

ریتم‌های بیولوژی و غده اپی‌فیز

دکتر علی صادقی‌لویه

انتقال چربی، ویتامین‌ها و کلسیم دارای ریتم‌های سیرکادین هستند و همین‌طور فعالیت بسیاری از آنزیم‌های داخلی سلولی آنتروسیت ریتم سیرکادین دارند (۲۲).

گرچه ریتم‌های اولترادین کمتر مطالعه شده‌اند اما از ریتم‌های هفتگی تغییر وزن و مصرف غذا و ترشح آدرال در موش‌صحرایی، ریتم‌های ماهیانه ترانزیت روده‌ای کلسیم در قورباغه، ریتم‌های فصلی جذب روده‌ای مایعات در موش‌صحرایی و ریتم‌های سالیانه غلظت بعضی از ترکیبات کبدی با حداکثر آن در تابستان و حداقل آن در زمستان، نتایجی در دست است (۲۴).

مکانیسم‌هایی که تمام این ریتم‌ها را سبب می‌شوند و کلاً "ساعت ارگانیک" گفته شده، بدقت شناخته نشده‌اند. اما مطالعات انجام شده، محققان را باین فکر واداشته است که این موضوع مربوط به پدیده‌های پیچیده‌ای است که می‌تواند از نوع مولکولی، سلولی، نور و آندروکربن خواه آندروژن و خواه آگروژن باشد (۲۳). و سه فرضیه زیر برپایه این مطالعات پیشنهاد شده است:

- ۱- فرضیه "کنترل آگروژن فاکتورها" مانند: نور، حرارت و فاکتورهای جغرافیائی.
- ۲- فرضیه "مولکولهای کوچک" باین معنی که وقتی پراکندگی داخل سلولی مولکولها تغییر می‌یابد و با تغییرات موقتی خصوصیت غشاءها، نفوذپذیری یونی آنرا تغییر می‌دهد، این مولکولها اجباراً وارد ریتم سیرکادین می‌شوند.
- ۳- فرضیه "نوسان سازان" که می‌توانند بایکدیگر کوپلاز شوند.

از مدتها قبل انسان شاهد فنومنهای ریتمی متعدد بوده است. فعالیت‌های ریتمی که دارای دوره ۲۴ ساعته‌اند ریتم‌های سیرکادین (Circadien) نامیده می‌شوند. ریتم‌های کمتر از ۲۰ ساعت "Infradien" و ریتم‌های بیشتر از ۲۸ ساعت "Ultradien" نامیده شده‌اند (۸). بسیاری از رفتارهای موجودات زنده با تغییرات ریتمی شبانه‌روزی همزمان شده‌اند. موش‌صحرایی حیوانی است روز خواب که بخش عمده‌ای از دوره روزانه را در خواب است باین ترتیب ریتم شبانه‌روزی بیداری در این حیوان با انواع شب‌خواب مانند انسان متفاوت است. امروزه به تجربه مشاهده شده است که با نورانی کردن محیط زندگی در شب و تاریک کردن آن در روز، ریتم‌های فوق وارونه می‌شوند، برعکس ریتم شبانه‌روزی حرارت بدن در موش‌صحرایی به‌هنگامیکه این حیوان در روشنایی یا تاریکی ممتد قرار می‌گیرد حذف می‌شود اما ریتم شبانه‌روزی حرارت کبد در موش‌صحرایی مستقل از فعالیت نور و حالت تغذیه‌ای بوده و یک ریتم آندروژن دارد (۱۲).

ترشحات هورمونی مانند گونادوتروپین‌ها، هورمون نمو و هورمون‌های غدد فوق کلیوی نیز ریتم‌های سیرکادین و حتی اولترادین نشان می‌دهند. همین‌طور بسیاری از آنزیمها و میران‌گلیکوژن کبدی ریتم سیرکادین نشان می‌دهند (۲۱). در دستگاه گوارش عمل ترانزیت روده و دفع موش‌صحرایی در طول ۲۴ ساعت ثابت نیست یعنی در روز تقریباً "هیجاست"، و تولید اسیدهای صفراوی کبد در شب افزایش می‌یابد (۴). در مورد جذب روده‌ای، انتقال فعال گلوکز و هیستیدین و

* دانشیار گروه فیزیولوژی - دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران.

آناتومی:

در منطقه اپیتالامیک که بخش فوقانی بطن سوم را تشکیل می‌دهد، غده پینه‌آل روی شیاری که دوبرجستگی قدیمی تکمه‌های چهارگانه را از هم جدا می‌کند قرار گرفته است. قاعده اپی‌فیز با یک بن‌بست دهلیزی شامل دوچین فوقانی و تحتانی گود شده است. چین تحتانی، غده اپی‌فیز را به‌بام تنگنای سیلویوس مربوط می‌کند. این چین حاوی رابط سفیدخلفی است که به‌طور عرضی بین لایه‌های اپتیک قرار دارد. از انتهای جانبی چین فوقانی، پایه‌های قدیمی غده پینه‌آل بوجود آمده‌اند. پایه‌های قدیمی پینه‌آل محتوی هسته‌های هابنولا است که در جلوی پینه‌آل توسط رابط هابنولا بهم مربوط می‌شوند. پایه‌های میانی و تحتانی اپی‌فیز کوچک‌اند و به لایه‌های اپتیک مربوط می‌شوند.

اپی‌فیز قسمتی از سیستم لمبیک است و با هیپوتالاموس، سیستم هیپوکامیک آمیگدالی و نوروکورتیکوسفالیک در ارتباط است. پینه‌آل با تشکیلات هابنولی که اطلاعات رینانسفالی بویائی دریافت می‌کند ارتباط مستقیم دارد.

غده پینه‌آل یک عصب‌گیری مرکزی دارد که از ساقه این غده می‌گذرد و عمده‌ترین این عصب‌گیری از هابنولا حاصل می‌شود. رشته‌های آوران این غده که از عقده گردنی فوقانی منشأ می‌گیرند، منحصرآ "آدرنرژیک‌اند. فیبرهای پس‌عقده‌ای این اعصاب که از طریق دو عصب کونارین به غده می‌رسند، قبل از نفوذ در قطب دمی این غده باهم متحد می‌شوند. این رشته‌ها به پینه‌آلوسیت‌ها ختم می‌شوند.

غده پینه‌آل توسط یک کپسول پیوندی پایه احاطه شده است. از این کپسول لایه‌هایی جدائی شده که پارانشیم غده را به لوبولهای تقسیم می‌کند. تشکیلات عروقی - عصبی از این لایه‌ها می‌گذرند. عروق خونی پینه‌آل بسیار غنی و جریان خون آن نسبت به جثه از غده دیگر آندوکرین بیشتر است. پینه‌آلوسیت‌ها سلولهای طویل یا چندضلعی هستند و سیتوپلاسم همه آنها بطور ظریفی دانه‌دار (گرانوله) و محتوی یک دستگاه گلژی بسیار توسعه یافته و تعدادی میتوکندری است. پینه‌آلوسیت‌ها به‌دو دسته تیره و روشن تقسیم می‌شوند. سلولهای تیره اساساً "در اطراف مویرگهای خونی پراکنده‌اند و محتوی تعداد زیادی ذرات گلیکوژن و گرانولهای پیگمانته‌اند. این سلولها سرشار از وزیکولهای خاکستری رنگ‌اند. سلولهای

تأثیر فاکتورهای آگروژن، خصوصاً "نور، بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌است. Bunning عقیده دارد که موجودات زنده در طول یک شبانه‌روز دارای یک ریتم حساسیت به نور هستند، بنابراین بطور دوره‌ای واجد یک ریتم غیر حساسیت به نور نیز هستند. در این صورت اثر نور در یک تواتر نور و تاریکی تابع همان دوره حساسیت نوری مربوط به ریتم سیرکادین خواهد بود (۲). این نظریه اکنون توسط محققین مورد تأیید قرار گرفته است.

معدالک بعضی از تحقیقات نشان می‌دهند که ریتم روشنایی همیشه اثر مستقیم ندارد، بلکه موجب آداپتاسیون نوسان‌سازهای آندروژن می‌شود (۱۴). و همینطور در غیاب تواتر منظم نور و تاریکی بسیاری از ریتم‌ها شکسته می‌شوند نظیر حذف ریتم‌های هیپوفیزی و گنادها و افزایش ADH و کاهش مصرف آب در نور ممتد. می‌دانیم که نور از راه عصب بینائی اثر می‌گذارد. پس از قطع ارتباط بین کیاسما اپتیک و هیپوتالاموس، موش صحرائی دائماً "بطور غیرفعال باقی می‌ماند (۱۸). بنابراین هیپوتالاموس بعنوان یک مولد داخلی اعمال ریتمیک مورد توجه قرار گرفته‌است. نشان داده‌اند که اندازه هسته‌ها و هستک‌های مربوط به نورونهای سوپرا اپتیک در موشهای صحرائی که تحت تأثیر نور ممتد قرار گرفته بودند، افزایش یافته‌است. از سوی دیگر بافت‌های رودهای و مغزی که در محیط کشت قرار داشتند اگر تحت تأثیر تابش نور یا تاریکی ممتد قرار گیرند به یک اندازه سروتونین تولید نمی‌کنند. این موضوع نشان می‌دهد که نور یا تاریکی ممتد متابولیسم سروتونین را در حالت In-Vivo تغییر می‌دهند اما این تغییر توسط مکانیسم‌های هومئوستازی سرپوش گذاشته می‌شود (۵). تعداد زیادی از ریتم‌های سیرکادین بنحوانکارناپذیری توسط غده‌های بنام غده پینه‌آل یا غده اپی‌فیز کنترل می‌شود که خود این غده نیز در فعالیت سروتونین‌سازی تغییراتی ایجاد می‌کند و هماهنگ‌کننده عمده در این عمل نور محیط است (۲۱). غده پینه‌آل از ارگانهای است که تا قبل از بیست سال اخیر کمتر مطالعه شده‌است. در سال ۱۹۵۹ LERNER و همکارانش هورمون ملاتونین را از غده پینه‌آل گاوی استخراج کردند و کمی بعد نشان داده شد که ملاتونین با چه مکانیسم بیوشیمیائی در پینه‌آلوسیت‌ها سنتز می‌شود. مطالعات بعداز این تاریخ در این زمینه بسیار متعدد است (۱۱).

تأثیر نور بر مورفولوژی، وزن غده که در طول شبانه‌روز تغییر می‌کند نیز مطالعه شده است بطوریکه وزن غده، وزیکولهای پینه‌آلوسیت‌ها و محتوای گلیکوژن آن از سیکل نوری تبعیت می‌کنند (۱۰).

میزان نور آدرنالین غده‌ای فیزیکی ریتم سیرکادین مشخص در موش‌صحرایی نشان داده است. مکانیسم‌هایی که بر آن پایه آزاد شدن نور آدرنالین از رشته‌های پس عقده‌ای سمپاتیک سنتز ملاتونین را تشدید می‌کند با استفاده از تربیتوفان نشاندار و تبدیل آن به سروتونین و ملاتونین در کشت بافتی مورد بررسی قرار گرفته است اثر نور آدرنالین توسط وقفه دهنده‌های بتا ریسپتور مانند پروپرانولول تأیید شده است (۱). اثر کاته‌کولامین‌ها بر روی آنزیمهای غده با واسطه "AMP" حلقوی صورت می‌گیرد. AMP حلقوی سنتز "RNA" پیک را افزایش می‌دهد و اثر آنرا در سطح ریبوزوم‌ها بمنظور سنتز پروتئین‌های آنزیمی تشدید می‌کند، اما گیرنده‌های بتا آدرنرژیک غده پینه‌آل یک ریتم حساسیت شبانه‌روزی نشان می‌دهند بطوریکه این حساسیت در پایان دوره نوری ده بار بیشتر از پایان دوره تاریکی است (۱۹). فعالیت COMT در غده پینه‌آل نیز دارای ریتمی است که در روز بیشتر از هنگام شب است.

سیستم سمپاتیک که اطلاعات نوری را به غده پینه‌آل می‌رساند، یک تحریک نوری آن تواتر فعالیت الکتریکی غده را کم می‌کند. حذف اطلاعات نوری بکمک کور کردن حیوان یا قرار دادن آن در تاریکی و یا تخریب اعصاب بینایی ریتم شبانه‌روزی سنتز ملاتونین را از بین نمی‌برد برعکس برداشتن هسته سوپراکیاسما تیک هیپوتالاموس ریتم SNAT را حذف می‌کند (۱۵). بنابراین، این هسته بعنوان مولد مرکزی ریتم‌ها شناخته شده است و انتقال تحریکات نوری به هیپوتالاموس برای پاسخ‌های مناسب نوری و ریتم‌های سیرکادین ضروری است.

ارتباط با غدد درون‌ریز:

نقش فیزیولوژیک ملاتونین اگزوزن بر روی حیوانات پینه‌آلکتومی شده یا حیواناتی که تحت تأثیر نور ممتد بوده‌اند مورد مطالعه قرار گرفته است. از روی این مطالعات چنین برمی‌آید که ملاتونین دارای اثرات فیزیولوژیک خاص است اما نمی‌توان فرمول‌بخصوصی از این اثرات را در نزد مهره‌داران عنوان

تیره دارای دنباله‌های طولی هستند که بین سلولهای روشن پراکنده‌اند. سلولهای روشن علاوه بر این دنباله‌ها پریکاریون نیز دارند (۲۰). پیشنهاد شده است که پینه‌آلوسیت‌های روشن پیشتازی را سنتز می‌کنند که در فضای خارج سلولی آزاد می‌گردد. این پیشتاز توسط سلولهای تیره جذب و در آنها به فرآورده‌های اختصاصی غده تبدیل می‌شود.

بیوشیمی و فیزیولوژی:

غده پینه‌آل یک متابولیسم بیوشیمیایی وانرژتیک بسیار عمده دارد. این عضو محتوی تعدادی آمین‌های بیوزن مانند هیستامین، کاته‌کولامین‌ها و آندولامین‌ها است. عمده‌ترین کاته‌کولامین‌های آن نور آدرنالین است که بطور مخصوص در فیبرهای سمپاتیک مربوط به این غده یافت می‌شود. در اپی‌فیز بسیاری از پستانداران، پینه‌آلوسیت‌ها محتوی سروتونین‌اند که Axelrod آنرا یک ماده بینابینی در سنتز آندولامین اپی‌فیز می‌داند (۱). سوپسترای اصلی این سری از سنتز آندولامین‌ها تربیتوفان است که از عروق خون گرفته می‌شود و یکم آنزیمهای مختلف اپی‌فیزی در واکنشهای سنتز آندولامین‌ها وارد و سرانجام به ملاتونین تبدیل می‌شود. در غده پینه‌آل نور موجب تغییر پتانسیل عمل می‌شود و میزان سروتونین در طول یک سیکل شبانه‌روزی تغییر می‌کند، بطوریکه میزان سروتونین در هنگام روز بحد اکثر و بهنگام شب به حداقل می‌رسد و برعکس است در مورد ملاتونین. غلظت ملاتونین سرم بسیار پائین است با این وجود این غلظت در شب بطور مشخصی افزایش می‌یابد (۲۱).

آنزیمهای مسئول سنتز ملاتونین در اپی‌فیز یک فعالیت دوره‌ای سیرکادین از خود نشان می‌دهند. این ریتم فعالیت توسط نور محیط کنترل می‌شود بطوریکه فعالیت هیدروکسی O، متیل ترانسفراز HIOMT در حیوانی که تحت تأثیر تاریکی ممتد قرار گیرد افزایش و در حیوانی که تحت تأثیر نور ثابت قرار گیرد کاهش می‌یابد (۱). سروتونین N استیل ترانسفراز "SNAT"، آنزیم دیگری که سروتونین را به ملاتونین تبدیل می‌کند با فعالیت شبانه ۳۰ تا ۷۰ بار بیشتر از فعالیت روزانه دارای ریتم مشابه است. با جایجا کردن سیکل نور، فعالیت این آنزیم نیز معکوس می‌شود (۲).

به ملاتونین باشد (۱۰). از طرف دیگر گزارش شده است که ملاتونین سرعت ترشح کورتیکوسترون را (نه آلدوسترون را) کاهش می‌دهد. این اثر ملاتونین در مورد موشهائی که پینه‌آلکتومی شده‌اند مشاهده نمی‌شود (۶). و بالاخره ملاتونین در سورنال ایروله نیز سنتز کورتیکوسترون را کاهش می‌دهد. بررسی‌های بسیار مشابه رابطه‌ای بین پینه‌آل و تیروئید نشان داده‌اند که در آنها غده پینه‌آل نقش وقفه‌دهنده را دارد. همراه با این اطلاعات، شناسایی روابط بین پینه‌آل و مجموعه تشکیلات نوروآندوکراین حاصل از هیپوتالاموس و هیپوفیز ضرورت دارد. بدنبال تحریکات پینه‌آلی نتوانسته‌اند در هسته‌شکمی - میانی هیپوتالاموس، پتانسیل‌های اعمال شده را که نشانه روابط بین این دو تشکیلات است بدست آورند. پینه‌آلکتومی تداخل لوسین‌رادیوآکتیو را در پروتئین‌های هیپوتالاموس افزایش می‌دهد و همینطور تداخل استرادیول را از طریق آدنوهیپوفیز بالامی برد و همچنانکه می‌دانیم استروژن ترشح هورمون‌های هیپوفیزی را کنترل می‌کند. اما ملاتونین تداخل استرادیول را کاهش می‌دهد و ملاتونین میزان هورمون نوپلاسمائی را در کبوتر افزایش می‌دهد (۱۲). و امروزه پذیرفته شده است که غده پینه‌آل یک اثر تعدیل‌کنندگی که ماهیت آن هنوز شناخته نیست، بر روی نمودار دارد (۲۰) هورمون محرک ملانوسیتها (MSH) تابع غده‌های فیزی نیست اما برعکس این هورمون قادر است پتانسیل‌غشاء پینه‌آلوسیت‌ها را تغییر دهد.

ارتباط با سیستم عصبی:

در مجموع، سیستم عصبی مرکزی ارتباط زیادی با ملاتونین از خود نشان می‌دهد بطوریکه وجود گیرنده‌های اختصاصی این هورمون را در مغز شکل می‌دهد اما ماهیت این گیرنده‌ها هنوز ناشناخته است (۱۶) و استعمال ملاتونین موجب افزایش مشخص دوپامین و نورآدرنالین مغز در موش صحرائی شده است. ملاتونین حتی رفتار حرکتی حیوانات پینه‌آلکتومی شده و یا خواب را سنکرونیزه می‌کند و حرارت بدن را تغییر می‌دهد (۱۷).

ارتباط با متابولیسم:

در مورد مداخله غده پینه‌آل در تنظیم متابولیسم،

کرد. شاید بتوان این مطلب را بدو علت زیر نسبت داد، یکی اینکه ملاتونین در تمام انواع حیوانی اعمال مشابهی ندارد. دیگر اینکه ملاتونین دارای یک مکانیسم اساسی، مرکزی و تنظیم‌کننده است که اعمال اعضای مختلف را هدایت می‌کند. بنابراین روابط دقیق موجود بین اپی‌فیز و چند اعمال فیزیولوژیک، خصوصاً "اعمال آندوکرینی به علت دوم مطلب فوق متماثل است (۱۷).

در این مورد حداقل در نزد جوندگان، غده پینه‌آل که بعنوان یک غده نوروآندوکراین شناخته شده است یک هورمون آنتی‌گوناوتروپ تولید می‌کند. با وجود این، مکانیسم دقیق عمل هورمون هنوز ناشناخته است (۲۰). اما در هر حال ملاتونین را می‌توان بعنوان یک عامل آنتی‌گوناوتروپ دانست زیرا بین سیکل ماهیاندرت و آنزیم HIOMT اپی‌فیزی رابطه‌ای برقرار است. بعلاوه بر اساس مطالعات بسیاری از محققین این هورمون فعالیت جنسی را کاهش می‌دهد، تستوسترون را کم می‌کند، اوولاسیون را متوقف می‌کند و استروئیدوزنر تخمدانی را تغییر می‌دهد (۱۳). اما درخوچه‌هندی مشاهده شده است که ملاتونین یک اثر شبه پینه‌آلکتومی نشان داده است و این فکر را ایجاد کرده است که ملاتونین در بعضی از حیوانات اثر وقفه‌ای بر عمل آنتی‌گوناوتروپ اپی‌فیزی دارد. NILES و همکارانش در ۱۹۷۹ ثابت کرده‌اند که ملاتونین نمی‌تواند واسطه عمل آنتی‌گوناوتروپ اپی‌فیزی باشد زیرا برعکس پینه‌آلکتومی، خنثی کردن ملاتونین میزان آندروژن‌های جریان خون را کم می‌کند. بنظر می‌رسد اثر ترشحات اپی‌فیزی هم ترشح هیپوفیزی LH و هم مفر گیرنده‌های گنادها را در برگیرد (۱۶).

در مورد رابطه بین غده پینه‌آل و منطقه گلو مریولی بخش قشری سورنال، اپی‌فیز را یک محرک ترشح آلدوسترون توسط یک هورمون اپی‌فیزی گلو مریولوتروپین می‌شناسند، نشان داده شده است که ملاتونین تولید آلدوسترون را در موش صحرائی پینه‌آلکتومی شده افزایش می‌دهد (۷). این عمل می‌تواند بعلت تاءثیر ملاتونین بر ترشح هیپوفیزی کورتیکوتروپ (ACTH) باشد و یا بعلت تاءثیر محیطی ملاتونین و ACTH بطور سینرژیک بر سورنال باشد.

تحقیقات دیگر نشان داده‌اند که اپی‌فیز بطور طبیعی یک اثر وقفه‌ای بر ترشح آلدوسترون دارد که نمی‌تواند مربوط

پارزبیلین که میزان ملاتونین آن دو ژن را با وقفه مونو آمین اکسیداز تشدید می کند نیز اثر تحریک کننده گوی هورمون آبی فیزی را تاءید می کند (۲۱). فعالیت جذب کننده گوی گلوکوز روده، کلیسمی، میزان گلیکوژن کبدی و فعالیت بعضی از آنزیمهای متابولیک سرم، هریک بطریقی از غده آبی فیزی یا عوامل تغییر دهنده ترشحات آن مانند نور یا تاریکی تاءثیر پذیراند و بنظر می رسد که غده پینه آل سهم عمده ای در تغییر یا سخپای اعضا داشته باشد. غده پینه آل گرچه در یک مکانیسم اساسی و تنظیم کننده مرکزی دخالت دارد اما با توجه به تمام مطالعات انجام شده بهتر است غده پینه آل را بجای یک غده تنظیم کننده، یک غده تعدیل کننده اعمال ارگانیسم دانست (۲۱).

کارهای کمی صورت گرفته است. تا اینجا آنچه که حاصل شده است این است که می توان یک اثر " شبه انسولینی " از غده پینه آل بر روی متابولیسم قندها مشاهده کرد، در صورتیکه در مورد چربی اثرش با گنادها مخالفت می کند و استعمال ملاتونین در کیوتر اسیدهای چرب آزاد پلاسما را افزایش می دهد (۹). نقش ملاتونین در تنظیم متابولیسم بیشتر به محیط زندگی حیوانی بستگی دارد. بطوریکه ملاتونین در متابولیسم حیوانات تحت تاریکی مطلق بدون تاءثیر است و برعکس تزریق این هورمون در حیوانات تحت شرایط نوری ممتد فعالیت گلیکولیتیک هوازی را تشدید می کند. استعمال یک ماده فارماکولوژیک مانند

REFERENCES

- 1- ABBOTTS B., and WANG L.C.H., (1980) J. Comp. Physiol. 140, 235.
- 2- AXELROD J., WEISSBACH H., (1961). J. Biol. Chem., 236, 211.
- 3- BUNNING E. (1958). Naturwiss., 45, 68.
- 4- DEGUCHI T., (1978). J., Neuro. Transm. 13, 115.
- 5- DUANE W.C., GILBERSTADT M.L., WIEGAN D.M. (1979). Am. J. Physiol., 236, R 175.
- 6- FOWLER D.J., GOODNIGHT C.T., (1975). J. Interdiscipl. Cycle Res., 6, 121.
- 7- GOLIKOV P.P., FOMINYKH E.S., (1974). Farmakol. Toksikol., 37, 696.
- 8- GROMOVA E.A., KRAUS M, CRECEK J. (1967). J. Endocrinol., 39-, 345.
- 9- HALBERG F., (1975). Adv. Exp. Med. Biol., 54, 1.
- 10- HELLER H.C., (1979) Ann. Rev. Physiol., 41, 305.
- 11- JOHN T.M., GEORGE J.C., (1976). Endocrinologica Experimentalis, 10, 131.
- 12- KINSON G.A., WAHID A.K., SINGER B. (1967). Gen. Comp. Endocrinol., 8, 445.
- 13- LERNER A.B., CASE J.D. HEINZELMAN R.V. (1959). J. Amer. Chem. Soc., 81, 6084.
- 14- MC KEOWN B.A., JOHN T.M. GEORGE J.C. (1975). Endocrin. Exper., 9, 263.
- 15- Mc PHEE A.A., COLE F.E., RICE B.F. (1975). Clin. Endocrinol. Metab., 40, 688.
- 16- MILLER M.A., PARKER J.M. COLAS A.E. (1978). Life Sciences, 23, 217.
- 17- MOORE, R.Y., KLEIN D.C. (1974). Brain Res., 71, 17.
- 18- NILES L.P., WONG Y., MISHRA R.K., BROWN G.M. (1979). Eur. J. Pharmacol., 55, 219.
- 19- RALPH C.L., HARLOW H.J. and PHILIPS J.A (1982). Int. J. Biomet, 26, 311.
- 20- RALPH C.L., PELHAM R.W., Mc BRIDE S.E., REILLY D.P., (1974). J. Endocrin., 63, 319.

- 21-RICHTER C.P. (1978). Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 6276.
- 22-ROMERO J.A., AXELROD J. (1974). Science, 184, 1091.
- 23-ROMIJN H.J. 1978. Life Sciences 23, 2257.
- 24-SADEGHI-LOUYEH A. (1980). These d'Etat, Lyon.
- 25-SAITO M., SATO Y., SUDA M. (1978). Gastroenterology, 75, 828.
- 26-SINNAMON W.B. and PIVORUN E.B., (1981). Comp. Biochem. Physiol., 70 A, 435.
- 27-STANTON T.L., CRAFT C.M., REITER R.J. (1984). Life Sciences, 35, 1461.
- 28-VAN DER DRIESSCHE T. (1975). Biosystems, 6, 188.
- 29-VAN DER TOUN J., THROWER S.J. OLLEY J. (1978). Physiol. Bohemoslo V., 27,501.
- 30-WALKER R.F., (1983). Neuroendocrinology, 29, 215.