



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«МИРЭА – Российский технологический университет»
РТУ МИРЭА**

ИНСТИТУТ ТОНКИХ ХИМИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ИМЕНИ М.В.
ЛОМОНОСОВА

каф. Химии и технологии биологически активных соединений,
медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского

Домашнее задание №2

“ецептор HDC с гистидин метиловым эфиром и его производнымиР”

Выполнил: студент 4 курса

группы ХХБО-01-18

Игнатов Андрей Сергеевич

Руководитель работы:

асс. Тихонов Сергей Иванович

Москва 2022

Оглавление

Введение	3
Мишень	5
Докинг	6
Вывод	8
Приложение	9
Список литературы	13

Введение

На сегодняшнее время гистамин является хорошо изученным медиатором воспаления, высвобождающийся из тучных клеток и базофилов. Было проведено достаточно исследований с использованием антагонистов гистаминовых рецепторов которые продемонстрировали, что гистамин оказывает свое биологическое действие через четыре типа рецепторов: H1, H2, H3 и H4 [1]. Но основное его действие лежит через рецепты H1 и H4, способствуя аллергической реакции и воспалению. Также известно, что гистамин модулирует иммунные реакции посредством рецепторов H1, H2 и H4 [2,3]. Также относительно недавно было обнаружено, что антагонисты H4, помимо хорошо известных антиаллергических эффектов, оказывают противовоспалительное действие в моделях хронического воспаления, таких как диабетическая нефропатия [4], артрит [5], и колит [6]. Однако существует проблема изучения высвобождения гистамина в местах воспаления [7].

Как уже было выше сказано гистамин оказывает свое биологическое действие посредством четырех типов рецепторов, связанных с белком G: H1, H2, H3 и H4 рецепторы [1,8]. Рассмотрим подробнее данные рецепторы. H1-рецепторы в основном связаны с Gq/11 и вызывают активацию фосфолипазы C и кальций-опосредованные реакции в различных типах клеток [1]. Например, гистамин вызывает сокращение гладкомышечных клеток, активацию эндотелиальных клеток сосудов и выработку простагландинов и цитокинов в различных клетках, включая клетки воспаления. H2-рецепторы связаны с Gs и вызывают увеличение выработки цАМФ. Они также экспрессируются во многих типах клеток, включая париетальные клетки слизистой оболочки желудка, а также иммунные и воспалительные клетки. Активация H2-рецепторов негативно регулирует иммунные и воспалительные клетки и вызывает секрецию желудочной кислоты. H3-рецепторы и H4-рецепторы связаны с Gi и экспрессируются в центральной нервной системе, где они регулируют высвобождение гистамина и других нейротрансмиттеров [1]. Недавно было показано, что H3-рецепторы также экспрессируются в периферической нервной системе, где они регулируют бронхоконстрикцию, зуд и воспаление [9]. Активация H4-рецепторов вызывает снижение концентрации cAMP и повышение концентрации внутриклеточного кальция. Рецепторы H4 экспрессируются в тучных клетках, эозинофилах, Т-клетках и дендритных клетках и играют важную роль в иммунных и воспалительных реакциях.

Влияние экзогенного гистамина на иммунные и воспалительные клетки анализировалось в системах *in vitro* с 1970-х годов. Индукция анафилактических

реакций гистамином опосредуется в основном H1-рецепторами, но ингибирование воспаления в основном опосредуется H2-рецепторами. Например, гистамин ингибирует через H2- рецепторы дегрануляцию в тучных клетках [10,11] и базофилах [12], а также выработку цитокинов в тучных клетках [13]. Они также ингибируют пролиферацию лимфоцитов [14] и хемотаксис нейтрофилов [15] и базофилов [16]. Активация и выработка цитокинов макрофагами также ингибируются гистамином [17-19]. Он поляризует Th2-доминирующие иммунные ответы через дендритные клетки [20,21] и индуцирует выработку IL-12, а также усиливает выработку IL-10 через H2-рецепторы [18]. В моноцитах гистамин ингибирует смешанные лимфоцитарные реакции путем подавления экспрессии молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1 [19,22], которая играет важную роль во взаимодействии клеток с клетками и активации иммунных и воспалительных клеток. Вызванное IL-18 повышение экспрессии ICAM-1 в моноцитах также подавляется гистамином [23]. Эти эффекты осуществлялись через H2-рецептор/cAMP/протеинкиназу A, так как действие гистамина противодействовало антагонисту H2 и ингибитору протеинкиназы A. Кроме того, с помощью мышей с нокаутом H1 и H2 рецепторов и антагонистов было продемонстрировано, что гистамин активирует Th1 клетки через H1 рецепторы, но подавляет функцию как Th1, так и Th2 клеток через H2 рецепторы [24].

Гистамин синтезируется из гистидина под действием гистидиндекарбоксилазы (HDC) [25]. Гистамин вырабатывается в тучных клетках и базофилах и хранится в гранулах. После достаточного накопления гистамин высвобождается в результате дегрануляции, вызванной иммунологической стимуляцией. В качестве примера вызывающей такую стимуляцию можно привести антигены. Процесс дегрануляции гистамина обладает высокой скоростью, затем уровень гистамина в окружающих тканях достигает концентрации порядка мМ. Однако, выработка гистамина в местах воспаления индуцируется медленно. В этом случае гистамин синтезируется *de novo* в различных клетках посредством индукции HDC и высвобождается без накопления[1]. Такой гистамин называют *"зарождающимся гистамином"* или еще *"индуцированным гистамином"*. В случае выработки в местах воспаления уровень гистамина в тканях ограничивается всего лишь мкМ, что на 3 порядка меньше, чем при дегрануляции. На основании такой разницы можно сделать вывод, что между накопленным и индуцированным гистамином имеется разность ролей и характеристик.

Мишень

Гистамин является важным химическим медиатором для широкого спектра физиологических реакций и знание его третичной структуры способствует производить комплексы, препятствующие биосинтезу гистамина в организме человека. Примером такого комплекса является L-гистидиндекарбоксилаза (HDC) с метиловым эфиром гистидина (HME), выступающего в роли ингибитора. HDC способствует производству гистамина из гистидина. Он действует как нейротрансмиттер в ЦНС(26), химический медиатор аллергических реакций (27) и активатор различных биологических процессов, включая секрецию желудочной кислоты (28), обладает способностью к расширению капилляров и гладкомышечную контрацепцию.

Подавление синтеза гистамина у мышей путем лечения ингибитором HDC изменяет физиологические реакции, опосредованные гистаминергическими нейронами, включая возбуждение (29, 30), аппетит (31) и двигательную активность (32, 33). Синдром Туретта, развивающееся нервно-психическое расстройство, связано с мутацией гена HDC (34). За пределами ЦНС ингибиторы HDC должны использоваться для лечения аллергических реакций I типа(анафилактического типа), язв желудка и воспалений.

Многие производные гистидина были протестированы для выявления мощных ингибиторов HDC (34-36). α -Форметилгистидин (37) и метиловый эфир гистидина (HME) (38) были признаны мощными ингибиторами HDC более трех десятилетий назад. Однако ни один из этих препаратов не нашел клинического применения. Эпигаллокатехин галлат из зеленого чая и пиридоксил-гистидин метиловый эфир (39) были недавно обнаружены как мощные ингибиторы HDC; однако возможность побочных эффектов, эффективность *in vivo* и специфичность для HDC этих ингибиторов не были оценены, что делает их недоступными для клинического использования. Подробная информация о структуре HDC облегчила бы разработку ингибиторов HDC с высокой аффинностью и специфичностью.

По результатам докинга после присоединения различных лигандов модифицированного гистидин метилового эфира (HME) к рецептору **4e1o (NDC)** замечено, что большинство лигандов попадает в активный центр. Оценить наилучшее взаимодействие лигандов с рецептором можно по таблице снизу, в ней приложены энергия взаимодействия (**totalE**) всех используемых лигандов.

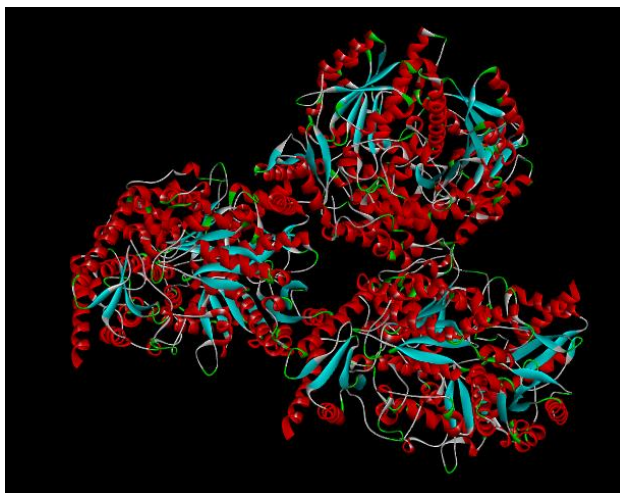


рис.1 исходный рецептор 4e1o

Для удобства и сокращения времени докинга в работе задействована лишь часть рецептора (A).

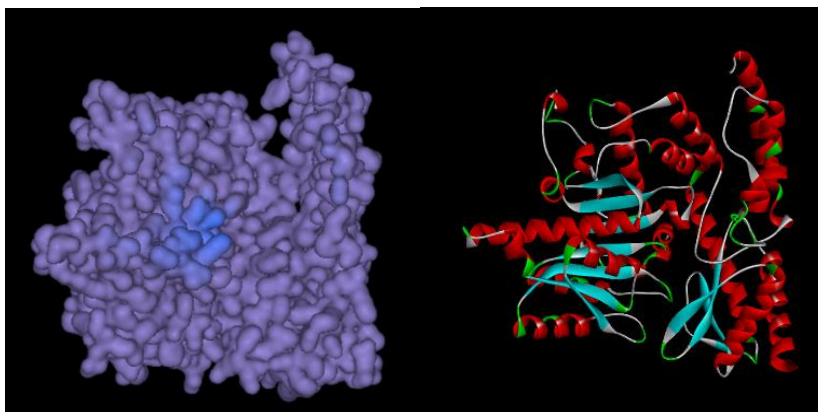
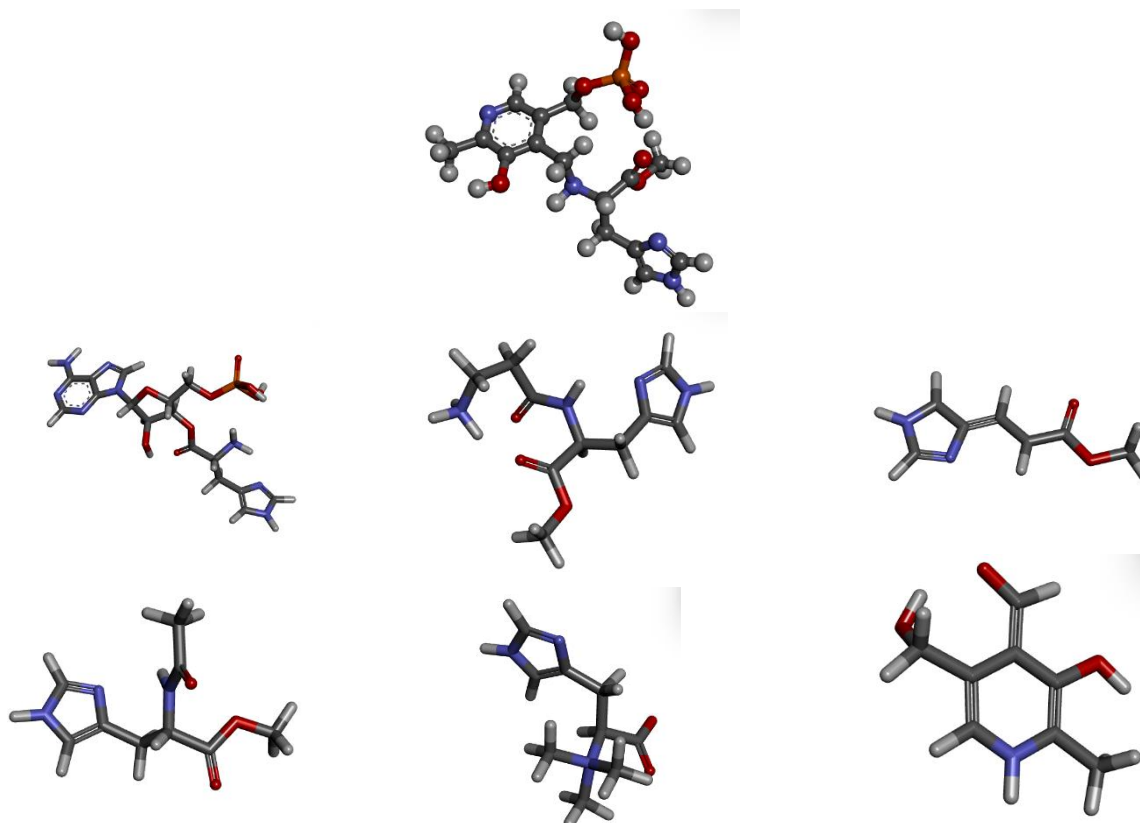


рис.2 часть рецептора(A) 4e1o

Докинг

Было подготовлено 7 модификаций лиганда НМЕ, которые представлены на табл. 1. Данные модификации могут служить решением проблемы избирательности. Молекулы были построены в программе ChemDraw, с использованием функции оптимизации структуры Clean Up Structure, и подготовлены для докинга в программе Chem3D, с проведением оптимизации структуры – MM2 minimisation, затем MM2 dynamics с 10000 итерациями, и затем снова в MM2 minimisation, для более точного расчёта структуры.



name_ligand	Fullname
lig1	Histidine methyl ester
lig2	3'-(L-histidyl)adenylyl group
lig3	Carnosine
lig4	Trans-urocanate
lig5	N-acetyl-L-histidine
lig6	Hercynine
lig7	Pyridoxal

табл.1 Нативный лиганд НМЕ и его модификации

Взаимодействие лигандов с мишенью – при связывании лигандов с активным центром части рецептора NDC(A) наблюдаются различные взаимодействия – гидрофобные, электростатические, водородные связи и тд. Наиболее эффективно связываются лиганды 1 и 2, что вытекает из значений соответствующих большей энергии взаимодействия по разным видам докинга “вслепую” и по заданной области.

Режимы постобработки – **OPLS Minimisation, DARS Minimisation**. В первом случае hex находит наиболее выгодное взаимодействие с минимум энергией с учетом типов атомов. Последний же режим постобработки основан на создании состыкованных конформаций с хорошей комплементарностью формы, но без учета типов атомов и с использованием частоты взаимодействий. В принципе, этот тип постобработки подходит для нахождения конформаций, близких к исходным, среди структур,

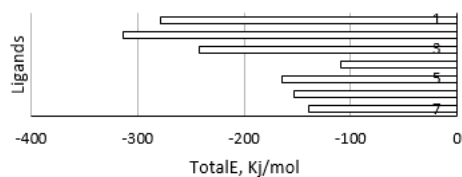
полученных путем докинга, и может быть объединен с другими типами обработки для улучшения точности расчетов. Отбирают наилучшие расположения лигандов по попаданию их в активный центр, затем сравнивают **totalE** по абсолютному значению; строят график, на основании которого можно сделать вывод:

Вывод

По полученным результатам докинга, по абсолютным значениям энергий взаимодействия рецептора с лигандом, наилучшими вариантами для встраивания в активный центр HDC (4e1o) являются лиганды 2 и 1. Лиганды 2 и 1 обладают самым высоким значением энергии взаимодействия. Это можно объяснить большим количеством гидрофобных взаимодействий, в следствие чего происходит плотная «запаковка» лиганда в рецептор. Также лиганд 2, являющейся модификацией нативного лиганда 1(HME) отличается способностью к более близкому контакту с рецептором посредством водородных связей и гидрофобных взаимодействий различного типа, что также непосредственно влияет на удержание в молекуле рецептора. Лиганд 2 является отличной модификацией, сбалансированной с точки зрения открытых групп для взаимодействий с рецептором и со стороны повышенной стериики. Оставшиеся лиганды по TotalE хуже связываются из-за стерического фактора, либо меньшим числом доступных групп для различных взаимодействий.

	Chimera/Hex	A	AV	Chimera/Hex
	OPLS			DARS
name_ligand	kJ/mol	kJ/mol	kJ/mol	kJ/mol
lig1	-278,5	-25,1	-29,3	-269,9
lig2	-313,7	-20,4	-31,0	-302,1
lig3	-242,3	-15,9	-20,9	-205,5
lig4	-108,6	-18,4	-20,1	-136,9
lig5	-164,4	-17,4	-20,1	-158,7
lig6	-152,8	-18,1	-21,8	-153,5
lig7	-139,2	-20,8	-23,0	-157,3

HDC_Chimera/Hex
OPLS



HDC_Chimera/Hex
DARS

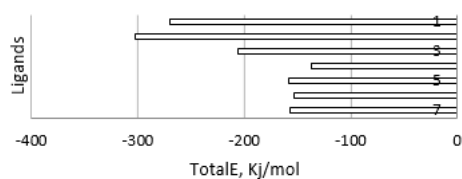
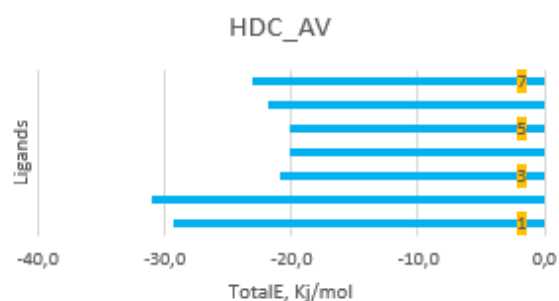
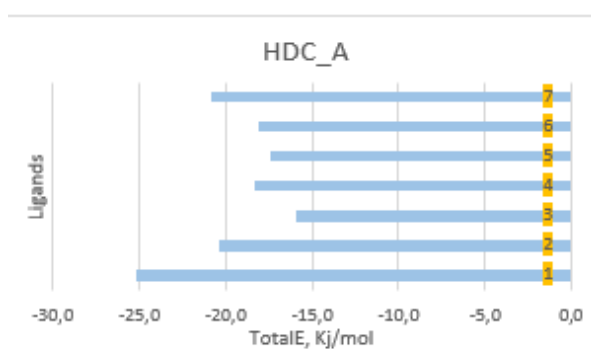


табл.2 Наименование лигандов и их значения totalE



Приложение

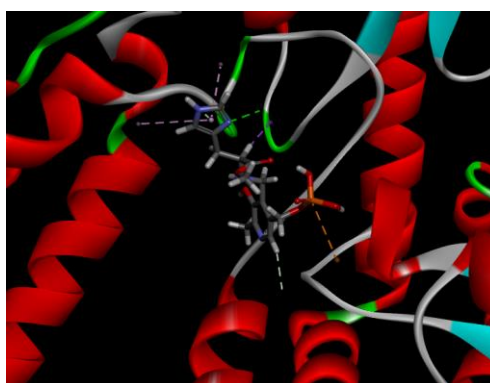


рис.1 Взаимодействие lig1 с активным центром
4e1o (NDC)

NAME, CATEGORY, TYPES:

:UNK1 - A:VAL69,Hydrophobic,Pi-Alkyl
A:VAL70:H - :UNK1,Hydrogen Bond,Pi-Donor Hydrogen Bond
:UNK1 - A:VAL70,Hydrophobic,Pi-Alkyl
A:TRP72:HE1 - :UNK1:N,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
:UNK1:H - A:TRP72,Hydrophobic,Pi-Sigma
:UNK1:P - A:PHE311,Electrostatic,Pi-Cation
:UNK1:H - A:PHE311:O,Hydrogen Bond,Carbon Hydrogen Bond

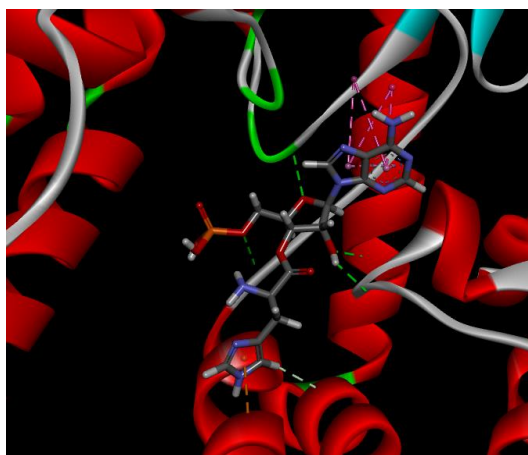


рис.2 Взаимодействие lig2 с активным центром 4e1o (NDC)

NAME, CATEGORY, TYPES:

A:ASP97:OD2 - :UNK1,Electrostatic,Pi-Anion
 :UNK1:H - A:ASP93:OD2,Hydrogen Bond,Carbon Hydrogen Bond
 :UNK1:H - A:PHE311:O,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
 A:PHE311:H - :UNK1:O,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
 A:THR85:HG1 - :UNK1:O,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
 A:GLN73:HE21 - :UNK1:O,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
 A:TRP72 - :UNK1,Hydrophobic,Pi-Pi Stacked
 :UNK1 - A:TRP72,Hydrophobic,Pi-Pi Stacked
 :UNK1 - A:ALA83,Hydrophobic,Pi-Alkyl

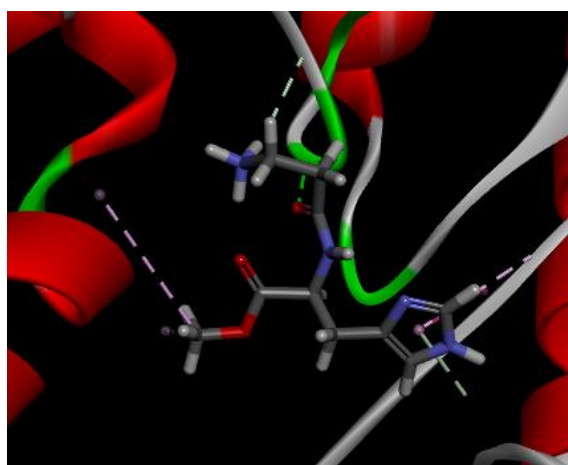


рис.3 Взаимодействие lig3 с активным центром 4e1o (NDC)

NAME, CATEGORY, TYPES:

A:TYR21 - :UNK1:C,Hydrophobic,Pi-Alkyl
 A:PHE311:H - :UNK1,Hydrogen Bond,Pi-Donor Hydrogen Bond
 A:ALA83:C,O;LEU84:N - :UNK1,Hydrophobic,Amide-Pi Stacked
 :UNK1 - A:ALA83,Hydrophobic,Pi-Alkyl
 :UNK1:C - A:LEU22,Hydrophobic,Alkyl
 A:GLN73:H - :UNK1:O,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
 :UNK1:H - A:VAL70:O,Hydrogen Bond,Carbon Hydrogen Bond

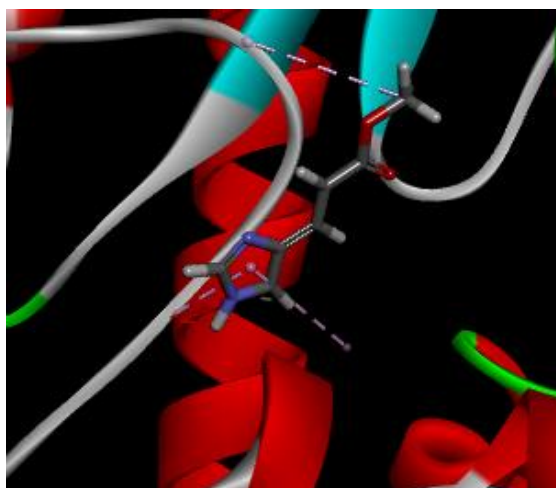


рис.4 Взаимодействие lig4 с активным центром
4e1o (NDC)

NAME, CATEGORY, TYPES:

:UNK1 - A:LYS305,Hydrophobic,Pi-Alkyl
:UNK1:H - A:PRO82:O,Hydrogen Bond,Carbon Hydrogen Bond
A:ALA83:CB - :UNK1:N,Unfavorable,Unfavorable Bump
A:ALA83:CB - :UNK1:H,Unfavorable,Unfavorable Bump
:UNK1 - A:ALA83,Hydrophobic,Pi-Alkyl
A:TYR80 - :UNK1:C,Hydrophobic,Pi-Alkyl

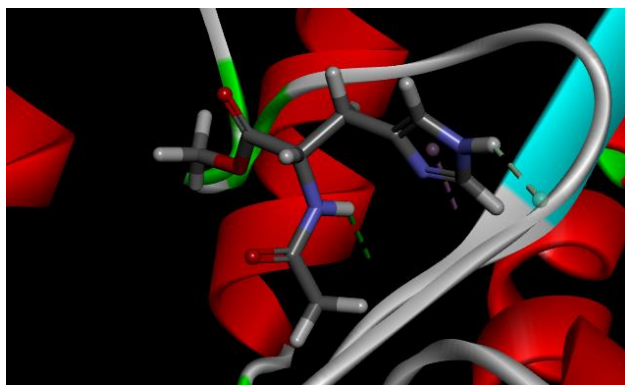


рис.5 Взаимодействие lig5 с активным центром
4e1o (NDC)

NAME, CATEGORY, TYPES:

:UNK1:H - A:ALA83:O,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
:UNK1 - A:ALA83,Hydrophobic,Pi-Alkyl
:UNK1:H - A:PHE311,Hydrogen Bond,Pi-Donor Hydrogen Bond

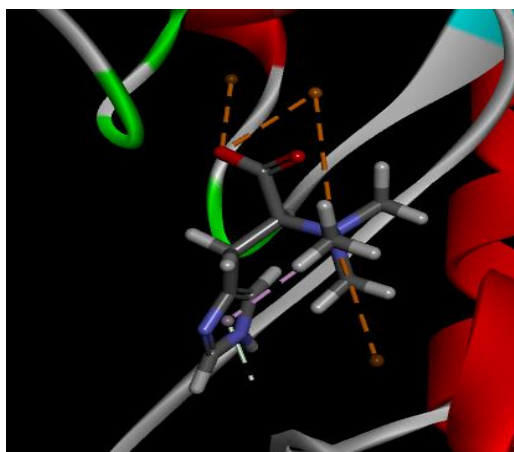


рис.6 Взаимодействие lig6 с активным центром
4e1o (NDC)

NAME, CATEGORY, TYPES:

A:PHE311:H - :UNK1,Hydrogen Bond,Pi-Donor Hydrogen Bond
 :UNK1 - A:ALA83,Hydrophobic,Pi-Alkyl
 :UNK1:N - A:PHE311,Electrostatic,Pi-Cation
 :UNK1:N - A:TRP72,Electrostatic,Pi-Cation
 :UNK1:O - A:TRP72,Electrostatic,Pi-Anion

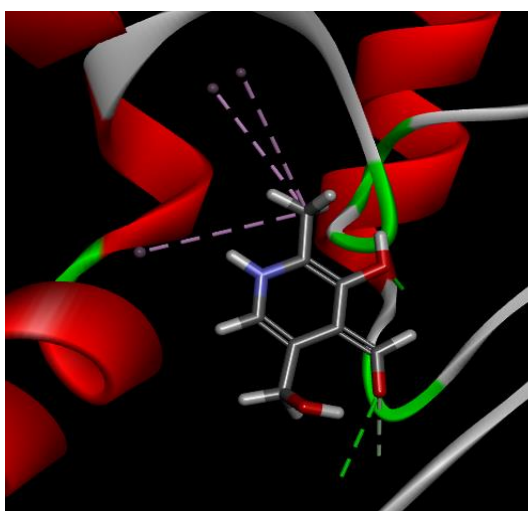


рис.7 Взаимодействие lig7 с активным центром
4e1o (NDC)

NAME, CATEGORY, TYPES:

A:THR85:HG1 - :UNK1:O,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
 A:THR85:CB - :UNK1:O,Hydrogen Bond,Carbon Hydrogen Bond
 A:GLN73:HE21 - :UNK1:O,Hydrogen Bond,Conventional Hydrogen Bond
 A:TYR21 - :UNK1:C,Hydrophobic,Pi-Alkyl
 :UNK1:C - A:VAL69,Hydrophobic,Alkyl
 A:HIS71 - :UNK1:C,Hydrophobic,Pi-Alkyl

Список литературы

1. Noriyasu Hirasawa. Expression of Histidine Decarboxylase and Its Roles in Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(2), 376
2. Branco, A.; Yoshikawa, F.S.Y.; Pietrobon, A.J.; Sato, M.N. Role of Histamine in Modulating the Immune Response and Inflammation. *Mediat. Inflamm.* 2018, 2018, 9524075.
3. Deng, X.; Wu, X.; Yu, Z.; Arai, I.; Sasano, T.; Sugawara, S.; Endo, Y. Inductions of histidine decarboxylase in mouse tissues following systemic antigen challenge: Contributions made by mast cells, non-mast cells and IL-1. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007, 144, 69–78.
4. Pini, A.; Grange, C.; Veglia, E.; Argenziano, M.; Cavalli, R.; Guasti, D.; Calosi, L.; Ghe, C.; Solarino, R.; Thurmond, R.L.; et al. Histamine H4 receptor antagonism prevents the progression of diabetic nephropathy in male DBA2/J mice. *Pharmacol. Res.* 2018, 128, 18–28.
5. Cowden, J.M.; Yu, F.; Banie, H.; Farahani, M.; Ling, P.; Nguyen, S.; Riley, J.P.; Zhang, M.; Zhu, J.; Dunford, P.J.; et al. The histamine H4 receptor mediates inflammation and Th17 responses in preclinical models of arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2014, 73, 600–608.
6. Varga, C.; Horvath, K.; Berko, A.; Thurmond, R.L.; Dunford, P.J.; Whittle, B.J. Inhibitory effects of histamine H4 receptor antagonists on experimental colitis in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 522, 130–138.
7. Rivera, J.; Fierro, N.A.; Olivera, A.; Suzuki, R. New insights on mast cell activation via the high affinity receptor for IgE. *Adv. Immunol.* 2008, 98, 85–120.
8. Tiligade, E.; Ennis, M. Histamine pharmacology: From Sir Henry Dale to the 21st century. *Br. J. Pharmacol.* 2018.
9. Akdis, C.A.; Simons, F.E. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur. J. Pharmacol.* 2006, 533, 69–76.
10. Lippert, U.; Artuc, M.; Grutzkau, A.; Babina, M.; Guhl, S.; Haase, I.; Blaschke, V.; Zachmann, K.; Knosalla, M.; Middel, P.; et al. Human skin mast cells express H2 and H4, but not H3 receptors. *J. Investig. Dermatol.* 2004, 123, 116–123.
11. Masini, E.; Blandina, P.; Brunelleschi, S.; Mannaioni, P.F. Evidence for H2-receptor-mediated inhibition of histamine release from isolated rat mast cells. *Agents Actions* 1982, 12, 85–88.
12. Lichtenstein, L.M.; Gillespie, E. Inhibition of histamine release by histamine controlled by H2 receptor. *Nature* 1973, 244, 287–288.
13. Bissonnette, E.Y. Histamine inhibits tumor necrosis factor alpha release by mast cells through H2 and H3 receptors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1996, 14, 620–626.

14. Wang, S.R.; Zweiman, B. Histamine suppression of human lymphocyte responses to mitogens. *Cell. Immunol.* 1978, 36, 28–36.
15. Anderson, R.; Glover, A.; Rabson, A.R. The in vitro effects of histamine and metiamide on neutrophil motility and their relationship to intracellular cyclic nucleotide levels. *J. Immunol.* 1977, 118, 1690–1696. [
16. Lett-Brown, M.A.; Leonard, E.J. Histamine-induced inhibition of normal human basophil chemotaxis to C5a. *J. Immunol.* 1977, 118, 815–818.
17. Azuma, Y.; Shinohara, M.; Wang, P.L.; Hidaka, A.; Ohura, K. Histamine inhibits chemotaxis, phagocytosis, superoxide anion production, and the production of TNFalpha and IL-12 by macrophages via H2-receptors. *Int. Immunopharmacol.* 2001, 1, 1867–1875.
18. Elenkov, I.J.; Webster, E.; Papanicolaou, D.A.; Fleisher, T.A.; Chrousos, G.P.; Wilder, R.L. Histamine potently suppresses human IL-12 and stimulates IL-10 production via H2 receptors. *J. Immunol.* 1998, 161, 2586–2593.
19. Nishibori, M.; Takahashi, H.K.; Mori, S. The regulation of ICAM-1 and LFA-1 interaction by autacoids and statins: A novel strategy for controlling inflammation and immune responses. *J. Pharmacol. Sci.* 2003, 92, 7–12.
20. Caron, G.; Delneste, Y.; Roelandts, E.; Duez, C.; Bonnefoy, J.Y.; Pestel, J.; Jeannin, P. Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells. *J. Immunol.* 2001, 167, 3682–3686.
21. Mazzoni, A.; Young, H.A.; Spitzer, J.H.; Visintin, A.; Segal, D.M. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization. *J. Clin. Investig.* 2001, 108, 1865–1873.
22. Zhang, J.; Takahashi, H.K.; Liu, K.; Wake, H.; Liu, R.; Sadamori, H.; Matsuda, H.; Yagi, T.; Yoshino, T.; Mori, S.; et al. Histamine inhibits adhesion molecule expression in human monocytes, induced by advanced glycation end products, during the mixed lymphocyte reaction. *Br. J. Pharmacol.* 2010, 160, 1378–1386.
23. Takahashi, H.K.; Yoshida, A.; Iwagaki, H.; Yoshino, T.; Itoh, H.; Morichika, T.; Yokoyama, M.; Akagi, T.; Tanaka, N.; Mori, S.; et al. Histamine regulation of interleukin-18-initiating cytokine cascade is associated with down-regulation of intercellular adhesion molecule-1 expression in human peripheral blood mononuclear cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 300, 227–235.
24. Teuscher, C.; Poynter, M.E.; Offner, H.; Zamora, A.; Watanabe, T.; Fillmore, P.D.; Zachary, J.F.; Blankenhorn, E.P. Attenuation of Th1 effector cell responses and susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis in histamine H2 receptor knockout mice is due to dysregulation of cytokine production by antigen-presenting cells. *Am. J. Pathol.* 2004, 164, 883–892.

25. Ohtsu, H.; Tanaka, S.; Terui, T.; Hori, Y.; Makabe-Kobayashi, Y.; Pejler, G.; Tchougounova, E.; Hellman, L.; Gertsenstein, M.; Hirasawa, N.; et al. Mice lacking histidine decarboxylase exhibit abnormal mast cells. *FEBS Lett.* 2001, 502, 53–56.
26. Komori, H., Nitta, Y., Ueno, H., Higuchi, Y. (2012) *J Biol Chem* 287: 29175-29183
27. Nuutinen, S., and Panula, P. (2010) Histamine in neurotransmission and brain diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.* 709, 95–107
28. Galli, S. J., Tsai, M., and Piliponsky, A. M. (2008) The development of allergic inflammation. *Nature* 454, 445–454
29. Andersson, K., Chen, D., Mattsson, H., Sundler, F., and Håkanson, R. (1998) Physiological significance of ECL-cell histamine. *Yale J. Biol. Med.* 71, 183–193
30. Kiyono, S., Seo, M. L., Shibagaki, M., Watanabe, T., Maeyama, K., and Wada, H. (1985) Effects of fluoromethylhistidine on sleep-waking parameters in rats. *Physiol. Behav.* 34, 615–617
31. Parmentier, R., Ohtsu, H., Djebbara-Hannas, Z., Valatx, J. L., Watanabe, T., and Lin, J. S. (2002) Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. *J. Neurosci.* 22, 7695–7711
32. Morimoto, T., Yamamoto, Y., Mobarakeh, J. I., Yanai, K., Watanabe, T., Watanabe, T., and Yamatodani, A. (1999) Involvement of the histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. *Physiol. Behav.* 67, 679–683
33. Sakai, N., Onodera, K., Maeyama, K., Yanai, K., and Watanabe, T. (1992) Effects of (S)-fluoromethylhistidine and metoprine on locomotor activity and brain histamine content in mice. *Life Sci.* 51, 397–405
34. Kubota, Y., Ito, C., Sakurai, E., Sakurai, E., Watanabe, T., and Ohtsu, H. (2002) Increased methamphetamine-induced locomotor activity and behavioral sensitization in histamine-deficient mice. *J. Neurochem.* 83, 837–845
35. Ercan-Sencicek, A. G., Stillman, A. A., Ghosh, A. K., Bilguvar, K., O’Roak, B. J., Mason, C. E., Abbott, T., Gupta, A., King, R. A., Pauls, D. L., Tischfield, J. A., Heiman, G. A., Singer, H. S., Gilbert, D. L., Hoekstra, P. J., Morgan, T. M., Loring, E., Yasuno, K., Fernandez, T., Sanders, S., Louvi, A., Cho, J. H., Mane, S., Colangelo, C. M., Biederer, T., Lifton, R. P., Gunel, M., and State, M. W. (2010) L-histidine decarboxylase and Tourette syndrome. *N. Engl. J. Med.* 362, 1901–1908
36. Kollonitsch, J., Perkins, L. M., Patchett, A. A., Doldouras, G. A., Marburg, S., Duggan, D. E., Maycock, A. L., and Aster, S. D. (1978) Selective inhibitors of biosynthesis of aminergic neurotransmitters. *Nature* 274, 906–908
37. Kelley, J. L., Miller, C. A., and White, H. L. (1977) Inhibition of histidine decarboxylase: derivatives of histidine. *J. Med. Chem.* 20, 506–509

38. Rodríguez-Caso, C., Rodríguez-Agudo, D., Sánchez-Jiménez, F., and Medina, M. A. (2003) Green tea epigallocatechin-3-gallate is an inhibitor of mammalian histidine decarboxylase. *Cell Mol. Life Sci.* 60, 1760–1763
39. Wu, F., Yu, J., and Gehring, H. (2008) Inhibitory and structural studies of novel coenzyme-substrate analogs of human histidine decarboxylase. *FASEB J.* 22, 890–897