

HİSTAMİNİN RESEPTÖR SEÇİCİ ÖZELLİĞİNDE İN SITU YAPISAL DEĞİŞİMLERİN ÖNEMİ

Suzan Soydan*

Özden Palaoğlu**

T. Arda Bökesoy***

Bu yüzyılın ilk yarısından başlayarak farmakologların dikkatini çeken bir olay, canlılarda etkinlik gösteren hormon veya doku hormonu niteliğindeki çeşitli kimyasal maddeler için birden fazla (çoğu kez iki) farklı reseptör bulunabilmesidir. Ayrıca, bu iki farklı tipteki reseptörün aynı kimyasal madde tarafından uyandırılması zıt yönde cevaplara yol açmaktadır. Örneğin, damar düz kasında, adrenalin α -reseptörleri aracılığı ile tonusu arttırırken, β -reseptörleri ile bu tonusu azaltmaktadır. Aynı şekilde histamin, H_1 reseptörleri üzerinden söz konusu düz kasın tonusunu arttırmakta, H_2 reseptörüne etkiyle bu tonusu azaltmaktadır. Yukarıda adı geçen hormonların organizmada işlevleri olduğuna ait çeşitli kanıtlar (kontrol-lu sentez ve yıkımları, özel depolanmaları ve özel reseptörleri) vardır ve damar düz kası örneğinde amaç bu maddelerin aracılığı ile damara belirli bir tonus sağlanmasıdır. Bu amaç, kimyasal maddenin zıt yöndeki etkilerden sorumlu farklı iki reseptöre aynı anda etkisiyle gerçekleşemez. Bunun gerçekleşebilmesi için, bu tür maddelerin, her iki farklı yönde etkiden sorumlu reseptörlerinde, diğer tip reseptörü etkilemeden kullanılabilmeleri gerekir. Özellikle doku hormonlarının dönüşüm (yapım-yıkım) süreçlerinin çok hızlı olduğu ve dolayısıyla sentez edilen bir molekülün etkili olabileceği bölgenin küçük olacağı düşünülürse, soruna çözüm için bir yaklaşım, doku hormonunun farklı tipteki reseptörleri için farklı bölgesel dağılım sağlanmasıdır. Yapılan bir çalışma (3), tavşan aortu için histamin H_1/H_2 reseptör oranında bu şekilde bölgesel farklılaşma olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca, fizyolojik özellikler göz önüne alınırsa, bu şekilde bir modelle olayı açıklamak zordur. Bu durumda, istenilen yönde cevabın oluşturulabilmesi için ya kimyasal maddenin yapısal bir değişikliği sonucu belirli tip reseptörünü etkileyebilmesi kolaylaşacak, ya da hormon-reseptör birleşmesinden sonra efektör sisteme

* A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü Uzmanı

** A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü Asistanı

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü Doçenti

Kısaltılmış yazı başlığı : Histaminin reseptör seçiciliği

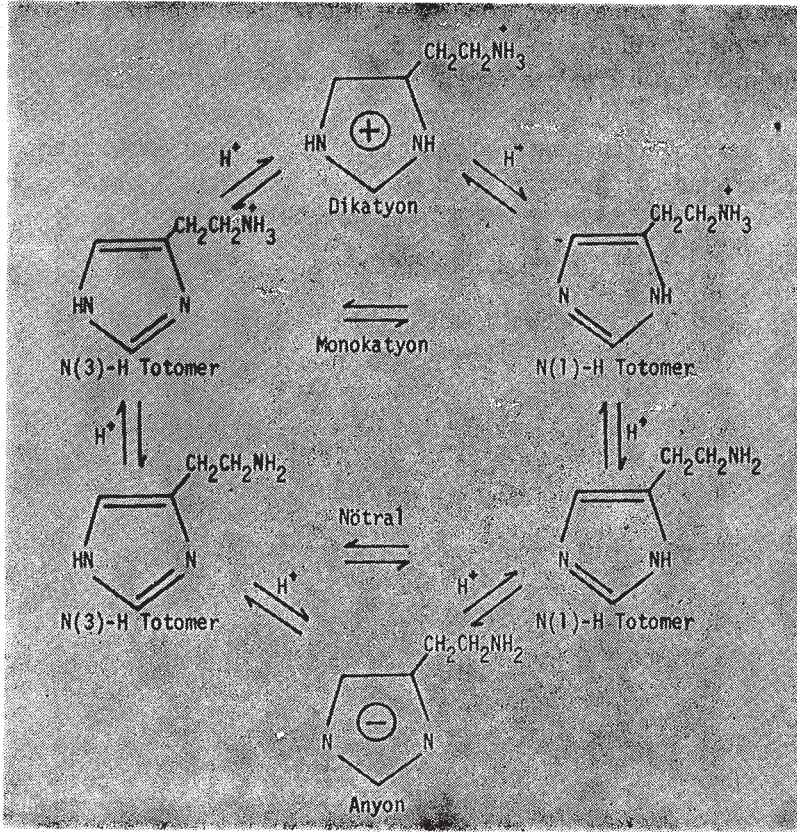
olayın iletiminde modülasyon gerekecektir. Bu derlemede birinci olasılık yani, kimyasal maddede oluşan yapısal değişimler sonucu reseptörlerin farklı etkilenmeleri durumu histamin için incelenecektir.

1960 larda bazı araştırmacılar tarafından (1,17) bilinen histamin reseptör antagonistlerinin, histamin ile oluşan bazı etkileri engellemediklerinin gözlemlenmesi, bu tür etkilerin ikinci bir histamin reseptörü aracılığı ile meydana gelebileceğini düşündürmüştür. 1972 yılında Black ve arkadaşlarının bu tür etkilerden sorumlu reseptörler için özel bir antagonist (bürimamid) sentez etmeleri ile bu ikinci tip reseptörün varlığı kanıtlanmıştır (2). Bu bulgudan bir süre önce Kier literatürde ilk kez «H₂-reseptörü» terimini kullanmış ve histaminin molekülünde *in vivo* koşullarda meydana gelebilecek bazı değişikliklerle iki tip reseptörünü seçici olarak etkileyebileceğini ileri sürmüştür (12).

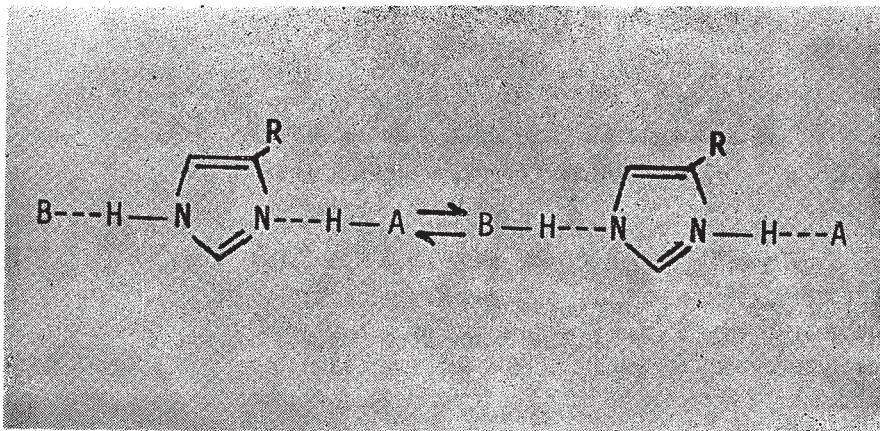
Histamin 2-(4-imidazolil)-etilamin kimyasal yapısında, iki bazik merkez içeren bir diamindir. pKa değerleri yan zincir için 9.40, halka için 5.80 dir (13). Biyolojik ortamda histamin iyonize olmuş durumdadır. Özellikle hidrojen ve diğer iyonların konsantrasyon değişimi, sıcaklık ve molekül üzerine etkili bazı kimyasal maddeler histamine yeni yapılar kazandırabilir. Histaminin değişik iyonik ve totomerik şekilleri sulu ortamda denge halinde bulunurlar (5) (Şekil 1). Histaminin reseptörle etkileşmesinde organizmada gözlemlenen pH larda, bulunma yüzdeleri fazla olma nedeniyle dikatyonik ve monokatyonik formları biyolojik aktif, anyonik ve nötral yapıları ise biyolojik inaktif olarak kabul edilmektedirler.

Histaminin moleküler yapısındaki değişiklikler, totomerizm, konformasyon gibi kimyasal kavramlar doğrultusunda bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir.

Totomerizm, bir organik maddenin bir veya birden fazla hidrojen atomunun pozisyonundaki değişiklikten türeyen, aynı başlangıç formülüne sahip iki seri türevinin oluşumudur. Genellikle bu değişiklikte bir çift bağ yer değiştirmektedir (16). Durant ve ark. ları (5) histamin H₁ ve H₂ agonistlerinin kimyasal yapısı üzerinde yaptıkları çalışmalarla H₁ agonistik aktivitesi için halka totomerizminin önemli olmadığını, heterosiklik nitrojen atomunun yan zincire göre orto pozisyonunda bulunması gerektiğini, H₂ agonistik aktivitesi için ise 1-3 prototipik totomerizmin gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Bu olayda histamin proton transfer edici bir madde özelliği taşımaktadır (Şekil2). Bu özellik, Weinstein ve ark. tarafından H₂ agonistik aktivitesi için bir model olarak ileri sürülmüştür (18).

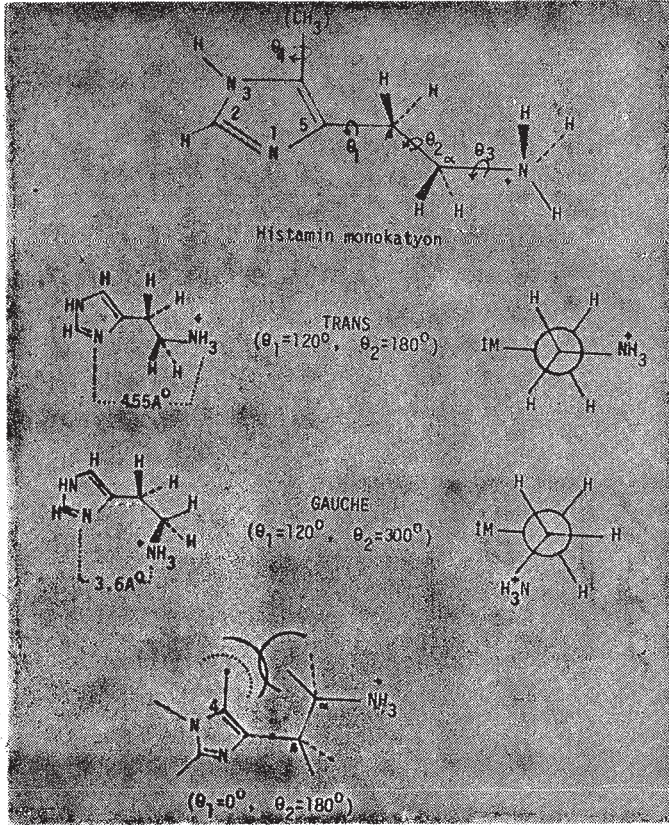


Şekil 1 : Histamin'e ait iyonik ve totomerik formlar



Şekil 2 : Histamin'de proton transferi

Molekölün yapısına giren gruplar, aralarında tek bağ olması koşuluyla, termodinamik olarak mümkün olabilen en düşük enerji düzeyini sağlayacak şekilde, bu tek bağın ekseninde belirli açılarda dönme yaparak «konformerler» oluştururlar (6) (Şekil 3). Bu tür izomerizmde, dönme imidazol halka düzlemi ile yan zincirin β karbon atomu arasında olduğu zaman θ_1 açısı, yan zincirin α ve β karbonları arasında dönme ile de θ_2 açısı meydana gelmektedir. θ_1 ve θ_2 açılarına gö-



Şekil 3 : Histamin konformerleri ve H_1 gerekli formu

receli olarak değişen bağl enerji düzeyleri Ganellin ve ark. tarafından «Extended Huckel Theory» (EHT) (10) ve «Complete Neglect of Differential Orbital» (CNDO) (14,15) kullanılarak histaminin dikasyonik ve monokasyonik formları için ayrı ayrı incelenmiştir (6). CNDO ya göre histamin iyonizasyon durumlarına bağlı olarak monokasyonik formda «gauche», dikasyonik formda ise «trans» konformerleri şeklinde bulunur. EHT ye göre ise histaminin bu iki formunda her iki konformer için gerekli enerji düzeyleri arasında önemli bir fark olmaması nedeniyle trans ve gauche formları yaklaşık aynı oranlarda bulunurlar. Bu iki teori ile hesaplanan de-

ğerler birbirinden farklıdır ve Ganellin ve ark. larının NMR yöntemi ile yaptığı çalışmalar EHT modelinin olayın açıklanmasında daha geçerli olduğunu göstermiştir (6). Histaminin metilli bazı türevlerinin H_1 ve H_2 reseptör aktivitesini seçici olarak etkilediklerini göz önüne alarak, bu grup bu türevler üzerinde EHT değerlerini ve NMR verilerini karşılaştıran çalışmalar yapmışlardır. 4-metil histaminde metil grubu yan zincirin özellikle α hidrojenine sterik etkili olduğu halde, metil grubunun 2 ve 3 pozisyonunda bağlanması yan zincir üzerine olan bu direkt sterik etkiyi ortadan kaldırmaktadır. 4-metil histamin için EHT ye göre trans ve gauche konformerleri arasında enerji farkı düşük olmasına karşın, daha az enerji gerektirdiğinden trans formu tercih edilmektedir. NMR verilerinde histamin ve monometil türevleri arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. Dikasyonik formda trans konformerin biraz daha fazla oluşması iki pozitif yükün bu durumda birbirlerinden daha uzakta bulunmalarıyla açıklanabilir. Yan zincir nitrojenine her bir metil eklenmesiyle trans formunun tercih edilirliliği artmaktadır (6)..

Kier'e göre, histaminin oluşturduğu iki farklı cevaptan H_1 reseptör aktivitesi için trans, H_2 reseptör aktivitesi içinse gauche formları sorumludur (12). Öte yandan, Ganellin ve ark. göre, eğer reseptör seçiciliğinde iki farklı konformer sorumlu ise, söz konusu reseptörlerin uyarılmaları ile bu konformerlerin o andaki bağl konsantrasyonları arasında bir ilişki olmalıdır (7). Bu durumda, daha çok gauche konformasyonunda bulunan α ve β metil histaminlerin H_2 reseptörleri üzerinde, trans formunda bulunan N,N-dimetil histaminin ise H_1 reseptörleri üzerinde daha etkin olmaları beklenirse de araştırmacılar bu hipotezi destekleyecek bulgular elde edememişlerdir. Kier'e göre (12) reseptörün uyarılabilmesi için moleküldeki iki nitrojen atomu arasında belirli bir uzaklık gerekmektedir ve araştırmacı trans formundaki histaminle aynı reseptörün antagonisti triprolidin için bu uzaklığı hesapladığı zaman birbirine yakın değerler bulmuştur. Öte yandan, daha sonra yapılan bir çalışmada Ganellin (8), Kier'in bu varsayımının geçerli olmadığını ve yapısında nitrojen atomları bulunmayan triprolidinin difenil analogunun da reseptörde etkinlik gösterebildiğini bildirmiştir.

Ganellin EHT ye göre yaptığı çalışmalarla metil grubunun θ_1 açısı üzerine önemli etkileri olduğunu göstermiştir. Bu etkiler, «Corey Pauling Koltun» moleküler modelinde de gözlenmiştir (8).

Yukarıda belirtilen histamin konformerlerinde $\theta_1=0$, $\theta_2=180$ durumunda H_2 reseptör agonisti 4-metil histaminde, metil hidrojenleri ile α -hidrojenleri arasında sterik etkileşim serbest rotasyonu engellemektedir. Bu şekilde bir genelleme H_1 reseptörü üzerinde etkinliği bulunan histamin ve 2-metil histamin için söz konusu değildir. Bu adı geçen moleküllerin tanımlanan konformerlerinin enerji düzeyleri incelenirse H_2 reseptör agonisti 4-metil histaminin belirtilen konformasyonda bulunamayacağı, H_1 agonistlerinin ise bulunabilecekleri görülmektedir. Bu özel-

lik nedeniyle yukarıdaki konformasyonu Ganellin (8) H_1 reseptör aktivasyonu için gerekli form olarak tanımlanmıştır.

Özellikle H_2 reseptörleri üzerinde histaminin agonistik aktivitesinde totomerizmin öneminin gösterilmesinden sonra Weinstein ve ark. (18) bu olayın mekanizmasını araştırmak amacıyla yan zincir deprotonasyonu ve anyonik bölgeyle histamin katyonunun etkileşmesi durumunda moleküldeki elektronik yükün dağılımını incelemişler ve deprotone olma durumunda N (1) H , katyonik durumda ise N (3) H formunun oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Histamin katyonik başı ile anyonik bölgeye yaklaştıkça halka nitrojenlerindeki değişiklik sonucu yukarıda belirtilen özellik nedeniyle N (3) H formunda bulunan molekül N (1) H durumuna dönüşmektedir. Bu modifiye model bu grup tarafından H_2 reseptörleri için geçerli bir model olarak gösterilmektedir.

1930 larda Garan'ın (9) öncülük ettiği çalışmalar, ileumdaki H_1 reseptörleri üzerinde histaminin etkisinin ortam pH sına bağımlı olarak değişebileceğini, pH nın düşmesi ile histaminin etkinliğinin azaldığını göstermiştir. Literatürde H_2 reseptörleri için buna benzer bir çalışma yoktur. Yukarıda belirtilen Weinstein ve ark. larının öne sürdüğü hipotetik reseptör modeli ve ayrıca hidrojen iyonları konsantrasyonunun artmasıyla oluşabilecek totomerik form değişikliği göz önüne alınırsa, pH düşmelerinin H_2 reseptörüne karşı seçiciliğini arttıracak, yükselmelerinin ise H_1 reseptörü üzerinde molekülün daha etkin olmasına yol açacağını düşünebiliriz.

Daha önce de belirtildiği gibi, histamin molekülünün reseptör seçici formları belirli enerji düzeylerinde daha fazla bulunmaktadır (7). Bu konudaki çalışmaların ışığında, ortam sıcaklığındaki azalmanın H_2 reseptörleri için, artmanın ise H_1 reseptörleri için seçici formları zenginleştirmesi beklenir. Bu varsayımı destekleyen bir kanıt Cook ve ark. (4,11) tarafından gözlenmiştir; ortam sıcaklığı azaldığı zaman ileumdaki H_1 reseptörleri H_2 duyarlı hale dönüşmektedirler.

ÖZET

Histamin, moleküler yapısındaki *in situ* değişmelerle iki değişik reseptörüne seçicilik gösterebilmektedir. Bu reseptörler genellikle iki farklı yönde cevaptan sorumludurlar. Söz konusu değişimler ya totomerizm ya da konformasyonel yeni şekillenme yoluyla olmaktadır. Histaminin bu izomerik şekilleri H_1 ve H_2 reseptörlerinde belirli seçicilik sağlayabilmektedir. Ortamın iyonik bileşiminde veya enerji düzeylerindeki değişim, bu reseptör seçici şekillerin oranlarını farklılaştırarak, molekülün iki farklı reseptörüyle etkileşmesini yönlendirebilmektedir.

SUMMARY

In Situ Structural Changes in the Receptor Selectivity of Histamine

Histamin, through changes in its molecular structure, **in situ**, may exert selectivity on its two different receptors, where stimulation generally leads to responses in opposite directions. The mentioned structural changes are made possible either by tautomerism or via conformational reshaping. These isomeric forms of histamine were found to possess certain selectivity on H_1 and H_2 receptors. Changes in the ionic composition and energy availability of the media, through altering the ratio of the selective forms, may direct the interaction of the molecule with its two different receptors.

KAYNAKLAR

1. Ash, A.S.F., Schild, H.O., Receptors mediating some actions of histamine, Br J Pharmacol Chemother 27 : 427, 1966.
2. Black, J.M., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R., Parsons, E.M., Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors, Nature 236 : 385, 1972
3. Bökesoy, T.A., Vasküler düz kasta histaminin bölgesel agonistik aktivitesi ve histamine duyarsızlaşma, Doçentlik Tezi, Ankara 1980.
4. Cook, D.A., Kenakin, T.P., Krueger, C.A., Alterations in temperature and histamin receptor function, Fed Proc 36 : 2584, 1977.
5. Durant, C.J., Ganellin, C.R., Parsons, E.M., Chemical differentiation of histamine H_1 and H_2 -receptor agonists, J Med Chem 18 : 905, 1975.
6. Ganellin, C.R., Papper, E.S., Port, G.N.J., Richards, W.G., Conformation of histamine derivatives 1. Application of molecular orbital calculations and NMR spectroscopy. J. Med Chem 16 : 611, 1973.
7. Ganellin, C.R., Port, G.N.J., Richards, W.G., Conformation of histamine derivatives 2. Molecular orbital calculations of preferred conformations in relation to dual receptor activity, J Med Chem 16 : 616, 1973.
8. Ganellin, C.R., Conformation of histamine derivatives 3. A relationship between conformation and pharmacological activity, J Med Chem 16 : 620, 1973.
9. Garan, R.S., Inaktivierung von Histamin durch Kohlenäure, Nauyn Schmiedeberg's Arch Exp Path Pharmac 188 : 247, 1938.

10. Hoffman, R., Extended Hueckel Theory (I) Hydrocarbons, J Chem Phys 39 : 1397, 1963.
11. Kenakin, T.P., Krueger, C.A., Cook, D.A., Temperature-dependence interconversion of histamine H_1 and H_2 -receptors in guinea-pig ileum, Nature 252 : 54, 1974.
12. Kier, L.B., Molecular orbital calculations of the preferred conformations of histamine and theory on its dual activity, J Med Chem 11 : 441, 1968.
13. Paiva, T.B., Tominaga, M., Paiva, A.C.M., Ionisation of histamine, N-Acetyl histamine and their iodinated derivatives, J Med Chem 13 : 689, 1970.
14. Pople, J.A., Santry, D.P., Segal, G.A., Approximate self-consistent molecular orbital theory I. Invariant procedures, J Chem Phys 43 : 129, 1965.
15. Pople, J.A., Segal, G.A., Approximate self-consistent molecular orbital theory III. CNDO results AB_2 and AB_3 system, J Chem Phys 44 : 3289, 1966.
16. Reutov, O., Theoretical principles of organic chemistry MIR Publishers, Moskova 1967, s. 625.
17. Trandelenburg, U., The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria, J Pharmacol Exp Ther 130 : 450, 1960.
18. Weinstein, H., Chou, D., Johnson, C.L., Kang, S., Green, J.P., Tautomerism and the reseptor action of histamine, Mol Pharmacol 12 : 738, 1976.