Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
سال دهم، شماره دوم، تابستان ۱۳۸۱، ص ٦٤

اثرات مهارکنندگی کله سیستوکینین(CCK_8) در جذب گلوکز توسط انتروسیتهای روده کوچک خوکچه هندی

دکترمجتبی بهشتی تبار[1] - ابوالقاسم عباسی سرچشمه[2]

چکیده

دستگاه گوارش منشأ بسیاری از هورمونها میباشد و از آن میتوان به عنوان بزرگترین عضو درون ریز بدن نام برد .یکی از سه گروه عمده هورمونهای دستگاه گوارش کله سیستوکینین میباشد .نقش اصلی هورمونهای گوارش از جمله کله سیستوکینین در رابطه با هضم، جذب و حرکت مواد غذایی در طول دستگاه گوارش است .این تحقیق با هدف بررسی نقش کله سیستوکینین روی جذب گلوکز در روده خوکچه هندی در شرایط in vitro انجام شده است .کله سیستوکینین۸ (CCK_8) در هشت اسید آمینه شبیه به انتهای کله سیستوکینین۳۳ (CCK_{33}) میباشد .نوع تحقیق مطالعه تجربی بر روی روده کوچک خوکچه هندی و بررسی نقش هورمون بر جذب گلوکز در انتروسیتهای روده بوده است .در این تحقیق از جفت چمبرزهای کوچک (Mini ussing chamber) استفاده شد که یکی بدون حضورCCK_8 و دیگری با حضورCCK_8 به ترتیب به عنوان شاهد و تجربی مورد بررسی قرار گرفت . هم چنین با استفاده از چمبرزهای بزرگ(Large transport chambers) که یک برش به عنوان شاهد و نیز به عنوان تجربی مورد بررسی قرار گرفت، کله سیستوکینین ۸ سولفاته با غلظت یک میکرومولار باعث کاهش جذب گلوکز به میزان ٤٥٪ گردید .کله سیستوکینین ۸ غیر سولفاته با غلظت بیشتری نسبت به کله سیستوکینین سولفاته باعث کاهش جهت گلوکز به میزان ۵۰٪ در انتروسیتها روده گردید .اثرات بازدارندگی جذب گلوکز در انتروسیتهای روده توسط کله سیستوکینین ۸ سولفاته و غیر سولفاته با اثراتی که روی گیرنده های کله سیستوکینین (رسپتورهای CCK_B وCCK_A) دارند اعمال میشود .کله سیستوکینین ۸ سولفاته که تمایل بیشتری نسبت به گیرنده های کله سیستوکینین دارد با غلظت کمتری باعث کاهش جذب گلوکز توسط انتروسیتها شد .

واژه‌های کلیدی : انتقال گلوکز، کله سیستوکینین -روده کوچک

مقدمه

اولین هورمونی که کشف شد، سکرتین بود، یک واسطه شیمیایی که از اپیتلیوم روده کوچک درپاسخ به ترشحات اسید معده آزاد می گردید و وارد جریان خون شده و باعث آزاد شدن ترشحات برون ریز لوزالمعده می شود [(1)].

دستگاه گوارش منشأ بسیاری از هورمونها می باشد و به عبارتی از آن میتوان به عنوان بزرگترین عضو درون ریز بدن نام برد.

سه گروه عمده هورمونهای دستگاه گوارش عبارتنداز : گاسترین، سکرتین و کله سیستوکینین .نقش اصلی هورمونهای دستگاه گوارش در رابطه با هضم، جذب و حرکت مواد غذایی در طول دستگاه گوارش میباشد .این هورمونها باعث آزاد شدن آنزیمهای گوارشی نیز شده و هم چنین با تحریک ترشح اسید

۱ـ استادیار گروه بیوشیمی
۲ـ مربی گروه آناتومی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد

www.SID.ir

Archive of SID

کلریدریک و بیکربنات باعث حصولPH مطلوب در هر بخشی از دستگاه گوارش میشود.

بر اساس فرضیه نوروآندوکرینولوژی که یک هورمون توسط یک سلول ترشح میشود(One hormone, One cell) .در سلولهای درون ریز دستگاه گوارش این فرضیه صحت ندارد به این دلیل که یک هورمون پپتیدی نظیر کالیستونین و یک آمین بیوژنیک مثل سروتونین در یک سلول منفرد سنتز میشوند .با استفاده از تکنیکهای ایمینوسیتوشیمیایی دو هورمون پپتیدی متفاوت که در یک سلول منفرد ساخته میشوند مشخص شدهاست[۲]. کله سیستوکینین (CCK) اولین هورمونی بود که در سال ۱۹۲۸توسط Oldberg کشف گردید[۳].

داستان کشف آن به این صورت بود که دو دانشمند فوق متوجه شدند که تزریق عصاره مخاط دئودنوم باعث انقباض کیسه صفرا در گربه گردید، سپس متوجه شدند که یکی از اعمال کله سیستوکینین انقباض کیسه صفرا میباشد .

کله سیستوکینین توسط سلولهای I مخاطی روده کوچک ترشح میشود و اولین بار توسط Jorpes Mutt در سال ۱۹٦۸از روده کوچک خوک استخراج شد و توالی اسیدهای آمینه آن مشخص گردید [٤] . خیلی زود متوجه شدند که انواع کله سیستوکینین با ساختمانهای متفاوتی وجود دارد که همگی در ابتدا از یک ژن منفرد حاصل شدهاند(٥) . فرمهای اصلی آن با توجه به تعداد اسیدهای آمینه ساختمان آنها عبارتند از

$CCK5_8, CCK_{39}, CCK_{33}, CCK_{22}, CCK_8$:که همگی اشکال فوق در ۸ اسید آمینه انتهای کربوکسیل آنها یکسان هستند(شکل ۱).

شکل ۱: ساختمان CCK_{8S} که شامل هشت اسید آمینه انتهای کربوکسیل CCK_{33} است.

گیرندههای کله سیستوکینین در بافت هدف دو دسته بوده و شامل گیرندههای B,A (CCK_A , CCK_B) میباشند .گیرندههای CCK_Aدر لوزالمعده، کیسه صفرا و بعضی از هستههای مغزی وجود دارد .در حالیکه گیرندههایCCK_B در سلولهای عضلانی صاف جدار معده و نیز در بعضی از سلولهای مغزی یافت میشود.

کله سیستوکینین یک ترکیب پپتیدی است که به عنوان یک هورمون و نیز به عنوان یک واسطه شیمیایی دارای نقشهای متفاوتی میباشد به این صورت که در بخشهای متعدد دستگاه گوارش به عنوان هورمون و نیز در سیستم عصبی مرکزی به عنوان یک واسطه شیمیایی عمل میکند .

کله سیستوکینین توسط سلولهای غدد مخاطی درون ریز بخش پروکسیمال روده کوچک پس از صرف غذا در جریان خون ترشح میشود[٦].

تزریقCCK باعث آزاد شدن ترشحات خارجی غده پانکراس میشود و علاوه بر این انقباضات کیسه صفرا و ترشح انسولین نیز توسطCCK تحریک میشود[۸].

CCK_8 وCCK_{33} هر دو باعث تحریک ترشح انسولین میشوند(۷) . همچنین اشغال گیرندههای کله سیستوکینین توسط آنتاگونیستهای آن باعث عدم ترشح انسولین پس از صرف غذا در شرایطin vitro و in vivo میشود[۸و۹].

با توضیحات فوق هدف ازاین تحقیق بررسی اثر مستقیم کله سیستوکینین ۸ سولفاته و غیر سولفاته در جذب گلوکز توسط انتروسیتها بود .همچنین در این مقاله منظور ازCCK_{8-S} اکتاپپتید انتهای کربوکسیلCCK_{33} (هورمون اصلی کله سیستوکینین با ۳۳ اسیدآمینه) است که در آن تیروزین شماره ۷ (از انتهای کربوکسیل) سولفاته میباشد و در صورتیکه تیروزین آن سولفاته نباشد به نام کله سیستوکینین ۸ (CCK_8) نامیده میشود .کله سیستوکینین ۸ سولفاته حلالیت بیشتری در آب داشته، علاوه بر این تمایل آن به گیرنده های کله سیستوکینین در شرایط in vitroبیشتر از کله سیستوکینین غیر سولفاته است .

روش بررسی

این مطالعه از نوع مطالعات تجربی بر روی حیوان آزمایشگاهی خوکچه هندی (Guinea Pig) می باشد که بین سالهای ۸۰-۱۳۷۷

www.SID.ir

Archive of SID

انجام گرفته است . در این تحقیق از خوکچه‌های هندی که وزن آنها بین ۵۷۰-۴۵۰ گرم بود استفاده شد .ابتدا با تزریق هیپنورم و هیپنول به ترتیب به مقدار۰/۵ ml/kg و ۰/۲۵ ml/kg حیوان بیهوش شد وسپس با لاپاراتومی حفره شکم باز شد وبا توجه به طول تقریبی روده کوچک در خوکچه نواحی پروکسیمال و دیستال روده مورد آزمایش جهت سنجش جذب گلوکز قرار گرفت .طول تقریبی برشها ۲سانتی متر بود و میزان جذب گلوکز در برشهای برداشت شده توسط ترانسپورت چمبرزهای کوچک (Mini transport chambers)و نیز ترانسپورت و چمبرزهای بزرگ (Large transport chambers) اندازه‌گیری گردید (شکلهای ۲و ۳) .

این متد اولین بار توسط Lautherbach در سال ۱۹۹۷ ابداع شد (۱۰) . هر چمبرز دارای دو نیم سل یکی لومینال و دیگری سروزال میباشد، نزدیک به انتهای چمبرز منفذی به قطر ۰/۵ سانتی متر وجود دارد که بافت روده در این محل قرار گرفته و دو نیمه چمبرز بهم بسته میشوند بطوری که یکی نیمه لومینال است که محلول گلوکز ۲/۵ میلی مولار به میزان ۲۰۰ µl(میکرولیتر) به آن اضافه شد و نیمه سروزال حاوی محلول بافر فاقد گلوکز است .سپس به مدت ۴۵ دقیقه چمبرزها در حمام شیشه‌ای آبگرم قرار گرفته پس از ۴۵ دقیقه میزان گلوکز جذب شده از نیم سل لومینال به نیم سل سروزال موردسنجش قرار گرفت(شکل ۲). جهت سنجش گلوکز از کیت Boehringer و با تکنیک نورسنجی (Spectrophotometer)استفاده شد که میزان گلوکز جذب شده بر حسب نانومول (nmoles) با استفاده از مکانیسم آنزیمی هگزوکیناز وG6PD (گلوکز ٦ فسفات دهیدروژناز) بدست آمد .

در چمبرزهای شاهد به نیم سل لومینال گلوکز با غلظت ۲/۵ میلی مولار و به نیم سل سروزال منحصرا محلول بافر فاقد گلوکز (Buffer free glucose) اضافه گردید .در چمبرزهای تجربی به نیم سل لومنال محلول ۲/۵ میلی مولار گلوکز اضافه گردید ولی در نیم سل سروزال محلول بافر فاقد گلوکز و دارای هورمون CCK_{8-s} و یا CCK_8 با غلظت 0.1µM (یکدهم میکرومولار) افزوده شد .

شکل ۲: ساختمان ترانسپورت چمبر کوچک

۱ـ نیمه لومینال جمبر ـ ۲ـ نیمه سروزال چمبر ـ ۳و۴ـ نایلون (PVC) ۵ـ تور پلاستیکی متخلخل ـ ٦ـ برش روده ـ ۷و۸ـ منفذ تماس بین بخش اومینال و سروزال که توسط برش روده کوچک بهم مرتبط می باشند.

شکل ۳: ساختمان ترانسپورت چمبر بزرگ

پس از ۴۵ دقیقه انکوباسیون در حمام شیشه‌ای با دمای° ۳۷سانتی گراد مقدارگلوکز در هریک از نیم سل‌های لومینال و سروزال مورد سنجش قرار گرفت.

www.SID.ir

Archive of SID

با استفاده از ترانسپورت چمبرزهای بزرگ با حجم Ml ٦٠٠ (میکرولیتر)که در آنها هر برش هم به عنوان شاهد (در ٤٥دقیقه اول انکوباسیون در دمای° ٣٧) و هم به عنوان تجربی (own control as)در ٤٥دقیقه دوم انکوباسیون پس از افزودن CCK_{8-} $_{s}$یاCCK_8) عمل میکند ثابت کردیم که کاهش جذب گلوکز توسط کله سیستوکینین ٨ بوده و ارتباطی به تفاوت ذاتی بین دو برش مجاور هم در میزان جذب گلوکز ندارد .

نتایج

الف :کله سیستوکینین ٨ سولفات (CCK_{8-s})در ٨ اسیدآمینه انتهای کربوکسیل نظیر کله سیستوکینین ٣٣ بوده و تیروزین شماره ٢٧ آن (در مقایسه با موقعیت اسیدآمینه شماره □٢٧، در CCK_{33})دارای گروه سولفات است .

CCK_{8-s} با غلظت ١میکرومولار (1μM)در بخش سروزال چمبرزهای کوچک بکاربرده شد .غلظت یک میکرومولار یک غلظت انتخابی بوده ولی با توجه به غلظت هورمونها در شرایط فیزیولوژیک که بین $^{-9}$١٠ تا $^{-11}$١٠ مولار میباشد بیشتر بود لکن در شرایط in vitro جهت عبور هورمون از لایه های مختلف بافت روده و نیز موجود بعضی از پپتیدازهای آزاد شده از بافت روده که باعث تخریب هورمون میشوند، غلظت فوق انتخاب گردید.

جدول(١) نتایج یک آزمایش تیپیک با غلظت یک میکرومولار CCK_{8-s} اضافه شده به نیم سل سروزال را نشان میدهد .در این آزمایشCCK_{8-s} باعث مهار جذب گلوکز به مقدار ٥/٣± ٤٦درصد شد .ضمناًCCK_{8-s} مصرف شده در این آزمایش خالص و تجارتی بود .

ب : نتایج آزمایشات با کله سیستوکینین ٨غیرسولفاته (CCK_8)که تفاوت آن باCCK_{8s} عدم وجود گروه سولفات در تیروزین شماره ٢٧(در مقایسه باCCK_{33}) می باشد .ابتدا CCK_8با غلظت یک میکرومولار بکار رفت ولی جهت ممانعت از جذب گلوکز توسط این هورمون نیاز به افزایش غلظت هورمون تا ٤میکرومولار بود دلیل اصلی آن هیدروفوب بودن CCK_8در مقایسه باCCK_{8s} بود که در شرایط in vitro حلالیت کمتر و مقدار بیشتری از هورمون به دیواره‌های ترانسپورت چمبرز چسبندگی پیدا میکند.

جدول (١): نتایج یک آزمایش تیپیک با CCK_{8s} یک میکرومولار اضافه شده به نیم سل سروزال (درتجربی) در مقایسه با شاهد (بدون CCK_{8s} در نیم سل سروزال) در یک خوکچه

برشهای جفت بافت روده از حیوان	نیم سل سروزال گلوکز جذب شده بر حسب نانومول ممانعت از جذب گلوکز	درصد
شاهد	١١٦	٤٣
تجربی CCK_{8-s}	٦٦	
شاهد	١٢٩	٤٣
تجربی CCK_{8-s}	٧٣	
شاهد	١١٥	٤٤
تجربی CCK_{8-s}	٦٤	
شاهد	١٠٤	٤٠
تجربی CCK_{8-s}	٦٢	
شاهد	١١٦	٥٦
تجربی CCK_{8-s}	٥٠	
شاهد	٨٨	٥٠
تجربی CCK_{8-s}	٤٤	

P<0.001 Mean±SD = 46±5/3%

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲: نتایج یک آزمایش تیپیک با CCK_8 چهار میکرومولار اضافه شده به نیم سل سروزال (تجربی) در مقایسه با شاهد (بدون CCK_8 در نیم سل سروزال) در یک خوکچه

برشهای جفت بافت روده حیوان	نیم سل سروزال	
	گلوکز جذب شده بر حسب نانومول	درصد ممانعت از جذب گلوکز
شاهد	۸۲	۵۲
تجربی (CCK_8)	۳۸	
شاهد	۸٤	٤٧/٦
تجربی (CCK_8)	٤٤	
شاهد	۱۵۵	٦۳
تجربی(CCK_8)	۵۷	
شاهد	۲۹۲	۵۲/۷
تجربی(CCK_8)	۱۳۸	

$P<0.001$ $Mean\pm SD = 46\pm5/3\%$

ج : نتایج آزمایش$CCK_{8\text{-}s}$ با ترانسپورت چمبرز بزرگ

شکل (٤) اثر مهارکنندگی$CCK_{8\text{-}s}$ را باغلظت یک میکرومولار که در دقیقه ٤٥ به نیم سل سروزال افزوده شده را نشان میدهد . در این آزمایش تیپیک$CCK_{8\text{-}s}$ باعث مهار جذب گلوکز به مقدار ٤/٥٪± ٤٠ شده‌است .

مانتیول نشاندار(c ١٤)و نیز پلی اتیلن گلیکول نشاندار 3H(PEG)به عنوان مواد غیر قابل متابولیزه بکار رفت .این دو ترکیب به عنوان شناساگر جهت سالم بودن بافت مورد آزمایش بکار رفت .اثر مهارکنندگی$CCK_{8\text{-}s}$ در جذب گلوکز بلافاصله پس از افزودن $CCK_{8\text{-}s}$ به نیم سل سروزال بوجود آمد .

شکل ٤: نقش ممانعت جذب گلوکز توسط CCK_{8s} (a) و مقایسه آن با شاهد (b) در ترانسپورت چمبرز بزرگ

د : نتایج آزمایشCCK_8 با ترانسپورت چمبرز بزرگ

شکل (٥) اثر مهارکنندگیCCK_8 با غلظت چهار میکرومولار اضافه شده به نیم سل سروزال پس از ٤٥ دقیقه (پایان دور شاهد) را نشان میدهد CCK8 .باعث مهارجذب گلوکز به مقدار ٤٥ ٪ شد .در این آزمایش نیز اثر مهارکنندگیCCK_8 پس از افزودن آن به نیم سل سروزال سریع بود .از نظر آماری ازt- test یک دم (one tail test) استفاده شده است .

شکل ٥: نقش CCK_8 در ممانعت از جذب گلوکز در ترانسپورت چمبرز بزرگ

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

در این تحقیق کله سیستوکینین ۸ سولفاته (CCK_{8-S}) و غیرسولفاته (CCK8)به عنوان هورمون در سیستم in vitro و اثرات آن در جذب گلوکز توسط انتروسیتها بررسی گردید . تحقیقات ما بر روی کله سیستوکینین۳۳(CCK33) و کله سیستوکینین٤(CCK4) منحصراً ٤ اسیدآمینه انتهای کربوکسیل هورمون اصلی) نشان داد که این دو ترکیب قادر به کاهش جذب گلوکز در شرایط in vitro نبوده ولی CCK_{8-S} و CCK_8باعث مهار جذب گلوکز در برشهای بخش پروکسیمال و دیستال روده کوچک تا بیش از ٤٥٪ گردید [۲۰] جداول (۱و۲).

کله سیستوکینین دارای دوگیرنده می باشد که به نام گیرنده‌های CCK_A و CCK_B مشهورند .گیرنده‌های کله سیستوکینین نه تنها در دستگاه گوارش بلکه در سیستم عصبی نیز وجود دارد .این گیرنده‌ها اولین بار در سلولهای ترشحی پانکراس کشف گردید که به نام گیرنده‌ها ی A (رسپتور CCK_A) نامیده شد، متعاقب آن گیرنده‌های دیگری در سلولهای مغز کشف گردید که به نام گیرنده‌هایB (رسپتورCCK_B) نامیده شد [۱۱].

دو گیرنده باهم تفاوتهایی از نظر پاسخ به آگونیستها و آنتاگونیستها دارند ولی دارای تشابهاتی نیز هستند .از جمله تمایز آنها میل ترکیبی متفاوت این دو گیرنده جهت اتصال به CCK_{8-S}وCCK_8) میباشد .گیرنده‌هایA کله سیستوکینین دارای ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر تمایل بهCCK_{8-S} دارند در صورتی که گیرنده‌های B کله سیستوکینین تمایل یکسانی به CCK8-s و CCK8دارند [۱۲] . تحقیقات in vivo انجام شده روی عضلات کیسه صفرا نشان میدهد که قسمت عمده گیرنده‌های کله سیستوکینین که باعث انقباض و ترشح صفرا شده است گیرنده‌هایA هستند ولی در شرایط in vitro هر دو گیرنده A و Bباعث انقباض سلولهای عضلانی کیسه صفرا شده است [۱۳] .

در این تحقیق اثر مهارکنندگی گلوکز در انتروسیتهای روده ممکن است مستقیما روی سلولهای انتروسیت باشد یا بطور غیرمستقیم به علت تغییرات اولیه روی سلولهای هدف (بجز انتروسیت)بوده که نتیجه آن کاهش جذب گلوکز توسط انتروسیتها شده‌است .

CCK_{8-S} وCCK_8 باعث تغییرات انقباضات آنتروم میشود که یک پدیده پیچیده‌ای از نظر مکانیسم عمل کله سیستوکینین ۸روی گیرنده‌های خود در دستگاه گوارش می باشد [۱٤] .

با استفاده از آتروپین در عضلات جدا شده دستگاه گوارش میتوان انقباضاتی نظیر انقباضی کهCCK_8 روی عضلات جدار کیسه صفرا نشان میدهد بوجودآورد [۱۵] . مزیت بکاربردن ترانسپورت چمبرز، حذف بعضی از عوامل نظیر تغییرات جریان خون، انقباضات عضلات صاف، ترشح بعضی از هورمونها در حین جراحی میباشد که همگی عوامل فوق میتوانند باعث تغییرات در جذب گلوکز توسط انتروسیتها بشوند .از جمله عوامل غیرمستقیم شرکت کننده در ممانعت جذب گلوکز توسط سلولهای انتروسیت میتوان از پروستاگلاندینهای آزاد شده از بافت ساب موکوزال جدار روده نام‌برد [۱٦] .

ترشح انسولین از سلولهای بتاپانکراس [۱۷] و سوماتواستاتین حاصله از گره‌های عصبی موجود در روده از جمله عوامل بالقوه‌ای هستند که قادرند باعث کاهش جذب گلوکز توسط انتروسیتها بشوند [۱۸].

در هنگام جراحی روده، پروستاگلاندینها آزاد میشوند Dempster & Kellettبا استفاده از ایندومتازین نشان دادند که جذب مونوساکاریدها توسط انتروسیتها با ترشح پروستاگلاندین E2(PGE2)از لایه ساب موکوزال جدار روده کاهش می یابد [۱٦].

در تحقیقات انجام شده توسط Pennington و همکاران(۱۹۹٤) نشان میدهد کهCCK_{8-S} باعث تغییر در انتقال یونها از خلال غشاء آنتروسیت نشده است [۱۷] . ولی تحقیقات Kachur در سال ۱۹۹۱ نشان داده است کهCCK_8 باعث افزایش پتانسیلهای بیوالکتریک در انتروسیتها شده و متعاقبا جذب گلوکز توسط انتروسیتها کاهش میابد [۱۹] .

Hirsh و همکاران(۱۹۹٦) نشان دادند کهCCK_8 به عنوان یک مهارکننده جذب گلوکز نتیجه یک فیدبک منفی است که باعث عدم افزایش قندخون بلافاصله پس از صرف غذا می شود [۱۸] . همچنین غلظتCCK_8 پلاسمایی پس از صرف غذا بحدی است

www.SID.ir

Archive of SID

که به راحتی از جذب گلوکز ممانعت میکند .بنابراین نقش پیچیده‌ای که سیستم هورمونی و عصبی موجود در بخش پروکسیمال و دیستال روده دارا است باعث کنترل غلظت گلوکز خون میشود .هم چنین ترشحCCK_8 باعث تأخیر در تخلیه محتویات معده(chyme) در روده کوچک میشود و این خاصیت CCK_8 سبب میشود که از افزایش ناگهانی گلوکز خون پس از صرف غذا ممانعت بعمل آید و خلاصه اینکه تنها ترشح انسولین عامل کنترل کننده میزان گلوکز خون نبوده بلکهCCK_8 به عنوان یک هورمون دستگاه گوارش تنظیم کننده مهم دیگری در کنترل میزان قندخون بوده که با مکانیسم کاهش جذب گلوکز توسط روده ایفای نقش میکند .

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1. Bayliss, W.M. and starling. ***The mechanism of pancreatic secretion***. J. Physiol 1402. 28: 325-353.
2. Solica E. C. Capella R. Buffa N. Frigerio, L. Uselliniand R. Fiocca. ***Morphological and functionalclassification of endocrine cells and related growths inthe gastrointestinal tract.*** In Gastrointestinal hormones,ed. G.B.J. New york : Raven Press, 1980 Glass; 1-17.
3. Ivy, AC. and E.A oldberg. ***A hormone mechanism forgallbladder contraction and evacuation*** Am. J. Physiol1928. 86: 599-618.
4. Mutt.V,Jorpes,J.E.***Structure of porcine Cholecystokinin - Pancreozymin.*** Eur. J. Biochem 1968 6:156-162.
5. Deschenes R.J. R.s. Haun C.L. Funckes and J. E.Dixon. ***A gene encoding rat cholecystokinin***. Isolationnucleotide sequence and promoter activity. J.Biol.Chem. 1985. 260: 1280-1286.
6. Williams J. A***. Cholecystokinin : A hormone and aneurotransmitter***. Biomed.1982 Res. 3: 107-115.
7. Rushakoff R.J. I.D. Goldfine, J.C. Carter and R.A.Lidde***. Physiological concentratins of cholecystokinin stimulate amino acid induced insulin release in humans***.J. Clin. Endorinl. Metab. 1987.65: 395-401.
8. Zawalich, W.S. and V.D. Diaz. ***Asperlicin antagonized stimulatory effects of cholecystokinin on isoluted islets***.Am. J. Physiol. 1987. 252: E 370-E374.
9. Rossetti L., G. I. Schulman and W.S. Zawalich***. Physiological role of cholecystokinin in meal-inducedinsulin. secretion in conscions rats.*** Diabetes 1987. 36:1212-1215.
10. Lauterbach, F***. Passive permeation of luminal and basolateral membrane in the isolated mucosal epitheliumof guinea pig small intestine***. Naunyn.Schmiedberg's.Arch. Pharmacol. 1977. 297: 201-212.
11. Wank. S.***Cholecystokinin receptors***. Am. J. Physiol.269 Gastrointest. Liver Physiol.1995. 32: G 628-G646.
12. Wank S. G ***Protein Coupled receptors ingastrointestinal physiology***. CCK receptors: an exemplaryfamily. Am. J. Physiol. 274. Gastrointest. Liver physiol.1998. 37: G 607-G613.
13. Grider J. R. and G.M. Makhlouf. ***Distinct receptorsfor CCK and gastrin on muscle cells of stomach andgallbladder.*** Am. J. Physiol. 1990. 259 : G184-G190.
14. Kantoh M. Takahashi T., Jusunoki M. Yamamura, T.and Utsunomiya. ***Dual action of cholecystokinin octapeptide on guinea pig antrum.*** Gastroenterology1987. 92: 376-382.
15. Takinami Y. Yuki H. nishida A. Akuzawa S.,Uchida A. Takemoto Y. ohta M. saton M. semple G.and Miyata, K. ***YF 476 is a new potent and selectivegastrin/ cholecystokinin- B receptor antagonist in vitroand in vivo***. Aliment. Pharmacol. Ther.1997. 11: 113-120.
16. Dempster J.A. and kellett G.L. ***A submucosalmechanism of action for prostaglandin E2 on hexoseabsorption and metabolism in mouse intestinal.*** J.physiol. 1992. 453: 449-459.
17. Pennington A.M. Gorpe C.P. Kellett G.L. ***Rapidregulation of rat jejunal glucose transport preparation.*** J.Physiol. 1994. 478.2 : 187-193.
18. Hirsh Anderew, J. Raymond Tsang, Srinu Kammilaand chris I., cheeseman. ***Effect of cholecystokinin and related peptides on jejunal transepithelia hexosetransports in the sprague-Dawley rat.*** Am. J. Physiol.1996. 271. Gastrointest. Liver physiol 34: G 755-G761.
19. Kachur J. F. Phillips G.S. and Gaginella T.***S.Neuromodulation of guinea pig intestinal electrolytetransport by cholecystokinin octapeptide.***Gastornterology 1991. 100: 344-349.
20. Tabar M. and Burdett K. ***CCK8 sulfated inhibitedintestinal glucose transprt.*** Biochem. Soc. Trans 1995.23: 5925.

www.SID.ir