

گیرنده های دارویی

(Drug Receptors)

دکتر جمال صادقی میبندی ، دکتر فروغ اعظم غفارپور

مقدمه :

اگر نتوان تغییر فعالیت سلولی را به عمل يك دارو روی يك تركيب (جزء متشکله) مشخص سلولی نسبت داد، این تغییر را میتوان به عمل دارو روی يك قسمت از سلول که به گیرنده Receptor موسوم است نسبت داد [۴].

بسیاری از داروها با غلظتهای فوق العاده ناچیز مؤثر واقع میشوند. راه تأثیر دارو تهیه انرژی محرکه نمیشود بلکه بیشتر واکنش حاصل توسط اعمال اثر روی قسمتی از جدار سلول که به گیرنده (Receptor) موسوم است انجام میپذیرد .
اولین بار وضع اصطلاح و تصور عمومی از گیرنده توسط :
Langely و Erlich بیان گردید .

Langely مشاهده نمود که فقط هنگامیکه نیکوتین در قسمت محدودی از جدار سلول عضله مخطط قرار گیرد انقباض و پرش عضلانی (Twitch) دیده میشود . نامبرده تصور نمود که در روی جدار سلول در آن قسمت ماده گیرنده (Receptive Substance) وجود دارد . تأثیر دارو پس از جدا کردن عصب آن عضو نیز چنان تصویری را تأیید نمود که محل اثر دارو در موضع ماده گیرنده جدار سلول عضلانی است زیرا تا آن موقع تصور میکردند که محل اثر دارو بر روی انتها های رشته های عصبی است . سپس Erlich بیشتر فکر خود را بمنظور امکان وجود گیرنده برای داروها در روی سلول معطوف داشت زیرا مشاهده نمود برخی از مواد رنگی بطور انتخابی بعضی از سلولها را بیشتر وعمیقتر و یا از راه دیگری رنگ میکنند و تصور نمود که امکان

بمنظور توجیه راه عمل يك دارو با یستی اثرات آنرا بر روی سیستم های بیولوژیک در سطوح مختلف پیچیده اعضاء بررسی نمود.
این سیستمها عبارتند از:
۱- سیستمهای آنزیمی .

۲- ساختمانهای تحت سلولی : (Subcellular Structure)

۳- سلول مجزا و کشت آن در خارج از بدن (فارماکولوژی سلولی)

۴- عضو مجزا یا سیستمهای عضوی در جای خود .
۵- وبالآخره در حیوان و انسان سالم یا بیمار .

دوتئوری اساسی برای تأثیر داروها وجود دارد و تا بحال آزمایشات تجربی نتوانسته است یکی یا هر دوی این دوتئوری را قبول یابد کند . قدیمترین تئوری در این باره این است که اثر حاصل از دارو بستگی به تعداد گیرنده های دارد که توسط دارو اشغال میگردند و تحت عنوان تئوری اشغال (Occupation theory) گفته میشود که برای اولین بار بوسیله A.J. Clarck در سی سال پیش بیان شده است و پس از وی Stephenson و Ariens نیز اخیراً در آن تغییراتی دادند، تئوری دیگری که توسط Paton بیان گردیده این است که واکنش حاصل از سلول بستگی بانسبت ترکیب دارو با گیرنده دارد و به تئوری نسبی (Rate Theory) موسوم است [۲] .

* بخش طب تجربی و فارماکولوژی دانشگاه تهران

ثانیاً اختصاصی بودن قفلها (گیرنده‌ها) و همینطور کلیدها تنها بطور نسبی وجود دارد و قفل میتواند با کلیدهای مختلفی بچرخد و باز شود و بنابراین یک سری از داروهاییکه از نظر شیمیائی شباهتی بهم داشته باشند ممکن است دارای اثرات فارما-کولوژیک مشابهی باشند .

ثالثاً ممکن است قفل گیر کند بدین معنی که جواب حاصل از دارو ممکن است تحت اثر یک ماده متناسب دیگری (یعنی دارو) مسدود و قفل شود (کلید عوضی) اثر محرک بعضی بنالیتیکها و نیز اصطلاح محرک نسبی (Agoniste Partielle) از اینجا ناشی شده است .

رابعاً : مدل کلید - قفل برای عمل داروها غالباً راهنمای خوبی به منظور حدس امکان دارا بودن یک اثر در یک مولکول و داروی جدید میباشد . هرگاه یک شباهت شیمیائی بین داروی جدید و یک دارو با خاصیت فارماکولوژی مشخص وجود داشته باشد میتوان توقع داشت که در این داروی جدید نیز همان اثرات موجود باشد زیرا میتواند با همان گیرنده مربوطه قدرت ترکیب داشته باشد .

از نظر دید واقعی بیشتر ترکیب دارو با گیرنده نتیجه نیروهای تداخلی است که مابین مولکولهای کوچک (داروها) و سطوح پروتئین سلولی صورت میگیرد و به یکی از طرق زیر انجام میپذیرد [۴].

۱- اتصالهای یونی : Ionic Bonds

۲- اتصالهای دو قطبی - دو قطبی :

Dipole-Dipole Bonds

۳- اتصالهای هیدروژنی : Hydrogenic Bonds

۴- اتصالهای کووالانسی (اشتراکی) :

Covalent Bonds

۵- اتصالهای واندروال : Wanderwall's Bonds

داروی آنتاگونیست (Antagoniste) یا متضاد جلوی عمل یک داروی محرک (Agoniste) را میگیرد . داروی آگونیست ممکن است نقش فیزیولوژیک داشته باشد نظیر استیل-کولین و یا از داروهائی صنایع چنین اثری مشاهده شود . هرگاه عامل آگونیست یک دارو باشد داروی ضد آن را Antidote مینامند ولی در موارد عوامل فیزیولوژیک متضاد آنها را Antagoniste گویند .

سه قسم مواد متضاد یا سه دسته آنتاگونیسم دراصل وجود دارند . شیمیائی (Chemical)، فیزیولوژیک و فارماکولوژیک . بعلاوه موارد زیادی دیگر آنتاگونیسم دارویی وجود دارند که در این سه قسمت نمیتوان گنجانید .

دارد دارویی با اثر انتخابی بر روی سلولهای مخصوصی از بدن بتوان یافت . پس از شناخت داروهای ضد انکلی مشاهده شد که ممکن است دارو بدون آنکه اثر سوء روی سلولهای میزبان داشته باشد، اثر سوء خود را بر روی انگل ظاهر سازد . این اثر انتخابی از راه اختلاف در گیرنده‌های موجود بر روی سلولها بیان و تفسیر گردید . تصور میشود که فعالیت دارو در قسمت فعال ملکول دارو جایگزین باشد و این شباهت دارد به قسمت فعال ماده رنگی که قسمتی از ملکول است که مسئول شرکت در ماهیت رنگی است . بخش دیگری از کارهای Erlich که دقت وی را بطرف

وجود گیرنده جلب کرد مصونیت (Immunity) بود . نامبرده پیشنهاد کرد که پروتئین مصونیت دهنده (Immunizing Protein) یا آنتی کور یک گیرنده انتخابی موجود در پلاسما است که بطریق شیمیائی با سموم یا آنتی ژن مربوطه ترکیب میگردد .

بنابراین، گیرنده (Receptor) ناحیه کوچکی از جدار سلول است که بطریق شیمیائی با دارو ترکیب میشود و این واکنش شیمیائی است که منجر به عکس العمل بیولوژیکی میگردد و همانند ترکیب سطح فعال یک آنزیم با ملکول ماده ای که آنزیم در روی آن تأثیر میکند و منجر به واکنش آنها میشود میباشد . مثالهای زیر تشابه بیشتری را در این مورد نشان میدهد :

الف : در مورد ایزومرهای اپتیک معمولاً یک ایزومر در ایجاد عکس العمل فارماکولوژیک یا تأثیر نمودن بعنوان ماده دارویی (Substrate) در یک واکنش مؤثرتر از ایزومر دیگر است .

ب : در یک سری ترکیبات شیمیائی مشابه قسمتی از ملکول داروست که برجسته ترین اثر فارماکولوژیک را نشان میدهد یا بعنوان یک ماده دارویی بسیار مؤثر واقع میشود .

ج : میتوان از اثر یک دارو یا فعالیت یک آنزیم بوسیله موادی که با دارو در برابر گیرنده یا با ماده دارویی در برابر مرکز فعال رقابت میکنند جلوگیری بعمل آورد . در هر دو حالت عمل جایجائی رقابتی را میتوان از طریق قانون اثر جرم مورد مطالعه قرار داد .

ترکیب دارو با گیرنده (Receptor)

تشابهی بین عمل یک دارو بر روی گیرنده و عمل قفل (گیرنده) و کلید (دارو) وجود دارد و این تصور از آنزیمولوژی اقتباس شده که در آنجا کلید مرکز فعال آنزیم و کلید بر روی ماده ای جایگزین میشود که تحت تأثیر آنزیم قرار گرفته است . این تشابه ناکامل است زیرا در این مثال ترکیب شیمیائی است و مثال فوق الذکر یک پدیده مکانیک است مهذا تفسیرهای با ارزش ذیل وجود دارد . اولاً دارو باعث (باز کردن قفل) ایجاد عکس العمل میشود .

گیرنده‌های (رستورهای) آلفا یا α -adrenoceptors حساسیت زیادی در برابر آدرنالین و نورآدرنالین نشان می‌دهند در حالی که حساسیت آنها نسبت به ایزوپرنالین خیلی کم است و آنهایی که گیرنده بتا دارند حساسیت زیادی نسبت به ایزوپرنالین دارند تا سایر کاتکولامینها و حساسیت بیشتری بعداً به آدرنالین نسبت به نورآدرنالین خواهند داشت.

تا سال ۱۹۵۸ تمام داروهای مسدود رسته‌های سمپاتیک آنهایی بودند که بروی گیرنده‌های آلفا تأثیر میکردند و اثری بروی تحریک بتا نداشتند (اعمالی نظیر تحریک میوکارد - اتساع عضلات صاف جدار برنش - اتساع عروق در عضلات مخطط) و از این تاریخ بعد تعدادی (در حدود ۳۰ دارو تا امروز) از داروهای مسدودگیرنده بتا کشف و سنتز شد و موارد استعمال درمانی متعدد و جالبی نیز پیدا کرده‌اند - هر یک از دودسته داروهای مسدودگیرنده‌های آلفا و بتا دارای اثرات اختصاصی مخصوص بخود بر روی گیرنده‌ها میباشند و بهمین جهت امروزه دو دسته‌بندی داروهای مسدودآلفا و بتا مورد قبول همگان قرار گرفته است. بایستی اضافه کرد که در دستگاه عصبی سمپاتیک علاوه بر دودسته داروی فوق که محل اثرشان بر روی جدار سلول عضله گیرنده میباشند، دسته سوم نیز وجود دارد که مسدود رسته‌های عصبی سمپاتیک بوده و محل اثرشان بر روی غشاء پیش‌سیناپسی است و بنام Adrenergic Neuron Blocking Agents و یا داروهای Anti adrenergic موسوم‌اند. تجویز داروهای دسته‌خیز موجب کاهش عکس‌العمل گیرنده‌ها - اعم از آلفا و بتا میگردد. در دسته‌خیز تزریقی کاتکولامین خارجی اثرش باقی است در حالیکه در دسته‌های قبلی چنین نیست. طبق آنچه در فوق ذکر شد تصور مفهوم کلی گیرنده (Receptor) یک اصطلاح ضروری در زبان فارماکولوگها میباشد.

از طرف دیگر موردشک و تردید است که بتوان آنرا درباره بیان مکانیسم تمام داروها بکاربرد. بعنوان مثال نمیتوان آنرا در مورد شرح عمل داروهای بیهوش کننده عمومی مانند اتر - کلروفورم و سایر داروهای لیپوتروف با عمل غیر اختصاصی بیان کرد. نیز اصطلاح گیرنده در سطح سلول زنده نمیتواند جنبه فیزیکی داشته باشد بلکه بنظر میرسد یک کیفیت آنزیماتیک و یا الکترونیک بوده باشد. بدین معنی که اثر تحریک یا تضعیف حاصل از یک دارو در سطح سلول یا از راه تحریک و یا مهار آن آنزیم اعمال میشود و یا حضور شکل یونیژه دارو در مجاورت سطح سلول ایجاد کیفیت الکترونیک میکند که در جهت تشدید یا تضعیف فعالیت سلولی میباشد. مکانیسم اخیر فارماکولوگها را بر آن داشته است تا در قلمرو فارماکودینامی الکترونیک قدهای مؤثرتری بردارند.

۱- تضاد فارماکولوژیک

آنها گویست رقابتی و گاه غیر رقابتی نظیر تضاد عمل استیل کولین در صفحه محرکه توسط دی‌توبوکورالین.

۲- تضاد فیزیولوژیک

انقباض روده با استیل کولین یا هیستامین - رفع آن با آدرنالین در مان سقوط فشار خون بعلت مسمومیتها، حساسیت و غیره با داروهای بالا برنده فشار خون - درمان ضعف مرکز تنفسی - مرفین و باربیتوریکها با مثلاً نیکتامید.

۳- تضاد شیمیائی

درمان سوختگی با قلیائی توسط یک اسید - بیکربنات سدیم بعنوان ضد اسید در معده درمان سوختگی با فسفر در جلد با محلول سولفات مس که تولید فسفیدمس میشود - محلولهای رقیق پرمنگنات پتاس در درمان مسمومیت با مرفین - استرکین - آکوئیتین - پیکروتوکسین که چنانچه در معده مانده باشند اکسیده خواهند شد ولی پرمنگنات بر علیه آتروپین و کوکائین بی اثر است. بلورهای پرمنگنات پتاسیم را بر روی محل گزیدگی حشرات میگذارند تا سموم آنها را خنثی کند.

درمان مسمومیت با فلزات سنگین توسط EDTA و BA [۴]. Dale در سال ۱۹۰۶ دریافت که عمل آدرنالین بر روی فشار خون در گربه نخاعی پس از تزریق ارگوتوکسین از بین میرود و فشار خون را با این میبرد. تفسیر این معکوس شدن اثر آدرنالین این است که عمل افزایش دهنده فشار خون حاصل از آدرنالین مدیون تفوق اثر تنگ کننده آن بر اثر گشاد کننده آن است و بنا بر این ارگوتوکسین اختصاصاً قسمت تنگ کننده عروق حاصل از آدرنالین را وقفه میدهد و بهمین جهت اجازه میدهد تا عمل اتساع دهنده عروقی حاصل از آدرنالین ظاهر شود و فشار خون کاهش یابد. در سال ۱۹۴۸ Alquist اثرات نسبی بعضی داروهای سمپاتومیمتیک مانند آدرنالین - نورآدرنالین و ایزوپرنالین را بر روی سوج مختلف بررسی کرد و ملاحظه نمود عکس‌العمل اعضائی که عمل انقباض در برابر این داروها از خود نشان میدهند از این قرار است:

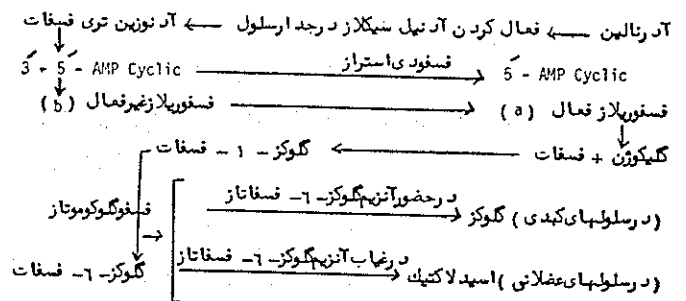
Adrenaline > Noradrenaline > Isuprenaline

در حالیکه در عضلات صاف که عکس‌العمل آنها شل کننده رسته عضلانی است قدرت آنها عکس ترکیب فوق میباشد.

Isuprenaline > Adrenaline > Noradrenaline

میزان تحریک حاصل از این داروها بر روی عضله نظیر اثر دارو بر روی عضلاتی بود که دارای اثر شل کننده گئی بودند. بمنظور تفسیر این نتایج آلکوویست پیشنهاد نمود که دو قسم گیرنده در روی این اعضا - آمینهای سمپاتومیمتیک وجود دارد که بنامهای گیرنده آلفا و بتا نامیده شدند. سلولهای گیرنده با

از نظر مکانیسم آنزیماتیک در مورد قسمتی از گیرنده واسطه های شیمیایی اعصاب سمپاتیک تحریک و یا تضعیف سلول عضله صاف و یا اثرات متابولیک قلبی حاصل از آنها را طبق شمای زیر توجیه میکنند [۸]



طبق شمای فوق در نسوجی که آنزیم گلوکز-۶ فسفاتاز موجود است گلوکز آزاد می شود (نسج کبد) یا در عضله صاف موجب انقباض می شود. در نسوجی که فاقد این آنزیم اند گلوکز ۶ فسفاتاز از راه غیر هوازی به اسیدلاکتیک تبدیل می شود و موجب شل شدن رشته عضله صاف می گردد. در مورد سایر اثرات متابولیک حاصل از آدرنالین هم تشکیل AMP حلقوی ضروری است. باید خاطر نشان گردد که راه تأثیر تعدادی از هورمونهای غدد مترشحه داخلی که تا کنون مشخص نبود (گلوکاگن - تیروکسین - ADH-ACTH-LH) امروزه از راه تحریک آدنیل سیکلاز در سطح سلول و تشکیل AMP حلقوی در داخل سلول بیان گردیده است.

منتهی برای هر هورمون یک نوع مخصوص آدنیل سیکلاز حساس در برابر اثرات آن وجود دارد و بنا بر این هورمون بر روی نسج بخصوصی تأثیر میکنند [۵ و ۷ و ۸]

دلایل وجود گیرنده برای واسطه های شیمیایی عصبی در سلسله اعصاب مرکزی

۱- در قلمرو کلینریک، از قدیم مشاهده شده بود که تزریق استیل کولین در مغز و تجویز داروهای آنتی کولین استراز که موجب دوام اثر استیل کولین داخلی و یا داروهای کلینریک خارجی میشوند موجب تشنجات کلونیک و سپس فلج و گاه مرگ می شود. نیکوتین نیز که در محیط دارای خاصیت تحریک و سپس فلج گیرنده های نیکوتینی عضلات منخبط و عقده های عصبی خودکار میباشد، در سلسله اعصاب مرکزی همین دو عمل متناوب تحریک و فلج را در روی مراکز حركتی سلسله اعصاب مرکزی اعمال میکند. آتروپین که يك داروی آنتی کلینریک ضد عمل موسکارین در محیط میباشد، مقدار زیاد آن در مغز موجب تشنجات کلونیک می شود.

رویه هم رفته بر حسب مشاهدات فوق تصور می شود که برای استیل کولین در مغز دو قسم گیرنده موسکارینی و نیکوتینی موجود است که یکی اثر مهار کننده بر روی دیگری دارد و علت بروز تشنج حاصل از آتروپین را در مغز اشغال و انسداد گیرنده های موسکارینی میداند و موجب می شود اثر مهار آتروپینها از روی گیرنده های نیکوتینی برداشته شود و تشنج حاصل شود [۷] تنها شاهدهی که بر این مدعا در محیط وجود دارد یافتن دو قسم گیرنده موسکارینی و نیکوتینی برای استیل کولین در عقده های عصبی خودکار میباشد هر دو گیرنده نیکوتینی و موسکارینی نقش تسهیل دهنده عبور موج عصبی را دارند ولی در حالت طبیعی نقش فیزیولوژیکی برای گیرنده موسکارینی نیشناخته اند. شناخته شدن این دو قسم گیرنده و نقش فیزیولوژیک آنها موجب شده که فارماکولوگها برای توجیه مکانیسم ایجاد مقاومت در برابر آتروپین آورنده فشار خون از داروهای مسدود عقده ای (پمپیدین - مکامیل آمین) استفاده کننده بدین معنی که در وهله اول اثر پائین آورنده فشار خون حاصل از این داروها بعلت انسداد گیرنده نیکوتینی عقده های عصبی سمپاتیک و کاهش تنوس سمپاتیک میباشد لیکن پس از مدتی تجویز عبور موج عصبی از راه گیرنده های موسکارینی در داخل عقده برقرار می شود و تنوس سمپاتیک افزایش یافته فشار خون بالا می رود در حالیکه گیرنده نیکوتینی هنوز در اشغال داروی مسدود عقده ای فوق میباشد [۴]

۲- در قلمرو مو و نو آمینهای موجود در سلسله اعصاب مرکزی (آدرنالین - نورآدرنالین - دوپامین - سروتونین - هیستامین) که امروزه به دلایل متعدد انکارناپذیر نقش آنها را بعنوان واسطه شیمیایی در مغز پذیرفته اند نیز دلایلی در دست است که گیرنده های مربوطه نظیر آنچه در محیط شناخته شده است در مغز هم وجود دارد که قسمتی از این دلایل در زیر ذکر می شود.

رذربین از راه تخلیه نورآدرنالین و سروتونین مغز موجب آرامش میشود. کلرپرورمازین (لارگاکتیل) در مغز همین اثر را بر روی کیفیات روانی دارد. ایمپیرامین (توفرانیل) و سایر مشتقات سه حلقه ای این گروه خاصیت ضد پرسیون داشته و بعکس لارگاکتیل روان افزا میباشد. در حالیکه هر دو داروی اخیر در محیط اثر مانع در جذب مجدد نورآدرنالین را دارند و تنها تفاوتشان در اینست که کلرپرورمازین در عین حال خاصیت انسداد گیرنده های آلفای نورآدرنالین را هم دارد و چون در سلسله اعصاب مرکزی اثر فارماکودینامیک آن عکس ایمپیرامین است نقش تحریک روانی نورآدرنالین را از راه تحریک گیرنده آلفا بجوی روشن می سازد. آمفتامین و داروهای مهار کننده آنزیم MAO نیز با اثر مستقیم و افزایش میزان نور-

خون دارو میشوند [۴ و ۹] درخاتمه بقول پرفسور De Jongh استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی Nijmegen در هلند: بنظر اغلب فارماکولوژیستها گیرنده یارسپتورمانند زنی زیبا و دورازدسترس میباشد. فارماکولوژیستها تاکنون باین خانم زیبا نامه‌های زیادی نوشته‌اند و در اکثر موارد خانم باین نامه‌ها جواب داده‌است. از این جوابها فارماکولوژیست تصویری از این زن زیبا را در خیال خود مجسم ساخته‌است با وجود این فارماکولوژیست نمیتواند تاکنون ادعا کند که این زن زیبا را دیده‌است هرچند که ممکن است روزی این ملاقات صورت گیرد.

خلاصه:

در این مقاله راجع به گیرنده موجود در روی جدار سلولهای مختلف در برابر واسطه‌های شیمیائی عصبی و انواع داروها بحث شده‌است و دلایلی که ما را به قبول فرضیه گیرنده‌ها در سطح سلول وادار میکند و مکانیسم‌های بیوشیمیائی و آنزیماتیک که تاکنون شناخته شده ذکر شده‌است. درخاتمه دلایلی چندمبنی بر وجود این گیرنده‌ها در سلسله اعصاب مرکزی آورده شده‌است.

آدرنالین و سروتونین در برابر گیرنده دارای اثرات محرک روانی میباشد. اثر تحریک روانی حاصل از کوکائین را بعلمت همان اثرمانعت در جذب مجدد نورآدرنالین آن درمغز میدانند. اثر محرک مغزی و روانی حاصل از کافئین را چه از راه آزاد ساختن آدرنالین در مغز و چه از راه کیفیت مهار آنزیم فسفودی استراز که يك آنزیم مخرب و بی‌اثرکننده AMP حلقوی است میدانند. در حیوانات مشاهده شده‌است که تحریک گیرنده بتاموجب افزایش عطش و خوردن آب بیشتر میشود. بعکس تحریک گیرنده‌های آلفا موجب نقصان آن میشود. داروهای مسدود کننده بتا در مغز بعکس موجب کاهش خوردن آب در حیوان میشوند. داروی جدید مؤثر در افزایش فشارخون شریانی موسوم به کلوئیدین (Catapres) که دارای خاصیت تسکینی در مغز هم میباشد. این دارو از لحاظ فارماکودینامی در محیط يك محرک آلفای خالص است.

مکانیسم تأثیر پائین آورنده فشارخون آن را بعلمت تحریک گیرنده آلفا در مغز میدانند زیرا داروهای آلفا سمپاتولیتیک مانند تولا زولین و غیره مانع بروز این اثر پائین آورنده مرکزی فشار

References

- 1- Anton, A. H. and Gravenstein, J. S., Studies on thyroid-catecholamine interactions in the isolated rabbit heart. *European J. Pharmacol.* 10, 311-318, 1970.
- 2- Ariens, E. J., *Molecular Pharmacology V. I and II*, Academic Press, 1964.
- 3- Bolme, P. and Fuxe, K., Pharmacological Studies on the hypotensive effects of clonidine, *European J. Pharmacol.* 13: 168-174, 1971.
- 4- Bowman, W. C., Rand, M. J. and West, G. B., *Text Book of Pharmacology*, Black Well, 1970.
- 5- Coville, P. F. and Telford, J. M., Influence of thyroid hormones on the sensitivity of cardiac and smooth muscle to biogenic amines and other drugs. *Br. J. Pharmacol.* 39, 49-68, 1970.
- 6- Delbarre B. and Schmitt, H., Sedative effects of alpha sympathomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. *European J. Pharmacol.* 13: 356-363, 1971.
- 7- Gaddum's *Pharmacology*, 7th Edition, Oxford Medical Publications, 1972.
- 8- Langeslet, A. and Ivar Oye, The role of cyclic 3'-5' AMP in the cardiac response to adrenaline. *European J. Pharmacol.* 12: 137-144, 1970.
- 9- Patrick Dousa, T., Role of cyclic AMP in the action of antidiuretic hormone on kidney. *Life Science* 13: 1033-1040, 1973.