

گیرنده‌های اچ تری (H₃)

مقدمه:

بوده و در ترشح اسید معده نقش اساسی داشته و در ضمن در بعضی از قسمت‌های بدن مثل مغز بعنوان یک ناقل عصبی (نوروترانسمیتر) عمل میکند. هیستامین اثرات بیولوژیک خود را از طریق ترکیب شدن با گیرنده‌های ویژه، که روی غشاء سلول قرار دارند، اعمال مینماید.

امروزه مشخص شده که هیستامین در انسان یک میانجی مهم آلرژی فوری (هایپرسنسیتیویته فوری) و واکنش‌های التهابی

*گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

امروزه سه نوع گیرنده برای هیستامین شناسائی شده که بصورت H_1, H_2, H_3 رسپتورها مشخص میشوند، مکانیسم‌های پس گیرنده‌ای (Postreceptors Mechanisms) برای گیرنده‌های H_1, H_2 مشخص شده ولی در مورد گیرنده‌های H_3 ، هنوز توضیح داده نشده است. بطوریکه لااقل در بعضی از بافتها، فعال شدن گیرنده‌های H_1 میتواند منجر به فعال شدن سیکل فسفاتیدیل اینوزیتول شود. فعال شدن گیرنده‌های H_2 ، همراه با افزایش AMP - حلقوی درون سلولی است و در هر دو مورد، افزایش در کلسیم درون سلولی مشاهده شده است. امروزه آنتاگونیستهای اختصاصی گیرنده‌های مختلف هیستامین ساخته شده و مورد بهره‌برداری فارماکولوژیک قرار گرفته‌اند. آنتاگونیستهای گیرنده‌های H_1 همان آنتی‌هیستامینهای کلاسیک مثل دی‌فن-هیدرامین، پیریل آمین، مکلیزین، کلرفنیرامین، پرومتازین، ترفنادین، آزتیمزول و غیره می‌باشند، که در موارد مختلف مثل واکنشهای

○ گیرنده‌های H_3 در قسمت‌های مختلف بدن منتشرند که با موضع پیش‌سیناپسی، نقش اوتورسپتوری و هتورسپتوری دارند.

آلرژیك، بیماری مسافرت، اختلالات مربوط به دهلیز گوش داخلی و بالاخره تهوع و استفراغ دوران حاملگی بکار رفته‌اند. آنتاگونیستهای گیرنده‌های H_2 مثل سایمتیدین، رانیتیدین، فاموتیدین و نیز اتیدین در مواردی چون درمان

زخمهای اثنی‌عشر و معده، سندروم زولینجر-اليسون، ماستوسیتوز سیستمیک و غیره مصرف می‌شوند. اخیراً آنتاگونیستهای گیرنده H_3 مثل تیوپرامید و ایمپرومیدین و N - (۴-فیل بوتانوئیل) - هیستامین نیز ساخته شده و مورد

○ آلفا-متیل هیستامین و تیوپرامید به ترتیب آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های H_3 هستند.

مطالعه قرار گرفته‌اند.

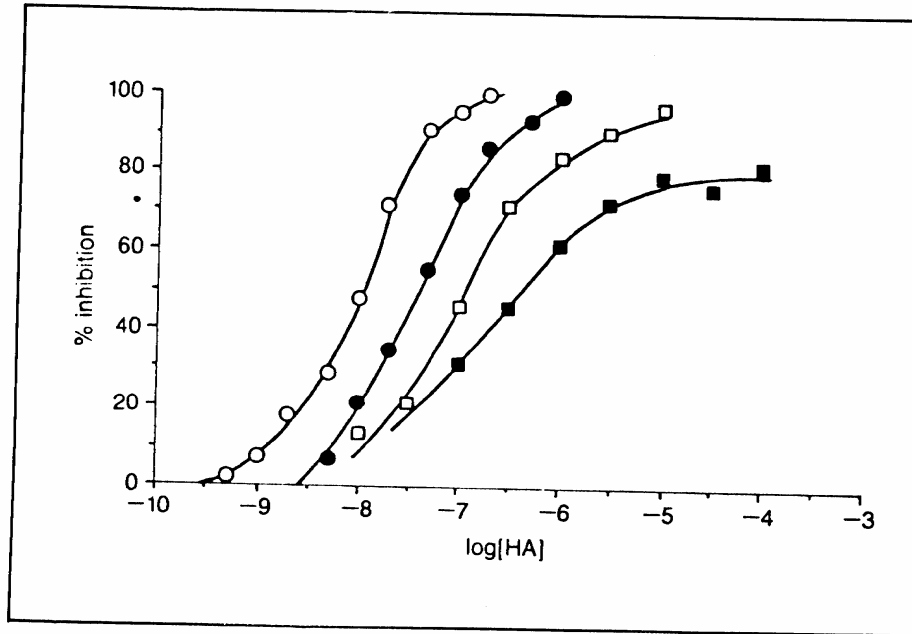
گیرنده‌های H_3

این گیرنده‌ها اولین بار در سال ۱۹۸۳ توسط گروه تحقیق شوارتز (Schwartz) بعنوان دسته جدیدی از گیرنده‌های هیستامین فرض شدند. آنها با بکارگیری بافت مغز موشهای صحرایی، برای گیرنده‌های H_3 موضع پیش‌سیناپسی پیشنهاد کردند که فانکشن اوتورسپتوری دارند. کارهای بعدی روی این گیرنده‌ها نشان داده که گیرنده‌های H_3 محدود به مغز نبوده و انتشار گسترده‌تری دارند و بعلاوه گیرنده‌های مولتی فانکشنال (چند کاره) می‌باشند. اخیراً نیز نقش آنها در راههای هوایی مورد توجه قرار گرفته است.

علت پیشنهاد موضع پیش‌سیناپسی برای گیرنده‌های H_3 ، این بوده که Arrang و همکارانش مشاهده کردند که وقتی برشهای نازک قشر مغز موش صحرایی در مجاورت پیش‌تاز نشاندار شده هیستامین یعنی

^3H - هیستیدین قرار گرفت و مملو از هیستامین نشاندار شده یعنی تری تیتد - هیستامین ($[^3\text{H}]\text{Histamine}$) شد، آزاد شدن هیستامین توسط پتاسیم میتواند توسط هیستامین خارجی مهار شود، که این مهار به تترودوتو کسین مقاوم می باشد. این مشاهده حاکی از لوکالیزاسیون پیش سیناپسی سیستم تنظیم کننده

تاثیر قرار میدهد. اخیراً Arrang و همکارانش گزارش کرده اند که سنتز هیستامین در عصب نیز تحت کنترل گیرنده های H_3 است و این اثر نیز فقط در حضور یونهای کلسیم مشاهده میشود. Van der werf و همکارانش نیز از برشهای نازک کور تکس مغز موش صحرائی استفاده کرده ولی بجای تحریک آزاد شدن



شکل ۱ - مهار وابسته به غلظت، آزاد شدن ^3H -هیستامین توسط تحریک الکتریکی از برشهای نازک Superfused قشر مغز موش صحرائی توسط هیستامین خارجی در فرکانسهای مختلف.

PD_2 در فرکانس ۱ هرتز (O) $8/1 \pm 0/1$

PD_2 در فرکانس ۱۰ هرتز (●) $7/2 \pm 0/1$

PD_2 در فرکانس ۲۰ هرتز (□) $7 \pm 0/1$

PD_2 در فرکانس ۳۳/۳ هرتز (■) $6/6 \pm 0/1$

«اچ تری» میباشد. میزان مهار وابسته به غلظت کلسیم محیط بوده و این نشان میدهد که یونهای کلسیم ارتباط هیستامین به گیرنده H_3 را تحت

هیستامین با K^+ ، از تحریک الکتریکی استفاده نموده اند و نشان داده اند که آزاد شدن هیستامین با فرکانس تحریک و مدت تحریک

تغییر می‌کند در حالیکه مهار واسطه‌گری شده از طریق‌های H₃، شدیداً به فرکانس تحریک وابسته است، بطوریکه در فرکانس‌های کمتر از ۲۰ هرتز، هیستامین خارجی می‌تواند آزاد شدن

در آینده احتمالاً مصرف آگونیستهای گیرنده H₃، روشهای علی‌البدل برای کم کردن انقباض عروق یا هیپراکتیویته دستگاه گوارش خواهند بود.

هیستامین را صددرصد مهار کند در حالیکه در فرکانسهای بالاتر، این مهار به ۸۰٪ تقلیل می‌یابد. بعلاوه با افزایش فرکانس تحریک، منحنی دوزرسانس به طرف راست منتقل می‌شود (شکل ۱).

گروه Arrang مشخص کردند که آلفا-متیل هیستامین یک آگونیست خالص گیرنده‌های H₃ است (PD₂=۸/۴) و پانزده برابر قویتر از خود هیستامین است. ترکیب شدن آلفا-متیل هیستامین با گیرنده‌های H₃، استرئوسپسیفیک نیز هست و ایزومر R تقریباً صد مرتبه قویتر از ایزومر S است. R-آلفا-متیل هیستامین علاوه بر قدرت بالاتر، یک ترکیب انتخابی برای گیرنده‌های H₃ نیز می‌باشد و نسبت به گیرنده‌های H₁ و H₂ فعالیت نسبی ضعیفی دارد. تیوپرامید (شکل ۲) آنتاگونیست قوی و انتخابی گیرنده‌های H₃ است (PA₂=۸/۹۶). آلفا-متیل هیستامین و تیوپرامید هر دو فعالیت in Vivo نیز دارند زیرا پس از loading حیوانات توسط پیش‌تاز

نشاندن هیستامین از طریق داخل وریدی، می‌توانند ساخته شدن هیستامین نشاندن در مغز و اعضاء محیطی موش صحرایی را تحریک و مهار کنند. اخیراً سری جدیدی از آنتاگونیستهای گیرنده H₃، توسط Lipp و همکارانش شرح داده شده است. آنها نشان داده‌اند که استخلافهای بزرگ و حجیم روی N، قدرت و درجه انتخابی بودن آنتاگونیستها را روی گیرنده‌های H₃ افزایش می‌دهد. قوی‌ترین این ترکیبات N-(۴-سیکلو هگزیل بوتانوئیل) و N-(۴-فنیل بوتانوئیل) - هیستامین بوده ولی هیچیک از آنها با اندازه تیوپرامید، قوی نبوده‌اند. با اینکه تحقیق در باره SAR (رابطه ساختمان - فعالیت) گیرنده‌های H₃ در مراحل اولیه است ولی همه آگونیستهای گیرنده H₃ از لحاظ ساختمانی خیلی شبیه هیستامین هستند. همه آگونیستها و آنتاگونیستهای H₃ که تا کنون کشف شده‌اند وجود گیرنده‌های H₃ را بعنوان یک گروه ویژه‌ای از گیرنده‌های هیستامین تایید کرده‌اند.

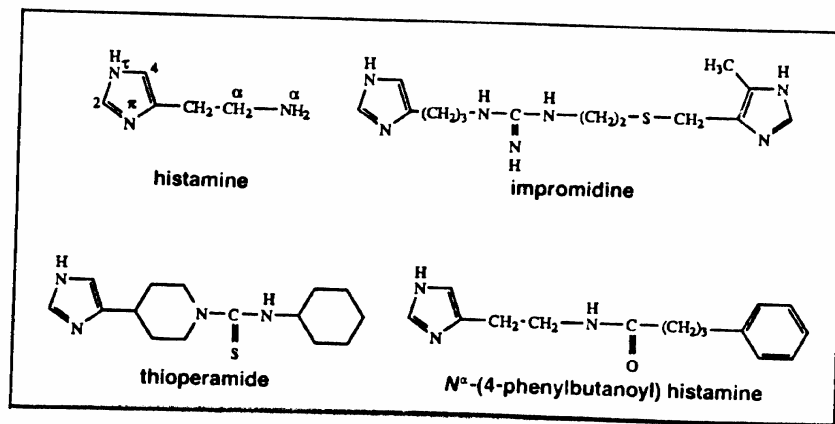
آلفا-متیل هیستامین پرونوکنستریکسیون واسطه‌گری شده از طریق عصب واگ و اعصاب NANC را مهار می‌کند.

فارماکولوژی گیرنده‌های H₃ و نقش احتمالی بالینی آنها

گیرنده‌های H₃ موجود در قشر مغز موش صحرایی می‌توانند در آزمایشگاه توسط آلفا-متیل

هیستامین نشاندار شده با تریتوم، نشاندار شوند. اتصال در قسمتهای مختلف دیگر مغز مثل ستریاتوم، هیپوکامپوس، لاترال سپتوم و هسته‌های بویائی یا Olfactory نیز مشاهده شده است. تراکم قابل توجهی از گیرنده‌های H₃ در ریه خو کچه هندی نیز نشان داده شده‌اند.

هیستامین، که در این سیستم آلفا-متیل هیستامین بعنوان آگونیست و ایمپرومیدین (شکل ۲) بعنوان آنتاگونیست عمل میکنند، در حالیکه سایمتیدین و میرامین (پیریل آمین) غیر فعالند. این نشان میدهد که این پاسخ هیستامین از طریق گیرنده‌های H₃ واسطه‌گری میشود.



شکل ۲- ساختمان هیستامین و بعضی از آنتاگونیستهای گیرنده اچ‌تری

۲- مهار Fast-EPSP در نرونهاى میانتریک روده كوچك خو كچه هندی توسط هیستامین، آگونیستها و آنتاگونیستهای H₂, H₁ رسپتورها در این سیستم بدون اثر بوده‌اند.

هر دو مطالعه نشان میدهد که هیستامین از طریق گیرنده‌های H₃ - پیش‌سیناپسی اثرات استیل‌کولین روی دستگاه گوارش را مهار مینماید.

۳- ایجاد وازودیلاتاسیون توسط هیستامین : هیستامین در سلولهای عضله صاف

امروزه مشخص شده که گیرنده‌های H₃ در مغز موش محدود به انتهای عصب هیستامینرژیک نیست بلکه برای این نوع گیرنده‌های هیستامینی، فانکشن پیش‌سیناپسی هترورسپتور نیز وجود دارد. علاوه بر مشاهدات فوق‌الذکر در CNS، نشان داد شده که در سیستم عصبی محیطی نیز، اثراتی از طریق H₃ - رسپتورها واسطه‌گری میشود که از آن جمله میتوان بموارد زیر اشاره کرد:

۱- مهار انقباض ناشی از تحریک الکتریکی ایلئوم خو کچه هندی توسط

عروق خو کچه هندی باعث گشادی عروق میشود و ثابت شده از لحاظ فارما کولوژیک توسط گیرنده های H₃ واسطه گری میشود. احتمالاً هیستامین در تنظیم جریان خون توسط عصب سمپاتیک نقش داشته و باعث مهار تون سمپاتیک میشود. بنابراین هیستامین از طریق گیرنده های H₃، دستگاه گوارش و عروق را تحت تاثیر قرار میدهد.

Arrang و همکارانش اخیراً روی برشهای نازک قشر مغز انسان (که ضمن جراحی برداشت شده بودند) مطالعه کرده و ثابت نموده اند که گیرنده های H₃ در مغز انسان نیز وجود دارد و آزاد شدن هیستامین را کنترل میکنند. بطور کلی، بنظر میرسد که گیرنده های «اچ تری» نقشی در تنظیم پیش سیناپسی پروسس های انتقال عصبی - شیمیائی ایفا میکنند و شاید در آینده آگونیستهای گیرنده ای H₃ از روشهای آلترناتیو برای کم کردن انقباض عروق یا هیپراکتیویته دستگاه گوارش باشند. اخیراً Barnes و همکارانش در باره وجود گیرنده های H₃ و نقش آنها در راههای

• امکان بهره برداری درمانی از گیرنده های H₃، مخصوصاً در درمان آسم وجود دارد.

هوایی مطالعه و بحث کرده اند. البته در رابطه با اثرات مختلف هیستامین در راههای هوایی، از مدتها پیش اطلاعات زیادی را داریم. بطوریکه هیستامین از طریق تحریک گیرنده های H₁، باعث انقباض عضله صاف راههای هوایی

(برونکو کنستریکسیون)، فعال شدن عصب و نشت میکروواسکولار می شود و از طریق تحریک گیرنده های H₂، باعث ترشح موکوس و ازودیلاتاسیون برونشها می شود، که همه این اثرات میتوانند از نتایج مهم آزاد

• گیرنده های H₃، روی انتقال عصبی - شیمیائی در راههای هوایی، اثر تعدیل کننده دارند.

شدن هیستامین از مست سل های (Mast cells) راههای هوایی باشند. بارنز و همکارانش براساس گزارشی که ارینج و همکارانش درباره اتصال انتخابی در دستگاه تنفس خو کچه هندی داشتند اثرات گیرنده های H₃ را در راههای هوایی مورد مطالعه قرار داده و نشان داده اند که (R) - آلفا - متیل هیستامین اثرات مهارتی مداوم روی انتقال عصبی - شیمیائی در راههای هوایی دارد، بطوریکه برونکو کنستریکسیون کولینرژیک مربوط به تحریک عصب واگ در Tube Preparation خو کچه هندی، توسط آلفا - متیل هیستامین مهار میشود. در حالیکه هیچ اثری روی انقباض ناشی از اثر مستقیم استیل کولین ندارد. این اثر مهارتی توسط تیوپرامید بلو که میشود و لسی توسط H₁, H₂ - بلاکرها خنثی نمی شود. باین ترتیب تایید می شود که گیرنده های H₃ در این مورد دخیل هستند. چون اثر مهارتی آلفا - متیل هیستامین با تحریک پیش گانگلیونی بیشتر از

تحريك پس گانگليوني مشخص بوده لذا بارنز و همکارانش پیشنهاد کرده‌اند که گیرنده‌های H₃ در گانگليونهای پاراسمپاتيک و اعصاب پس گانگليوني نقش تعديل کننده دارند. حداکثر اثر مهاری آلفا-متیل هیستامین تقریباً ۳۰٪ بوده و ۷ nm Ec50 بوده است. هیستامین در حضور آنتاگونیستهای گیرنده‌های H₁, H₂ نیز اثر مهاری مشابهی را روی برونکوکنستریکسیون واسطه‌گری شده از طریق واگ، اعمال کرده است. در برونشهای انسان نیز بطور *in vitro*، آلفا-متیل هیستامین توانسته انقباض ناشی از عصب کولینرژیک پس گانگليوني را مهار نماید.

امکان ایفای نقش مهم توسط اعصاب غیر آدرنرژیک غیر کولینرژیک (NANC) در راههای هوایی کوچک هندی و بیماران مبتلا به آسم وجود دارد. اعصاب NANC، انقباض غیر کولینرژیک و نشت میکروواسکولار راههای هوایی را واسطه‌گری میکند که هر دوی این اثرات مربوط به آزاد شدن تاکیکائینین‌ها (Tachykinins) از انتهای عصب حسی میباشد. آلفا-متیل هیستامین، هم در مهار کردن برونکوکنستریکسیون ناشی از اعصاب NACA و هم در مهار کردن نشت نوروژنیک خیلی موثر است. این نتایج نشان میدهند که گیرنده‌های H₃ روی انتقال عصبی-شیمیایی در راههای هوایی، اثر تعديل کننده دارند. احتمالاً نقش فیزیولوژیکی این گیرنده‌ها damp down مسیرهای عصبی است. مستسل‌ها در ارتباط نزدیک با گانگليونهای پاراسمپاتيک و اعصاب

حسی راههای هوایی هستند. اگر این مستسلها، هیستامین را به بیرون نشت کنند، این هیستامین باید گیرنده‌های H₃ در اعصاب مجاور یا دم دست مستسلها را تحريك کند و از فعال شدن آنها جلوگیری نماید. اگر مستسلها با در معرض آلرژن زیاد قرار گرفتن، دگرانوله شوند، مقدار زیادی هیستامین آزاد خواهد شد که کافی برای تحريك گیرنده‌های H₁ بوده و لذا برونکوکنستریکسیون و نشت میکروواسکولار ایجاد میکند و باین ترتیب اثر مهاری گیرنده‌های H₃ را کنار میزند. بنابراین میتوان در نظر گرفت که گیرنده‌های H₃ در راههای هوایی بعنوان يك وسیله ایمنی (Safety device)، برای جلوگیری از برونکوکنستریکسیون ناشی از تحریکات، نامناسب می‌باشد. امکان بهره‌برداری درمانی از گیرنده‌های H₃، مخصوصاً در درمان آسم وجود دارد زیرا در پاتولوژی راههای هوایی در آسم احتمال فعال شدن مکانیسم‌های کولینرژیک و NANC وجود دارد که این يك موضوع تحقیقی جالب میباشد.

ماخذ:

1. Barnes, P.J and Ichinose, M. H₃ – receptors in airways, TIPS, (10): 264, 1989.
2. Burkhalter, A. and Frick, O.L. Histamine, Serotonin and the Ergot alkaloids, in: Basic and Clinical Pharmacology (Katzung, B.G. ed), Prentice – Hall international Inc. USA; 199–214, 1989.
3. Van der Werf, J. F. and Timmerman, Trends Pharmacol. Sci (10): 159–162, 1989.