

Received: 2006.05.26  
Accepted: 2006.08.30  
Published: 2006.10.02

## Oksydaza monoaminowa jako miejsce działania leków\*

### Monoamine oxidase as a target for drug action

Jakub Drożak, Marcin Kozłowski

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

#### Streszczenie

Oksydaza monoaminowa (MAO, EC 1.4.3.4) jest enzymem flawinowym – umiejscowionym w zewnętrznej błonie mitochondrialnej – katalizującym oksydacyjną degradację monoamin, występującym powszechnie niemal we wszystkich tkankach organizmów ssaków. Ponieważ substratami tego enzymu są zarówno endogenne aminy o charakterze neuroprzekaźników i hormonów (dopamina, serotonina, noradrenalina, adrenalina), a także aktywne biologicznie związki egzogenne np. tyramina (amina presyjna) lub neurotoksyna indukująca chorobę Parkinsona u ludzi i zwierząt (1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyn, MPTP), uważa się, że enzym ten odgrywa główną rolę w regulacji ośrodkowego układu nerwowego oraz rozwoju poważnych schorzeń: depresji i chorób neurodegeneracyjnych.

Od wprowadzenia pierwszej generacji inhibitorów oksydazy monoaminowej do terapii jako jedynych leków antydepresyjnych o znanym mechanizmie działania, minęło już prawie 50 lat. Przez długi okres ta grupa leków nie cieszyła się zaufaniem klinicystów, głównie ze względu na niebezpieczne działania niepożądane po ich stosowaniu. Jednak obecnie inhibitory MAO znajdują się w centrum licznych badań farmakologicznych, stawiających sobie za cel opracowanie nowych leków oraz ich wdrożenie do terapii różnych zaburzeń o podłożu psychicznym lub neurologicznym. Prace te są tym intensywniejsze, iż niektóre z dostępnych inhibitorów oksydazy monoaminowej są cennymi lekami, które znalazły zastosowanie w terapii m.in. choroby Parkinsona i niektórych zaburzeń depresyjnych, a ich niezwykle właściwości farmakologiczne wykraczają daleko poza inhibicję aktywności MAO.

Celem artykułu jest przedstawienie stanu wiedzy o fizjologicznej roli MAO w organizmie ssaka oraz farmakologicznych i biochemicznych właściwościach wybranych przedstawicieli trzech generacji inhibitorów MAO stosowanych w terapii różnych chorób człowieka.

#### Słowa kluczowe:

**inhibitory oksydazy monoaminowej • oksydaza monoaminowa • choroby neurodegeneracyjne • depresja**

#### Summary

Monoamine oxidase (MAO, EC 1.4.3.4), a flavine-containing enzyme catalyzing the oxidative deamination of monoamines, is located in the outer mitochondrial membrane and exhibited in virtually all tissues of mammals. As the family of MAO substrates includes both important neurotransmitters and hormones (i.e. serotonin, dopamine, adrenaline, noradrenaline) as well as biologically active dietary amines, such as tyramine (an indirectly acting sympathomimetic amine) and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP a Parkinsonian producing exogenous neurotoxin), it is commonly accepted that MAO may play a critical role in the regulation of central nervous system activity and contribute to the pathogenesis of human neurodegenerative and depressive disorders.

\* Praca finansowana z grantów Ministerstwa Nauki i Informatyzacji nr 3 P05A 049 25, BW 1636/15 oraz BW 1680/15.

Fifty years ago the first generation of MAO inhibitors was developed and applied in therapy as anti-depressive compounds. However, for many years MAO inhibitors were considered useless in therapy due to the serious side effects induced by these drugs. Recently, MAO and its inhibitors are again in the center of scientific and pharmacological interest, providing new drugs for the therapy of Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and various types of depression. Moreover, a beneficial pharmacological action of currently available MAO inhibitors, extending far beyond the MAO-B inhibitory properties, encourages investigators to search for new compounds exhibiting no side effects.

This article gives a brief overview of the physiological importance of MAO and the biochemical and pharmacological potential of its inhibitors, with a consideration of their importance in the therapy of various disorders in humans

**Key words:** monoamine oxidase inhibitors • monoamine oxidase • neurodegenerative diseases • depression

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_60/9723.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_60/9723.pdf)

**Word count:** 5324

**Tables:** 4

**Figures:** 8

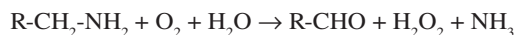
**References:** 147

**Adres autora:** mgr Jakub Drożak Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii Uniwersytet Warszawski, ul. I. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: jdrozak@biol.uw.edu.pl

**Wykaz skrótów:** **ALDH** – mitochondrialna dehydrogenaza aldehydowa; **ADHD** – zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi; **DAT** – transporter dopaminy w błonie komórkowej; **FAD** – postać utleniona dwunukleotydu flawinoadeninowego; **FADH<sub>2</sub>** – postać zredukowana dwunukleotydu flawinoadeninowego; **FMO** – monooksygenaza zawierająca flawinę; **GAPDH** – dehydrogenaza aldehydu 3-fosfoglicerynowego; **GPx** – peroksydaza glutationowa; **GSH** – glutation; **GSSG** – utleniona postać glutationu; **L-DOPA** – L-3,4-dihydroksyfenyloalanina; **MAO** – oksydaza monoaminowa; **MAO-A** – izoenzym A oksydazy monoaminowej; **MAO-B** – izoenzym B oksydazy monoaminowej; **I-MAO** – inhibitor(y) oksydazy monoaminowej; **MPP<sup>+</sup>** – 1-metylo-4-fenylpirydyna; **MPDP<sup>+</sup>** – 1-metylo-4-fenyl-2,3-dihydropirydyna; **MPTP** – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna; **P450** – cytochrom P450; **PEA** – fenyletyloamina; **PET** – pozytonowa tomografia emisyjna; **ROS** – reaktywne formy tlenu.

## WPROWADZENIE

Oksydaza monoaminowa (MAO) – oksydoreduktaza amina: tlen (EC 1.4.3.4) – jest jednym z najważniejszych enzymów katalizujących przemianę monoamin z wytworzeniem odpowiedniego aldehydu, nadtlenu wodoru i amoniaku:

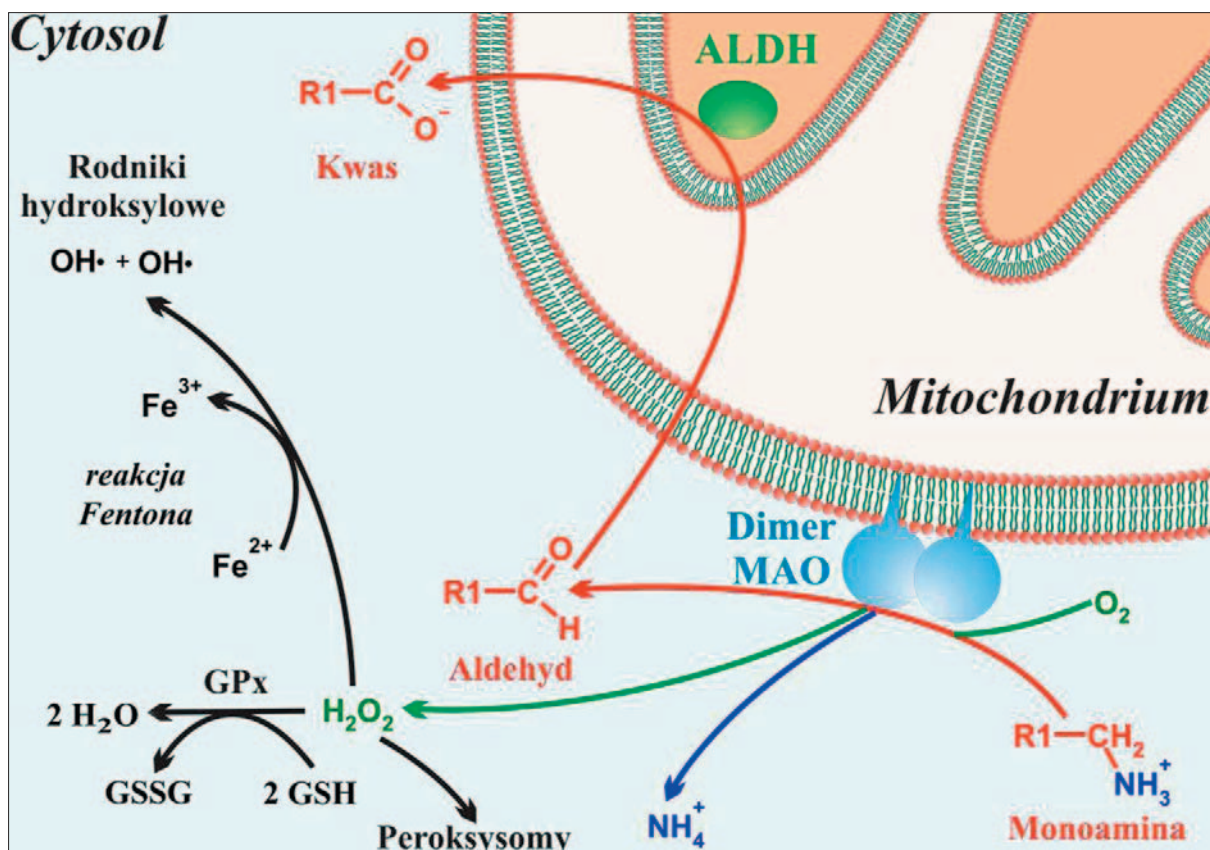


MAO degraduje przede wszystkim aminy I-rzędowe, ale może także rozkładać niektóre aminy II- oraz III-rzędowe. Ponieważ substratami tego enzymu są zarówno endogenne aminy o charakterze neuroprzekazników i hormonów (dopamina, serotonina, noradrenalina, adrenalina), a także aktywne biologicznie związki egzogenne np. tyramina, występująca w pożywieniu amina presyjna lub neurotoksyna indukująca chorobę Parkinsona u ludzi i zwierząt, tj. 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna (MPTP). Uważa się, że enzym ten odgrywa główną rolę w regulacji ośrodkowego układu nerwowego oraz rozwoju poważnych schorzeń: depresji i chorób neurodegeneracyjnych [142]. Z tych powodów MAO znajduje się obecnie w cen-

trum licznych badań farmakologicznych, stawiających sobie za cel opracowanie nowych inhibitorów tego enzymu oraz ich wdrożenie do leczenia różnych zaburzeń o podłożu psychicznym lub neurologicznym. Badania te są tym intensywniejsze, iż niektóre z dotychczas dostępnych inhibitorów oksydazy monoaminowej (I-MAO) są cennymi lekami, które znalazły zastosowanie w terapii m.in. choroby Parkinsona i niektórych zaburzeń depresyjnych, a ich niezwykle właściwości farmakologiczne wykraczają daleko poza inhibicję aktywności MAO.

## OKSYDAZA MONOAMINOWA

Oksydaza monoaminowa została odkryta w 1928 r. przez Mary Hare-Bernheim i opisana jako oksydaza tyraminowa [54]. Kilka lat później Hugh Blaschko wykazał, że oksydazy tyraminowa, noradrenalinowa i amin alifatycznych to jeden i ten sam enzym degradujący I-, II- oraz III-rzędowe aminy, a ponieważ enzym ten nie utleniał diamin (np. histaminy) został nazwany oksydazą monoaminową [145]. Po krótkim okresie ogromnego zainteresowania MAO przypadającego na lata 50. XX w, a związanego



Ryc. 1. Wewnątrzkomórkowa lokalizacja oksydazy monoaminowej oraz mechanizm powstawania reaktywnych form tlenu w następstwie wzmożonej aktywności tego enzymu; ALDH – mitochondrialna dehydrogenaza aldehydowa, GPx – peroksydaza glutationowa, GSH – glutation, GSSG – utleniona forma glutationu, MAO – oksydaza monoaminowa

z wprowadzeniem do leczenia iproniazydu – pierwszego inhibitora MAO, będącego jednocześnie pierwszym w historii lekiem antydepresyjnym o poznanej mechanizmie działania [139], intensywność badań nad MAO zmalała głównie ze względu na występowanie poważnych działań niepożądanych podczas terapii z użyciem pierwszych I-MAO. Dopiero odkrycie w końcu lat 60. ub.w. istnienia dwóch izoenzymów oksydazy monoaminowej, różniących się istotnie swoimi właściwościami, otworzyło nowy rozdział w badaniach nad MAO i farmakologicznym wykorzystaniu inhibitorów tego enzymu.

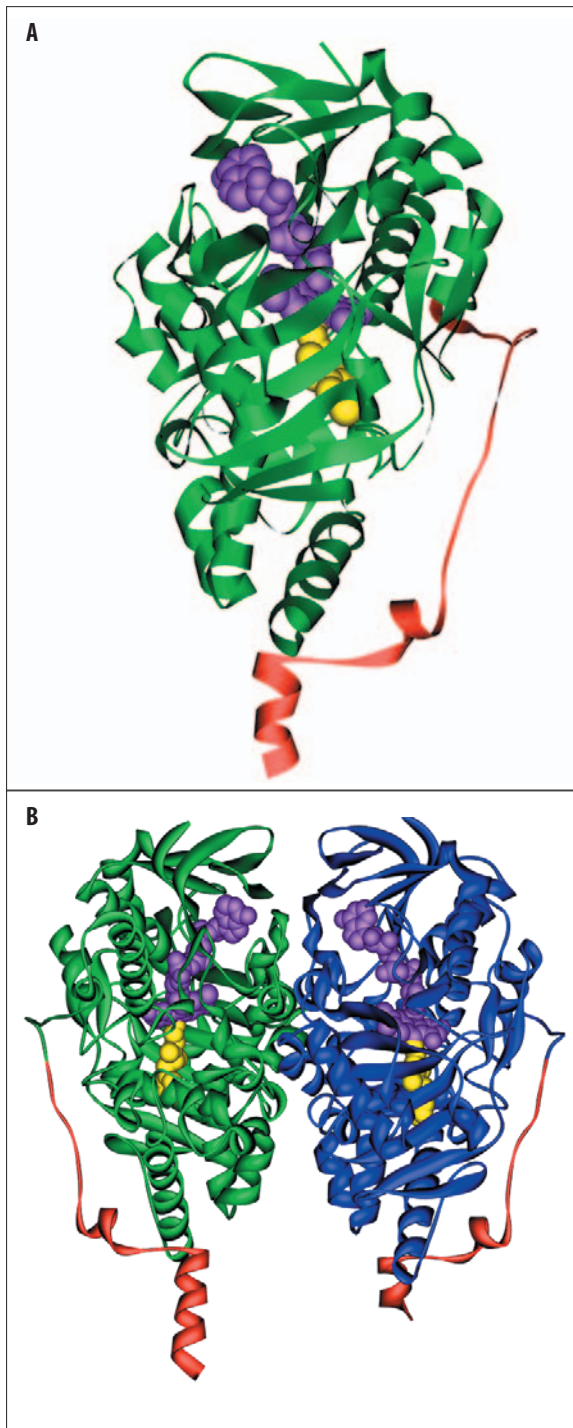
### 1. BUDOWA I MECHANIZM DZIAŁANIA MAO

MAO należy do grupy enzymów flawinowych i występuje w postaci dwóch izoenzymów tworzących w komórce homodimery umiejscowione w zewnętrznej błonie mitochondrialnej [87, 115] (ryc. 1). Izoformy MAO oprócz odmiennej budowy cząsteczek białka różnią się przede wszystkim powinowactwem do określonych substratów, wrażliwością na swoiste inhibitory oraz rozmieszczeniem tkankowym (ryc. 2):

- oksydaza monoaminowa A (MAO-A) utlenia głównie serotoninę oraz noradrenalinę i jest hamowana nieodwracalnie przez klogilinę,
- oksydaza monoaminowa B (MAO-B) wykazuje duże powinowactwo do fenyletyloaminy oraz benzylaminy, a jej aktywność hamuje nieodwracalnie L-deprenyl (selegilina).

Natomiast tyramina oraz dopamina są wykorzystywane zarówno przez MAO-A, jak i MAO-B (tabela 1) [38].

MAO-A i MAO-B mają podobną masę cząsteczkową 59,700 i 58,000. Zbudowane są odpowiednio z 527 i 520 aminokwasów, z których 70% stanowią aminokwasy homologiczne dla obu enzymów (ryc. 3). Homologia sekwencji aminokwasowej cząsteczek MAO należących do różnych gatunków jest również bardzo duża i dla enzymów występujących u człowieka i szczura sięga 90% [75]. Specyficzne umiejscowienie MAO w zewnętrznej błonie mitochondrialnej jest uwarunkowane obecnością w strukturze tego enzymu C-końcowej alfa-helisy zbudowanej z 27-reszt aminokwasowych (por. ryc. 2) [88,99]. Ponadto, na podstawie zachowania powinowactwa do błony mitochondrialnej enzymu z usuniętym 35-aminokwasowym odcinkiem C-końcowym sugeruje się obecność w cząsteczce enzymu dodatkowych miejsc oddziaływania z błoną mitochondrialną [34]. Nie ma pewności, czy MAO jest białkiem transbłonowym, czy tylko zakotwiczone w błonie mitochondrialnej. Warto jednak podkreślić, że lipidowe środowisko błony mitochondrialnej pełni główną rolę w utrzymaniu dużego powinowactwa MAO do substratów [18,109]. Natomiast występowanie MAO w postaci dimeru możliwe jest dzięki resztom aminokwasowym prezentowanym na zewnętrznej powierzchni monomerów, które tworzą miejsce oddziaływania monomerów, stanowiące około 11–15% powierzchni każdej z cząsteczek [34,75]. Acetylace N-końcowych aminokwasów są jedynymi stwierdzonymi modyfikacja-



Ryc. 2. Struktura przestrzenna MAO-A (A) oraz MAO-B (B). Modele wykonano programem Accelrys DS Visualizer 1.5 w oparciu o dane krystalograficzne uzyskane z Protein Data Bank (MAO-A, wpis 2BX5 oraz MAO-B, wpis 2BYB). Ze względu na różny przebieg krystalizacji [142] MAO-A i MAO-B zostały przedstawione odpowiednio w postaci monomeru i dimeru. Kolorem czerwonym zaznaczono C-końcowy rejon kotwiczący enzym w błonie mitochondrialnej. Kolorem fioletowym oznakowano cząsteczkę kofaktora FAD umiejscowioną w centrum aktywnym każdego z izoenzymów, a kolorem żółtym zaznaczono cząsteczkę swoistego inhibitora związanego z kofaktorem FAD danego izoenzymu, klorgiliny wiązanej przez MAO-A oraz L-deprenyłu łączącego się z MAO-B

Tabela 1. Substraty MAO-A oraz MAO-B

MAO-A	MAO-B	MAO-A i MAO-B
Serotonina	fenyloetyloamina	tyramina
Adrenalina	benzylamina	dopamina
Noradrenalina	MPTP	tryptamina

mi potranslacyjnymi izoenzymów MAO. W cząsteczce MAO-A modyfikacji ulega N-końcowa reszta metioniny, natomiast w MAO-B stwierdzono odcinanie N-końcowej metioniny i modyfikację N-końcowej seryny. Dotychczas nie wykazano, aby MAO ulegało glikozylacji czy kowalencyjnemu dołączaniu lipidów [34].

MAO-A i MAO-B są kodowane przez dwa odrębne geny umiejscowione na chromosomie X [25,30,68] i charakteryzujące się identyczną organizacją intronów i eksonów, sugerując ich wspólne pochodzenie [50]. Sekwencje aminokwasowe odpowiadające poszczególnym eksonom są także bardzo podobne [24]. W obu izoenzymach MAO ekson 12 koduje pentapeptyd o sekwencji: Ser-Gly-Gly-Cys-Tyr, warunkujący przyłączenie poprzez wiązanie  $8\alpha$ -tioeterowe z resztą Cys-406 w MAO-A i Cys-397 w MAO-B FAD, obligatoryjnego kofaktora MAO (ryc. 4) [1]. Cząsteczka FAD jest umiejscowiona głęboko wewnątrz cząsteczki enzymu, a sposób wiązania FAD jest najbardziej konserwatywnym elementem w strukturach MAO-A i MAO-B [50], co wskazuje na jego istotne znaczenie dla stabilności struktury przestrzennej MAO [58,74]. Z użyciem metody ukierunkowanej mutagenyzy zlokalizowano centra aktywne obu izoenzymów składające się z następujących aminokwasów: Lys-305, Try-397, Tyr-407, Tyr-444 w MAO-A i odpowiadającym im aminokwasom Lys-296, Tryp-388, Tyr-398 i Tyr-435 w MAO-B [45]. Ile-335 w MAO-A i Tyr-326 w MAO-B pełnią główną rolę w warunkowaniu swoistości w stosunku do substratów i inhibitorów [75]. Co więcej, za pomocą metod ukierunkowanej mutagenyzy oraz analizy struktur przestrzennych MAO-A i MAO-B wykazano, że wspomniane reszty aminokwasowe warunkują specyficzność dla każdego z izoenzymów kształt oraz wielkość kieszeni wiążącej substrat lub inhibitor [46,75].

Katalizowana przez MAO degradacja monoamin zachodzi za pośrednictwem oksydacyjnej deaminacji. Wykazano, że mechanizm reakcji katalizowanej przez MAO-B zależy od budowy chemicznej utlenianego substratu [34,96]. W obecności benzylaminy i jej analogów utleniona postać kofaktora flawinowego MAO-B ulega redukcji z wytworzeniem pochodnej iminowej substratu (ryc. 5A). Następnie kompleks zredukowany-FAD-imina jest utleniany tlenem cząsteczkowym z wytworzeniem kompleksu utlenionego-FAD-imina i uwolnieniem cząsteczki nadtlenu wodoru. W ostatnim etapie dochodzi do odtworzenia postaci utlenionej kofaktora flawinowego MAO-B w wyniku uwolnienia iminy, która ulega natychmiastowej hydrolizie do odpowiedniego aldehydu i jonu amonowego. Natomiast gdy substratem MAO-B jest fenyloetyloamina, od utworzonego kompleksu zredukowany-FAD-imina oddysocjowuje imina pozostawiając zredukowaną postać FAD, która natychmiast reaguje z tlenem cząsteczkowym z wytworzeniem nadtlenu

Sekwencja 1: **AOFA\_HUMAN** (527 reszt aminokwasowych)Sekwencja 2: **AOFB\_HUMAN** (519 reszt aminokwasowych)

73.2% identity in 514 residues overlap; Score: 2057.0; Gap frequency: 0.4%

<b>AOFA_HUMAN</b>	15	DVVVIGGGISGLSAAKLLTEYGVSVLVLEARDRVGGRTYTI <del>RN</del> EHVDYVDVGGAYVGP <b>TQ</b>
<b>AOFB_HUMAN</b>	5	DVVVVG <b>GGISGMA</b> AAKLLHDSGLNVVLEARDRVGGRTY <b>TLRN</b> QKVKYVDLGGSYVGP <b>TQ</b>
<b>AOFA_HUMAN</b>	75	NRILRLSKELGIETYKVN <b>VSER</b> LVQYVKGK <b>TY</b> FRGAFPPVWNPIAYLDYNNLWRTID <b>NM</b>
<b>AOFB_HUMAN</b>	65	NRILRLAKELGLE <b>TY</b> KVNEVERL <b>I</b> HVKGK <b>S</b> YFRGPFPPVWNPI <b>TY</b> LDHNNFWRT <b>MDDM</b>
<b>AOFA_HUMAN</b>	135	GKEIPTDAPWEAQHADKWDKMTMKELIDKICWTKTARRFAYLFVNINVTSE <b>PHEVSALWF</b>
<b>AOFB_HUMAN</b>	125	GREIPSDAPWKA <b>PLA</b> EEWDNMTMKELLDKLCW <b>TESAKQLAT</b> LFVNL <b>CVTAET</b> HEVSAL <b>WF</b>
<b>AOFA_HUMAN</b>	195	LWYVKQCGGTTRIFSVTNGGQERK <b>FV</b> GGSGQV <b>SER</b> IMDLLGDQV <b>KL</b> NHPVTHVDQSSD <b>NI</b>
<b>AOFB_HUMAN</b>	185	LWYVKQCGGT <b>TRI</b> I <b>ST</b> TNGGQERK <b>FV</b> GGSGQV <b>SER</b> IMDLLGD <b>RV</b> KLERPV <b>IY</b> IDQ <b>TREN</b> V
<b>AOFA_HUMAN</b>	255	I <b>I</b> ETLNHEH <b>YE</b> CKYVINAIPPTLTAKI <b>HFR</b> PE <b>LPA</b> ERNQL <b>I</b> QRL <b>PM</b> GA <b>VI</b> K <b>CM</b> MY <b>KEAF</b>
<b>AOFB_HUMAN</b>	245	L <b>V</b> ETLNHE <b>MYE</b> AKYVISAIPPTLG <b>M</b> KI <b>HFN</b> PL <b>PM</b> MR <b>NQ</b> MI <b>TR</b> VPLGS <b>VI</b> K <b>IV</b> YY <b>KEPF</b>
<b>AOFA_HUMAN</b>	315	W <b>KK</b> KDYCG <b>MI</b> IEDEDAPISITLDDTKPDGSL <b>PA</b> IMGFILARKADRLAKL <b>HKE</b> IR <b>KKK</b> IC
<b>AOFB_HUMAN</b>	305	WR <b>KK</b> DYCG <b>TM</b> I <b>D</b> GE <b>EAP</b> VAYTLDDTK <b>EG</b> NYAAIMGFIL <b>AH</b> KARKL <b>AR</b> L <b>TK</b> EERL <b>KK</b> LC
<b>AOFA_HUMAN</b>	375	ELYAKVLGS <b>Q</b> EALHPVHYE <b>KN</b> WCEEQYSGGCYTAYFPPGIM <b>TOY</b> GRVIR <b>Q</b> PVGRIF <b>FAG</b>
<b>AOFB_HUMAN</b>	365	ELYAKVLGS <b>LE</b> AL <b>E</b> PVHYE <b>KN</b> WCEEQYSGGCYT <b>TY</b> FPPGIL <b>TOY</b> GRV <b>LR</b> Q <b>P</b> VDRI <b>YFAG</b>
<b>AOFA_HUMAN</b>	435	TETATK <b>W</b> SGYMEGAVEAGERAAREVLNGLK <b>VTE</b> KDI <b>W</b> Q <b>E</b> PE <b>S</b> KD <b>VPA</b> VE <b>I</b> TH <b>TF</b> WERN
<b>AOFB_HUMAN</b>	425	TETATH <b>W</b> SGYMEGAVEAGERAARE <b>IL</b> HAM <b>GK</b> I <b>PE</b> DE <b>I</b> W <b>Q</b> SE <b>PE</b> SVD <b>VPA</b> Q <b>P</b> IT <b>TF</b> LER <b>H</b>
<b>AOFA_HUMAN</b>	495	LPSV <b>S</b> GL <b>LK</b> I <b>G</b> F <b>ST</b> --SV <b>TAL</b> GFV <b>LY</b> K <b>Y</b> K <b>L</b> L <b>PR</b>
<b>AOFB_HUMAN</b>	485	LPSV <b>P</b> GL <b>L</b> R <b>L</b> I <b>G</b> L <b>T</b> T <b>I</b> F <b>S</b> A <b>TAL</b> GF <b>L</b> A <b>H</b> K <b>R</b> G <b>L</b> L <b>V</b> R

Ryc. 3. Porównanie sekwencji aminokwasowych ludzkich izoenzymów MAO-A (AOFA\_HUMAN) i MAO-B (AOFB\_HUMAN). Analizę wykonano z użyciem programu SIM dostępnego na serwerze EXPASY, na podstawie sekwencji aminokwasowej uzyskanej z tego samego źródła (MAO-A, wpis P21397 oraz MAO-B, wpis P27338) [44]. Aminokwasy należące do sekwencji MAO-A oraz MAO-B oznaczono odpowiednio kolorem czarnym oraz kolorem czerwonym. Natomiast kolorem zielonym zaznaczono aminokwasy wspólne dla sekwencji obu izoform MAO

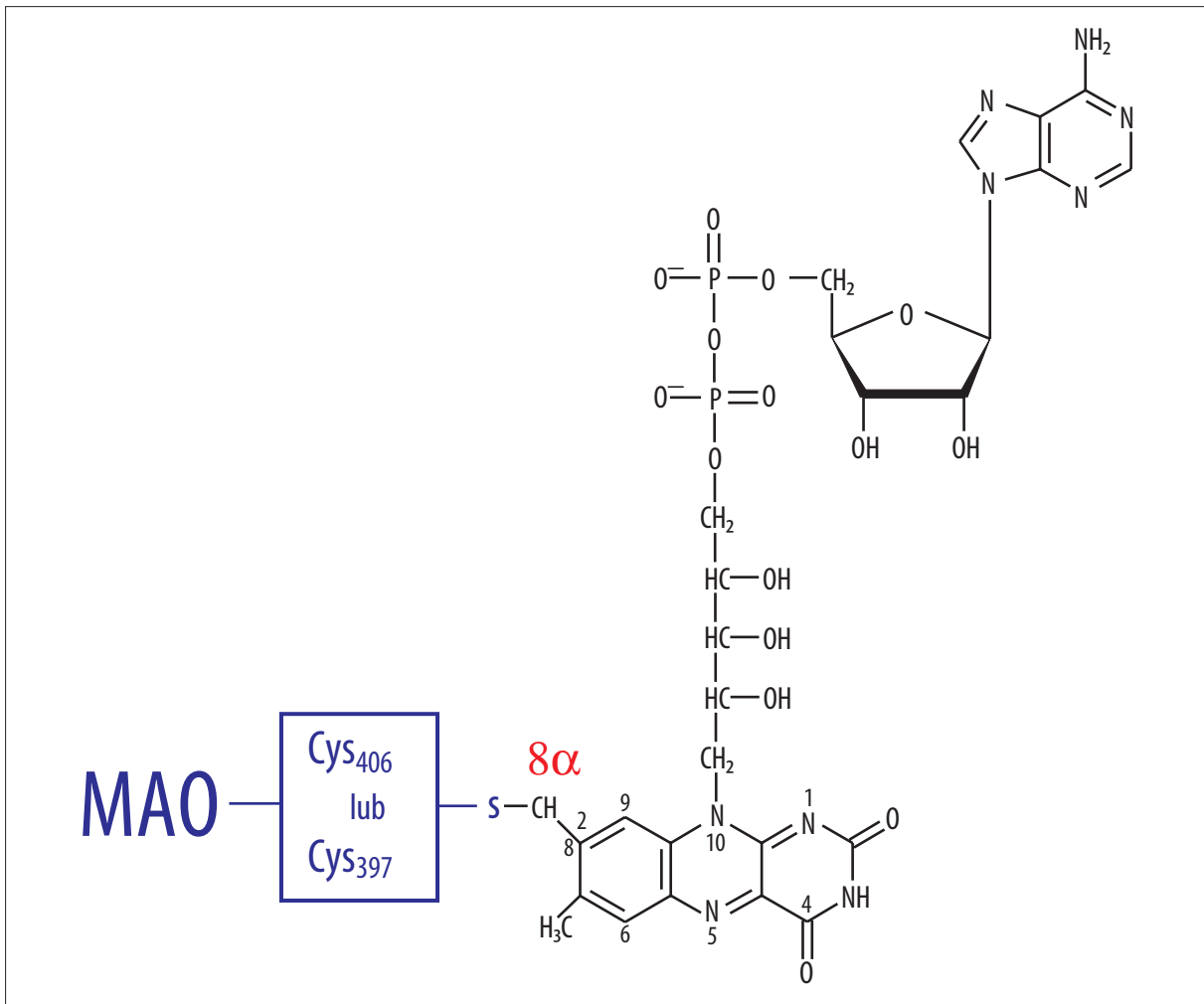
wodoru oraz odtworzeniem utlenionego kofaktora flawinowego MAO-B (ryc. 5B). Wydaje się, że MAO-A degraduje wszystkie substraty zgodnie z mechanizmem utleniania benzylaminy przez MAO-B (por. ryc. 5A). Podstawową różnicą we właściwościach katalitycznych MAO-A i MAO-B jest odmienny stopień powinowactwa enzymu do tlenu (odmienna wartość  $K_m$  dla tlenu). W wypadku MAO-A wartość  $K_m$  ( $O_2$ ) jest równa 6  $\mu$ M, natomiast dla MAO-B parametr ten wynosi około 250  $\mu$ M (tj. maksymalne stężenie tlenu w roztworze wodnym w warunkach standardowych). Z tych powodów, w warunkach fizjologicznych i przy wysycającym stężeniu substratu, MAO-A katalizuje reakcję z szybkością maksymalną, podczas gdy aktywność MAO-B jest równa w przybliżeniu połowie szybkości maksymalnej [34].

## 2. ROZMIESZCZENIE IZOENZYMOW MAO

Obecność MAO stwierdzono zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w tkankach obwodowych. W mózgu człowieka aktywność MAO-B stanowi około 80% całkowitej aktywności MAO [104,123]. Natomiast w mózgu szczurów dominuje postać A [42,43]. W neuronach dopaminergicznych i noradrenergicznych człowieka występuje

MAO-A, podczas gdy MAO-B jest umiejscowiona głównie w neuronach serotonergicznych i histaminergicznych. Największe stężenie MAO-A zaobserwowano w jądrze miejsca sinawego, a mniejsze w prążkowie i w istocie czarnej oraz mózdzku i serotonergicznych jądrach szwu [38]. Natomiast neurony umiejscowione w zwojach podstawy mózgu oraz komórki gleju zawierają obie postaci MAO [40]. Uwzględniając swoistość substratową obu postaci MAO można łatwo zauważyć, że rozmieszczenie izoenzymów nie jest skorelowane z miejscem naturalnego występowania ich substratów, co wskazuje, że rola MAO może polegać głównie na ochronie neuronów przed nadmiernym stężeniem „obcych” monoamin w mikrośrodkowisku komórek nerwowych. [38,141]. Wyraźnie widoczna różnica w udziale poszczególnych postaci MAO u gryzoni i człowieka jest także interesująca, aczkolwiek budzi wątpliwości poprawność ekstrapolacji wyników badań przeprowadzonych z użyciem gryzoni na ośrodkowy układ nerwowy u ludzi.

W porównaniu z bogactwem prac dotyczących lokalizacji MAO w ośrodkowym układzie nerwowym, piśmiennictwo opisujące umiejscowienie izoform MAO w tkankach obwodowych jest wyraźnie uboższe. W miarę rozwoju bio-



Ryc. 4. Struktura kofaktora FAD umiejscowionego w centrum aktywnym MAO. Kolorem niebieskim zaznaczono resztę cysteiny 406 lub 397 wiążącą kowalencyjnie cząsteczkę FAD do białka enzymatycznego będącego odpowiednio MAO-A lub MAO-B

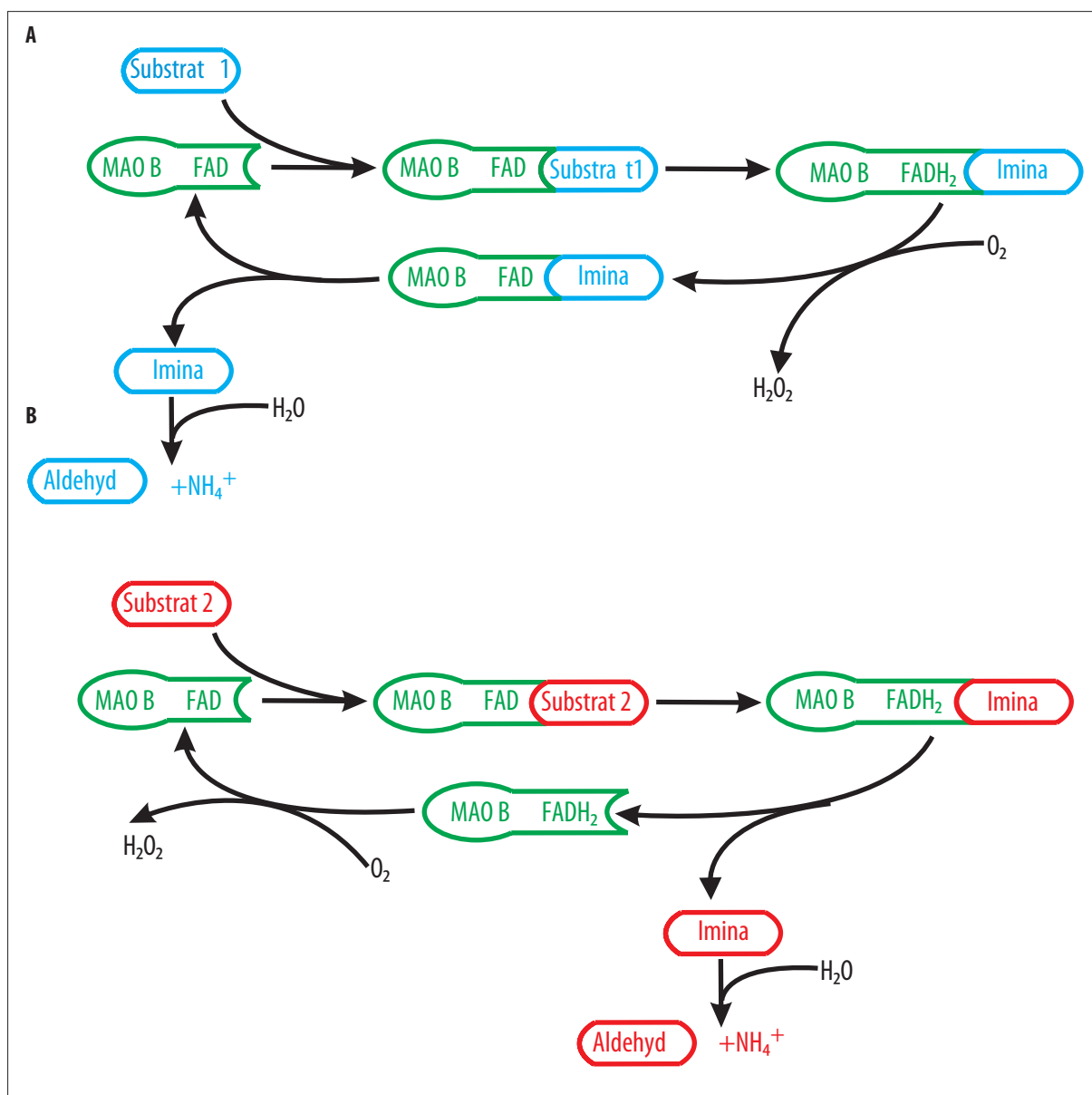
chemii lokalizację MAO w tkankach peryferyjnych ludzi prowadzono z użyciem odmiennych metod. Początkowe prace polegały na badaniu aktywności poszczególnych izoenzymów w tkankach lub homogenatach z użyciem serotoniny w celu identyfikacji MAO-A oraz fenyletyloaminy celem określenia występowania MAO-B [47]. Metoda ta wykazała, że u ludzi dorosłych największa aktywność MAO-A występuje w łożysku i wątrobie, a mniejsza w nerkach i nadnerczach, sercu, płucach i jelicie (tabela 2). Aktywność MAO-B jest mniejsza we wszystkich organach z wyjątkiem mięśni szkieletowych, gdzie aktywność izoenzymów jest podobna. W przeciwieństwie do mózgu, w większości tkanek aktywność MAO-A jest większa niż MAO-B [11]. Nieco odmiennie są wyniki dotyczące występowania izoenzymów MAO z użyciem metod autoradiograficznych z zastosowaniem znakowanych swoistych inhibitorów tych enzymów [114]. W wątrobie stwierdza się podobny udział obu izoenzymów z niewielką przewagą MAO-B (tabela 3). Natomiast w sercu i korze nerek ilość MAO-B jest większa niż MAO-A, a w dwunastnicy i płucach dominuje postać MAO-A. Dane autoradiograficzne wskazują na nieco wyższy poziom MAO-B w większości badanych tkanek lub organów. Co więcej, te obserwacje potwierdzają badania z użyciem tomografii pozytonowej

(PET) wykonane na ochotnikach, którym podano znakowane, swoiste inhibitory izoenzymów MAO [39,40]. Analiza immunohistochemiczna wykorzystująca przeciwciała monoklonalne pozwoliła na określenie ilości MAO na poziomie komórkowym [11,28,29]. W łożysku i komórkach B trzustki nie stwierdzono obecności MAO-B, natomiast komórki A trzustki, limfocyty i komórki krwi nie zawierają MAO-A [107,108]. Hepatocyty, pęcherzyki płucne, kardiomiocyty oraz wszystkie tkanki dwunastnicy zawierają obie postaci enzymu na podobnym poziomie.

Powyższe dane wyraźnie wskazują, że aktywność izoform MAO nie jest skorelowana z ich ilością w danej tkance. Większej aktywności MAO-A niż MAO-B w homogenacie określonej tkanki towarzyszy mniejszy udział białka MAO-A w porównaniu do MAO-B. Przyczyną tego zjawiska jest dużo większa aktywność molekularna MAO-A niż MAO-B [105].

### 3. ROLA IZOENZYMÓW MAO

Poznanie funkcji MAO *in vivo* umożliwiły doświadczenia na myszach z knock-out w genie kodującym MAO-A [22], genie kodującym MAO-B [51] oraz organizmach charak-



Ryc. 5. Mechanizm reakcji oksydacyjnej deaminacji substratów katalizowanej przez izoenzymy MAO-A i MAO-B (A) oraz charakterystyczny wyłączenie dla izoenzymu MAO-B (B). Substrat 1: benzylamina i jej analogi, substrat 2: fenyletyloamina i jej analogi

teryzujących się brakiem ekspresji obu genów. Zwierzęta wykazywały różnice zarówno w metabolizmie neuroprze-kaźników, jak i w zachowaniu [118,119]. W porównaniu z osobnikami dzikimi, mózgi noworodków myszy z usunię-ty genem kodującym MAO-A charakteryzowały się pod-wyższonym 7-krotnie poziomem serotoniny oraz 2-krotnie noradrenaliny i nieznacznie dopaminy. Natomiast u osob-ników dorosłych poziom serotoniny był podniesiony jedy-nie 2-krotnie, co było spowodowane zwiększoną degrada-cją tego neuroprze-kaźnika przez MAO-B [70]. Organizmy te wyrażały także agresywne zachowania, które były zno-szone przez działanie antagonistów receptorów serotonino-owych: katenserynę [121] i ginkgo biloba [120]. Podobnie, nadmiernie agresywne zachowanie opisano u ludzi z uszko-dzonym i niewyrażanym genem kodującym MAO-A [17]. Mutacja w genie MAO-B powodowała podwyższenie stę-żenia fenyletyloaminy (PEA) w organizmie nie powodu-

jąc zaburzeń zachowania [70]. Natomiast brak ekspresji genów obu izoenzymów przejawiał się nadmiernym strachem, niepokojem, podwyższoną reaktywnością i zaburzo-nym rytmem serca w nowym środowisku [59,60]. Stężenia serotoniny, noradrenaliny, dopaminy i PEA w mózgu były znacznie bardziej podwyższone niż w przypadku muta-cji w pojedynczych genach sugerując, że w nieobecności jednego z izoenzymów jego substraty mogą być utlenia-ne przez drugi [117]. U ludzi uszkodzenie genów obu izoen-zymów MAO jest związane z ciężkim niedorozwojem psy-chicznym i zaburzeniami neurologicznymi [70].

Biorąc pod uwagę, że MAO-A i MAO-B uczestniczą w me-tabolizmie neuroprze-kaźników pełniących podstawowe role w czynnościach ośrodkowego układu nerwowego, znacze-nie tych enzymów w patogenezie chorób psychicznych jest bardzo prawdopodobne. Metabolizując głównie serotoni-

Tabela 2. Aktywność izoenzymów MAO w homogenatach tkanek różnych organów człowieka [71,72]

Tkanka	Aktywność MAO-A (pmol 5HT × min <sup>-1</sup> × mg <sup>-1</sup> białka)	Aktywność MAO-B (pmol PEA × min <sup>-1</sup> × mg <sup>-1</sup> białka)
Wątroba	3066	1100
Łożysko	4666	666
Jelito	500	166
Nerki	1293	566
Serce	633	333
Płuca	566	137
Mięśnie	143	133
Nadnercze	1113	333

5HT, serotonina; PEA, fenyletyloamina.

nę oraz noradrenalinę, MAO-A wydaje się odgrywać ważną rolę w regulacji nastroju, a zaburzenia aktywności tego enzymu mogą być przyczyną depresji [89]. Sugeruje się także rolę MAO-A i MAO-B w rozwoju innych zaburzeń, związanych szczególnie z dysfunkcją mózgowych układów monoaminergicznych, takich jak niektóre postaci alkoholizmu i otępień, a także zaburzenia osobowości [93]. Natomiast MAO-B może być zaangażowane w rozwój chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona i choroba Alzheimera, których podłożem jest przyspieszona śmierć neuronów. Jednym z produktów reakcji katalizowanej przez MAO jest nadtlenuk wodoru, który może być źródłem reaktywnych form tlenu powstających w reakcji Fentona (por. ryc. 1). Wzmożone wytwarzanie ROS prowadzi zwykle do śmierci komórek na skutek stresu oksydacyjnego [27,52]. Podwyższony poziom MAO-B wykazano w mózgu i płytkach krwi pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona lub Alzheimera [16,37,49,147]. Natomiast u osób palących tytoń obserwuje się zarówno obniżoną aktywność MAO w mózgu i tkankach obwodowych, ale także znacznie mniejszą zapadalność na chorobę Parkinsona [23]. Zjawisko to próbuje się tłumaczyć obecnością w dymie tytoniowym związków chemicznych będących inhibitorami MAO-B np.: 2,3,6-trimetylo-1,4-naftochinonu, farnezyloacetonu lub trans,trans-farnezołu [66], które hamując aktywność tego enzymu ograniczają możliwość przekształcenia preneurotoksyn do ich aktywnych form niszczących neurony. Przykładem takiej substancji jest MPTP, która jest przekształcana z udziałem MAO-B do aktywnego jonu 1-metylo-4-fenylpirydynowego (MPP<sup>+</sup>), będącego neurotoksyną selektywnie niszczącą neurony dopaminergiczne istoty czarnej mózgu i wywołującą objawy choroby Parkinsona u zwierząt i ludzi [85].

W tkankach obwodowych funkcja MAO-A i MAO-B jest prawdopodobnie zdeterminowana ich umiejscowieniem, a obserwowane w wielu tkankach współwystępowanie obu izoenzymów może sugerować, że spełniają one podobną rolę i wzajemnie się uzupełniają. Duża aktywność obu izoenzymów MAO w dwunastnicy i jelicie cienkim zapewnia wydajne degradowanie monoamin pobieranych

Tabela 3. Zawartość izoenzymów MAO w wybranych tkankach człowieka określona metodą autoradiografii na podstawie wiązania znakowanych radioaktywnie, selektywnych inhibitorów MAO: lazabemidu oraz Ro41-1049 [114]

Tkanka	MAO-A (pmol × mg <sup>-1</sup> białka)	MAO-B (pmol × mg <sup>-1</sup> białka)
Wątroba	5,0	6,0
Dwunastnica		
• śluzówka	2,8	1,2
• mięśniówka	1,8	2,0
Nerki		
• kora	2,2	3,0
• rdzeń	2,0	1,2
Serce	1,9	3,7
Płuca	2,2	1,0

wraz z pokarmem [10]. Natomiast aminy endogenne oraz te, które przeniknęły przez „barierę układu pokarmowego” usuwane są w wątrobie. Noradrenalina i adrenalina są głównymi substratami MAO-A w mięśniu sercowym [10]. Szczególnie duża aktywność MAO-A w łożysku wskazuje na ważność tej tkanki w regulacji poziomu serotoniny we krwi podczas ciąży [10,20,21]. Natomiast rola MAO w trzustce nie jest dobrze poznana, jakkolwiek wykazano, że MAO-A i MAO-B w komórkach części dokrewnej trzustki mogą brać udział w regulacji wydzielania insuliny i glukagonu [2]. Duża aktywność MAO-B w korze nerek wynika z umiejscowienia układu dopaminergicznego w tych narządach. Kanaliki proksymalne nerek pobierają intensywnie z układu krwionośnego L-DOPA, która jest następnie przekształcana w dopaminę, hormon regulujący wychwyty zwrotny jonów sodu w nerkach [62]. Umiejscowiona w kanalikach nerkowych MAO-B degraduje dopaminę regulując czas trwania sygnału hormonalnego. Co więcej, powstający nadtlenuk wodoru wydaje się częstą sygnałową wpływającą m.in. na proliferację komórek tworzących kanalik proksymalne [133]. Ponieważ w komórkach nabłonkowych pęcherzyków płucnych również wykryto układ dopaminergiczny, który kontroluje usuwanie płynu pęcherzykowego [8], funkcja MAO w płucach może być analogiczna do roli tego enzymu w kanalikach kory nerek.

#### INHIBITORY MAO W TERAPII

Iproniazyd pierwszy inhibitor oksydazy monoaminowej wprowadzony do leczenia depresji, był początkowo wykorzystywany jako lek przeciwgruźliczy [139]. Jednak szybko zauważono, że osoby leczone tym związkiem przejawiają nadmiernie dobre samopoczucie, co wskazywało na wyraźne działanie psychotropowe leku [14]. Po wykazaniu, że iproniazyd hamuje aktywność MAO *in vitro* [73,82,146] w roku 1958 lek ten został wprowadzony do leczenia zaburzeń depresyjnych pod nazwą Marsilid®.

Endogenna depresja – najczęściej występująca choroba psychiczna, której diagnoza, wg kryteriów DSM IV



Tabela 4. Trzy generacje inhibitorów MAO

Generacja MAOI	Hamowany izoenzym MAO	Sposób hamowania	Zastosowanie
<b>I generacja</b>			
• Iproniazyd (Marsilid®)	MAO-A i -B	nieodwracalny	lek antydepresyjny (obecnie niestosowany)
• Izokarboksazyd (Marplan®)	MAO-A i -B	nieodwracalny	lek antydepresyjny (w Polsce niestosowany)
• Fenelzyna (Nardil®)	MAO-A i -B	nieodwracalny	lek antydepresyjny (w Polsce niestosowany)
• Tranylcypromina (Parnate®)	MAO-A i -B	nieodwracalny	lek antydepresyjny (w Polsce niestosowany)
<b>II generacja</b>			
• Klorgilina	MAO-A	nieodwracalny	substancja eksperymentalna o działaniu przeciwdepresyjnym
• L-Deprenyl/Selegilina (Eldepryl®)	MAO-B	nieodwracalny	lek przeciw chorobie Parkinsona
• Rasagilina (Azilect®, Agilect®)	MAO-B	nieodwracalny	lek przeciw chorobie Parkinsona, eksperymentalnie także w terapii choroby Alzheimera
<b>III generacja</b>			
• Mokloemid (Aurorix®, Mocloxil®)	MAO-A	odwracalny	lek antydepresyjny
• Toloksaton (Humoryl®, Perenum®)	MAO-A	odwracalny	lek antydepresyjny
• Befloksaton (Consonar®)	MAO-A	odwracalny	potencjalny lek antydepresyjny
• Lazabemid	MAO-B	odwracalny	potencjalny lek przeciw chorobie Parkinsona

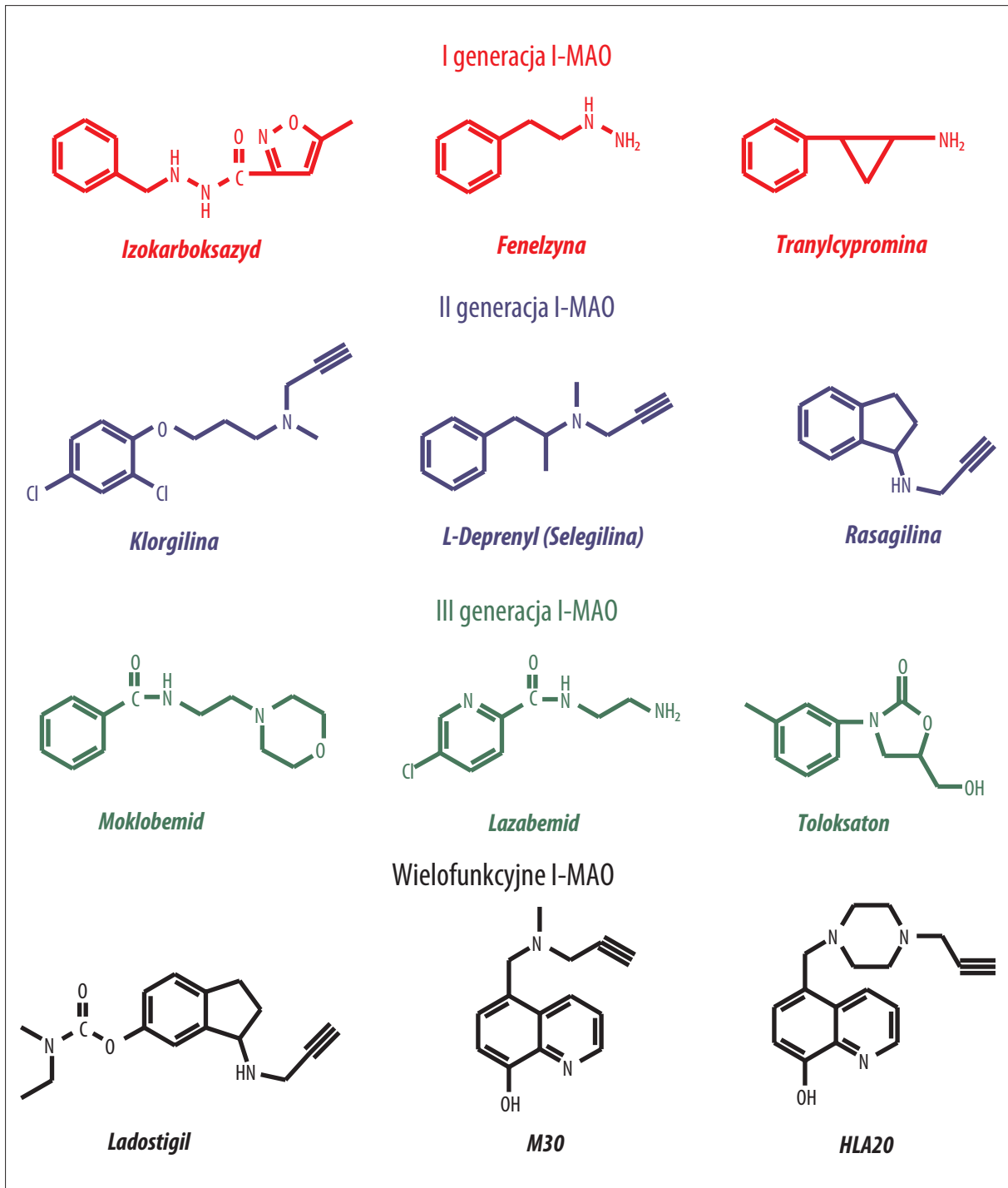
(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition), opiera się na stwierdzeniu utrzymywania się u chorego przez okres co najmniej 2 tygodni poważnego obniżenia nastroju lub niemożność przeżywania radości oraz współwystępowania przynajmniej 4 spośród następujących objawów: utrata lub nadmierny apetyt, bezsenność lub ospałość, uczucie zmęczenia, braku energii i woli działania, spowolnienie ruchowe, poczucie obniżonej sprawności intelektu i pamięci, myśli o śmierci lub samobójstwie [48]. Obecnie przyjmuje się, że depresja jest chroniczną chorobą spowodowaną niekorzystnymi zmianami w ekspresji genów, prowadzącymi do utraty plastyczności działania ośrodkowego układu nerwowego w następstwie działania różnorodnych czynników, takich jak np.: długotrwały stres [132]. Natomiast hipotezy tłumaczące mechanizm powstawania zaburzeń depresyjnych są ściśle związane z próbami wyjaśnienia sposobu działania leków antydepresyjnych. Początkowo uważano, że przyczyną zaburzeń depresyjnych jest obniżenie transmisji monoaminoergicznej, szczególnie serotoninerdycznej i noradrenergicznej w ośrodkowym układzie nerwowym. Hipoteza ta dobrze tłumaczyła to, że wszystkie leki antydepresyjne zwiększają stężenie monoamin w szczelinach synaptycznych, ale nie wyjaśniała, dlaczego terapeutyczne efekty działania leków pojawiają się dopiero po kilku tygodniach terapii [132]. Natomiast obecnie coraz powszechniej przyjmuje się, że przyczyną zaburzeń depresyjnych jest zahamowanie powstawania nowych neuronów serotoninerdycznych (neurogeneza) lub/i zwiększone umiarnie neuronów serotoninerdycznych hipokampa – struktury mózgu warunkującej procesy uczenia się i zapamiętywania [32]. Udowodniono, że warunki stresowe zmniejszają wytwarzanie w hipokampie czynników wzrostu nerwów niezbędnych do utrzymania proliferacji neuronów w tej strukturze mózgu [31]. Chociaż mechanizm odpowiedzialny za zmniejszone wytwarzanie czynników wzrostu nie jest do końca znany, uważa się, że wydzielane przez nadnercze w warunkach stresowych glukokortykoidy należą do głównych czynników indukujących deficyt nerwowych

czynników wzrostu w hipokampie [81]. Postuluje się, że działanie leków przeciwdepresyjnych, w tym inhibitorów MAO, powoduje przede wszystkim zwiększenie wytwarzania czynników wzrostu oraz nasilenie neurogenezy poprzez zwiększoną przeżywalność i wzmożoną proliferację neuronów hipokampa [81]. Co więcej, leki antydepresyjne wydają się nie tylko odwracać indukowane przez stres patologiczne zmiany w mózgu, ale także blokują niekorzystny wpływ stresu na mózg.

Mimo cennych właściwości antydepresyjnych iproniazyd został szybko wycofany z użycia ze względu na hepatotoksyczność i indukowanie nagłych wzrostów ciśnienia krwi po spożyciu pokarmu bogatego w tyraminę (tzw. cheese effect). Tyramina występuje w szczególnie dużych ilościach w serach pleśniowych i twardych, piwie oraz winie [122]. W warunkach fizjologicznych tyramina jest intensywnie degradowana przez MAO nabłonka jelita i w wątrobie. Jednak po podaniu inhibitora MAO, a w zwłaszcza MAO-A np. iproniazydu, tyramina nie jest metabolizowana, przedostaje się do układu krwionośnego, a następnie przenika do zakończeń nerwowych obwodowych neuronów adrenergicznych, indukując uwalnianie dużych ilości noradrenaliny [36]. Konsekwencją tego procesu jest gwałtowny wzrost ciśnienia krwi, który może powodować zgon.

Poważne działania niepożądane podawania pierwszych, nieswoistych inhibitorów MAO oraz wprowadzenie antydepresyjnych leków trójpierścieniowych szybko zniechęciło lekarzy do dalszego stosowania I-MAO. Mimo to dalsze intensywne badania zaowocowały odkryciem swoistych inhibitorów MAO-A i MAO-B, leków znacznie bezpieczniejszych i o cennych właściwościach farmakologicznych [102]. Wszystkie obecnie dostępne inhibitory MAO można zaklasyfikować do trzech podstawowych rodzajów (generacji) biorąc pod uwagę ich selektywność oraz typ inhibicji (tabela 4):

– I generacja, nieodwracalne, nieselektywne inhibitory MAO-A i MAO-B,



Ryc. 6. Wybrane inhibitory MAO wykorzystywane w terapii różnych schorzeń człowieka, będące w fazie intensywnych badań klinicznych lub mające duże znaczenie jako narzędzia badawcze

- II generacja, nieodwracalne, selektywne inhibitory MAO-A i MAO-B,
- III generacja, odwracalne, selektywne inhibitory MAO-A i MAO-B.

### 1. PIERWSZA GENERACJA INHIBITORÓW MAO

Nieodwracalne i nieselektywne I-MAO (tzw. klasyczne I-MAO) nie są obecnie stosowane w Polsce. Jednak w USA

wciąż wykorzystywane są fenelzyna i tranylcypromina (ryc. 6), które uważa się za leki szczególnie przydatne w leczeniu „atypowych depresji” (np. z silnymi lękami) [102]. Bezpośrednią i natychmiastową konsekwencją terapii z użyciem klasycznych I-MAO jest wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia serotoniny, noradrenaliny i innych amin biogennych w neuronach. Efekt terapeutyczny pojawia się jednak dopiero po około 2 tygodniach od rozpoczęcia terapii wskazując, że poprawa stanu chorego jest wtórnym wynikiem zmian.

**Fenelzyna** (Nardil®, ryc. 6) jest hydrazynową pochodną fenyloetyloaminy. Lek wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po 2–4 godz. od podaniu [106]. Okres półtrwania w surowicy wynosi 1,5–4 godz. z tendencją do wydłużania się, co sugeruje, że metabolizm fenelzyny może być hamowany przez jej metabolit(y) [9,83]. Kwas fenylooctowy jest głównym produktem degradacji leku w wyniku utleniania, katalizowanego najprawdopodobniej przez MAO wskazując, że fenelzyna jest nie tylko inhibitorem, ale także substratem tego enzymu [6]. Obecność reszty hydrazynowej sprawia, że fenelzyna jest także inhibitorem innych niż MAO enzymów: dekarboksylazy glutaminianowej (EC 4.1.1.15), transaminazy kwasu gammaaminomasłowego (EC 2.6.1.19), aminotransferazy alaninowej (EC 2.6.1.2) oraz tyrozykowej (EC 2.6.1.5) [61]. Fenelzyna jest stosowana głównie w terapii lekoopornych depresji, różnych zaburzeń lękowych (panika z agorafobią) oraz zespołów obsesyjno-kompulsywnych [65,102]. Uważa się, że lek ten może być szczególnie użyteczny w terapii ludzi z depresją, niereagujących pozytywnie na leczenie inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny [102]. Mimo wielokrotnie udowodnionego w badaniach klinicznych korzystnego działania fenelzyna jest obecnie stosowana sporadycznie, co wynika przede wszystkim z wielu działań niepożądanych towarzyszących terapii [57,102]. Najważniejsze z nich to: hepatotoksyczność spowodowana obecnością reszty hydrazynowej w strukturze związku, ortostatyczny spadek ciśnienia krwi, bezsenność, zawroty głowy, „cheese effect” oraz liczne i groźne interakcje z innymi lekami.

**Tranilcypromina** (Parnate®, ryc. 6), podobnie jak fenelzyna, jest szybko wchłaniana z przewodu pokarmowego, a czas półtrwania w surowicy wynosi 2 godziny [82]. Lek jest szybko metabolizowany i usuwany wraz z moczem, głównie jako pochodne powstałe w wyniku hydroksylacji pierścienia benzenowego oraz N-acetylowania grupy aminowej [6]. Terapeutyczne zastosowanie tranilcyprominy jest takie samo jak fenelzyny. Także działania niepożądane obu I-MAO są podobne, jakkolwiek ze względu na brak w cząsteczce tranilcyprominy ugrupowania hydrazynowego, lek ten pozbawiony jest toksycznego działania na komórki wątroby. Wykazano, że podobnie do innych leków antydepresyjnych tranilcypromina zwiększa neurogenezę w hipokampie [113]. Warto także dodać, że oprócz nieselektywnej inhibicji aktywności MAO tranilcypromina może hamować aktywność syntazy prostacykliny (EC 5.3.99.4), N-acetylotransferazy arylaminowej (EC 2.3.1.5), N-metylotransferazy histaminowej (EC 2.1.1.8) oraz dehydrogenazy alkoholowej (EC 1.1.1.1) [61].

## 2. DRUGA GENERACJA INHIBITORÓW MAO

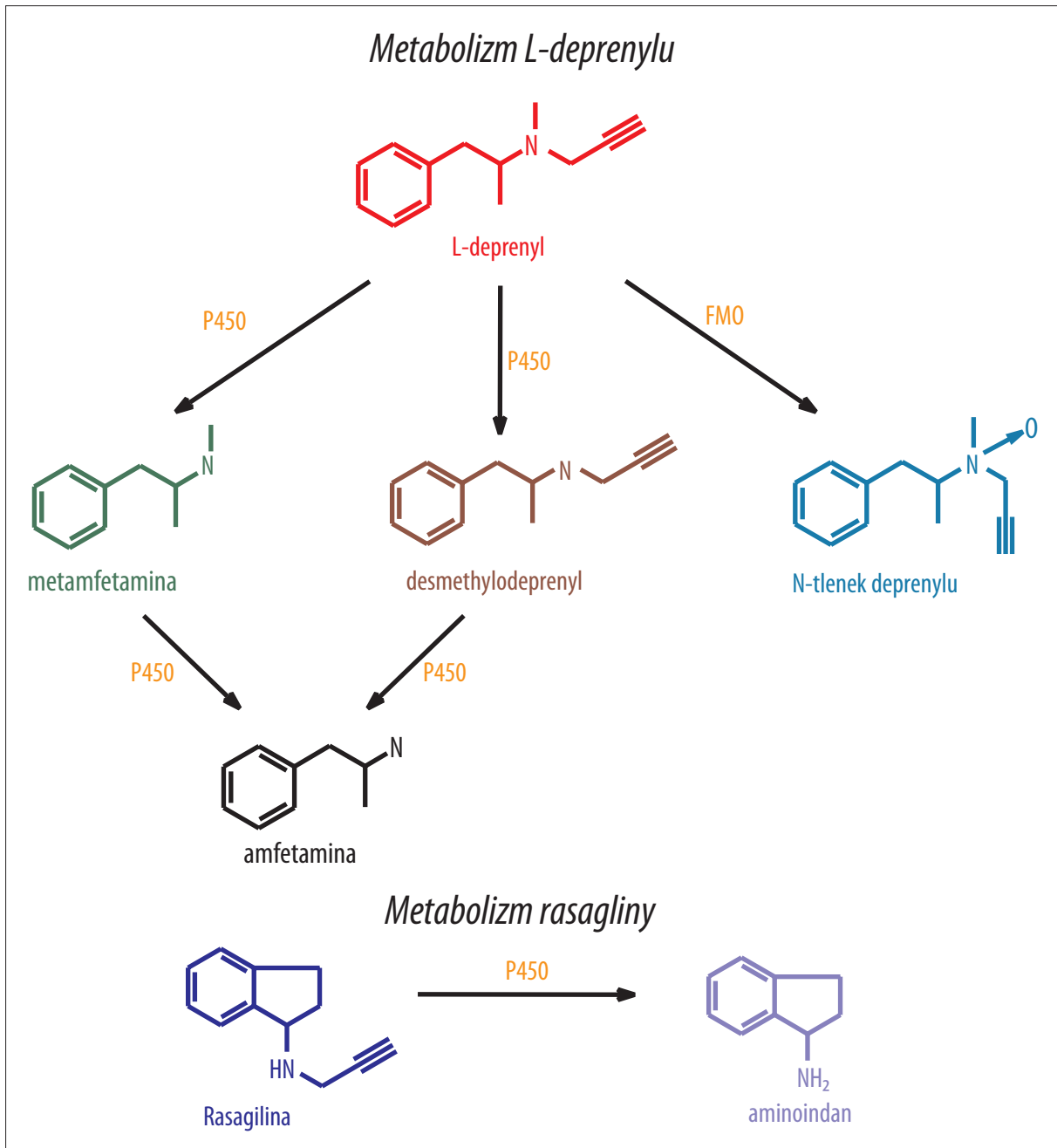
L-Deprenyl oraz rasagilina (ryc. 6) – nieodwracalne, selektywne inhibitory MAO-B – to jedyni przedstawiciele II generacji inhibitorów MAO stosowani w medycynie. Natomiast pomimo potwierdzonego w badaniach klinicznych działania antydepresyjnego klogrylina (ryc. 6) – selektywny inhibitor MAO-A – nie została wprowadzona do leczenia, głównie ze względu na hamowanie metabolizmu tyraminy [144].

**L-Deprenyl** (Selegilina, Eldepryl®, Xylopar®, ryc. 6) jest propargylową pochodną amfetaminy. Po doustnym poda-

niu terapeutycznej dawki (5–10 mg) związek ten szybko wchłania się z przewodu pokarmowego człowieka, osiągając maksymalne stężenie w surowicy w ciągu 30–120 min, przy czym 90% leku występuje w postaci związanej z białkami osocza [38]. Aktywność MAO-B w płytkach krwi jest zahamowana prawie w 90% już po 30–90 min od podania leku, a jej powrót do wartości kontrolnych wymaga około 40 dni [38]. Lek przenika przez barierę krew-mózg bez przeszkód, osiągając maksymalne stężenie w prążkowie ludzi po około 5 min od podania dożylnego [41,78]. Głównym miejscem metabolizmu L-deprenylu jest wątroba oraz w mniejszym stopniu nerki i płuca [5,77]. Degradacja L-deprenylu katalizowana przez cytochrom P450 oraz monoooksygenazę zawierającą flawinę (FMO) prowadzi do powstania odpowiednio desmetylodeprenylu, metamfetaminy, amfetaminy oraz N-tlenku deprenylu, będących głównymi produktami przemian tego leku w organizmie człowieka (ryc. 7) [64]. Ze względu na bardzo dużą szybkość metabolizmu L-deprenylu w wątrobie, jedynie 25% podanej dawki leku jest wykrywane we krwi po podaniu doustnym, chociaż L-deprenyl i jego metabolity mogą się nagromadzać w organizmie człowieka przy długotrwałym podawaniu [79]. Natomiast przezskórne podanie leku powoduje 60-krotny wzrost jego stężenia w surowicy oraz znacząco zmniejsza ilość powstających metabolitów [79]. Co więcej, tak duży wzrost stężenia leku w surowicy prowadzi do utraty selektywności jego działania i zahamowania aktywności obu izoenzymów MAO w tkance mózgowej, podczas gdy w komórkach tkanek przewodu pokarmowego nie obserwuje się zmniejszenia efektywności ich działania [135].

L-Deprenyl zsyntetyzowano po raz pierwszy w 1962 r. na Węgrzech jako nowy potencjalny lek antydepresyjny, pozabawiony niekorzystnego działania związanego z hamowaniem metabolizmu tyraminy [76]. Szybko zauważono, że L-deprenyl, selektywnie hamując MAO-B nie wpływa na degradację tyraminy oraz nie wykazuje żadnych działań antydepresyjnych [139]. Natomiast biochemicznym skutkiem jego działania jest zahamowanie degradacji dopaminy i fenyloetyloaminy przy jednoczesnym braku wpływu na metabolizm noradrenaliny oraz serotoniny [100,103]. Wynikiem tych obserwacji było zmniejszenie zainteresowania terapeutycznym wykorzystaniem L-deprenylu; związek ten był używany przez kilka lat głównie w pracach nad MAO-B [139]. Dopiero w połowie lat 70. ub.w. zrodził się pomysł wykorzystania L-deprenylu jako leku blokującego metabolizm dopaminy u pacjentów cierpiących na chorobę Parkinsona i leczonych L-DOPA, tj. prekursorem dopaminy [13]. Przeprowadzone badania kliniczne zakończyły się pełnym sukcesem i z końcem lat 70. XX w. L-deprenyl został wprowadzony do terapii choroby Parkinsona w Europie, a 15 lat później w USA [139].

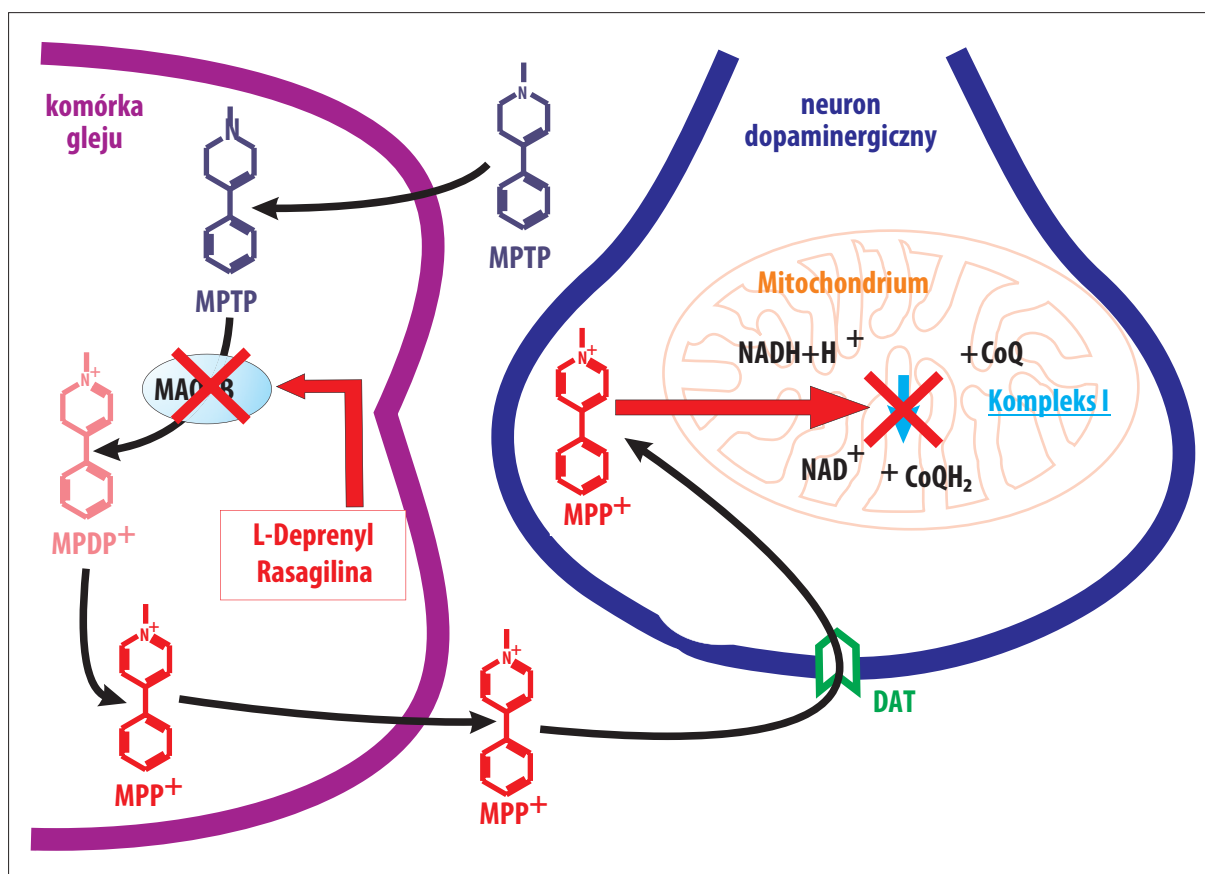
Obecnie L-deprenyl pozostaje przede wszystkim lekiem stosowanym wraz z L-DOPA w leczeniu choroby Parkinsona. Co więcej, sugeruje się jako korzystne rozpoczęcie terapii choroby Parkinsona podawaniem wyłącznie L-deprenylu w celu maksymalnego opóźnienia podawania L-DOPA [33]. Jednak korzystne działanie L-deprenylu w terapii choroby Parkinsona prawdopodobnie nie wynika wyłącznie ze zwiększenia stężenia dopaminy w mózgu chorego. Badania kliniczne wykazały bowiem istotnie lepszą przeżywalność chorych leczonych z użyciem L-DOPA + L-de-



Ryc. 7. Metabolizm L-deprenylu oraz rasagiliny w organizmie człowieka. FMO – monoooksygenaza zawierająca flawinę, P450 – cytochrom P450

prenylu niż tylko L-DOPA wskazując, że L-deprenyl może spowalniać tempo śmierci neuronów dopaminergicznych [12]. Zjawisko to zostało nazwane „neuroprotekcją”, a do jego wyjaśnienia przyczyniły się badania nad preneurotoksyną 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyną (MPTP, ryc. 8). W 1983 r. Langston i wsp. [69] opisali przypadek kilku młodych pacjentów z typowymi, ostrymi objawami parkinsonizmu, u których choroba została wywołana zażyciem „ulicznego” analogu heroiny, zanieczyszczonego produktem ubocznym procesu syntezy, tj. MPTP, pre-toksyny przekształcanej w komórkach gleju do właściwej toksyny – 1-metylo-4-fenylpirydydy (MPP<sup>+</sup>). Z udziałem występujących w błonach neuronów dopaminergicznych transporterów dopaminy, MPP<sup>+</sup> przenika do cyto-

plazmy i przedostaje się do mitochondriów, gdzie hamuje aktywność kompleksu I łańcucha oddechowego i prowadzi do śmierci komórek w wyniku nekrozy bądź apoptozy. Zahamowanie aktywności MAO-B po podaniu L-deprenylu uniemożliwia przekształcenie MPTP w MPP<sup>+</sup> i chroni neurony przed śmiercią (por. ryc. 8) [56]. Co więcej, liczne późniejsze badania wykazały, że deprenyl chroni nie tylko neurony dopaminergiczne przed specyficznymi dla nich toksynami (MPTP, 6-hydroksydopaminy), ale także osłania neurony adrenergiczne przed toksycznym działaniem DSP-4 (N-(2-chloroetylo)-N-etylo-2-bromobenzaminy) oraz neurony cholinergiczne przed działaniem AF64A (metylo-β-acetooksyetylo-2-chloroetyloaminy) [76]. Natomiast odkrycie w 1991 r. przez Tattona i Greenwooda



Ryc. 8. Mechanizm neurotoksycznego działania MPTP; CoQ – ubiquinon, DAT – transporter dopaminy w błonie komórkowej, kompleks I – oksydoreduktaza NADH: ubiquinon (EC 1.6.5.3), MAO-B – izoenzym B oksydazy monoaminowej, MPDP+ – 1-metylo-4-fenyl-2,3-dihydropirydyna, MPP+ – 1-metylo-4-fenylpirydyna, MPTP – 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyna

[127], że L-deprenyl może znacznie obniżyć indukowaną przez MPTP śmiertelność neuronów dopaminergicznych, nawet wtedy gdy zostanie podany po trzech dniach od zażycia preneurotoksyny, a więc już po upływie czasu niezbędnego do całkowitego przekształcenia MPTP w MPP+, było przełomem w badaniach nad działaniem L-deprenylu i stało się głównym impulsem do późniejszych intensywnych badań nad tym lekiem. Wyniki dalszych prac wykazały istnienie niezależnego od inhibicji MAO-B, neuroochronnego i przeciwapoptycznego działania L-deprenylu [94,128,129]. Lek ten blokuje programowaną śmierć komórek nerwowych zarówno w doświadczeniach *in vivo* prowadzonych na zwierzętach, jak i *in vitro* z wykorzystaniem różnych linii kultur komórek nerwowych i różnych metod indukowania apoptozy (np. niedobór surowicy, czynników wzrostu lub glutationu, stresu oksydacyjnego, niedotlenienia) [76,126]. L-deprenyl wykazuje działanie przeciwapoptyczne także względem komórek tkanek obwodowych np. nerek oraz serca [95,131]. Co więcej, przeciwapoptyczne działanie tego leku *in vitro* występuje, gdy związek ten jest podawany w bardzo małych stężeniach, tj.  $10^{-7}$ – $10^{-13}$  M [76]. L-deprenyl indukuje zmiany transkrypcji oraz translacji około 50 genów, obniżając wewnątrzkomórkowe stężenie białek proapoptycznych: BAX, c-JUN, c-FOS, dehydrogenazy aldehydu 3-fosfoglicerynowego (GAPDH) oraz zwiększając zawartość białek antyapoptycznych: BCL-2, BCL-X<sub>L</sub>, SOD1, SOD2, katalazy i HSP70 [76,124]. W doświadczeniach prowadzonych na różnych liniach ko-

mórek nerwowych, które pozbawiono surowicy, L-deprenyl zapobiega kondensacji chromatyny, fragmentacji DNA oraz aktywacji kaspazy 3 [76]. Ponadto L-deprenyl blokuje „część mitochondrialną” procesu apoptozy, utrzymując wysoką wartość potencjału błonowego mitochondriów oraz obniżając wytwarzanie wolnych rodników tlenowych [90,91,92,124]. Obecnie uważa się, że właściwości antyapoptyczne są wspólną cechą związków mających w swojej strukturze ugrupowanie N-propargylowe min. L-deprenylu, jego metabolitu desmetylodeprenylu oraz N-propargylaminy [138] i mogą być następstwem hamowania przez te związki translokacji glikolitycznego enzymu GAPDH z cytoplazmy do jądra komórkowego [19,53,79].

Korzystne działanie L-deprenylu w terapii choroby Parkinsona skłoniło do podjęcia badań klinicznych nad wpływem tego związku u chorych cierpiących na chorobę Alzheimera, najbardziej rozpowszechnioną chorobę neurodegeneracyjną na świecie, dotyczącą prawie 1% osób w wieku 60–64 lat oraz 40% osób powyżej 85 roku życia [134]. Chociaż przyczyny postępującej śmierci neuronów hipokampa oraz kory mózgu osób dotkniętych chorobą Alzheimera, prowadzącej do stopniowej utraty pamięci i zdolności uczenia się, nie są do końca poznane wydaje się, że choroba ma złożoną etiologią obejmującą zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i wpływ środowiska [101]. Wczesne badania nad wpływem L-deprenylu na sprawność umysłową osób dotkniętych chorobą Alzheimera wykaza-

ły pozytywne działanie małych dawek tego leku (tj. dawek hamujących wyłącznie aktywność MAO-B) [116,125]. Co więcej, wyniki badań klinicznych wykonanych w drugiej połowie lat 90. XX w. sugerowały spowolnienie postępów choroby u pacjentów poddanych terapii tym inhibitorem MAO [111,112]. Jednak w nowszych badaniach uzyskano wyniki wskazujące na poprawę stanu chorych jedynie w początkowym etapie leczenia L-deprenylem bez istotnej poprawy w dłuższym okresie terapii [136]. Obecnie zainteresowanie badaniami nad wykorzystaniem L-deprenylu w terapii choroby Alzheimera wydaje się niewielkie. Prace badawcze koncentrują się bowiem głównie nad opracowaniem leków wielofunkcyjnych (ryc. 6), które byłyby nie tylko selektywnymi inhibitorami MAO, ale także miałyby właściwości inhibitorów cholinesterazy lub chelatorów jonów żelaza, pozwalając na kompleksową terapię choroby Alzheimera [139,141,142]. Natomiast rośnie zainteresowanie wykorzystaniem L-deprenylu podawanego przezskórnie w terapii depresji. Podawanie leku w tej postaci wiąże się z zahamowaniem aktywności obu izoenzymów MAO w tkance mózgowej bez niebezpiecznego obniżenia aktywności MAO-A w komórkach przewodu pokarmowego [15,135]. Ponadto wykazano że, L-deprenyl może zmniejszać uwarunkowaną starzeniem śmiertelność neuronów hipokampa, co może tłumaczyć antydepresyjne właściwości tego leku [67]. Korzystne działanie L-deprenylu wykazano także w eksperymentalnej terapii dziecięcego zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD) [3].

L-deprenyl jest uważany za lek bezpieczny, a jego działaniami niepożądanymi mogą być bóle głowy, nudności, uczucie suchości w ustach oraz zaparcia [102]. Niezwykle właściwości farmakologiczne L-deprenylu nieograniczają się wyłącznie do selektywnej inhibicji MAO-B czy hamowania procesu apoptozy, ale obejmujące także działanie przeciwnowotworowe, wynikające prawdopodobnie z wpływu na proces adhezji międzykomórkowej [63,130] skłoniło firmy farmaceutyczne do intensywnego poszukiwania nowych substancji o właściwościach neuroprotektoryjnych, będących analogami L-deprenylu, lecz nieulegających degradacji do potencjalnie toksycznych metabolitów, takich jak amfetamina (por. ryc. 7).

**Rasagilina** (Agilect®, Azilect®; ryc. 6) jest doskonałym przykładem takiej substancji, która przeszła pomyślnie wszystkie fazy badań klinicznych i w 2005 r. została wprowadzona na rynek europejski [139]. Lek ten jest analogiem L-deprenylu, propargylaminową pochodną aminoindanu, hamującą również swoiście i nieodwracalnie MAO-B. Podobnie jak L-deprenyl, rasagilina bardzo szybko wchłania się z przewodu pokarmowego człowieka, osiągając maksymalne stężenie w surowicy po około 30 min od doustnego podania oraz bardzo dobrze przenika przez barierę krew-mózg [38,143]. Selektowność hamowania aktywności MAO-B przez rasagilinę oraz L-deprenyl jest zbliżona. Natomiast rasagilina charakteryzuje się znacznie większym powinowactwem do MAO-B i lepszą biodostępnością, co sprawia, że do uzyskania 90% inhibicji aktywności MAO-B w mózgu *in vivo* stosuje się rasagilinę w dawce 10-krotnie mniejszej od dawki L-deprenylu [139,143]. Co więcej, rasagilina także wykazuje właściwości antyapoptotyczne i neuroprotektoryjne w doświadczeniach *in vivo* i *in vitro*, ale jej działanie okazało się

znacznie silniejsze [4,140]. Mechanizmy hamowania programowanej śmierci komórki przez rasagilinę są identyczne jak innych propargylamin, łącznie z L-deprenylem, a silniejsze działanie tego leku tłumaczy się brakiem toksycznych metabolitów, głównie metamfetaminy oraz amfetaminy [4, 84] (por. ryc. 7).

Rasagilina dopuszczono wyłącznie do leczenia choroby Parkinsona zarówno w monoterapii (w początkowym stadium choroby), jak i łącznie z L-DOPA [139]. Jednak postuluje się także wykorzystanie tego leku w terapii choroby Alzheimera. Dotychczasowe badania kliniczne nie wykazały żadnych potencjalnie niebezpiecznych działań niepożądanych terapii rasagiliną chorych na chorobę Parkinsona. Nie stwierdzono także interakcji leku z innymi środkami stosowanymi w leczeniu tej choroby [97,98].

### 3. TRZECIA GENERACJA INHIBITORÓW MAO

Odwracalne, selektywne inhibitory MAO są najmłodszą grupą leków wśród I-MAO, a jedynym jej przedstawicielem wprowadzonym do terapii jest moklobemid, odwracalny inhibitor MAO-A. Warto dodać, że prowadzone są badania nad innymi inhibitorami MAO-A. Natomiast nie ma większego zainteresowania opracowaniem leków będących odwracalnymi inhibitorami MAO-B, co najprawdopodobniej jest wynikiem braku konkretnego zastosowania tego typu leków.

**Moklobemid** (Manerix®, Aurorix®, ryc. 6) jest pochodną benzamidu. Lek wchłania się szybko z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym i w ciągu 24 godzin jest niemal w całości (95%) usuwany z moczem w postaci metabolitów, które powstają w wyniku utleniania pierścienia morfolinowego oraz hydroksylacji pierścienia aromatycznego leku, zachodzącego głównie w wątrobie [6]. Moklobemid wiąże się z białkami osocza jedynie w 50%, a jego biodostępność wzrasta po wielokrotnym podaniu [137]. Nie stwierdzono znaczących różnic we wchłanianiu i rozmieszczeniu leku w poszczególnych tkankach osób młodych oraz w wieku podeszłym [86]. Moklobemid jest stosowany w leczeniu depresji, a jego skuteczność jest porównywalna z osiąganą przez leki trójcykliczne oraz może być większa niż selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [102]. Wykazano także dużą skuteczność leku w terapii depresji u osób z chorobą Parkinsona, co wydaje się szczególnie użyteczne ze względu na częste współwystępowanie obu schorzeń [139,144]. Jednak głównym zastosowaniem leku wydaje się terapia zaburzeń dotychczas leczonych z powodzeniem klasycznymi I-MAO, takich jak zaburzenia lękowe (fobia społeczna, panika) [135]. Przewagą leku nad klasycznymi I-MAO jest bowiem brak negatywnego wpływu moklobemidu na metabolizm tyraminy, wynikający z odwracalnego hamowania aktywności MAO-A. Tyramina efektywnie konkuruje z lekiem o centrum aktywne MAO-A i jest wydajnie degradowana [144]. Mechanizm terapeutycznego działania moklobemidu wydaje się podobny do sposobu działania klasycznych I-MAO i polega na zwiększeniu stężenia serotoniny, noradrenaliny oraz dopaminy w szczelinach synaptycznych odpowiednich połączeń neuronalnych, prowadząc do pobudzenia przekazywania monoaminergicznego w ośrodkowym układzie nerwowym [110,139]. Korzystne działanie tego leku w terapii zaburzeń lękowych może wynikać

z nasilenia przekazywania serotonergicznego. Sugeruje się, że serotonina może odgrywać główną rolę w patogenezie tych zaburzeń [55,80]. Co więcej, wykazano, że moklobemid stymuluje neurogenezę w hipokampie, a wzrost stężenia serotoniny w tej strukturze mózgu pod wpływem tego związku wydaje się czynnikiem warunkującym neuroprotektoryjne właściwości tego leku [26,35]. Szersze omówienie właściwości terapeutycznych moklobemidu czytelnik może znaleźć w opracowaniu [110].

Moklobemid jest uważany za bezpieczny, niewchodzący w interakcje z innymi lekami (np. stosowanymi w terapii choroby Parkinsona) oraz dobrze tolerowany przez osoby starsze. Problemy ze snem, niepokój oraz ból głowy – to najważniejsze działania niepożądane, jakie mogą się pojawić podczas terapii tym związkiem [137,144].

#### UWAGI KOŃCOWE

Od wprowadzenia pierwszych I-MAO do terapii depresji minęło już prawie 50 lat. Początkowo dobrze przyjęte leki szybko odeszły na długo w zapomnienie, głównie ze względu na ich działania niepożądane oraz konkurencję odmiennie działających, bezpieczniejszych związków. Nie zniechęciło to jednak badaczy, co prawda nielicznych,

do kontynuowania prac nad poznaniem MAO i opracowaniem lepszych inhibitorów tego enzymu. Odkrycie selektywnych inhibitorów MAO, zwłaszcza L-deprenylu, a następnie jego wykorzystanie w terapii choroby Parkinsona stanowiło pierwszy krok w przywróceniu I-MAO do szerszego wykorzystania w terapii. Kolejnym przełomem było wprowadzenie do terapii moklobemidu, leku mającego wszystkie zalety klasycznych I-MAO, lecz pozbawionego groźnych działań niepożądanych. Natomiast odkrycie niezwyklej właściwości neuroochronnych i przeciwapoptotycznych propargylaminowych I-MAO stało się bodźcem do opracowania nowych, eksperymentalnych leków wielofunkcyjnych, które nie tylko hamują selektywnie aktywność MAO, ale także mają właściwości inhibitorów cholinesterazy (ladostigil, ryc. 6) lub chelatorów jonów żelaza (M30, HLA20; ryc. 6) [139,141,142]. Zastępując terapię wielolekową te wielofunkcyjne substancje staną się najprawdopodobniej przyszłością terapii, zwłaszcza chorób neurodegeneracyjnych, charakteryzujących się wieloraką etiologią.

#### PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują Pani Profesor dr hab. Jadwidze Bryle za cenne uwagi pomocne w przygotowaniu artykułu.

#### PIŚMIENNICTWO

- [1] Abell C.W., Kwan S.W.: Molecular characterization of monoamine oxidases A and B. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 2001; 65: 129–156
- [2] Adeghate E., Parvez H.: The effect of diabetes mellitus on the morphology and physiology of monoamine oxidase in the pancreas. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 167–173
- [3] Akhondzadeh S., Tavakolian R., Davari-Ashtiani R., Arabgol F., Amini H.: Selegiline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2003; 27: 841–845
- [4] Am O.B., Amit T., Youdim M.B.: Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline. *Neurosci. Lett.*, 2004; 355: 169–172
- [5] Anttila M., Sotaniemi E.A., Pelkonen O., Rautio A.: Marked effect of liver and kidney function on the pharmacokinetics of selegiline. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005; 77: 54–62
- [6] Baker G.B., Urchuk L.J., McKenna K.F., Kennedy S.H.: Metabolism of monoamine oxidase inhibitors. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1999; 19: 411–426
- [7] Barsky J., Pacha W.L., Sarkar S., Zeller E.A.: Amine oxidases. XVII. Mode of action of 1-isonicotinyl-2-isopropylhydrazine on monoamine oxidase. *J. Biol. Chem.*, 1959; 234: 389–391
- [8] Bertorello A.M., Sznajder J.J.: The dopamine paradox in lung and kidney epithelia: sharing the same target but operating different signaling networks. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2005; 33: 432–437
- [9] Bieck P.R., Firkusny L., Schick C., Antonin K.H., Nilsson E., Schulz R., Schwenk M., Wollmann H.: Monoamine oxidase inhibition by phenelzine and brofaromine in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1989; 45: 260–269
- [10] Billett E.E.: Monoamine oxidase (MAO) in human peripheral tissues. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 139–148
- [11] Billett E.E., Mayer R.J.: Monoclonal antibodies to monoamine oxidase B and another mitochondrial protein from human liver. *Biochem. J.*, 1986; 235: 257–263
- [12] Birkmayer W., Knoll J., Riederer P., Youdim M.B., Hars V., Marton J.: Increased life expectancy resulting from addition of L-deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: a longterm study. *J. Neural. Transm.*, 1985; 64: 113–127
- [13] Birkmayer W., Riederer P., Youdim M.B., Linauer W.: The potentiation of the anti-akinetetic effect after L-dopa treatment by an inhibitor of MAO-B, Deprenil. *J. Neural. Transm.*, 1975; 36: 303–326
- [14] Bloch R.G., Dooneief A.S., Buchberg A.S., Spellman S.: The clinical effect of isoniazid and iproniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Ann. Intern. Med.*, 1954; 40: 881–900
- [15] Bodkin J.A., Amsterdam J.D.: Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. *Am. J. Psychiatry*, 2002; 159: 1869–1875
- [16] Bonuccelli U., Piccini P., Del Dotto P., Pacifici G.M., Corsini G.U., Muratorio A. Platelet monoamine oxidase B activity in parkinsonian patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1990; 53: 854–855
- [17] Brunner H.G., Nelen M., Breakefield X.O., Ropers H.H., van Oost B.A.: Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 1993; 262: 578–580
- [18] Buckman T.D., Eiduson S., Sutphin M.S., Chang R.: Selective effects on catalysis by the multiple forms of monoamine oxidase produced by interactions of acidic phospholipids with mitochondrial membranes. *J. Biol. Chem.*, 1983; 258: 8670–8676
- [19] Carlile G.W., Chalmers-Redman R.M., Tatton N.A., Pong A., Borden K.E., Tatton W.G.: Reduced apoptosis after nerve growth factor and serum withdrawal: conversion of tetrameric glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase to a dimer. *Mol. Pharmacol.*, 2000; 57: 2–12
- [20] Carrasco G., Cruz M.A., Dominguez A., Gallardo V., Miguel P., Gonzalez C.: The expression and activity of monoamine oxidase A, but not of the serotonin transporter, is decreased in human placenta from pre-eclamptic pregnancies. *Life Sci.*, 2000; 67: 2961–2969
- [21] Carrasco G., Cruz M.A., Gallardo V., Miguel P., Lagos M., Gonzalez C.: Plasma and platelet concentration and platelet uptake of serotonin in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Life Sci.*, 1998; 62: 1323–1332
- [22] Cases O., Seif I., Grimsby J., Gaspar P., Chen K., Pournin S., Muller U., Aguet M., Babinet C., Shih J.C.: Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*, 1995; 268: 1763–1766
- [23] Castagnoli K., Murugesan T.: Tobacco leaf, smoke and smoking, MAO inhibitors, Parkinson's disease and neuroprotection; are there links? *Neurotoxicology*, 2004; 25: 279–291
- [24] Chen Z.Y., Hotamisligil G.S., Huang J.K., Wen L., Ezzeddine D., Aydin-Muderrisoglu N., Powell J.F., Huang R.H., Breakefield X.O., Craig I.: Structure of the human gene for monoamine oxidase type A. *Nucleic. Acids Res.*, 1991; 19: 4537–4541
- [25] Chen Z.Y., Powell J.F., Hsu Y.P., Breakefield X.O., Craig I.W.: Organization of the human monoamine oxidase genes and long-range physical mapping around them. *Genomics*, 1992; 14: 75–82

- [26] Chiou S.H., Ku H.H., Tsai T.H., Lin H.L., Chen L.H., Chien C.S., Ho L.L., Lee C.H., Chang Y.L.: Moclobemide upregulated Bcl-2 expression and induced neural stem cell differentiation into serotonergic neuron via extracellularly-regulated kinase pathway. *Br. J. Pharmacol.*, 2006; 148: 587–598
- [27] Christen Y.: Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000; 71: 621S–629S
- [28] Denney R.M., Fritz R.R., Patel N.T., Widen S.G., Abell C.W.: Use of a monoclonal antibody for comparative studies of monoamine oxidase B in mitochondrial extracts of human brain and peripheral tissues. *Mol. Pharmacol.*, 1983; 24: 60–68
- [29] Denney R.M., Patel N.T., Fritz R.R., Abell C.W.: A monoclonal antibody elicited to human platelet monoamine oxidase. Isolation and specificity for human monoamine oxidase B but not A. *Mol. Pharmacol.*, 1982; 22: 500–508
- [30] Derry J.M., Lan N.C., Shih J.C., Barnard E.A., Barnard P.J.: Localization of monoamine oxidase A and B genes on the mouse X chromosome. *Nucleic. Acids Res.*, 1989; 17: 8403
- [31] Duman R.S.: Neurotrophic factors and regulation of mood: role of exercise, diet and metabolism. *Neurobiol. Aging*, 2005; 26(Suppl.1): 88–93
- [32] Duman R.S.: Depression: a case of neuronal life and death? *Biol. Psychiatry*, 2004; 56: 140–145
- [33] Ebadi M., Sharma S., Shavali S., El Refaey H.: Neuroprotective actions of selegiline. *J. Neurosci. Res.* 2002; 67: 285–289
- [34] Edmondson D.E., Mattevi A., Binda C., Li M., Hubalek F.: Structure and mechanism of monoamine oxidase. *Curr. Med. Chem.*, 2004; 11: 1983–1993
- [35] Egan C.G.: Differentiation of hippocampal stem cells into functional neurons: evolving our understanding of monoamine oxidase-A inhibition. *Br. J. Pharmacol.*, 2006; 148: 563–564
- [36] Finberg J.P., Tenne M.: Relationship between tyramine potentiation and selective inhibition of monoamine oxidase types A and B in the rat *vas deferens*. *Br. J. Pharmacol.*, 1982; 77: 13–21
- [37] Fischer P., Gotz M.E., Ellinger B., Streifler M., Danielczyk W.: Platelet monoamine oxidase B activity and vitamin B12 in dementia. *Biol. Psychiatry*, 1994; 35: 772–774
- [38] Foley P., Gerlach M., Youdim M.B., Riederer P.: MAO-B inhibitors: multiple roles in the therapy of neurodegenerative disorders? *Parkinsonism Rel. Disord.*, 2000; 6: 25–47
- [39] Fowler J.S., Logan J., Wang G.J., Volkow N.D., Telang F., Ding Y.S., Shea C., Garza V., Xu Y., Li Z., Alexoff D., Vaska P., Ferrieri R., Schlyer D., Zhu W., John Gately S.: Comparison of the binding of the irreversible monoamine oxidase tracers, [(11)C]clorgyline and [(11)C]-deprenyl in brain and peripheral organs in humans. *Nucl. Med. Biol.*, 2004; 31: 313–319
- [40] Fowler J.S., Logan J., Wang G.J., Volkow N.D., Zhu W., Franceschi D., Pappas N., Ferrieri R., Shea C., Garza V., Xu Y., MacGregor R.R., Schlyer D., Gately S.J., Ding Y.S., Alexoff D.: PET imaging of monoamine oxidase B in peripheral organs in humans. *J. Nucl. Med.*, 2002; 43: 1331–1338
- [41] Fowler J.S., MacGregor R.R., Wolf A.P., Arnett C.D., Dewey S.L., Schlyer D., Christman D., Logan J., Smith M., Sachs H.: Mapping human brain monoamine oxidase A and B with 11C-labeled suicide inactivators and PET. *Science*, 1987; 235: 481–485
- [42] Fowler C.J., Magnusson O., Ross S.B.: Intra- and extraneuronal monoamine oxidase. *Blood Vessels*, 1984; 21: 126–131
- [43] Fowler C.J., Ross S.B.: Selective inhibitors of monoamine oxidase A and B: biochemical, pharmacological, and clinical properties. *Med. Res. Rev.*, 1984; 4: 323–358
- [44] Gasteiger E., Gattiker A., Hoogland C., Ivanyi I., Appel R.D., Bairoch A.: ExPASy: the proteomics server for in-depth protein knowledge and analysis. *Nucleic Acids Res.*, 2003; 31: 3784–3788
- [45] Geha R.M., Chen K., Wouters J., Ooms F., Shih J.C.: Analysis of conserved active site residues in monoamine oxidase A and B and their three-dimensional molecular modeling. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 17209–17216
- [46] Geha R.M., Rebrin I., Chen K., Shih J.C.: Substrate and inhibitor specificities for human monoamine oxidase A and B are influenced by a single amino acid. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 9877–9882
- [47] Glover V., Sandler M.: Clinical chemistry of monoamine oxidase. *Cell. Biochem. Funct.*, 1986; 4: 89–97
- [48] Goldman L.S., Nielsen N.H., Champion H.C.: Awareness, diagnosis, and treatment of depression. *J. Gen. Intern. Med.*, 1999; 14: 569–580
- [49] Gotz M.E., Fischer P., Gsell W., Riederer P., Streifler M., Simanyi M., Muller F., Danielczyk W.: Platelet monoamine oxidase B activity in dementia. A 4-year follow-up. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 1998; 9: 74–77
- [50] Grimsby J., Chen K., Wang L.J., Lan N.C., Shih J.C.: Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 3637–3641
- [51] Grimsby J., Toth M., Chen K., Kumazawa T., Klaidman L., Adams J.D., Karoum F., Gal J., Shih J.C.: Increased stress response and beta-phenylethylamine in MAOB-deficient mice. *Nat. Genet.*, 1997; 17: 206–210
- [52] Gutteridge J.M., Halliwell B.: Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2000; 899: 136–147
- [53] Hara M.R., Thomas B., Cascio M.B., Bae B.I., Hester L.D., Dawson V.L., Dawson T.M., Sawa A., Snyder S.H.: Neuroprotection by pharmacologic blockade of the GAPDH death cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006; 103: 3887–3889
- [54] Hare M.L.: Tyramine oxidase. I. A new enzyme system in liver. *Biochem. J.*, 1928; 22: 968–979
- [55] Hashimoto S., Inoue T., Koyama T.: Effects of conditioned fear stress on serotonin neurotransmission and freezing behavior in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1999; 378: 23–30
- [56] Heikkila R.E., Manzino L., Cabbat F.S., Duvoisin R.C.: Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitors. *Nature*, 1984; 311: 467–469
- [57] Heimberg R.G., Liebowitz M.R., Hope D.A., Schneier F.R., Holt C.S., Welkowitz L.A., Juster H.R., Campeas R., Bruch M.A., Cloitre M., Fallon B., Klein D.F.: Cognitive behavioral group therapy vs phenelzine therapy for social phobia: 12-week outcome. *Arch. Gen. Psychiatry*, 1998; 55: 1133–1141
- [58] Hiro I., Tsugeno Y., Hirashiki I., Ogata F., Ito A.: Characterization of rat monoamine oxidase A with noncovalently-bound FAD expressed in yeast cells. *J. Biochem.*, 1996; 120: 759–765
- [59] Holschneider D.P., Scremin O.U., Chialvo D.R., Chen K., Shih J.C.: Heart rate dynamics in monoamine oxidase-A- and -B-deficient mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002; 282: H1751–H1759
- [60] Holschneider D.P., Scremin O.U., Roos K.P., Chialvo D.R., Chen K., Shih J.C.: Increased baroreceptor response in mice deficient in monoamine oxidase A and B. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2002; 282: H964–H972
- [61] Holt A., Berry M.D., Boulton A.A.: On the binding of monoamine oxidase inhibitors to some sites distinct from the MAO active site, and effects thereby elicited. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 251–266
- [62] Hussain T., Lokhandwala M.F.: Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp. Biol. Med.*, 2003; 228: 134–142
- [63] Jenei V., Zor K., Magyar K., Jakus J.: Increased cell-cell adhesion, a novel effect of R(-)-deprenyl. *J. Neural. Transm.*, 2005; 112: 1433–1445
- [64] Katagi M., Tatsuno M., Miki A., Nishikawa M., Nakajima K., Tsuchihashi H.: Simultaneous determination of selegiline-N-oxide, a new indicator for selegiline administration, and other metabolites in urine by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.*, 2001; 759: 125–133
- [65] Kennedy S.H.: Continuation and maintenance treatments in major depression: the neglected role of monoamine oxidase inhibitors. *J. Psychiatry Neurosci.*, 1997; 22: 127–131
- [66] Khalil A.A., Davies B., Castagnoli N.: Isolation and characterization of a monoamine oxidase B selective inhibitor from tobacco smoke. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006; 14: 3392–3398
- [67] Kiray M., Bagriyanik H.A., Pekcetin C., Ergur B.U., Uysal N., Ozyurt D., Buldan Z.: Deprenyl and the relationship between its effects on spatial memory, oxidant stress and hippocampal neurons in aged male rats. *Physiol. Res.*, 2006; 55: 205–212
- [68] Kochersperger L.M., Parker E.L., Siciliano M., Darlington G.J., Denney R.M.: Assignment of genes for human monoamine oxidases A and B to the X chromosome. *J. Neurosci. Res.*, 1986; 16: 601–616
- [69] Langston J.W., Ballard P., Tetrud J.W., Irwin I.: Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, 1983; 219: 979–980
- [70] Lenders J.W., Eisenhofer G., Abeling N.G., Berger W., Murphy D.L., Konings C.H., Wagemakers L.M., Kopin I.J., Karoum F., van Gennip A.H., Brunner H.G.: Specific genetic deficiencies of the A and B isoenzymes of monoamine oxidase are characterized by distinct neurochemical and clinical phenotypes. *J. Clin. Invest.*, 1996; 97: 1010–1019



- [71] Lewinsohn R., Glover V., Sandler M.: b-Phenylethylamine and benzylamine as substrates for human monoamine oxidase A: a source of some anomalies? *Biochem. Pharmacol.*, 1980; 29: 777–781
- [72] Lewinsohn R., Glover V., Sandler M.: Development of benzylamine oxidase and monoamine oxidase A and B in man. *Biochem. Pharmacol.*, 1980; 29: 1221–1230
- [73] Loomer H.P., Saunders J.C., Kline N.S.: A clinical and pharmacodynamic evaluation of iproniazid as a psychic energizer. *Psychiatr. Res. Rep. Am. Psychiatr. Assoc.*, 1957; 135: 129–141
- [74] Ma J., Ito A.: Tyrosine residues near the FAD binding site are critical for FAD binding and for the maintenance of the stable and active conformation of rat monoamine oxidase A. *J. Biochem.*, 2002; 131: 107–111
- [75] Ma J., Yoshimura M., Yamashita E., Nakagawa A., Ito A., Tsukihara T.: Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors. *J. Mol. Biol.*, 2004; 338: 103–114
- [76] Magyar K., Palfi M., Tabi T., Kalasz H., Szende B., Szoko E.: Pharmacological aspects of (-)-deprenyl. *Curr. Med. Chem.*, 2004; 11: 2017–2031
- [77] Magyar K., Szende B., Lengyel J., Tarczali J., Szatmari I.: The neuroprotective and neuronal rescue effects of (-)-deprenyl. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 1998; 52: 109–123
- [78] Magyar K., Tothfalusi L.: Pharmacokinetic aspects of deprenyl effects. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1984; 36: 373–384
- [79] Mahmood I.: Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update. *Clin. Pharmacokinet.*, 1997; 33: 91–102
- [80] Maki Y., Inoue T., Izumi T., Muraki I., Ito K., Kitaichi Y., Li X., Koyama T.: Monoamine oxidase inhibitors reduce conditioned fear stress-induced freezing behavior in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000; 406: 411–418
- [81] Malberg J.E., Schechter L.E.: Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs. *Curr. Pharm. Des.*, 2005; 11: 145–155
- [82] Mallinger A.G., Edwards D.J., Himmelhoch J.M., Knopf S., Ehler J.: Pharmacokinetics of tranlycypromine in patients who are depressed: relationship to cardiovascular effects. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1986; 40: 444–450
- [83] Mallinger A.G., Smith E.: Pharmacokinetics of monoamine oxidase inhibitors. *Psychopharmacol. Bull.*, 1991; 27: 493–502
- [84] Mandel S., Weinreb O., Amit T., Youdim M.B.: Mechanism of neuroprotective action of the anti-Parkinson drug rasagiline and its derivatives. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 2005; 48: 379–387
- [85] Markey S.P., Johannessen J.N., Chiuheh C.C., Burns R.S., Herkenham M.A.: Intraneuronal generation of a pyridinium metabolite may cause drug-induced parkinsonism. *Nature*, 1984; 311: 464–467
- [86] Mayersohn M., Guentert T.W.: Clinical pharmacokinetics of the monoamine oxidase-A inhibitor moclobemide. *Clin. Pharmacokinet.*, 1995; 29: 292–332
- [87] Minamiura N., Yasunobu K.T.: Bovine liver monoamine oxidase. A modified purification procedure and preliminary evidence for two subunits and one FAD. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1978; 189: 481–489
- [88] Mitoma J., Ito A.: Mitochondrial targeting signal of rat liver monoamine oxidase B is located at its carboxy terminus. *J. Biochem.*, 1992; 111: 20–24
- [89] Nagatsu T.: Progress in monoamine oxidase (MAO) research in relation to genetic engineering. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 11–20
- [90] Naoi M., Maruyama W.: Future of neuroprotection in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2001; 8: 139–145
- [91] Naoi M., Maruyama W., Akao Y., Yi H.: Mitochondria determine the survival and death in apoptosis by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, and neuroprotection by propargylamines. *J. Neural. Transm.*, 2002; 109: 607–621
- [92] Naoi M., Maruyama W., Takahashi T., Akao Y., Nakagawa Y.: Involvement of endogenous N-methyl(R)salsolinol in Parkinson's disease: induction of apoptosis and protection by (-)-deprenyl. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 2000; 58: 111–121
- [93] Orelund L., Ekblom J., Garpenstrand H., Hallman J.: Biological markers, with special regard to platelet monoamine oxidase (trbc-MAO), for personality and personality disorders. *Adv. Pharmacol.*, 1998; 42: 301–304
- [94] Paterson I.A., Tatton W.G.: Antiapoptotic actions of monoamine oxidase B inhibitors. *Adv. Pharmacol.*, 1998; 42: 312–315
- [95] Qin F., Shite J., Mao W., Liang C.S.: Selegiline attenuates cardiac oxidative stress and apoptosis in heart failure: association with improvement of cardiac function. *Eur. J. Pharmacol.*, 2003; 461: 149–158
- [96] Ramsay R.R.: Kinetic mechanism of monoamine oxidase A. *Biochemistry*, 1991; 30: 4624–4629
- [97] Rascol O.: Monoamine oxidase inhibitors – is it time to up the TEMPO? *Lancet Neurol.*, 2003; 2: 142–143
- [98] Rascol O., Brooks D.J., Melamed E., Oertel W., Poewe W., Stocchi F., Tolosa E., LARGO study group.: Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet*, 2005; 365: 947–954
- [99] Rebrin I., Geha R.M., Chen K., Shih J.C.: Effects of carboxyl-terminal truncations on the activity and solubility of human monoamine oxidase B. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 29499–29506
- [100] Reynolds G.P., Riederer P., Sandler M., Jellinger K., Seemann D.: Amphetamine and 2-phenylethylamine in post-mortem Parkinsonian brain after (-)-deprenyl administration. *J. Neural. Transm.*, 1978; 43: 271–277
- [101] Riederer P., Danielczyk W., Grunblatt E.: Monoamine oxidase-B inhibition in Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 271–277
- [102] Riederer P., Lachenmayer L., Laux G.: Clinical applications of MAO-inhibitors. *Curr. Med. Chem.*, 2004; 11: 2033–2043
- [103] Riederer P., Youdim M.B.: Monoamine oxidase activity and monoamine metabolism in brains of parkinsonian patients treated with l-deprenyl. *J. Neurochem.*, 1986; 46: 1359–1365
- [104] Riederer P., Youdim M.B., Birkmayer W., Jellinger K.: Monoamine oxidase activity during deprenyl therapy: human brain post-mortem studies. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, 1978; 19: 377–382
- [105] Riley L.A., Denney R.M.: Problems with the measurement of monoamine oxidase A protein concentration in mitochondrial preparations. Revised molecular activities and implications for estimating ratios of MAO A:MAO B molecules from radiochemical assay data. *Biochem. Pharmacol.*, 1991; 42: 1953–1959
- [106] Robinson D.S., Cooper T.B., Jindal S.P., Corcella J., Lutz T.: Metabolism and pharmacokinetics of phenelzine: lack of evidence for acetylation pathway in humans. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1985; 5: 333–337
- [107] Rodriguez M.J., Saura J., Billett E.E., Finch C.C., Mahy N.: Cellular localization of monoamine oxidase A and B in human tissues outside of the central nervous system. *Cell Tissue. Res.*, 2001; 304: 215–220
- [108] Rodriguez M.J., Saura J., Finch C.C., Mahy N., Billett E.E.: Localization of monoamine oxidase A and B in human pancreas, thyroid, and adrenal glands. *J. Histochem. Cytochem.*, 2000; 48: 147–151
- [109] Roth J.A., Eddy B.J.: Kinetic properties of membrane-bound and Triton X-100-solubilized human brain monoamine oxidase. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1980; 205: 260–266
- [110] Rybakowski J., Rzewuska M., Członkowski A.: Moklobemid – atypowy inhibitor monoaminooksydazy (RIMA). Alfa Medica Press, Bielsko-Biała 2005
- [111] Sano M., Ernesto C., Klauber M.R., Schafer K., Woodbury P., Thomas R., Grundman M., Growdon J., Thal L.J.: Rationale and design of a multicenter study of selegiline and alpha-tocopherol in the treatment of Alzheimer disease using novel clinical outcomes. *Alzheimer's Disease Cooperative Study. Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, 1996; 10: 132–140
- [112] Sano M., Ernesto C., Thomas R.G., Klauber M.R., Schafer K., Grundman M., Woodbury P., Growdon J., Cotman C.W., Pfeiffer E., Schneider L.S., Thal L.J.: A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N. Engl. J. Med.*, 1997; 336: 1216–1222
- [113] Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget R., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 2003; 301: 805–809
- [114] Saura J., Nadal E., van den Berg B., Vila M., Bombi J.A., Mahy N.: Localization of monoamine oxidases in human peripheral tissues. *Life Sci.*, 1996; 59: 1341–1349
- [115] Schnaitman C., Erwin V.G., Greenawalt J.W.: The submitochondrial localization of monoamine oxidase. An enzymatic marker for the outer membrane of rat liver mitochondria. *J. Cell. Biol.*, 1967; 32: 719–735
- [116] Schneider L.S., Pollock V.E., Zemansky M.F., Gleason R.P., Palmer R., Sloane R.B.: A pilot study of low-dose L-deprenyl in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.*, 1991; 4: 143–148
- [117] Shih J.C.: Cloning, after cloning, knock-out mice, and physiological functions of MAO A and B. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 21–30

- [118] Shih J.C., Chen K., Ridd M.J.: Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1999; 22: 197–217
- [119] Shih J.C., Chen K., Ridd M.J.: Role of MAO A and B in neurotransmitter metabolism and behavior. *Pol. J. Pharmacol.*, 1999; 51: 25–29
- [120] Shih J.C., Chen K., Ridd M.J., Seif I.: Ginkgo biloba abolishes aggression in mice lacking MAO A. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2000; 2: 467–471
- [121] Shih J.C., Thompson R.F.: Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999; 65: 593–598
- [122] Shulman K.I., Walker S.E., MacKenzie S., Knowles S.: Dietary restriction, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1989; 9: 397–402
- [123] Sonsalla P.K., Golbe L.I.: Deprenyl as prophylaxis against Parkinson's disease? *Clin. Neuropharmacol.*, 1988; 11: 500–511
- [124] Takahata K., Shimazu S., Katsuki H., Yoneda F., Akaike A.: Effects of selegiline on antioxidant systems in the nigrostriatum in rat. *J. Neural. Transm.* 2006; 113: 151–158
- [125] Tariot P.N., Cohen R.M., Sunderland T., Newhouse P.A., Yount D., Mellow A.M., Weingartner H., Mueller E.A., Murphy D.L.: L-deprenyl in Alzheimer's disease. Preliminary evidence for behavioral change with monoamine oxidase B inhibition. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1987; 44: 427–433
- [126] Tatton W.G., Chalmers-Redman R.M., Elstner M., Leesch W., Jagodzinski F.B., Stupak D.P., Sugrue M.M., Tatton N.A.: Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in neurodegeneration and apoptosis signaling. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 2000; 60: 77–100
- [127] Tatton W.G., Greenwood C.E.: Rescue of dying neurons: a new action for deprenyl in MPTP parkinsonism. *J. Neurosci. Res.*, 1991; 30: 666–672
- [128] Tatton W.G., Ju W.Y., Holland D.P., Tai C., Kwan M.: (-)-Deprenyl reduces PC12 cell apoptosis by inducing new protein synthesis. *J. Neurochem.*, 1994; 63: 1572–1575
- [129] Tatton W.G., Wadia J.S., Ju W.Y., Chalmers-Redman R.M., Tatton N.A.: (-)-Deprenyl reduces neuronal apoptosis and facilitates neuronal outgrowth by altering protein synthesis without inhibiting monoamine oxidase. *J. Neural. Transm. Suppl.*, 1996; 48: 45–59
- [130] ThyagaRajan S., Madden K.S., Stevens S.Y., Felten D.L.: Anti-tumor effect of L-deprenyl is associated with enhanced central and peripheral neurotransmission and immune reactivity in rats with carcinogen-induced mammary tumors. *J. Neuroimmunol.*, 2000; 109: 95–104
- [131] Toronyi E., Hamar J., Magyar K., Szende B.: Antiapoptotic effect of (-)-deprenyl in rat kidney after ischemia-reperfusion. *Med. Sci. Monit.*, 2002; 8(2): BR65–BR68
- [132] Vetulani J., Nalepa I.: Antidepressants: past, present and future. *Eur. J. Pharmacol.*, 2000; 405: 351–363
- [133] Vindis C., Seguelas M.H., Lanier S., Parini A., Cambon C.: Dopamine induces ERK activation in renal epithelial cells through H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> produced by monoamine oxidase. *Kidney Int.*, 2001; 59: 76–86
- [134] Von Strauss E., Viitanen M., De Ronchi D., Winblad B., Fratiglioni L.: Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. *Arch. Neurol.*, 1999; 56: 587–592
- [135] Wecker L., James S., Copeland N., Pacheco M.A.: Transdermal selegiline: targeted effects on monoamine oxidases in the brain. *Biol. Psychiatry*, 2003; 54: 1099–1104
- [136] Wilcock G.K., Birks J., Whitehead A., Evans S.J.: The effect of selegiline in the treatment of people with Alzheimer's disease: a meta-analysis of published trials. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 2002; 17: 175–183
- [137] Yamada M., Yasuhara H.: Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 215–221
- [138] Yi H., Maruyama W., Akao Y., Takahashi T., Iwasa K., Youdim M.B., Naoi M.: N-Propargylamine protects SH-SY5Y cells from apoptosis induced by an endogenous neurotoxin, N-methyl(R)salsolinol, through stabilization of mitochondrial membrane and induction of anti-apoptotic Bcl-2. *J. Neural. Transm.*, 2006; 113: 21–32
- [139] Youdim M.B., Bakhle Y.S.: Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br. J. Pharmacol.*, 2006; 147 Suppl 1: S287–S296
- [140] Youdim M.B., Bar Am O., Yogev-Falach M., Weinreb O., Maruyama W., Naoi M., Amit T.: Rasagiline: neurodegeneration, neuroprotection, and mitochondrial permeability transition. *J. Neurosci. Res.*, 2005; 79: 172–179
- [141] Youdim M.B., Buccafusco J.J.: Multi-functional drugs for various CNS targets in the treatment of neurodegenerative disorders. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2005; 26: 27–35
- [142] Youdim M.B., Edmondson D., Tipton K.F.: The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2006; 7: 295–309
- [143] Youdim M.B., Gross A., Finberg J.P.: Rasagiline [N-propargyl-1R(+)-aminoindan], a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B. *Br. J. Pharmacol.*, 2001; 132: 500–506
- [144] Youdim M.B., Weinstock M.: Therapeutic applications of selective and non-selective inhibitors of monoamine oxidase A and B that do not cause significant tyramine potentiation. *Neurotoxicology*, 2004; 25: 243–250
- [145] Zeller E.A.: Über den enzymatischen abbau von histamin und diaminen. *Helv. Chim. Acta*, 1938; 21: 881–890
- [146] Zeller E.A., Sarkar S.: Amine oxidases. XIX. Inhibition of monoamine oxidase by phenylcyclopropylamines and iproniazid. *J. Biol. Chem.*, 1962; 237: 2333–2336
- [147] Zhou G., Miura Y., Shoji H., Yamada S., Matsuishi T.: Platelet monoamine oxidase B and plasma beta-phenylethylamine in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2001; 70: 229–231