

재생중인 흰쥐간의 Lipid Peroxidation과 약물대사효소의  
상관관계에 관한 연구

고 기 석·최 춘 근  
(연세대학교 생물학과)

Studies on the Relationship of Lipid Peroxidation and Drug  
Metabolizing Enzyme in Regenerating Rat Liver

Ki-Seok Ko and Choon-Keun Choi  
(Department of Biology, Yon Sei University)  
(Received June 7, 1984)

---

SUMMARY

The activities of aminopyrine demethylase which is marker enzyme of the microsomal drug-metabolizing system, NADPH-cytochrome c reductase and glutathione peroxidase were measured during the course of liver regeneration after about seventy percent hepatectomy in Wistar rats. In addition, the extent of lipid peroxidation and contents of cytochrome P-450 were also measured.

Partial hepatectomy produced a significant depression in aminopyrine demethylase, to reach a minimum about 24 hours after operation, but this activity was increased to normal value during regeneration. On the other hand, in sham-operated animals, this showed no change. All the activities of NADPH-dependent lipid peroxidation, NADPH-cytochrome c reductase, and the cytochrome P-450 contents of liver microsomes were rapidly decreased at the early stage of regeneration. These values returned to normal after 7 days. By contrast, the activity of glutathione peroxidase was nearly unchanged. According to these results, at the early stage of regeneration, the decrease of cytochrome P-450 and NADPH-cytochrome c reductase activity lead to decrease of lipid peroxidation and drug metabolizing enzyme activity. But these phenomena were not detected after 7 days of regeneration.

서 론

간세포는 여러가지 생리적 요구에 대한 다양한 성장양상을 나타낸다 (Bucher 1967, Thom-

son 1975, Weber 1975). 이러한 점에서 부분간절제 후 쥐 간의 재생은 빠른 세포분열과 성장에 대한 세포내 대사과정의 연구에 많이 이용되어 왔으며 특히 간의 *microsome*은 부분간절제 후 세포증식 초기에 다른 세포 소기관들 보다 더 많은 영향을 받는 소기관으로서 Estabrook등 (1973)에 의하여 많은 aromatic compound, steroid 및 약물의 산화적 대사장소임이 밝혀졌다. 이러한 과정에는 전자의 공여체로 NADPH를 필요로 한다는 것이 밝혀졌고 (Ito & Sato 1969; Masters등 1967), 따라서 *microsome*의 전자전달 연쇄의 작용으로 산화과정이 나타난다는 것이 알려졌다 (Wills 1969c). 이러한 전자전달계는 몇개의 flavoprotein과 heme protein 및 non-heme iron들로 구성되어 있는 cytochrome P-450의 pigment를 가지고 있어 이것이 산소를 이용하여 많은 약물을 산화시키고 hydroxylate된 유도체를 형성한다는 사실도 보고되었다 (Estabrook 1978). 그러나 ischemic liver에 있어서의 약물 대사능력은 크게 감소하며 (Ferrero 1978), 특히 재생중인 쥐 간에 있어서의 약물 대사효소 활성도 역시 낮다는 보고가 있었다 (Gram등 1968; Henderson & Kerston 1970; Srivastava등 1982). 이와 같이 재생중인 간에서의 약물대사 효소의 활성도 감소의 보고는 있었지만 그 정확한 기작이나 원인에 대하여서는 아직도 미흡한 실정이고 *microsome*을 NADPH로 배양하였을 경우 lipid peroxide가 빠르게 생겨남으로써 peroxidation과 hydroxylation과정이 매우 가깝게 연관되어 있고 같은 전자 전달계의 작용일 것이라는 사실이 받아들여지고 있는 정도이다 (Wills 1969b).

Player등 (1977)은 수태된 흰쥐의 배아와 출생직후의 쥐 간의 *microsome*에서 NADPH-dependent lipid peroxidation이 극히 낮은 활성을 나타내었다는 보고를 하였고, Player등 (1979)은 빠르게 증식중인 hepatoma D23, D30, D192A에서는 이 활성이 없음을 보고하였다. 또한 재생중인 흰쥐의 간에서도 역시 이 활성도는 감소하였다 (Cockerill등 1983).

이와 같이 약물 대사효소의 활성도와 lipid peroxidation이 빠른 증식을 하는 과정에서 다 같이 감소한다는 사실은 보고되었지만 이 두 과정의 상관관계는 아직도 분명치 않다. 따라서 본 실험에서는 이러한 상관관계와 활성도 감소의 원인을 알기위하여 흰쥐 간의 재생과정에서 일어나는 lipid peroxidation의 정도, aminopyrine demethylase, 그리고 이와 관련된 NADPH-cytochrome c reductase, glutathione peroxidase등의 효소 활성도 및 cytochrome P-450의 함량을 측정하였다.

## 재료 및 방법

### 재 료

실험동물은 정상적인 실험실용 표준사료와 물을 공급하면서 조절된 조건하에서 2주일 이상 기초사육한 체중 150 g 내외의 Wistar계 수컷 흰쥐를 사용하였다. 효소 활성도 측정시 사용한 cytochrome c, NADPH, reduced glutathione, glutathione reductase, thiobarbituric acid등은 모두 Sigma사 (St. Louis, USA) 제품을 이용하였고 그외의 시약은 시판중인 GR 및 특급을 사용하였다. 단백질 정량시 이용된 표준 단백질로는 Sigma사 제품인 bovine serum albumin을, 그밖의 유기용매는 시판품을 정제하여 이용하였다.

### 방 법

1) 부분 간절제 (partial hepatectomy)—16시간 사료공급을 중단한 6개군의 제료를 가며

은 ether마취하에 Higgins와 Anderson (1931)의 방법을 써서 간 전체의 약 70%에 해당하는 증엽을 제거하였다. 간을 절제한 쥐는 수술 첫날 5% sucrose를 포함하는 물만을 주었고 수술 2일째부터는 정상 급식을 하면서 각 군에서 3마리씩을 임의선택하여 수술후 1, 2, 3, 4, 7, 14일에 다시 개복하여 재생중인 간으로 실험하였다. 대조군은 수술하지 않은 정상군과 개복만을 하고 간을 절제치 않은 sham-operation 군으로 나누어서 같은 날 같은 방법으로 처리하였다.

2) Microsome의 분리—실험에 이용된 쥐는 ether마취하에 1.15% KCl을 포함하는 냉각된 0.1 M, phosphate buffer, pH 7.4의 용액으로 간 조직을 perfusion시킨 후 즉시 절제하여 약 7배 (v/v)의 같은 완충액에서 teflon-pestle glass-vessel homogenizer로 0°C를 유지하며 homogenization시켰다. 전체의 homogenate를 10분간 1,000×g로 원심분리하여 상등액을 모아 10,000×g에서 다시 10분간 원심분리하여 mitochondria를 분획후 상등액을 얻었다. 이 과정은 mitochondria의 오염을 막기 위해 두번 수행하였다. 이상등액은 105,000×g에서 1시간동안 초고속 원심분리하여 상등액은 버리고 침전물만을 모아 원래의 부피와 같은 양의 homogenization용액에 현탁시켰고, 다시 homogenization하여 이 용액을 효소, 활성도 측정시 효소원으로 사용하였으며 lipid peroxidation과 cytochrome P-450의 함량 측정에 사용하였다.

3) 단백질 함량—효소액중 단백질 함량의 측정은 Biuret방법 (Gornall등 1949)을 이용, 표준 단백질로 bovine serum albumin을 사용하여 정량하였다.

#### 4) 효소 활성도 측정

① Aminopyrine demethylase (APD)—Aminopyrine의 oxidative demethylation은 Orrenius (1965) 방법을 변형하여 (Wills 1969c) 이용하였다. Sodium phosphate buffer pH 7.0 (20 mM), NADPH (40 μM), nicotinamide (20 mM), microsomal suspension (3.0 mg of protein/ml) 및 aminopyrine (10 mM)을 포함하는 반응용액을 37°C에서 10분간 배양하고, 20% TCA 1 ml을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 이러한 tube를 끓는 물에서 30초동안 놓아둔 후 냉각시키고 원심분리하여 상등액을 2 ml 취하여 demethylation에 의해 형성된 formaldehyde의 양은 Nash's reagent (Nash 1953) 1 ml을 첨가하고 약 50°C하에 30분간 방치한 후 412 nm에서 흡광도를 측정하였다.

② NADPH-cytochrome c reductase—NADPH-dependent cytochrome c reductase의 효소 활성도는 Phillips와 Langdon의 방법 (1962)을 이용하였다. 0.33 M phosphate buffer pH 7.6,  $4.2 \times 10^{-5}$  M NADPH,  $10^{-3}$  M KCN,  $5 \times 10^{-5}$  M cytochrome c를 포함하는 반응용액에 효소 현탁액을 첨가하고 550 nm에서 흡광도의 변화를 측정하여 계산하였다.

③ Glutathione peroxidase—Glutathione peroxidase의 효소 활성도는 Pinto와 Bartley의 방법 (1969)을 변형시켜 (Shukla 1977) 이용하였다. 0.005 M EDTA를 포함하는 0.05 M sodium phosphate buffer, 1 E.U./mg protein/ml의 glutathione reductase, 0.0084 M NADPH를 포함하는 반응액에 효소 현탁액을 넣고 5분간 약 22°C에서 배양시킨 후 2.2 mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 용액을 첨가하여 반응을 시작시킨 직후 340 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5) Thiobarbituric acid assay—Lipid peroxidation의 정도를 측정하기 위하여 thiobarbituric acid assay를 수행하였다 (Buege 1978). 1.0 ml의 효소현탁액을 2.0 ml의 TCA-TBA-HCl reagent와 섞어서 15분간 끓는 물에 가열한 후 냉각시켜 원심분리하여 상등액의 흡광도를 535 nm에서 측정하였다.

6) Cytochrome P-450함량 측정—Cytochrome P-450의 함량은 Omura와 Sato (1964)의 방법을 이용하여 450 nm와 490 nm의 흡수 스펙트럼의 차이로부터 계산하였다.

## 결 과

1) Aminopyrine의 oxidative demethylation.—Aminopyrine demethylase의 활성도는 형성된 formaldehyde의 양을 측정하여 비교하였다. 이 효소의 활성도는 부분 간절제 1일 후 최저의 값을 나타내었으며 2일 이후부터 점차 증가하는 경향을 보였고, 재생 4일 이후에는 sham-operation군과 처리하지 않은 정상 쥐에서의 활성도 수준까지 원상으로 회복하였다 (그림 1).

2) NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation—재생중인 흰쥐 간에서 lipid peroxidation은 thiobarbituric acid assay를 통해서 생성된 malonaldehyde의 양을 측정하였다. Microsomal lipid peroxidation은 부분 간절제 후 1일과 2일 후에 정상인 개체와 sham-operation군의 간에서와 비교하였을 때 급격히 떨어지고 2일에서 최저값을 나타내었다 (그림 2). 이 값은 정상치의 약 26%정도에 그치며 재생 3일째부터는 점차 증가하여 재생의 시간이 지남에 따라 정상인 개체와 sham-operation군에서와 같은 값으로 회복되었다. 재생 7일 이후에는 대조군과 차이를 나타내지 않았다.

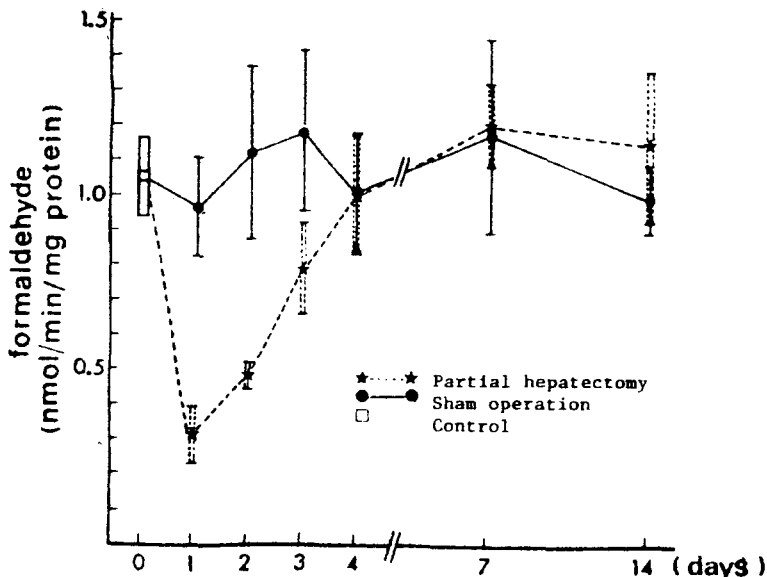


Fig. 1. Aminopyrine demethylase activity in regenerating rat liver microsomes

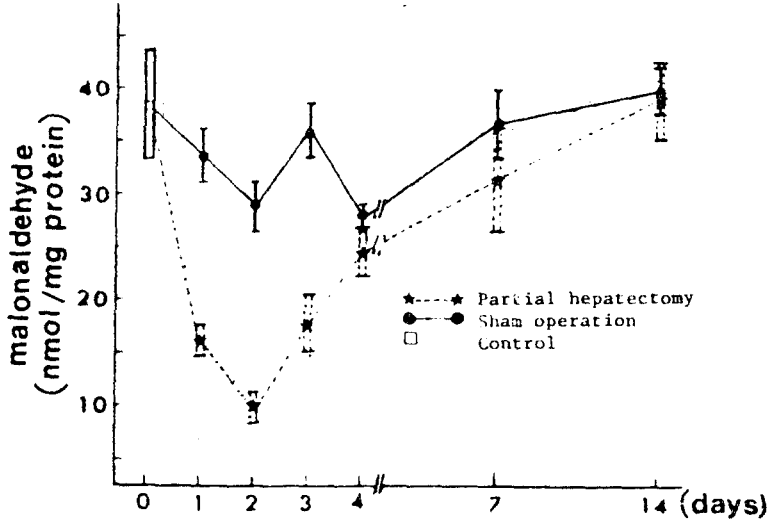


Fig. 2. Lipid peroxidation in regenerating rat liver microsomes

3) NADPH-cytochrome c reductase—NADPH-cytochrome c reductase의 효소 활성도 역시 부분 간절제 후 1,2일 후에 크게 감소하였다. 이런 감소현상도 재생 2일 후에 가장 크며 그 이후 점차 증가하여 재생 4일에서 정상치와 거의 같은 값을 갖게되고 7일 이후 완전히 회복되었다 (그림 3).

4) Glutathione peroxidase—Glutathione peroxidase의 효소 활성도는 매우 낮으며 정상인 개체나 sham-operation군과의 비교시 큰 차이가 없었다 (그림 4). 수술 후 재생초기에 있

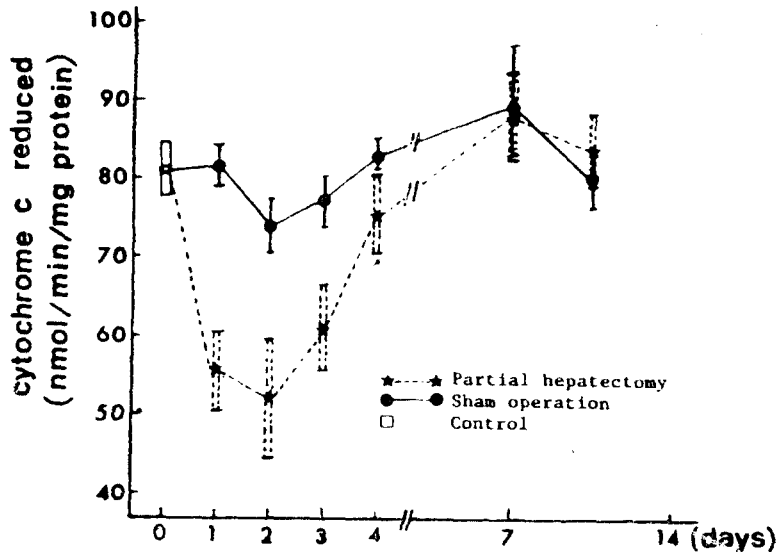


Fig. 3. NADPH-cytochrome c reductase activity in regenerating rat liver microsomes

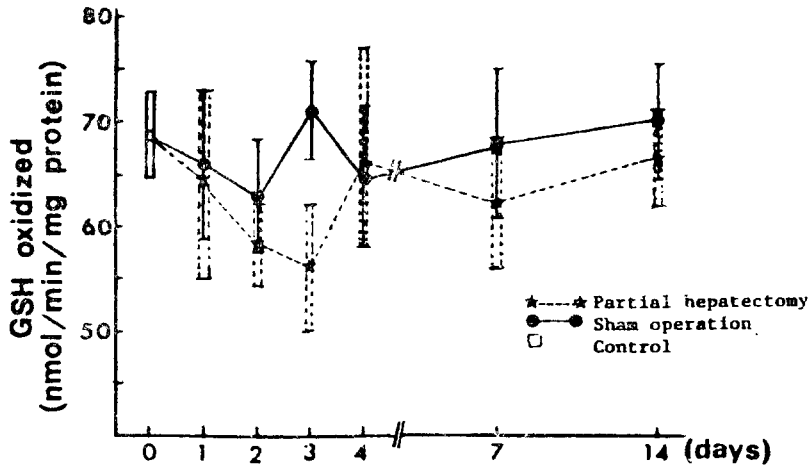


Fig. 4. Glutathione peroxidase activity in regenerating rat liver microsomes

어서 이 효소의 활성도가 약간 감소하는 경향을 나타냈으나 별다른 차이는 없는것으로 나타났다.

5) Cytochrome P-450 contents—Microsome에 있는 cytochrome P-450의 정량은 CO개스를 microsome현탁액에 포화시킨 후 환원제인  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 를 1 mg정도 첨가하고 개스와 결합하지 않은 대조시료와의 상대적인 흡수 스펙트럼의 차이로서 계산하였다. 이 결과 cytochrome P-450 역시 간절제 후 1일과 2일에서 많은 감소를 나타내었으며 그 이후에는 점차 증가하였다 (그림 5).

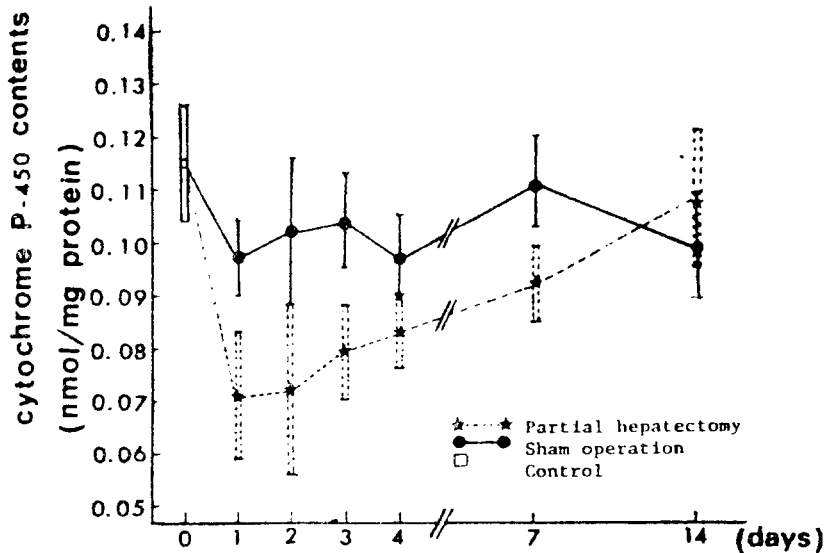


Fig. 5. Cytochrome P-450 contents in regenerating rat liver microsomes

## 고 활

Lipid peroxidation과 약물의 대사과정은 cytochrome P-450이라는 같은 전자 전달계를 통하여 NADPH에 연관되어 나타난다는 사실이 보고된 이후 이에 대한 연구는 활발히 진행되어왔다 (May & McCay 1968a; Wills 1969b; Estabrook 1978; Strobel & Dignam 1978). Lipid peroxidation에 의하여 형성된 lipid peroxide는 막구조를 파괴할 뿐 아니라 (Wills 1966; Wills 1969a) 막에 붙어있는 효소에도 독성을 나타내며 이러한 효소의 활성을 억제시킨다는 사실이 보고되었다 (Christopherson 1968; Wills 1971; Welton & Aust 1972; Buege & Aust 1976). Microsome에서의 약물의 대사과정은 주로 mixed function oxygenase system을 통하여 산소를 이용하면서 진행되며 (Cooper 등 1965; Ziegler & Poulsen 1978), 이러한 기능을 수행하는 몇가지 약물 대사효소에 대하여서도 몇가지 보고가 있었다 (Dehnen 등 1973; Holder 등 1976; Gourley 등 1982; Little & Ryan 1982, Das 등 1982). 본 연구에서는 lipid peroxidation과 약물 대사효소의 상관관계를 알아보려고 microsome의 형태적이며 기능적 변화에 민감성을 가진 aminopyrine demethylase의 효소 활성도를 측정 비교하였다.

이 실험의 결과는 부분 간절제 후 1일과 2일에서 aminopyrine demethylase의 효소 활성도가 가장 낮게 나타났다. 이것은 cytochrome P-450에 관련된 mixed function oxygenase system의 심한 손상이 이 시기에 일어났음을 나타내주고 있으나 재생이 진행될수록 이 효소의 활성도는 증가하고 7일 이후에는 정상수준에 도달하게 되는데 이는 재생이 진행됨에 따라 mixed function oxygenase system이 회복되고 있음을 나타내는 것으로 생각된다. 이러한 사실은 Presta 등 (1980)의 결과와도 일치하지만 같은 시기에 lipid peroxidation은 감소함을 보였다. 이러한 사실은 lipid peroxidation의 증가가 약물 대사효소의 활성도를 크게 억제시킨다는 사실과는 (Wills 1969a; Wills 1969c) 모순된다. 그러나 이와같은 사실은 정상적인 쥐의 간에서 보고된 것이며 절제된 간에서의 lipid peroxidation의 감소는 남아있는 세포의 소기관을 최대한으로 보호하고자 하는 방어기작이라고 생각된다. 이와 같은 사실을 밝히기 위하여 본 실험에서는 lipid peroxidation과 약물 대사과정에 필수적인 NADPH-cytochrome c reductase의 활성도를 측정하였다. 이 효소는 위의 두가지 대사과정에 가장 먼저 작용하는 것으로 부분 간절제 후 1일과 2일에서 매우 낮은 활성을 나타내었으며 3일 이후 재생이 진행되어 가면서 정상수준에 도달하였다. 또한 이러한 모든 과정에 관계하는 전자 전달계의 요소인 cytochrome P-450 함량 역시 부분 간절제 후 감소하였다. 그러나 이것 역시 재생이 진행될수록 증가하였다. 이러한 사실로 볼때 재생중인 간에서 lipid peroxidation의 감소는 cytochrome P-450의 함량과 NADPH-dependent cytochrome c reductase의 활성도가 감소되기 때문이며, lipid peroxidation이 약물 대사효소에 직접 영향을 주지 못한다는 사실을 뒷받침해 주고 있다. 또한 이 실험에서 나타난 결과 중 정상인 개체에서보다 sham-operated group에서 활성도에 약간의 감소를 보인다. 이것은 재생중인 간에서와 비슷한 양상으로 나타나며, 수술시의 충격이나 수술후 내분비의 불균형등의 원인으로 보여진다 (Presta 등 1980). 그러나 lipid peroxidation을 억제할 수 있는 다른 요소의 작용을 배제할 수 없다. 따라서 cytosolic fraction에 있는 anti-oxidant system (Shire 1975; May & McCay 1968b)중의 하나인 glutathione의 영향을 알아보려고 glutathione peroxidase의 활성도를 측정하였다.

재생중인 간에서 glutathione의 양은 증가하며, 이것은 lipid peroxidation을 억제할 수 있다는 보고 (Cernoch & Weinbergova 1969)에 기초를 두고 이 효소의 활성도 변화를 측정하였다. 실험결과 재생중인 간에서의 glutathione peroxidase는 sham-operation군과 정상인 개체에서 별 차이가 없었다. Principata등 (1983)은 재생중 인간에서 glutathione reductase의 효소 활성도의 감소를 보고하였다. 이런 두가지 사실은 glutathione peroxidase가 lipid peroxidation에 직접 영향을 주지 않았고 따라서 antioxidant로 작용하는 glutathione은 glutathione reductase나 peroxidase등이 아닌 다른 기작을 통하여 lipid peroxidation의 감소에 관여하였다는 사실을 나타내었다.

## 적 요

Wistar계 흰쥐 간의 약 70%를 절제한 후 재생중인 나머지 간의 microsome에서 lipid peroxidation과 약물 대사효소중 특징적인 aminopyrine demethylase의 활성도를 측정하고 NADPH-cytochrome c reductase, glutathione peroxidase의 활성도와 cytochrome P-450의 함량을 측정하였다. Aminopyrine demethylase의 활성도는 재생 제 1일에 최저치를 나타냈으며 재생이 진행될수록 정상인 수준으로 증가하였고 lipid peroxidation, NADPH-cytochrome c reductase, cytochrome P-450의 함량 역시 재생초기에 급히 감소하여 재생 제 2일에 가장 낮은 값을 나타내며 점차 정상인 수준으로 증가하여 7일 이후에는 정상치에 도달하였다. Glutathione peroxidase의 활성도는 재생중인 간이나 정상인 개체의 간에서 별다른 차이가 없었다.

이것은 재생중인 간에서 재생초기에 cytochrome P-450의 함량과 NADPH-cytochrome c reductase의 활성도 감소가 lipid peroxidation과 약물 대사효소의 활성도 감소를 일으키며 이러한 현상은 부분 간 절제 후 7일 이후에는 거의 나타나지 않았다.

## REFERENCES

- Bucher, N.L.R., 1967. Experimental aspects of hepatic regeneration (concluded). *New Eng. J. Med.* 14:738
- Buege, J.A. and S.D. Aust, 1976. Lactoperoxidase-catalyzed lipid peroxidation of microsomal and artificial membranes. *Biochim. Biophys. Acta* 444:192
- Buege, J.A. and S.D. Aust, 1978. Microsomal lipid peroxidation. In 'Method in Enzymol.' Eds. S. Fleischer and L. Packer. Academic Press. New York 52:302
- Cernoch, M. and O. Weinbergova, 1969. The relationship of glutathione to the mitotic activity in regenerating rat liver. *Physiol. Bohemos.* 18:161
- Christopherson, B.O., 1968. Formation of monohydroxy-polyenic fatty acids from lipid peroxides by a glutathione peroxidase. *Biochim. Biophys. Acta* 164:35
- Cockerill, M.J., T.J. Player and A.A. Horton, 1983. Studies on lipid peroxidation in regenerating rat liver. *Biochim. Biophys. Acta* 750:208
- Cooper, D.Y., S. Levin, S. Narasimbula, O. Rosenthal and R.W. Estabrook, 1965. Photochemical action spectrum of the terminal oxidase of mixed function oxidase systems. *Science* 147:400



- Das, M., P.K. Seth, R. Dixit and H. Mukhtar, 1982. Arylhydrocarbon hydroxylase of rat brain mitochondria: Properties of, and effects of inhibitors and inducers on enzyme activity. *Arch. Biochem. Biophys.* **217**:205
- Dehnen, W., R. Tominga and J. Roos, 1973. A modified method for the assay of benzo(a)pyrene hydroxylase. *Anal. Biochem.* **53**:373
- Estabrook, R.W., J. Gillette and K. Leibman, 1973. 'Microsomes and Drug oxidation' Eds. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland.
- Estabrook, R.W., 1978. Microsomal electron-transport reactions; An overview. In 'Method in Enzymol.' Eds. S. Fleischer and L. Packer. Academic Press, New York **52**:43
- Ferrero, M.E., R. Oris and A. Bernelli-Zazzera, 1978. Effects of ischemia on drug-metabolizing microsomal enzymes in rat liver. *Exp. Mol. Pathol.* **28**:256
- Gornall, A.G., J. Bardawill and M.M. David, 1949. Determination of serum proteins by means of the Biuret reaction. *J. Biol. Chem.* **177**:751
- Gourley, G.R., W. Mogilevsky and G.B. Odell. 1982, Microsomal enzyme deficiencies in the Gunn rat. *Biochem. Pharm.* **31**:1792
- Gram, T.E., A.M. Gurrino, F.E. Green, P.L. Gigon and J.R. Gillette, 1968. Effect of partial hepatectomy on the responsiveness of microsomal enzymes and cytochrome P-450 to phenobarbital or 3-methylcholanthrene. *Biochem. Pharm.* **17**:1769
- Henderson, P.T. and K.S. Kerston, 1970. Metabolism of drug during rat liver regeneration. *Biochem. Pharm.* **19**:2343
- Higgins, G.M. and R.M. Anderson, 1931. Experimental pathology of the liver. I. Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch. Pathol.* **12**:186.
- Holder, G.M., P.J. Little, A.J. Ryan and T.R. Watson, 1976. Inhibitors of hepatic mixed function oxidase. II. Some benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Biochem. Pharm.* **25**:2747.
- Ito, A. and R. Sato, 1969. Proteolytic microdissection of smooth surfaced vesicles of liver microsomes. *J. Cell Biol.* **40**:179.
- Little, P.J. and A.J. Ryan, 1982. Inhibitors of hepatic mixed function oxidase. V. Inhibition of aminopyrine N-demethylation and enhancement of aniline hydroxylation by benzoxazole derivatives. *Biochem. Pharm.* **31**:1795.
- Masters, B.S.S., C.H. Williams and H. Kamin, 1967. The preparation and properties of microsomal TPNH-cytochrome c reductase from pig liver. In 'Method in Enzymol.' Eds. R.W. Estabrook and M.E. Pullman. Academic Press, New York **10**:565.
- May, H.E. and P.B. McCay, 1968a. Reduced triphospho-pyridine nucleotide oxidase-catalyzed alterations of membrane phospholipid. I. Nature of the lipid alterations. *J. Biol. Chem.* **243**:2288.
- May, H.E. and P.B. McCay, 1968b. Reduced triphospho-pyridine nucleotide oxidase-catalyzed alterations of membrane phospholipid. III. Enzymic properties and stoichiometry. *J. Biol. Chem.* **234**:2296.
- Nash, T., 1953. The colorimetric estimation of formaldehyde by means of Hantzsch reaction. *Biochem. J.* **55**:416
- Omura, T. and R. Sato, 1964. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *J. Biol. Chem.* **239**:2370.

- Orrenius, S., 1965. On the mechanism of drug hydroxylation in rat liver microsomes. *J. Cell Biol.* **26**:713.
- Phillips, A.H. and R.G. Langdon, 1962. Hepatic triphosphopyridine nucleotide-cytochrome c reductase: Isolation, characterization, and kinetic studies. *J. Biol. Chem.* **237**:2652.
- Pinto, R.E. and W. Bartley, 1969. The effect of age and sex on glutathione reductase and glutathione peroxidase activities and on aerobic glutathione oxidation in rat liver homogenates. *Biochem. J.* **112**:109.
- Player, T.J., D.J. Mills and A.A. Horton, 1977. Age-dependent changes in rat liver microsomal and mitochondrial NADPH-dependent lipid peroxidation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*
- Player, T.J., D.J. Mills and A.A. Horton, 1979. Lipid peroxidation of the microsomal fraction and extracted microsomal lipid from DAB-induced hepatomas. *Br. J. Cancer* **39**:773.
- Presta, M., G. Aleffi and G. Ragnotti, 1980. Decrease of the activity of the mixed function oxidase system in regenerating rat liver; An alternative explanation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **95**:829.
- Principato, G.B., P. Locci, G. Rosi, V. Talesa and E. Giovannini, 1983. Activity changes of glyoxylase I-II and glutathione reductase in regenerating rat liver. *Biochem. Int.* **6**:249.
- Shire, T.K., 1975. Inhibition by lipoperoxidation of amino acid incorporation by rough microsomal membrane *in vitro* and its partial reversibility. *Arch. Biochem. Biophys.* **171**:695.
- Shukla, V.K.S., G.E. Jensen and J. Clausen, 1977. Erythrocyte glutathione peroxidase deficiency in multiple sclerosis. *Acta. Neurol. Scandinav.* **56**:542.
- Srivastava, R.C., R.S. Dwivedi, G. Kaur and R. Srivastava, 1982. Haem and drug-metabolizing enzymes in regenerating rat liver. *Br. J. Exp. Pathol.* **63**:1.
- Strobel, H.W. and J.D. Dignam, 1978. Purification and properties of NADPH-cytochrome P-450 reductase. In 'Method in Enzymol.' Eds. S. Fleischer and L. Packer, Academic Press, New York **52**:89.
- Thomson, R.Y., 1975. A biochemical comparison between liver regeneration and other types of compensatory and induced growth. In 'Liver regeneration after experimental injury' Eds. R. Leach and W. Reutter, Stratton International, New York 119.
- Weber, G., 1975. Biochemical aspects of hepatic regeneration in reaction to experimental injury or liver loss. In 'Liver regeneration after experimental injury' Eds. R. Lesch and W. Reutter, Stratton International, New York 103.
- Welton, A.F. and S.D. Aust, 1972. Lipid peroxidation during enzymatic iodination of rat liver endoplasmic reticulum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **49**:661.
- Wills, E.D., 1966. Mechanism of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem. J.* **99**:667.
- Wills, E.D., 1969a. Lipid peroxide formation in microsomes. General consideration. *Biochem. J.* **113**:315.
- Wills, E.D., 1969b. Lipid peroxide formation in microsomes. The role of non-haem iron. *Biochem. J.* **113**:325.
- Wills, E.D., 1969c. Lipid peroxide formation in microsomes. Relationship of hydroxylation to lipid peroxide formation. *Biochem. J.* **113**:333.
- Wills, E.D., 1971. Effect of lipid peroxidation in membrane bound enzymes of the endoplasmic reticulum. *Biochem. J.* **123**:983.
- Ziegler, D.M. and L.L. Poulsen, 1978. Hepatic microsomal mixed-function oxidase. In 'Method in Enzymol.' Eds. S. Fleischer and L. Packer, Academic Press, New York **52**:142.