비교해서 OA군에서 오히려 감소 경향을 나타내었고, OA+N-nin군에서는 증가 경향을, OA+H-tin군에서는 유의적인 증가를 보여주고 있다 (Table 3). 한편, 사람 간배양 HepG 2세포 에서의 콜레스테롤 농도는 hesperidin 첨가 에서는 현저한 감소를 보인 반면, naringin 첨가에 의한 영향은 없었다 (투고중). 이러한 결과는 흰쥐 및 사람 간배양 세포에서 보여주는 결과와 상반된 것으로서, 오로트산, 플라보노이드, 또는 이들의 병합투여에 의한 지질대사에 미치는 영향에 대하여 좀더 심도있는 검토가 필요한 것으로 생각된다. 간장 인지질 농도는 대조군에 비하여 OA군에서는 저하경향을 나타내고 있으나, OA+N-nin군에서는 유의적인 증가를, OA+H-tin군에서는 증가경향을 나타내었

Table 4. Effects of dietary naringenin and hesperetin on the concentrations of serum lipids in mice fed diet containing orotic acid

|                  | Triacylglycerol  | Cholesterol             | HDL-Cholesterol |
|------------------|------------------|-------------------------|-----------------|
|                  | (mg/100ml serum) |                         |                 |
| Control          | 186.0±17.4       | 144.4±8.3 <sup>a</sup>  | 39.1±1.9        |
| Orotic acid (OA) | 189.6±26.6       | 159.2±4.0 <sup>ab</sup> | 43.3±2.1        |
| Hesperetin+OA    | 193.9±13.7       | 182.6±2.9 <sup>b</sup>  | 42.3±3.2        |
| Naringenin+OA    | 176.9±22.9       | 163.4±9.5 <sup>ab</sup> | 35.7±3.4        |

Mice were fed the chow diets containing sucrose supplemented with either orotic acid, hesperetin or naringenin at the 1 % level for 14 days. Values with different letters are significantly different at  $p<0.05$ .

다 (Table 3).

#### 혈청지질 농도에 미치는 영향

혈청 중성지질 및 HDL-콜레스테롤 농도는 실험군간의 차이는 없었다 (Table 4). 오로트산은 간장으로 부터 혈중으로의 HDL-콜레스테롤 분비에는 영향을 미치지 않고, VLDL-콜레스테롤 분비를 선택적으로 저해시키는 것이 알려져 있다 [5]. 그러나, 본연구의 결과에서 오로트산에 의한 리포단백질의 분비 저해는 없었다. 오히려 혈청 콜레스테롤 농도는 대조군에 비하여 OA군 및 OA+H-tin군에서 증가경향을, OA+N-nin군에서 유의적인 증가를 나타내었다. Hesperetin 및 naringenin과 같은 플라보노이드는 흰 쥐 혈청중의 콜레스테롤 농도를 감소시키고, HDL-콜레스테롤 농도를 증가시키는 것으로 보고 되어 있다 [6,26]. 따라서 각 실험대상에서 다른 양상을 보여주므로서, 이러한 생리적 기전을 밝혀내기 위해서는 종의 차이 또는 효소적 수준에서의 연구가 이루어져야 할 것이다.

마우스에 오로트산과 sucrose를 시판분말 식이에 혼합하여 투여하였을 경우, 흰쥐에서와 같은 간장 중성지질 농도의 증가에 의한 지방간의 발증 및 혈청으로의 지질분비 저해는 일어나지 않았으나, 오로트산과 hesperetin 및 naringenin의 병합투여에 의해 간장지질 농도 및 혈청 콜레스테롤 농도가 오히려 증가하여 상반된 결과를 보여 주었다.

#### 요 약

Sucrose(10%)를 함유한 시판 분말식이에 오로트산, hes-

peretin 및 naringenin을 각각 1% 수준으로 단독 또는 병합 첨가하여 마우스에 14일간 자유급여 시켰다. 그 결과, 간장 중성지질 및 콜레스테롤 농도는 대조군에 비하여 오로트산군에서 유의적으로 감소하였고, 오로트산과 hesperetin 또는 naringenin을 동시 첨가한 식이군에서는 오로트산군보다 증가하는 경향을 보였다. 혈청 콜레스테롤 농도는 대조군 및 오로트산군에 비해 오로트산과 hesperetin 또는 naringenin을 동시첨가한 식이군에서 낮은 수준을 보였다. 그러나, 체중 증가량, 식이 섭취량, 혈청 중성지질 및 HDL-콜레스테롤 농도는 각 실험군간의 유의적인 차이는 없었다. 이상의 실험결과, sucrose 함유 시판분말 식이에 오로트산 첨가에 의해서는 마우스 간장중의 중성지질 축적은 일어나지 않았으며, 오로트산과 hesperetin 또는 naringenin의 병합투여에 의한 영향은 없었다.

### 참 고 문 헌

- Ahmed, A. A., McCarthy, R. D. and Porter, G. A. 1979. Effects of milk constituents on hepatic cholesterologenesis. *Atherosclerosis* **32**,347-357.
- Ameer, B., Weintraub, R. and Johnson, J. 1995. Metabolism of naringin and hesperidin. *Clin. Pharmacol. Ther.* **57**, 186.
- Bartlett, G. R. 1959. Colorimetric assay methods for free and phosphorylated glyceric acids. *J. Biol. Chem.* **234**, 469-471.
- Brenstein, B. A., Richardson, T., and Amundson, C. H. 1977. Inhibition of cholesterol biosynthesis and acetyl-coenzyme A synthetase by bovine milk and orotic acid. *J. Dairy Sci.* **60**, 1846-1853.
- Cartwright, I. J., Hebbachi, A. M. and Higgins, J. A. 1993. Transit and sorting of apolipoprotein B within the endoplasmic reticulum and golgi compartments of isolated hepatocytes from normal and orotic acid-fed rats. *J. Biol. Chem.* **268**, 20937-20952.
- Cha, J.-Y., Yanagita, T., Furukawa, J., Hara, E. and Hisatomi, T. 1996. The inhibitive actions of hesperetin and naringenin on the activity of acyl CoA-cholesterol acyltransferase in rats. *Annual Meeting of Agricultural Chemical Society of Japan*, (Japan Kyoto), Abstract p.35.
- Cha, J.-Y., Maeda, Y., Oogami, K., Yamamoto, K. and Yanagita, T. 1998. Association between hepatic triacylglycerol accumulation induced by administering orotic acid and enhanced phosphatidate phosphohydrolase activity in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **62**, 508-513.
- Cha, J.-Y., Mameda, Y., Furukawa, J., Rahman, M., Anno, N. and Yanagita, T. 1997. Preventive effect of hesperetin on orotic acid-induced fatty liver. *51th annual Meeting of Japanese Society of Nutrition and Food Science(Japan,Tokyo)*. p.114.
- Cho, Y.-S., Kim, S.-H. and Cha J.-Y. 1996. Effect of ingested orotic acid on serum, liver and kidney lipid concentration in rats. *Agri. Chem. Biotec.* **39**, 206-211.
- Cho, Y.-S. and Cha, J.-Y. 1996. Effect of dietary orotic acid on triacylglycerol metabolism in rats and mice. *Korea J. Life Science*, **6**, 159-164.
- Choi, J.-S., Yokozawa, T. and Oura, H. 1991. Antihyperlipidemic effects of flavonoids from *Prunus Davidiana*. *J. Natl. Produc.* **54**, 218-224.
- Curto, R. B. L. 1995. Biological effects of heperidin, a citrus flavonoid. (note II) : Hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *IL Farmaco.* **50**, 595-599.
- Duncan, D. B. 1959. Multiple range and multiple F tests. *Biometrics* **1**, 1-42.
- Durschlag, R. P. and Robinson, J. L. 1980. Species specificity in the metabolic consequences of orotic acid consumption. *J. Nutr.* **110**, 822-828.
- Fletcher, M. J. 1968. A colorimetric method for estimating serum triglyceride. *Clin. Chim. Acta* **22**, 393-397.
- Folch, J., Lees, M. and Sloane-Starley, G. H. 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J. Biol. Chem.* **226**, 497-509.
- Fremont, L. and Gozzelino, M. T. 1996. Dietary sunflower oil reduces plasma and liver triacylglycerols in fasting rats and is associated with decreased liver microsomal phosphatidate phosphohydrolase activity. *Lipids* **31**, 871-878.
- Garcia-Molina, V., Aguilera, J. A., Gil, A. and Sanchez-Pozo, A. 1991. Plasma lipoproteins in suckling rats: effect of dietary nucleotides. *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* **6**, 184-191.
- Gil, A. and Sanchez-Medina, F. 1981. Acid-soluble nucleotides of cow's, goat's and sheep's milks, at different stages of lactation. *L. Dairy Res.* **48**, 35-44.
- Hertog, M. G. L., Fesken, E. J. M., Hollman, P. C. H., Katan, M. B. and Kromhout, D. 1993. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease the Zutphen Elderly Study. *Lancet* **342**, 1007-1011.

21. Hertog, M. G. L., Kromhout, D., Aravanis, C., Blackburn, H., Buzina, R., Fidanza, F., Giampaoli, S., Jansen, A., Menotti, A., Nedeljkovic, S., Pekkarinen, M., Simic, B. S., Toshima, H., Fesken, E. J. M., Hollman, P. C. H. and Katan, M. B. 1995. Flavonoid intake and long-term risk of coronary heart disease and cancer in the seven countries study. *Arch. Intern. Med.* **155**, 381-386.
22. Hurlbert, R. B. and Potter, V. R. 1954. Nucleotide metabolism. I. The conversion of orotic acid [ $6\text{-}^{14}\text{C}$ ] to uridine nucleotides. *J. Biol. Chem.* **209**, 1-12.
23. Kawaguchi, K., Mizuno, T., Aida, K., and Uchino, K. 1997. Hesperidine as an inhibitor of lipases from porcine pancreas and pseudomonas. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **61**, 102-104.
24. Kuhn, J. 1976. The Flavonoids. A class of semi-essential food components : their role in human nutrition. *World Rev. Nutr. Diet* **24**, 117-191.
25. Laughton, M. J., Evans, P. J., Moroney, M. A., Houlst, J. R. S. and Halliwell, B. 1991. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. *Biochem. Pharm.*, **42**, 1673-1681.
26. Monforte, M. T., Trovato, A., Kirjavainen, S., Forestieri, A. M. and Galati, E. M. 1995. Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. (note II): Hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. *IL. Farmaco.* **50**, 595-599.
27. Mouly, P. P. M., Arzouyan, C. G., Gaydou, E. M. and Estienne, J. M. 1994. Differentiation of citrus juices by factorial discriminant analysis using liquid chromatography of flavanone glycosides. *J. Agric. Food. Chem.* **42**, 70-79.
28. Petty, M. A., Kintz, J. and DiFrancesco, G. F. 1990. The effects of taurine on atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbit. *Eur. J. Pharmacol.* **180**, 119-127.
29. Robinson, J. L. 1980. Bovine milk orotic acid : variability and significance for human nutrition. *J. Dairy Sci.* **63**, 865-871.
30. Rousff, R. L., Martin, S. F. and Youtsey, C. O. 1987. Quantitative survey of narirutin, naringin, hesperidin and neohesperidin in citrus. *J. Agric. Food. Chem.* **35**, 1027-1030.
31. Sperry, W. M. and Webb, M. 1950. Aversion of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol determination. *J. Biol. Chem.* **187**, 97-106.
32. Tokmakjian, S. D. and Haines, D. S. M. 1985. Early effects of dietary orotic acid upon liver lipid synthesis and bile cholesterol secretion in rats. *J. Lipid Res.* **26**, 478-486.
33. Valli, E. A., Sarma, D. S. R. and Sarma, P. S. 1968. Species specificity in orotic acid induced fatty liver. *Ind. J. Biochem.* **5**, 120-122.
34. Yanagita, T., Oogami, K., Yamamoto, K., Cha, J.-Y. and Nunez, J. 1995. Triglycerole metabolism of fatty liver and the prevention by dietary n-3 fatty acid. *Proc. Jpn. Conf. Biochem. Lipids* **38**, 3-6.