

Vasopressin 의 멜라닌 확산작용에 대하여

고려대학교 의과대학 생리학교실

<지도 차 영 선 교수>

홍 승 길

=Abstract=

Melanin-dispersing Effect of Vasopressin on Frog Skin Melanocyte

Seung Kil Hong, M.D.

*Department of Physiology, College of Medicine, Korea University,
Seoul, Korea*

(Director: Prof. Young Sun Cha, M.D., D.M.Sc.)

It has been reported that vasopressin disperse the melanophore granule of frog skin.

The author used hypophysectomized and adrenergic receptor blockaded animals in order to define the mechanism of vasopressin on the melanopore pigment of frog skin. The *Rana nigromaculata* which could be found in the Seoul area were used on this experiment. The amount of the following drugs were injected into the lymphatic sac of the frog; vasopressin (0.05 $\mu\text{g/g}$ B.W.), dibenzylin (0.05 $\mu\text{g/g}$ B.W.), and propranolol (0.01 $\mu\text{g/g}$ B.W.).

The following results were observed;

1. Vasopressin dispersed the melanin granules of melanocyte of frog skin.
2. The melanin granule dispersion activity of vasopressin was observed on the hypophysectomized frog.
3. The melanin granule dispersion was observed on the adrenergic receptor blockaded frog with dibenzylin or propranolol respectively, especially the later one was found to be more obvious.
4. The melanin granule dispersion was observed on the frog which was injected with vasopressin after alpha-receptor or beta-receptor blockade and the later one was found to be more obvious.
5. The melanin granule dispersion was more effective with the blockade of beta-receptor after the treatment with vasopressin on hypophysectomized frog.

I. 서 론

냉혈척추동물의 피부색이 주위환경에 따라 바뀌는 것은 눈으로부터의 감각이 뇌하수체에서 멜라닌자극호르몬(다음부터 MSH 라 약칭함)의 분비를 촉진시키기 때문이다.

Vasopressin 은 항이노작용을 나타내는 호르몬이지만 개구리에서 피부 melanocyte 의 멜라닌과립을 확산

시켜 피부색을 검게 만드는 사실은 이미 보고되어¹⁾ 생리학계에 흥미를 모으고 있다.

Taleisnik²⁾에 의하면 MSH 의 유리는 시상하부에서 분비되는 MSH 방출인자(MSH-RF)와 MSH 방출억제인자(MSH-RIF)의 상대적 농도에 의해 조절된다고 한다.

한편 어류의 색소세포에는 교감신경이 분포되어 멜라닌의 수축이 재빠르게 일어나는 반면 양서류에서는 체액성으로 조절되기 때문에 변색이 느리게 일어 난다

고 한다.

Novales³⁾는 저장성매질이 멜라닌확산을 일으키며 caffeine, aminopylin 따위에 대한 반응을 더욱 촉진한다고 보고하였다. MSH가 melanocyte의 멜라닌과립 확산을 일으키는 기전에 관하여는 MSH가 세포질을 gel 상태에서 sol 상태로 변화시키기 때문에 단백질원섭유에 붙어 있는 멜라닌과립이 확산된다고 주장하였다.

Sodium ion과 멜라닌확산의 관계에 대하여 Novales⁴⁾는 MSH가 세포내 sodium에 대한 melanocyte의 투과성을 증가시킨다고 하였다.

이와같이 MSH가 melanocyte 내에서 ion에 대한 변화를 가져와 멜라닌확산을 일으킨다는 주장이 있는 반면 MSH가 melanocyte에 분포되어 있는 교감신경에 영향을 준다는 주장도 있다.

MSH에 의하여 색소가 최대한 확산된 dermal melanophore는 acetylcholin, melatonin, norepinephrine에 의하여 색소의 집중반응을 보이는 반면 epidermal melanophore에서는 이들 세 물질에 대해 반응을 보이지 않는다고 보고되었다.^{5,6)} 최근 Goldman과 Hadley⁷⁾는 acetylcholin이 Rana pipiens의 epidermal melanophore에서 색소의 집중을 일으킨다고 보고하였다.

Hadley와 Bagnara⁸⁾는 MSH가 두 조직의 melanophore에서 색소의 확산작용이 있음을 관찰하고 acetylcholin은 이 두 조직의 melanophore에서 melanin의 집중을 초래한다고 보고하였다.

이제까지 알려진 자료들과는 달리 개구리피부에서 가장 강력한 멜라닌집중요소로 간주되어 왔던 melatonin이 Rana pipiens의 dermal melanophore에서는 미약한 색소집중 작용만을 할 뿐이라는 주장이다. 이처럼 melanocyte의 멜라닌과립이동에 관한 MSH의 작용에 대하여는 여러가지 실험보고가 있지만 최근에는 cyclic AMP가 멜라닌확산에 관여한다는 주장이 많아지고 있다.

Abe, 등¹⁰⁾은 MSH가 세포내 cyclic AMP를 증가시켜 멜라닌확산을 촉진시킨다고 하며 norepinephrine과 MSH 혼합용액에서는 멜라닌확산과 cyclic AMP의 형성이 모두 억제된다고 주장하였다.

Novales와 William⁹⁾은 cyclic AMP에 의한 개구리의 변색에 sodium은 관여하지 않는다고 주장하였다.

이상의 연구결과들에서 cyclic AMP가 멜라닌 확산에 관여한다는 것은 분명해 졌지만 그것이 어떠한 기전으로 멜라닌과립의 변동을 일으키는지는 아직 밝혀지지 않았다.

이에 저자는 뇌하수체를 적출한 개구리와 교감신경

성 수용체를 차단한 개구리를 대상으로 vasopressin의 멜라닌확산작용의 기전을 알고자 본 실험을 하였다.

II. 실험 방법

실험동물은 서울 근방에서 잡은 몸무게 20~30 gm의 Rana nigromaculata를 3~4일간 수도물로 실험실에서 기른 후 실험하였다. 피부색이 너무 검거나 흰 동물은 제외되었다.

개구리의 전흉부임파관안에 vasopressin 0.05 µg/gm을 주사하여 나타나는 피부색변화를 관찰하고 천연색 필름에 사진촬영하였다.

교감신경수용체 차단제로써 α-수용체는 dibenzylin. 0.05 µg/gm B.W를, β-수용체는 propranolol 0.1 µg/gm B.W를 전흉부임파관안에 주사하였고 주사 30분 후에 실험하였다. 뇌하수체적출수술은 ether로 마취한 개구리를 배위로 고정하고 하악을 제긴후 상악점막을 절개하고 치과용드릴을 사용하여 점형골체부를 중심으로 익상돌기를 절단하여 골체부를 들어내면 뇌하수체가 노출된다. 경뇌막을 벗긴 후 뇌하수체를 뇌실이 손상되지 않도록 조심하여 빼어낸 후 절개된 상악점막을 봉합하였다. 뇌하수체적출개구리는 24시간 후에 실험하였다.

각군의 실험개구리는 8내지 10예이었다.

제 1군 : 정상 개구리에 vasopressin을 주사한 군

제 2군 : 뇌하수체적출군

제 3군 : 뇌하수체를 적출한지 24시간 후에 vasopressin을 투여한 군.

제 4군 : α-수용체차단군

제 5군 : β-수용체차단군

제 6군 : α-수용체차단한 동물에 vasopressin을 주사한 군

제 7군 : β-수용체차단한 동물에 vasopressin을 주사한 군

제 8군 : 뇌하수체적출 및 α-수용체 차단한 개구리에 vasopressin을 주사한 군

제 9군 : 뇌하수체적출 및 β-수용체 차단한 개구리에 vasopressin을 주사한 군으로 나누었다.

피부변색의 판정은 같은 색의 정상대조개구리를 기준으로 하고, vasopressin을 주사한 후 피부색의 변색된 정도를 ○에서 Ⅲ로 나누고 ○은 아무런 변색이 없는 것을 나타내며 +는 약간 변색된 것, 정도에 따라 각기 Ⅱ, Ⅲ로 표시하고 Ⅲ는 피부색이 전면적으로 아주 검게 변색된 것을 나타냈다.

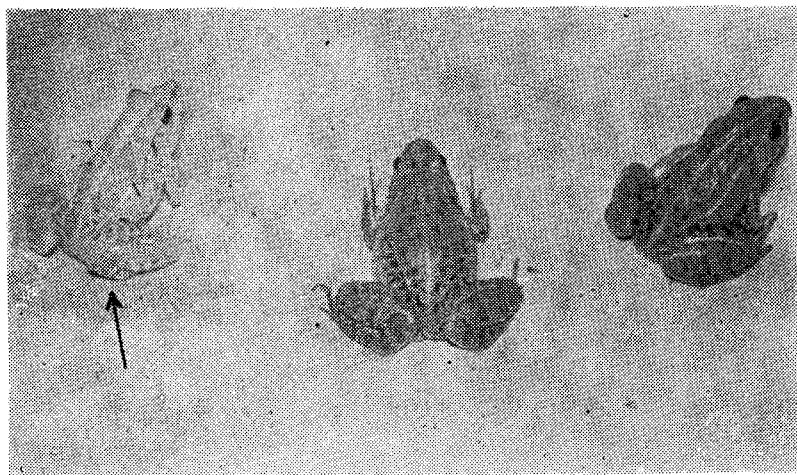


Fig. 1. Vasopressin injected frog showed the apparent melanophore dispersion compared with control frog (arrowed).

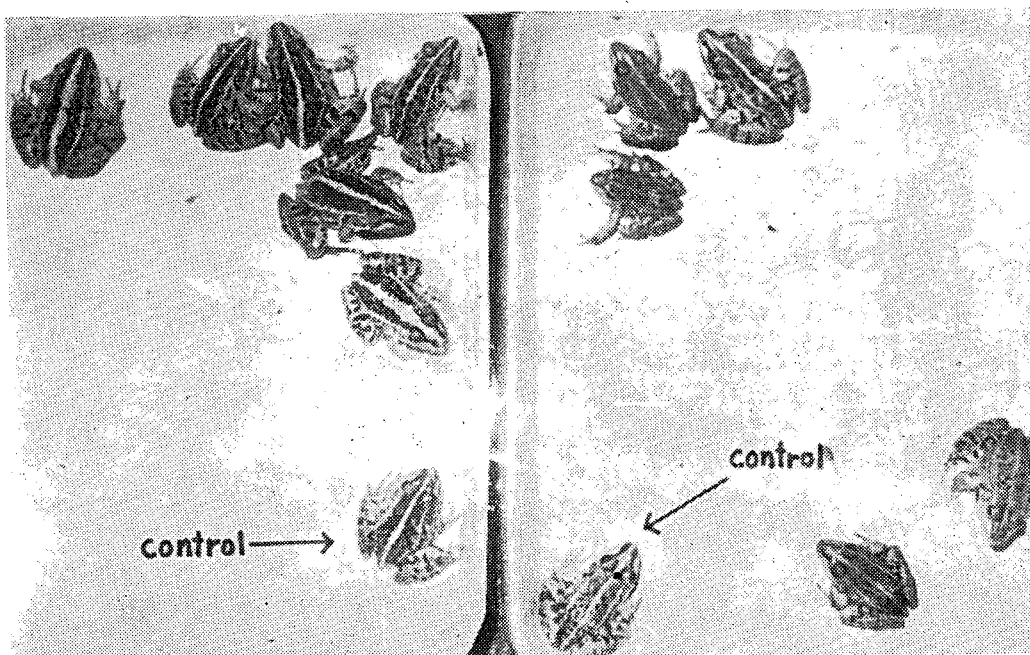


Fig. 2. Melanophore dispersion is shown in the hypophysectomized frog.

Ⅲ. 실험 성적

이상 각군중 제 2, 4, 5 군 이외의 개구리에는 vaso-

pressin 을 전흉부임파관안에 주사하여 멜라닌과립이 확산되어 피부가 검게 변화되는 것을 관찰하였다.

제 1 군 : 정상개구리에 vasopressin 을 주사한 군의 성

적

Vasopressin 을 주사한 개구리는 제 1 표 및 그림 1 에 서 보는 바와 같이 주사후 30분에 멜라닌과립이 melanocyte 내에서 점차 확산되기 시작하여 1시간후에 피부 색이 卍로 가장 검게된 후 점차 퇴색되는 바 실험 10 에 모두에서 이같은 변화를 볼 수 있으며, vasopressin 의 멜라닌과립 확산작용이 확인되었다.

제 2 군 : 뇌하수체를 적출한 군으로써 그림 2에 보는 바와 같이 멜라닌과립의 확산이 미약하게 나타남을 볼 수 있으나 24시간 후에는 뇌하수체 적출수술 이전보다 멜라닌과립의 수축으로 피부색은 오히려 희게 되었다.

제 3 군 : 뇌하수체적출 후 vasopressin 을 주사한군의 성적

뇌하수체를 적출한지 24시간 후에 vasopressin 을 주사하여 멜라닌과립의 확산이 정상동물의 그것과 같은 卍정도로 멜라닌확산이 일어남을 관찰하였다(그림 3 참조).

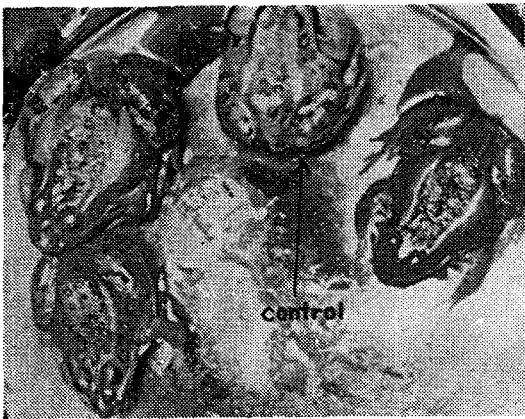


Fig. 3. Effect of vasopressin on hypophysectomized frog skin darkening over 1 hour period.

제 4 군 : α -수용체 차단개구리의 성적

Dibenzylin 을 투여하여 α -수용체를 차단한 개구리에서 멜라닌과립의 확산이 卍로 미약하게 나타남을 관찰했다.

이 실험군에서 보인 결과로 미루어 α -수용체는 melanocyte 에 대해 과립집중작용을 미치는 것이 짐작된다(그림 4참조).

제 5 군 : β -수용체 차단한 군의 성적

Propranolol 을 투여하여 β -수용체를 차단한 개구리에서는 그림 5에 보는 바와 같이 피부변색정도가 卍정도로 나타난 것으로 보아 β -수용체는 멜라닌과립의 집중작용이 α -수용체보다도 더욱 강력한 것이라 생각된다

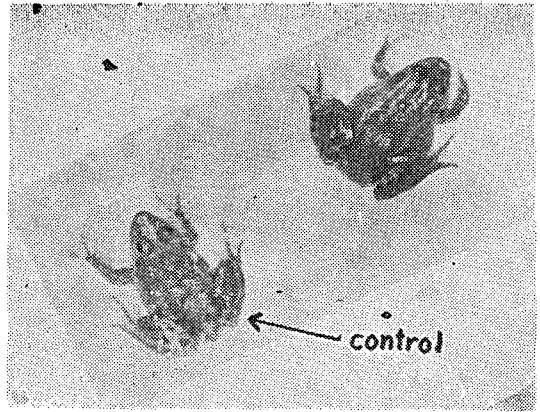


Fig. 4. Blocking of alpha-receptor in frog showed melanophore dispersions.

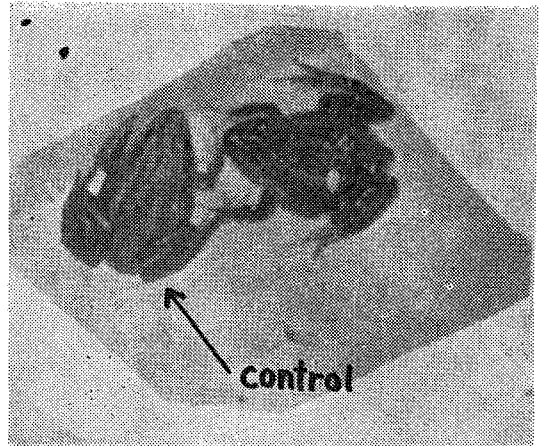


Fig. 5. Blocking of beta-receptor in frog showed melanophore dispersion.

제 6 군 : α -수용체 차단개구리에 vasopressin 을 투여한 군의 성적.

α -수용체가 차단된 후 vasopressin 을 주사한 개구리는 멜라닌과립의 확산이 현저하여 卍로 변색되었다(그림 6 A 참조).

제 7 군 : β -수용체를 차단한 후 vasopressin 을 주사한 군의 성적.

그림 6 B에서 보는 바와 같이 β -수용체 차단한 후 vasopressin 을 주사한 동물은 卍로 아주 뚜렷하게 멜라닌과립의 확산을 볼 수 있다.

제 8 군 : 뇌하수체적출 및 α -수용체를 차단한 후 vasopressin 을 투여한 군의 성적

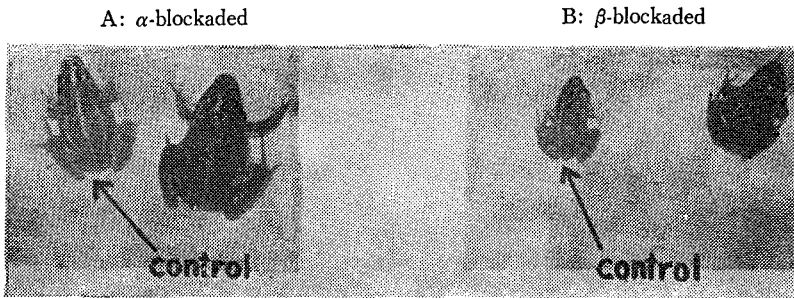


Fig. 6. Melanin dispersing effects of vasopressin on adrenergic receptor blocked frog. In group B (beta-receptor blocked), melanophore dispersion is more apparent than that of group A (alpha-receptor blocked).

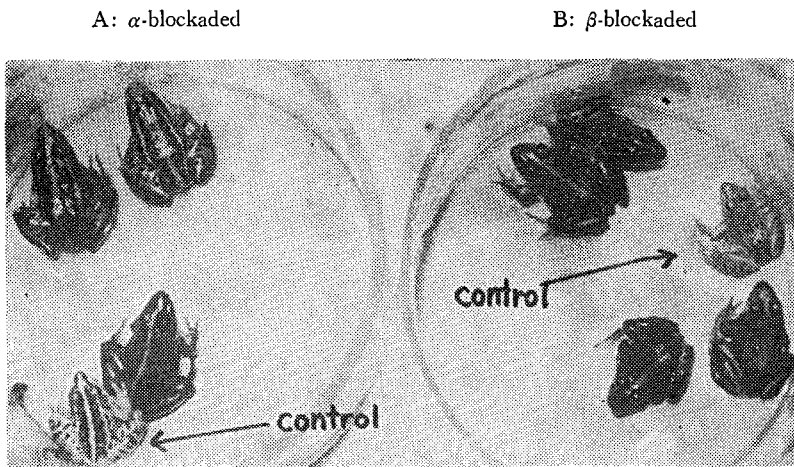


Fig. 7. Melanin dispersing effects of vasopressin on the hypophysectomized and adrenergic receptor blocked frog. In group B (beta-receptor blocked), melanophore dispersion is more apparent than that of group A (alpha-receptor blocked)

Table 1. Different grades of color change in each group. Zero means no change, and from +) to (###), each darkening grades of change are indicated

Groups	Grade of melanophore dispersion	Groups	Grade of melanophore dispersion
Control	○	β -blockade	++
Vasopressin	++	α -blockade + Vasopressin	###
Hypophysectomy	○	β -blockade + Vasopressin	###
Hypophysectomy + Vasopressin	++	Hypophysectomy + α -blockade + Vasopressin	###
α -blockade	+	Hypophysectomy + β -blockade + Vasopressin	###

뇌하수체적출 및 α -수용체가 차단된 개구리에서는 α -수용체만을 차단한 군의 변화보다는 약간 약하지만 卍로 멜라닌확산이 일어남을 관찰했다(그림 7A 참조).

제 9 군 : 뇌하수체적출 및 β -수용체를 차단한후 vasopressin을 투여한 군의 성적.

그림 7B에서 보는 바와 같이 β -수용체만을 차단시킨 군보다는 더욱 강하게 卍로 멜라닌확산이 일어남을 관찰했다.

이상 각군의 성적을 종합하면 제 1 표에 제시된 바와 같다.

IV. 생 각

포유동물의 피부변화는 주로 뇌하수체 중엽호르몬인 MSH에 의하여 melanocyte 내의 멜라닌과립 이동이 조절됨으로써 일어난다고 알려졌고 최근 본교실의 김병권 등¹¹⁾에 의하여 개구리 뇌하수체중엽호르몬인 vasopressin이 melanocyte의 멜라닌과립을 확산시켜 피부색을 검게 만드는 작용이 있음이 보고 되었다.

본 실험 결과로 vasopressin이 개구리 피부를 검게 만드는 작용이 있음이 재확인 되었다. 그 기전에 있어서 첫째 뇌하수체적출동물에서도 vasopressin의 멜라닌과립 확산작용이 나타나므로 이 호르몬은 MSH의 방출을 자극하는 것 보다는 멜라닌세포에 체액성으로 직접 작용하는 것, 둘째, α -수용체 또는 β -수용체 차단으로 멜라닌과립이 확산되므로 교감신경계에 속한 멜라닌수축색이 있을 것이고 셋째 α 또는 β -수용체 차단 후에는 vasopressin의 멜라닌 확산작용이 강력해 지는 것, 넷째 교감수용체차단동물에서의 vasopressin의 멜라닌 확산작용은 뇌하수체적출로 이렇다할 영향을 받지 않은 것, 다섯째 α -수용체차단동물 보다는 β -수용체차단동물에서 멜라닌 확산작용이 뚜렷이 증대 된다는 결과를 얻었다. Melanocyte 내의 멜라닌과립이 어떤 기전에 의해 확산과 수축을 일으키는지는 밝혀지지 않았지만 melanocyte에 대한 MSH의 작용은 cyclic AMP가 관여되어 멜라닌과립의 수축과 확산이 일어난다는 견해가 지배적이다.

Kastin¹¹⁾은 in vitro에서 시상하부추출물이 MSH의 방출을 억제하는 것으로 미루어 그 추출물내에 MSH 방출억제인자가 있다고 하였다.

그 후 Dhariwal, McCann, Taleisnik¹²⁾등은 rat의 시상하부추출물에는 MSH-RF와 MSH-RIF가 있어서 이물질들이 melanocyte 기능 조절에 관여한다고 보고 하였다.

Taleisnik와 Tomatis¹²⁾는 쥐와 두꺼비의 시상하부추출물들이 이 동물들의 뇌하수체에 미치는 영향을 비교 하였던 바 쥐의 시상하부추출물은 쥐나 두꺼비에서 MSH 방출작용을 일으키지만 두꺼비의 시상하부추출물은 두 동물 모두 MSH 방출이 억제 된다고 하였다.

본 실험에서 관찰된 결과 vasopressin이 개구리의 멜라닌과립을 확산시키는 사실이 재확인 되었으며 뇌하수체를 적출한 개구리에서도 vasopressin의 멜라닌확산작용이 있으며 이작용은 MSH의 유리를 자극하는 것보다 vasopressin이 직접 melanocyte를 말초적으로 자극하는 주입된 멜라닌확산작용을 나타낸 것이라 믿어진다.

뇌하수체적출 후 피부색이 검게된 것은 수술시의 스트레스로 인하여 유리된 vasopressin 때문이 아닌가 생각되며 24시간 후에는 오히려 피부색이 밝게 되었다.

본 실험에서 dibenzylin이나 propranolol을 주사한 개구리들이 모두 멜라닌 확산을 일으켰는데 특히 propranolol로 전처치한 개구리에서 멜라닌확산이 더욱 뚜렷이 일어났다는 사실로 미루어 개구리의 melanocyte에도 어류에서와 마찬가지로 교감신경지배가 있음을 시사하며 교감신경의 긴장이 멜라닌과립의 집중을 지배하는 바 수용체의 차단으로 인하여 과립의 확산을 일으킨 것이 아닌가 생각된다. α -수용체 보다는 β -수용체가 멜라닌수축신경섬유로서 보다 강력한 작용을 한다는 것을 시사한다. 뇌하수체적출 개구리에서도 이같은 변동이 뚜렷한 결과는 MSH의 중개 없이 색소집중 섬유가 아드레날린성의 것임을 시사 한다.

Bitensky¹³⁾와 Novales⁹⁾는 cyclic AMP가 세포내에서 MSH의 작용을 나타내는 매개체라고 간주 하였던 바 이는 cyclic AMP가 in vitro에서 Rana pipiens의 피부를 검게하는 α -MSH와 유사한 작용을 하기 때문이다. Novales⁹⁾등은 MSH의 멜라닌확산 반응에 sodium이 필요하므로 MSH는 멜라닌과립막의 투과성을 변화시킬 것이라고 주장하였다.

본 실험 결과는 vasopressin에 의한 멜라닌확산을 체액의 삼투압저하에 의하는 것이라는 견해를 배제할 수는 없다. 즉 본 실험결과에서 뇌하수체적출군과 α -수용체 또는 β -수용체 차단 개구리에서 피부색 변화가 나타나는 것으로 보아 vasopressin이 MSH-RF, MSH-RIF 또는 MSH 유리를 거쳐서 작용하는 것보다도 멜라닌세포에 직접 작용하여 멜라닌과립이동에 관여한다고 볼 수 있겠다.

Abe 등¹⁰⁾은 α -MSH가 Rana pipiens의 피부에서 cyclic AMP 농도를 증가시켜 검게 만들 뿐 더러 none

pinephrine 은 멜라닌 확산과 cyclic AMP 의 형성을 방해하여 피부를 희게 만들 것이라고 하였다.

수 중 호르몬들이 표적기관에서 작용을 나타낼 때 cyclic AMP 가 세포내 매개물질로 된다고 하며 α -수용체 자극에 의하여 세포내 cyclic AMP 농도가 감소되는 반면 β -수용체 자극에 의하여 cyclic AMP 농도가 증가한다고 한다^{14,15}. Vasopressin 이 상피세포내 cyclic AMP 의 농도를 증가시켜 세포막의 투과성을 변화시키지만¹⁴ cyclic AMP 가 멜라닌파립을 확산 시킨다면 본 실험 결과의 아드레날린수용체 차단후에 오히려 멜라닌확산이 현저하게된 사실은 설명하기에 난점이 없지않다. Cyclic AMP 가 개구리 피부를 검게 만드는 작용은 MSH 의 작용과 흡사하다고 하나 vasopressin 의 멜라닌 확산작용은 MSH 의 그것과는 다른 기전에 의한 것이라 짐작되며 β -수용체의 정체에 대해서는 분명치 못한 점이 많으나 adenylyl-cyclase 라는 증거가 쌓이고 있다¹⁶.

Adenylyl-cyclase 가 방해되면 ATP 로 부터 cyclic 3', 5'-AMP 생산의 경로가 방해되어 기관지 확장작용이 억제됨에 따라 기관지 수축이 일어난다고 한다¹⁷.

Melanocyte 에 대한 vasopressin 의 melanophore 확산제어기구는 원래 β -수용체만으로는 설명할 수 없는 점이 많지만 이 분야는 β -차단물질이 순환기 질환의 치료제로 사용되고 있는 만큼 흥미를 돋우는 연구와 제라 생각된다.

V. 맺 음 말

Vasopressin 이 멜라닌확산을 일으킨다는 사실이 알려졌지만 이것이 melanophore 에 어떻게 영향을 미치는지는 아직 의문점이 많다. 저자는 개구리의 피부 변색에 미치는 vasopressin 의 작용기전을 알고자 뇌하수체를 적출한 동물과 교감신경을 차단한 동물에서 실험한 바 다음과 같은 성적을 얻었다.

실험 동물로는 서울 근방에서 잡은 개구리 *Rana nigromaculata* 를 사용하여 실험하였다. Vasopressin 은 체중당 0.05 $\mu\text{g/g}$ 을 전흉부임파관안에 주사하고 dibenzylin 은 0.05 $\mu\text{g/g}$, propranolol 은 0.01 $\mu\text{g/g}$ 을 전흉부임파관안에 주사하였다. 실험 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. Vasopressin 은 멜라닌확산을 일으켜 피부색을 검게한다는 사실이 재확인 되었다.

2. 뇌하수체를 적출한 개구리에서도 vasopressin 은 멜라닌파립의 확산을 일으켰다.

3. Dibenzylin 또는 propranolol 을 주사하여 교감 신

경성 수용체를 차단한 개구리에서도 멜라닌확산을 일으켰고 특히 propranolol 을 주사한 개구리에서 확산이 뚜렷하였다.

4. Dibenzylin 또는 propranolol 로 각각 전치치한 개구리에 vasopressin 을 투여한 결과 propranolol 전치치군에서 멜라닌확산이 더욱 뚜렷하였다.

5. 뇌하수체적출개구리에서 vasopressin 을 투여하면 α -수용체차단군보다 β -수용체차단군에서 멜라닌확산이 더욱 뚜렷이 나타났다.

REFERENCES

- 1) 김병권, 김영준, 이근목 : Vasopressin 의 melanophore 확산작용에 대하여. 대한생리학회지초록, 3 (2)12, 1969.
- 2) Taleisnik, S., Tomatis, M.E.: Antagonistic effect on melanocyte stimulating hormone release of two neural tissue extracts. *Am. J. Physiol.* 212: 157-163, 1967.
- 3) Novales, R.R.: The effects of osmotic pressure and sodium concentration on the response of melanophores to intermedin. *Physiol. Zool.* 32: 15-28, 1959.
- 4) Novales, R.R.: Melanocyte-stimulating hormone and intermediate lobe of the pituitary; chemistry, effects, and mode of action. In *neuroendocrinology*, 2, 241-59 (Martini, L., Ganong, W.F., Eds., Academic, New York, 777 pp., 1967.
- 5) McGuire, J., Moller, H.: Differential responsiveness of dermal and epidermal melanocytes of *Rana pipiens* to hormones. *Endocrinology* 78, 367-72, 1966.
- 6) McGuire, J.S.: The epidermal melanocytes of the frog. *Advan. Biol. Skin*, 8, The pigmented system, *Endocrinology* 329-36, 1967.
- 7) Goldman, I.P., Hadley, M.E.: Acetylcholine-induced aggregation of melanin granules within epidermal (frog) melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 50:59-66, 1968.
- 8) Hadley, M.E., Bagnara, J.T.: Integrated nature of chromatophore responses in the vitro frog skin bioassay. *Endocrinology* 84:69-82, 1969.
- 9) Novales, R.R., Davis, W.J.: Melanin-dispersing

- effect of adenosine 3', 5'-monophosphate on amphibian melanophores. Endocrinology 81, 283-90, 1967.*
- 10) Abe, K., Butcher, R.W., Nicholson, W.E., Baird, C.E., Liddle, R.A., Liddle, G.W.: *Adenosine 3', 5'-monophosphate (cyclic AMP) as the mediator of the actions of melanocyte stimulating hormone (MSH) and norepinephrine on the frog skin. Endocrinology 84, 362-68, 1969.*
- 11) Kastin, A.J., Ross, G.T.: *Melanocyte-stimulating hormone activity in pituitaries of frogs with hypothalamic lesions Endocrinology 77, 45-48, 1965.*
- 12) Dhariwal, A.P.S., McCann, S.M., Taleisnik, S., Tomatis, M.E.: *Purification of hypothalamic melanocyte-stimulating hormone(MSH)-releasing factor with Sephadex. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 121, 996-98, 1966.*
- 13) Bitensky, M.E., Burstein, S.R.: *Effects of cyclic adenosine monophosphate and melanocyte-stimulating hormone on frog skin in vitro. Nature 208, 1282-84, 1965.*
- 14) Sutherland, E.W., Robison, G.A. and Butcher, R.W.: *Some aspects of the biological role of adenosine 3',5'-monophosphate (Cyclic AMP). Circulation 37:279, 1968.*
- 15) Robison, G.A., Butcher, R.W. and Sutherland, E.W.: *Role of cyclic AMP in hormone actions. New England J. Med 279:1378, 1968.*
- 16) Robinson, G.A., Butcher, E.W. and Sutherland, E.W.: *Adenyl cyclase as an adrenergic receptor. Ann. New York Acad. Sci. 139:703, 1967.*
- 17) Szentivay, A.: *The beta adrenergic theory of the atopic abnormality in bronchial athma. J. Allergy 42:203, 1968.*