



Sirkadiyan Ritim ve Sitokrom p450 Enzimleri

Begüm YURDAKÖK[✉], Emine BAYDAN

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Özet: Sirkadiyan ritim, ilaç ve ksenobiyotiklerin emilme, dağılma, metabolizma ve atılma kinetiğinde görev alan detoksifikasyon enzimlerini, biyokimyasal ve fizyolojik yollar üzerinden etkiler. Bu enzimler arasında önemli olan sitokrom P450 (CYP-450) ailesinden, CYP2 (CYP2A1/4/5, CYP2B1/2/10, CYP2C6/50, CYP2E1), CYP3 (CYP3A4/11), CYP4A3, CYP8B7A, CYP9, CYP7, CYP17 ve detoksifikasyon proteinlerinin birçoğunun transkripsiyonel aktivasyonunda rol oynayan nükleer reseptörlerden pregnane-X reseptör (PXR, NR112), konstitutif adrostan reseptörü (constitutive androstane receptor- CAR, NR113), peroksizome proliferatör-etkinleyici reseptör alfa (peroxisome proliferator-activated receptor alpha- PPAR), retinoik asit reseptör (retinoic acid receptor- RAR), related orphan reseptörü (related orphan receptor- ROR) ve RER-ERB α 'nın moleküler regülasyonun sirkadiyan ritim tarafından düzenlendiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Biyolojik saati etkileyen ve hepatik CYP450 monoksijenazları tarafından metabolize edilen melatonin de bu enzimlerin regülasyonunu etkilemektedir. Bu nedenle, kronoterapi ve kronotoksisite bakımından önem taşıyan, ilaç ve zehirlerin etkinliği ve toksisitesindeki gün içerisindeki farklılıkların, büyük çoğunlukla karaciğerde bulunan ilaç metabolizmasındaki sirkadiyan değişikliklerden kaynaklandığı söylenebilir ve özellikle deneysel çalışmalarda da daha doğru sonuçların alınabilmesi için, bu durum mutlaka dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Melatonin, Nükleer Reseptörler, Sirkadiyan Ritim, Sitokrom P450, Toksisite.

Circadian Rhythm and Cytochrome p450 Enzymes

Abstract: Circadian rhythm has an effect on the response of the metabolism, distribution, absorption and elimination kinetics of drug and xenobiotic metabolism through biochemical and physiological pathways of detoxification enzymes. Among those enzymes, cytochrome P450 enzymes (CYP-450); CYP2 (CYP2A1/4/5, CYP2B1/2/10, CYP2C6/50, CYP2E1), CYP3 (CYP3A4/11), CYP4A3, CYP8B7A, CYP9, CYP7, CYP17 and the transcriptional activators of these enzymes through nuclear receptors, such as pregnane-X receptor (PXR, NR112), constitutive androstane receptor (CAR, NR113), peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR), retinoic acid receptor (RAR), related orphan receptor (ROR) and RER-ERB α , have been shown to follow circadian rhythmicity in several studies. Melatonin which is metabolized by these hepatic CYP450 monooxygenases, affects the biological clock and the regulation of these enzymes. Therefore, it could be stated that the circadian variation of these detoxification enzymes affects the availability and toxicity of drugs and xenobiotics which influence the chronotherapeutical and chronotoxicity approaches rather than the classical one, should also be considered in future experimental studies for obtaining more reliable outcomes.

Key words: Circadian Rhythm, Cytochrome P450, Melatonin, Toxicity, Nuclear Receptors.

[✉]Begüm YURDAKÖK

Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, e-posta: byurdakok@yahoo.com

GİRİŞ

Sirkadiyan terimi ilk olarak Franz Halberg tarafından kullanılmış olup Latince *circa* "döngü" ve *dies* "gün" kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Sirkadiyan ritmi, bitkilerde, hayvanlarda, mantarlarda ve siyanobakterilerde olduğu gibi tüm canlılarda yaklaşık 24 saat boyunca süren fizyolojik süreci kapsar. İnsanlar da dahil olmak üzere tüm hayvanların uyku ve yemek düzenlerinin belirlenmesinde sirkadiyan ritimi önemlidir. Günlük siklusa bağlı olarak beyin dalga boylarındaki değişiklikler, hormon üretimi, hücre rejenerasyonu ve diğer biyolojik aktiviteler arasında yakın ilişki bulunur. Retiküler oluşum sırasında retiküler etkinleştirme sisteminde de sirkadiyan ritmin rol oynadığı bilinmektedir (Ohdo, 2007).

Işık durumuna bağlı olarak dış ortamdan gelen uyarılar gözün retina katmanı ile alınır, fotoreseptörlere ulaşır ve buradan sirkadiyan ritmin ana kontrol merkezi olan anterior hipotalamustaki suprakiazmatik nükleusa iletilir. Bu uyarılar daha sonra paraventriküler çekirdeğe taşınır. Bu çekirdekten sempatik sinir sisteminin pregangliyonik adrenerjik sinirleriyle alınan uyarılar üst beyin gangliyonuna gelir ve buradan pineal beze ulaşır. Sempatik sinirlerin pineal hücreleri üzerine etkisiyle karanlık-aydınlık değişimlerine bağlı olarak ritmik biçimde değişen triptofanın artmasını uyarı norepinefrin salınımı artar. Aydınlıkta pineal hücrelerde triptofandan seratonin oluşturulur (Albrecht ve Eichele, 2003). Gündüzleri seratonin ve triptofan düzeyi yüksektir. Seratoninden sonra gelişen olaylar gün ışığı süresinin azaldığı ya da olmadığı günlerde (karanlık) gerçekleşir ve gece boyunca melatonin düzeyi yüksek kalır. Esas biyolojik saat olarak da bilinen suprakiazmatik nükleusa uyarı iletimi, sinir uçlarındaki nörotransmitterler sayesinde olmaktadır. Bu sistemdeki nörotransmitterler; uyarının SCN'ye iletilmesi, burada yorumlanması ve etkinin oluşturulması bakımından önem taşımaktadır (Yılmaz, 1999 ve Ohdo, 2007). Karaciğer, böbrek, kalp ve göz gibi periferik dokularda da sirkadiyan osilasyonda

görevli moleküler mekanizmaların bulunduğu bildirilmiştir (Balsalobre ve ark.,2000). Yapılan çalışmalarda karaciğerin, kendi diurnal ritmini gösterebilen bir organ olduğu bildirilmiştir (Turek ve Allada, 2002). Detoksifikasyonda en önemli rolü oynayan karaciğerin kendi diurnal ritmini göstermesi, çoğunlukla bu organda sentezlenen ve ilaçsenobiyotik metabolizmasında önemli olan CYP-450 enzimlerinin de sirkadiyan ritim farklılıkları gösterebileceğini düşündürmektedir (Lemmer, 1996).

Memelilerde CYP-450; ilaç, ksenobiyotikler ve araşidonik asit metabolizmasında, ökanazoit, kolesterol ve safra asidi biyosentezinde, steroid sentezi ve katabolizmasında rol oynamaktadır. CYP-450'ler tarafından katalizlenen en önemli reaksiyon, organik substratın içerisine bir oksijen atomunun ilavesi ve bir oksijen atomunun ise suya indirgenmesi ile yapılan monooksijenaz reaksiyonlarıdır. Sitokrom p450 ailesinden 1-3 (CYP1-CYP3) bütün faz-I reaksiyonlarından sorumludur. CYP4 ailesi genel olarak yağ asitleri ve ilgili lipid metabolizmasından sorumlu, CYP7 ailesi ise safra asidi biyosentezinden, CYP11 ve CYP17 steroid biyosentezinden sorumludur (Nebert ve Russell 2002).

Kronobiyolojik bulgulara göre, bir ilacın etkinliğinin 24 saat boyunca aynı olması beklenmemelidir. İlacın etkisi, reseptör bölgesi ve hedef hücre veya dokunun metabolizmasındaki hız sınırlayıcı özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Bir ilacın etki oluşturabilmesi için öncelikle sirkadiyan ritme bağımlılık gösteren farmakokinetik aşamaları geçerek hedef hücre reseptörüne ulaşması gerekmektedir. Mide pH'sı, mide boşalma süresi, gastrointestinal geçiş süresi, organ kan akımı, karaciğer enzim aktivitesi ve böbrek fonksiyonları sirkadiyan ritme bağlılık göstermektedir. Bu fonksiyonlar ilaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılımını etkilemektedir. Ayrıca ilaç metabolizmasında ve detoksifikasyonunda önemli olan sitokrom

p450 enzimlerinin bir çoğu araştırılarak sirkadiyan ritiminden etkilendiği bildirilmiştir (Baraldo ve Furlanut, 2006).

Sirkadiyan Ritim ve Sitokrom p450 Kontrolü

Sirkadiyan ritim ve CYP-450 enzimleri arasındaki ilişki, birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır. Nokturnal olan kemirgenlerde bu enzim etkinlikleri ve ekspresyonu, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık uygulamalarında, karanlık dönemde daha fazla bulunmuştur. Çalışmalar CYP-450'ler tarafından metabolize edilen problemlerin ve transkripsiyon faktörlerinin, farklı sirkadiyan yollar tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. İlaç dağılım kinetiğinde önemli olan ise mRNA ekspresyonu ve protein içeriğini gösteren çalışmaların sayısı ise daha da azdır (Froy, 2009).

CYP 2A1, immunoreaktif proteini ve buna bağlı testosteron 7 α -hidroksilaz (7 α -TOHase) etkinliği sıçanlarda gündüz en yüksek, gece ise en düşük görülmüştür (Seng ve ark., 1999). CYP2A4, testosteron ve östrojen gibi steroid hormonların 15 α -hidroksilaz enzimatik etkinliğinden sorumludur. CYP2A5, kumarin 7 α -hidroksilaz etkinliğine sahiptir ve CYP2A4 ile %98 yapısal benzerlik gösterir. Bu iki enzim için de en yüksek ekspresyon, fare karaciğerinde albumin D-bölgesine bağlayıcı protein (DBP= albumin D-site-binding-protein) transkripsiyonel faktörleri yolağıyla akşam-gecedir. mRNAlarında olduğu gibi CYP2A4 ve CYP2A5 proteinleri de günlük ritim göstermektedir (Su ve Ding, 2004).

CYP2B1/2'nin ise sıçan karaciğerinde yapılan bir araştırmada, nükleer hormon reseptörlerinden, konstitutif adrostan reseptörü (constitutive androstane receptor- CAR) mRNA'sının günlük osilasyonu ile uyumlu olarak değiştiği gözlenmiştir; bu 1.7 katlık mRNA artışı ise gece daha yüksek bulunmuştur (Kanno ve ark., 2004).

Küçük ve hidrofobik bileşiklerin metabolizmasından sorumlu CYP2E1'in sıçan karaciğerinde mRNA ekspresyonu aktif oldukları karanlık dönemde daha

yüksek bulunmuşken, CYP2E1 protein miktarı ve hidroksilasyon etkinliği ise gündüz daha yüksek bulunmuştur. CYP2E1 tarafından metabolize edilen kloksazolün kinetik değerlendirilmesinde ilacın yarı ömrü gündüz uygulananlarda gece uygulananlara göre daha uzun bulunmuştur (Khemawoot ve ark., 2007).

CYP3A4 insan karaciğer ve ince bağırsağında en yaygın bulunan CYP-450 grubudur ve klinikte kullanılan ilaçların yaklaşık yarısının metabolizmasından sorumludur. Serum şoku uygulanmış insan hepatoma (HepG2) hücreleri ile yapılan bir çalışmada, DBP etkinliğinin gündüz fazla olması nedeniyle gündüzleri CYP3A4 transkripsiyonunun daha fazla görülmüştür. Enzimin gündüz daha etkin olmasını destekleyecek şekilde, CYP3A4 transkripsiyonunun baskılanmasından sorumlu olan E4BP4 ise geceleri daha yüksek bulunmuştur (Takiguchi ve ark., 2007).

Kolesterolden safra tuzu sentezinde hız belirleyici enzim olarak görev yapan CYP7A1 kolesterol, 7 α -hidroksilaz proteinini sentezlemektedir. CYP7A1 mRNA'sı ve transkripsiyon etkinliği DBP'ye bağımlı olarak invitro hepatositlerde gündüz, geceye göre daha düşük bulunmuştur (Berkowitz ve ark., 1995).

Sıçanlarda kolesterol katabolizmasından sorumlu olan bir diğer enzimin (sterol 12 α -hidroksilaz-CYP8B1), ise serum insulin seviyelerinin sirkadiyan ritmine tam ters yanıt vererek gündüzleri en yüksek mRNA düzeyini gösterdiği bildirilmiştir (Yamada ve ark., 2000).

Steroid biyosentezinde görev alan CYP17 (17 α -hidroksilaz) farelerde ve CYP51 (lanesterol 14-demetilaz) sıçanlarda transkripsiyonel düzeyde özellikle geceleri daha yüksek olmakla birlikte ritimsel farklılıklar göstermiştir (Akhtar ve ark., 2002).

Yukarıda belirtilen çalışmalarda CYP-450 mRNA ekspresyonu ya da CYP-450 enzim etkinliği gün içerisinde 10 katı kadar farklılık gösterebilmekte ve bu değişiklikler birçok ilacın sirkadiyan detoksifikasyonunu da etkileyebilmektedir. Ancak

fare hepatik CYP2B10, CYP1A1, CYP1A2 ve fare olfaktorik CYP2A5 gibi bazı CYP-450 kodlayan genler herhangi bir sirkadiyan farklılık göstermemektedir. Bunun yanısıra, karaciğer ve diğer dokular arasında da bu enzimlerin sirkadiyan ritmine ilişkin farklılıklar görülebilmektedir (Froy, 2009).

CYP-450'lerdeki Sirkadiyan Değişikliklerinin Mekanizması

DBP'nin hepatositlerde ve diğer hücrelerde transkripsiyonu Ebox yolu ile CLOCK:BMAL1 heterodimerinin etkinleşmesiyle aktive olur ve PER ve CRYler ile negatif geribildirim yoluyla da baskılanır. Biyolojik saat, DBP, HNF-1 α , C/EBP α / β , ROR α / γ , PPAR α gibi transkripsiyonel faktörlerin sirkadiyan ekspresyonunda rol oynar. Bu transkripsiyonel faktörlerin sirkadiyan uyarılmaları ise belirli CYP-450 genlerini, sitokrom p450 oksidoredüktaz (POR) ve CAR'ların sirkadiyan ekspresyonlarını etkiler. Sonuç olarak ksenobiyotiklerin, kolesterol ve steroid metabolizması ve yağ asidi metabolizmasında sirkadiyan ritim görülür. DBP'nin belirtilen CYP-450'lerin transkripsiyonlarındaki artışı ise E4 promoter-bağlayıcı protein-4 (E4BP4) ile azalır. Yağ asidi sentezi, depolanması, katabolizmasında rol oynayan bir başka nükleer reseptör PPAR (PPAR α)'lar da DBP gibi CLOCK:BMAL heterodimeri tarafından kontrol edilir. Bu nükleer reseptörler CYP4A ile doğrudan ilişkili olup, sirkadiyan yolaktan renal fonksiyon ve kan basıncını doğrudan etkilemektedir. Lipid, steroid ve ksenobiyotik metabolizmasında önemli rolü olan bir diğer nükleer reseptör ROR α ve ROR γ da sirkadiyan bir yolak izlemektedir. HNF-1 α ise CLOCK:BMAL heterodimer etkinliğini engelleyici şekilde ters etki göstermektedir.

Melatonin, Sirkadiyan Ritim ve CYP-450 İlişkisi

Uyku/Uyanıklık dönemlerinin ve diğer sirkadiyan ritmi ile ilişkilendirilen fizyolojik olaylarda en önemli rol oynayan hormon melatonindir ve hepatik p450 monooksijenazlar tarafından hidroksillenir ve daha sonra sülfat ile konjuge edilerek 6-

sülfatoksimeletonin şekliyle idrardan atılır. CYP1A1, CYP1A2 ve CYP1B1 melatoninin 6-hidroksilasyonunda önemli olan enzimlerdir, O-metilasyonunda ise CYP2C19 ve CYP1A2 rol oynar. Bu enzimler tarafından katalizlenen ilaçların ekzojen melatonin metabolizmasını yavaşlattığı, biyoyararlanımını arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca sigara dumanındaki polisiklik aromatik hidrokarbonların da melatonin hepatik metabolizmasında önemli olan CYP1A2'yi arttırdığı, bu nedenle sigara içenlerin, serum melatonin seviyelerinin içmeyenlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Froy, 2009).

Kronokinetik ve CYP bağımlı Kronotoksiste

Kronobiyolojik bulgulara göre, bir ilacın etkinliğinin 24 saat boyunca aynı olması beklenmemelidir. İlacın etkisi, reseptör bölgesi, hedef hücre veya metabolizmasındaki hız sınırlayıcı faktörlere göre değişiklik göstermektedir. Bir ilacın etki oluşturabilmesi için öncelikle sirkadiyan ritimlerine bağımlılık gösteren farmakokinetik aşamaları geçerek hedef hücre reseptörüne ulaşması gerekmektedir (Bruguerolle, 1998). İlaç ve ksenobiyotiklerin farmakotoksikokinetik (emilme, dağılıma, metabolizma ve atılma) özellikleri sirkadiyan ritimden etkilenmektedir. Gastrik pH, gastrik boşalma zamanı, ince bağırsak motilitesi, membran mikroviskozitesi, karaciğer ve renal kan akımları, safra miktarı gibi kinetik özellikleri belirleyen faktörler de doğrudan sirkadiyan ritimden etkilenmektedir (Lemmer, 1999; Ohdo, 2007).

Bazı ilaçlar için de ilaçların kronofarmakokinetik özellikleri, ilacı metabolize eden sitokrom p450'nin sirkadiyan ritim özelliklerine uymayabilir. Buna örnek olarak gece ve gündüz verilmesini takiben kronokinetik özelliklerinde bir farklılık görülmeyen sirkadiyan ritim gösterdiği bilinen CYP3A4 tarafından metabolize edilen kalsinörin inhibitörü takrolimus ve 5-fluorourasil gibi ilaçlar verilebilir.

CYP2E1 tarafından metabolize edilen asetaminofen kinetiği farelerde sirkadiyan ritim

göstermiş, en yüksek mortalite ve hepatotoksisite hayvanın aktif olduğu karanlık dönemde görülmüştür (Matsunaga ve ark. 2004). İlaçlarda olduğu gibi karbon tetraklorür (CCl₄) de farelerde karanlık dönemde en yüksek toksik etkiyi göstermiştir. CYP2E1 etkinliğini bastıran dialil sülfid ile ön tedavi uygulanan hayvanlarda ise zehirlenmedeki sirkadiyan ritmin ortadan kalktığı görülmüştür (Bruckner ve ark., 2002).

Pestisitler ve ilgili metabolitlerinin CYP-450'lere bağımlı kronotoksitesinin araştırıldığı bir çalışmada ise *Drosophila*'larda propoksür ve fipronil akut zehirlenmelerinde hayatta kalma oranının gün ortasında daha yüksek olduğu, deltametrin ve malatಿಯonda ise gün içerisinde belirgin bir farklılık görülmediği bildirilmiştir (Hooven LA ve ark. 2009).

SONUÇ

Biyolojik saat, CYP-450 enzimlerinin ekspresyonunu DBP, ROR, PPAR, HNF-1 α gibi nükleer reseptör yolakları ile etkilemektedir. Bunun yanı sıra CYP-450 enzimleri de sirkadiyan ritmi glukokortikoid ve NADPH üzerinden etkileyebilmektedir. Melatonin de sirkadiyan ritme ve metabolize olduğu çeşitli CYP-450'lere uyumluluk göstererek negatif geri bildirim yapmaktadır. İlaçların farmakolojik ve terapötik etkinliğinin artırılabilmesi, ilaç ve ksenobiyotiklerde yan etki ve zehirlenmelerin en aza indirilebilmesi amacıyla sirkadiyan ritmin dikkatle çalışılması ve anlaşılması gerekmektedir.

Kronofarmakokinetikte önemli yer alan kronogenetik alanı olarak da tanımlayabileceğimiz ksenobiyotik metabolizmasından sorumlu CYP-450'lerin sirkadiyan ritmindeki değişikliklerin en önemli ritim verici (zeitgeber) olan aydınlık-karanlık siklusu dışında beslenme, ısı gibi ekzojen faktörlerin yanında hormonal regülasyonlar gibi endojen kaynaklı faktörlerden de ileri gelebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik anlamda optimum tedavi koşullarının sağlanması, ilaç-kimyasal madde uygulamalarında kronoterapötik yaklaşımın yanında

labaratuvar çalışanlarının da deney sonuçlarını değerlendirirken kronotoksikolojik bakış açısına sahip olması doğru değerlendirme yapabilmek için önemlidir. Biyolojik saat ve CYP-450 enzim ilişkisini değerlendiren daha detaylı çalışmaların yapılması, konu ile ilgili yorumların güvenilirliği için kaçınılmazdır.

KAYNAKLAR

- Akhtar RA., Reddy AB., Maywood ES., Clayton JD., King VM., Smith AG., Gant TW., Hastings MH., Kyriacou CP., 2002. Circadian cycling of the mouse liver transcriptome, as revealed by cDNA microarray, is driven by the suprachiasmatic nucleus. *Curr. Biol.*, 12, 540-550.
- Albrecht U., Eichele G., 2003. The mammalian circadian clock. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 13, 271-277.
- Balsalobre A., Brown SA., Marcacci L., Tronche F., Kellendonk C., Reicha HM., Schutz G., Schibler U., 2000. Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling. *Science*, 289, 2344-2347.
- Baraldo M., Furlanut M., 2006. Chronopharmacokinetics of ciclosporin and tacrolimus. *Clin. Pharmacokin.*, 45, 775-788.
- Berkowitz CM., Shen CS., Bilir BM., Guibert E., Gumucio JJ., 1995. Different hepatocytes express the cholesterol 7 α -hydroxylase gene during its circadian modulation in vivo. *Hepatology*, 21, 1658-1667.
- Bruckner JV., Ramanathan R., Lee KM., Muralidhara S., 2002. Mechanisms of circadian rhythmicity of carbon tetrachloride hepatotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 300, 273-281.
- Bruguerolle B., 1998. Chronopharmacokinetics: current status. *Clin. Pharmacokin.*, 35, 83-94.
- Froy O., 2009. Cytochrome 450 and the biological clock in mammals. *Curr. Drug Metabol.*, 10, 104-115.
- Hooven LA., Sherman KA., Butcher S., Giebultowicz JM., 2009. Does clock make the poison? Circadian variation in response to pesticides. *Plos. One.*, 4, 1-8.

- Kanno Y., Otsuka S., Hiromasa T., Nakahama T., Unouye Y., 2004. Diurnal difference in CAR mRNA expression. *Nucl. Recept.*, 2, 6.
- Khemawoot P., Nishino K., Ishizaki J., Yokogawa K., Miyamoto K., 2007. Circadian rhythm of cytochrome P450E1 and its effect on disposition kinetics of chlorzoxazone in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 574, 71-76.
- Lemmer B., 1996. The clinical relevance of chronopharmacology in therapeutics. *Pharmacol. Res.*, 33, 107-115.
- Lemmer B. 1999. Chronopharmacokinetics: Implications for drug treatment. *J. Pharm. Pharmacol.*, 51, 887-890.
- Matsunaga N., Nakamura N., Yoneda N., Qin T., Terazono H., To H., Higuchi S., Ohdo S., 2004. Influence of feeding schedule on 24-h rhythm of hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 311, 594-600.
- Nebert DW., Russell DW., 2002. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*, 360, 1155-1162.
- Ohdo S., 2007. Chronopharmacology focused on biological clock. *Drug Metab.*, 22, 3-14.
- Seng JE., Gandy J., Turturro A., Lipman R., Bronson RT., Parkinson A., Johnson W., Hart RW., Leakey JE., 1996. Effects of caloric restriction on expression of testicular cytochrome P450 enzymes associated with the metabolic activation of carcinogens. *Arch. Biochem. Biophys.*, 335, 42-52.
- Su T., Ding X., 2004. Regulation of cytochrome p450 2A genes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 199, 285-294.
- Tagiguchi T., Tomita M., Matsunaga N., Nakagawa H., Koyanagi S., Ohdo S., 2007. Molecular basis for rhythmic expression of CYP3A4 in serum-shocked HepG2 cells. *Pharmacogenet. Genomics.*, 17, 1047-1056.
- Turek FW., Allada R., 2002. Liver has rhythm. *Hepatology*, 35, 743-745.
- Yamada M., Nagatomo J., Setoguchi Y., Kuroki N., Higashi S., Setoguchi T., 2000. Circadian rhythms of sterol 12 α -hydroxylase, cholesterol 7 α -hydroxylase and DBP involved in rat cholesterol catabolism. *Biol. Chem.*, 38, 1149-1153.
- Yılmaz B., 1999. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. 1.Baskı., Feryal Matbaacılık, Ankara.