

ОТКРЫТИЕ ФОРМ МОНОАМИНОКСИДАЗ А И В

Р.Ф. СКВАЙЕРС

Институт Психиатрических Исследований Н.Кляйна Нью-Йорк 10962, США
The Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, 140 Old Orangeburg Rd., Orangeburg, New York 10962, USA

В шестидесятые годы стало появляться все больше работ, предполагающих существование множественных форм моноаминоксидазы (МАО).

В июле 1968, в одном номере журнала *Biochemical Pharmacology* появились два сообщения [7,14], свидетельствующих о существовании МАО-А и МАО-В. Эта терминология была единодушно принята на международной конференции по МАО в 1971. По этому определению МАО-А - преимущественно дезаминирует серотонин (5НТ) и избирательно ингибируется гармином и хлоргилином, а МАО-В - избирательно дезаминирует фенилэтиламин и бензиламин и селективно тормозится (-)депренилом и низкими концентрациями паргиллина. Позднее было обнаружено, что МАО-А и МАО-В кодируются разными генами, а ~70 % гомология аминокислотных последовательностей свидетельствовала в пользу того, что они произошли от общего древнего (ancestral) гена. Два гена имеют идентичные экзон-интронные организации, но отличаются промоторами. У человека оба гена расположены очень близко друг к другу на коротком плече X хромосомы (Xp21-p11). Мужчины наследуют и МАО-А и -В по материнской линии. У мышей, ген МАО-А также расположен на X хромосоме, но хромосомное расположение генов МАО-А и -В генов для других видов, по-видимому, в настоящее время неизвестно. У обоих генов, похоже, существует некоторый полиморфизм. Обе формы существуют в виде гомодимеров во внешней мембране митохондрий, предполагая возможность 3 вариантов и МАО-А, и -В у женщин, которые гетерозиготны по аллелям в каждом локусе. Иммуногистохимические исследования, проведенные с использованием высокоспецифичных антител к МАО-А и -В показали, что две формы по-разному экспрессируются в различных типах клеток. В мозге крыс и приматов МАО-А ограничена катехоламинергическими нейронами, в то время как МАО-В в значительной степени локализована в серотонинергических нейронах и астроцитах. Врожденное отсутствие МАО-А ассоциируется с задержкой умственного развития, импульсивным агрессивным поведением и другими поведенческими/неврологическими нарушениями. Эти результаты свидетельствуют о том, что и МАО-А и -В играют преобладающе защитные роли в организме.

Ключевые слова: моноаминоксидаза, открытие А и В форм, физиологическая роль, ингибиторы моноаминоксидазы, антидепрессанты, механизмы антидепрессивного действия

В шестидесятые годы возросло количество статей, предполагавших "множественность" митохондриальной моноаминоксидазы. Например в 1963 году профессор В.З.Горкин опубликовал сообщение в журнале *Nature* [1] о частичном разделении активностей МАО с двумя субстратами (m-нитрофенил-p-гидроксибензиламином и p-бензиламином). В 1966 году В.З.Горкин обобщил большинство данных того времени в пользу такой "множественности" [2]. Открытие В.З.Горкина о более сильном торможении гармином дезаминирования серотонина (5-hydroxytryptamine, 5-НТ), катализируемого митохондриальной МАО печени крысы, по сравнению с триптамином или тирамином [3] заставило меня использовать гармин в качестве ингибитора в моих собственных экспериментах с МАО.

В середине шестидесятых годов я работал в фармацевтической фирме Fergosan в Копенгагене с группой галлоперидолоподобных бутирофенонов, которые тестировали на возможную антипсихотическую активность. Несколько таких же бутирофенонов были также синтезированы британской фармацевтической фирмой Allen and Hanburys. Когда это выяснилось, представители двух компаний встретились и решили, что Allen and Hanburys передадут Fergosan свои права на группу γ -морфолинобутирофенонов, поскольку эти вещества, по данным Allen and Hanburys, были ингибиторами MAO, разработкой которых те не интересовались. Хотя у меня не было опыта работы с MAO в 1965 году директора Fergosan попросили меня поставить методы определения MAO для тестирования этих новых ингибиторов. Первый метод, который я поставил, был метод Lowenberg et al. [4] с тирамином в качестве субстрата. Позднее добавился более простой и быстрый флуориметрический метод Kraml [5] с кинурамином в качестве субстрата. γ -Морфолинобутирофенон (NSD 023) был частичным ингибитором MAO, дававшим плато как в опытах *in vitro*, так и в опытах *in vivo* [6]. Ингибирование *in vivo* у мышей было высокообратимым с временем 50% регенерации от 5 до 7 часов, что было намного короче времени регенерации активности в случае ипрониазида, изокарбазола, паргилина, фенелзина и транилципрамина [6], но дольше, чем для гармина. Одновременное введение необратимых ингибиторов MAO и NSD 2023 частично защищало MAO от ингибирования, которое определяли 18 часов спустя, когда ингибиторный эффект самого NSD 2023 фактически исчезал. Аналогичным образом гармалин при одновременном введении с NSD 2023 частично защищал MAO при забое животных через 1 час после введения, когда ингибирование гармином фактически исчезало, а ингибирование NSD 2023 составляло около 60% [6]. Теперь ясно, что этот защитный эффект гармалина демонстрировал, что NSD 2023 был селективным ингибитором MAO-A.

Частичное ингибирование (с плато), вызываемое NSD 2023, привело к предположению, что это могло быть обусловлено селективным торможением некоторых, но не всех форм MAO [6].

В следующем исследовании, выполненном в 1966-67 годах с использованием кинурамина в качестве субстрата, было обнаружено, что у мышей гармин вызывал ингибирование митохондриальной MAO с плато. Эффект варьировал от 72% в тонком кишечнике до 3% в печени и 42% в мозге. Низкие же концентрации паргилина (~ 0,6 мкМ) преимущественно тормозили MAO в печени на 96%, в мозге на 61% и в кишечнике на 34%. Таким образом, в 6 органах мыши было две основных формы MAO, одну из которых преимущественно тормозил гармин, а другую - низкие концентрации паргилина (~0,6 мкМ) [7]. Временная динамика термоинактивации MAO при 50° С с определением активности MAO с кинурамином в присутствии или отсутствии гармина выявило, что гармин-чувствительная фракция (MAO-A) была более термоустойчивой, чем гармин-нечувствительная фракция (MAO-B), состоявшая из двух компонентов [7]. Else Saederup провела все эксперименты с кинурамином [7]. Эта статья была представлена в Biochemical Pharmacology в ноябре 1967, принята к публикации 31 января 1968 года и опубликована в июле 1968 года.

Ретроспективно, эти две компоненты могли бы отражать множественные аллели гена MAO-B, так как позднее был показан полиморфизм генов MAO-A и B [8-10]. Позднее также пришли к выводу о том, что и MAO-A и MAO-M, по-видимому, существуют во внешней мембране митохондрий в виде (гомо)димеров [11, 12]. Допустив гетерозиготность в локусе MAO можно считать, что в принципе возможны 3 димера: 1-1, 1-2, и 2-2 (с 1 и 2, представляющими 2 аллели одного и того же локуса на 2 хромосомах). У человека гены MAO-A и B локализованы близко друг к другу на коротком плече X-хромосомы и у мужчин оба наследуются по материнской линии [13]. Таким образом, женщины, но не мужчины

могут демонстрировать множественность MAO-A и/или MAO-B. Альтернативно могут быть две копии, каждая для генов MAO-A и B [9].

Совершенно независимо, неизвестный в то время мне J.P. Johnston, работавший в компании May & Baker неподалеку от Лондона, готовил статью [14] озаглавленную "Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue", которая появилась в том же самом выпуске Biochemical Pharmacology (июль 1968) (с. 1285), что и моя статья "Additional evidence for the existence of several forms of monoamine oxidase in the mouse" (с. 1401) [7].

Используя тирамин в качестве субстрата, J.P. Johnston сообщил, что новый ингибитор MAO M&B 9302 (названный позднее хлоргилином) преимущественно тормозил фракцию MAO в митохондриях мозга крысы (примерно на 50%), которую он назвал MAO-A. При более высоких концентрациях хлоргилин тормозил оставшуюся фракцию, названную им MAO-B [14].

Интересно, что Biochemical Pharmacology получил статью Johnston 9 февраля 1968 г. и принял ее к опубликованию 26 февраля 1968 года. Моя же статья была получена журналом на 3 месяца раньше статьи Johnston и принята к опубликованию на 26 дней раньше. Эти две работы установили существование MAO-A и MAO-B. Статья RFS и J.B. Lassen по NSD 2023 с предположением о "множественных формах" появилась в мартовском выпуске того же журнала в 1968 г (получена 1 июля 1967 г.). По иронии судьбы статью Johnston [14], описывающую селективное торможение MAO-A одним ингибитором (хлоргилином M&B 9302) в двух органах (мозг и печень) четырех видов (крыса, собака, кролик и человек) процитировали (по данным на 31 декабря 1995 года) около 1250 раз, в то время как статью [15], которая описывает селективное торможение MAO-A тремя ингибиторами (хлоргилином, гармином и Lilly 51641) и торможение MAO-B двумя ингибиторами (депренилом и паргилином) в шести органах цитировали "всего лишь" 336 раз. Мою оригинальную работу [7], опубликованную одновременно с Johnston, в которой описано торможение MAO-A и MAO-B гармином и низкими концентрациями паргилина, соответственно, в шести органах мыши процитировали за тот же промежуток времени 111 раз.

Статья Johnston заставила меня добыть образец хлоргилина, который я получил в августе 1968. К тому времени (в феврале 1968) я уже получил образец (-)-депренила от профессора J. Knoll (Будапешт). Позднее, в сентябре д-р R. Fuller (Eli Lilly, Индианаполис, США) прислал образец Lilly 51641. Я быстро установил, что гармин, хлоргилин и Lilly 51641 ингибировали одну и ту же фракцию (MAO-A), тогда как депренил и низкие концентрации паргилина избирательно тормозили оставшуюся фракцию (MAO-B) у восьми видов млекопитающих [15]. Поскольку физиологическую роль MAO связывали с регуляцией концентраций биогенных аминов в клетках; и защитой организма от потенциально токсических эффектов эндогенных аминов, можно было предположить, что одна из форм MAO могла бы находиться исключительно в клетках, содержащих биогенные амины (например, в определенных нейронах), в то время как другая форма могла бы быть исключительно в органах (печень и кишечник, например) и клетках, обезвреживающих поступающие с пищей амины. В то время как у всех восьми видов (мышь, крыса, кролик, человек, свинья, кошка, морская свинка, собака) MAO-B была доминирующей формой в печени, MAO-A превалировала в кишечнике большинства видов за исключением свиньи [17]. В мозге MAO-A обычно составляет менее половины от общей MAO. В мозге человека MAO-A составляет около 15% MAO, а у свиньи MAO-A, по-видимому, полностью отсутствует в большинстве органов, включая мозг [15, 16], но составляет около 20% MAO кишечника свиньи. Полное отсутствие MAO-A в мозге свиньи указывает, что по меньшей мере у этого вида MAO-A не вовлечена в регуляцию концентраций серотонина или

катехоламинов в нейронах. Таким образом, один тип МАО не может быть ассоциирован с любым органом или типом клетки [15]. Это предполагало, что главная физиологическая роль обоих типов МАО (МАО-А и В) заключается в защите клеток от эндогенных токсических аминов или от аминов, образующихся в норме в организме (тирамин, триптамин, фенилэтиламин), которые могли бы вмешиваться в нормальную катехоламинергическую или серотонинергическую нейротрансмиссию.

Эксперименты по термической инактивации выявили гетерогенность как МАО-А, так и МАО-В в нескольких органах у нескольких видов [15]. И опять полиморфизм (или почти дубликатные гены) является вероятной причиной этой гетерогенности [8, 10].

Эти результаты были представлены на международной конференции в Кальяри на Сардинии в июне (7-9) 1971 [17]. Классификация J.P. Johnston, (МАО-А и МАО-В) была единодушно одобрена и используется до сих пор. Насколько мне известно, первое ясное доказательство того, что (-)-депренил - высоко селективный ингибитор МАО-В было представлено именно на этой конференции [15]. Много новых селективных ингибиторов МАО-А и МАО-В, как обратимых, так и необратимых, было открыто и разработано. Хотя несколько ингибиторов МАО и использовались клинически в качестве антидепрессантов никогда не было совершенно ясно, что антидепрессивный эффект обусловлен ингибированием МАО хотя часто допускалось, что их антидепрессивные эффекты обусловлены увеличенными уровнями биогенных аминов (особенно серотонина) в мозге. В любом случае два γ -морфолино-бутирофенона (Ferosan), протестированных в клинике, были лишены антидепрессивного эффекта, также как и паргалин (см. Merck Index). Необратимые неселективные ингибиторы МАО, включая ипрониазид, изокарбосазид, фенелзин и транилципрамин одно время широко использовались в качестве антидепрессантов, но позднее "впали в немилость" главным образом из-за потенцирования токсических эффектов определенных аминов (например, тирамина), присутствующих в продуктах питания (например, в сыре и вине) и были действительно запрещены в ряде стран. Хотя ингибиторы МАО также запретили в семидесятые годы и в Дании исключение было сделано для изокарбазиды (марплана), так как некоторые психические больные реагировали только на этот препарат и их лечили под наблюдением психиатров. Интересно отметить, что позднее обнаружилось, что марплан и транилципрамин являются селективными блокаторами подтипа ГАМК-А рецепторов [18]. Позднее было показано, что дегидропирлиндол, вероятный метаболит антидепрессанта/антипсихотика пирлиндола (пиразидола), является мощным и селективным ингибитором МАО-А и менее мощным клозапино-подобным блокатором того же подтипа ГАМК-А рецепторов [19]. Таким образом, вполне возможно, что антидепрессивные/антипсихотические эффекты ингибиторов МАО могут быть обусловлены не торможением МАО, а другим эффектом, включая антагонизм ГАМК.

Другой возможный механизм, посредством которого ингибиторы МАО могли бы осуществлять свои антидепрессивные эффекты, заключается в увеличении концентрации триптамина и/или фенилэтиламина в мозге. Оба амина являются конвульсантами и частично обращают ингибиторный эффект 1 мкМ ГАМК с величинами EC_{50} 2-3 мкМ [20]. Частичные ГАМК-антагонистические эффекты триптамина и ФЭА не аддитивны с эффектами клозапина, свидетельствуя о том, что все 3 вещества блокируют общий подтип ГАМК-А рецепторов (R.F. Squires, E. Saederup, неопубликованные данные). Триптамин является общим субстратом для МАО-А и В, для увеличения концентрации которого в организме необходимо затормозить обе формы фермента. ФЭА - селективный субстрат МАО-В и некоторые исследователи сообщили об антидепрессивных эффектах (-)-депренила, которые могли бы быть (частично) обусловлены увеличением уровня ФЭА после селективного ингибирования МАО-В депренилом. Однако, можно было бы ожидать, что увеличение концентрации

триптамина, тирамина и ФЭА будут вмешиваться в серотонинергическую и/или катехоламинергическую нейротрансмиссию.

В 1973 г McCauley и Racker [21] сообщили о разделении двух форм МАО с использованием поликлональных антител, предполагающем, что эти формы, возможно, имеют различные аминокислотные последовательности. Sawton и Breakefield [22] представили новое доказательство того, что МАО-А и МАО-В имеют различные аминокислотные последовательности и, следовательно, кодируются разными генами. Они поместили МАО [³H]паргилином или [³H]паргилином в присутствии депренила или хлоргиллина (для селективной блокады МАО-В и МАО-А, соответственно) с последующим протеолизом протеазой *S. aureus* V8 и SDS-гель-электрофорезом. МАО-А и МАО-В давали различные образцы пептидов [22].

Используя гибридные клеточные линии (лимфобластома человека х гепатома мыши и фибробласты человека х нейробластома мыши), содержащие переменные количества генетического материала человека и специфические антитела к МАО-А и МАО-В человека Kochersperger et al. [23] смогли проследить, что гены, кодирующие МАО-А и МАО-В локализованы у человека на Х-хромосоме. Позднее это было подтверждено Ozelius et al. [8] и Sims et al. [13]. У мышей ген МАО-А также располагается на Х-хромосоме и передается Х-сцепленным наследованием [24].

Болезнь Норри, также передаваемая Х-сцепленным наследованием, вызывается маленькими делециями в коротком плече Х-хромосомы (при Х р21-11) и характеризуется дисплазией сетчатки, ведущей к слепоте. Около половины пациентов с болезнью Норри (фактически все мужчины) характеризуются задержкой умственного развития и/или потерей сенсорно-нейрального слуха. С этой болезнью ассоциирован также ряд других неврологических расстройств. У двух пациентов с болезнью Норри полностью отсутствует как МАО-А, так и МАО-В [25], свидетельствуя о том, что оба гена локализованы на Хр21-11 и что заметный дефицит МАО совместим с жизнью, хотя и вызывает неврологические расстройства [13].

Пограничная задержка умственного развития и ненормальное импульсивное агрессивное поведение ассоциированы с избирательным отсутствием МАО-А у нескольких мужчин большой голландской семьи, охватывающей три поколения [25]. У пораженных мужчин МАО-В была в норме. Полное отсутствие МАО-А у них обусловлено точечной мутацией (С-Т) 936 нуклеотида гена МАО-А в восьмом кодоне, заменяющей глутаминовый кодон (CAG) на терминирующий кодон (TAG). Пораженными оказались мужчины (8) без МАО-А однако, 12 других кровных родственников-мужчин были нормальны и имели нормальный уровень МАО-А. Переносчики (гетерозиготы)-женщины нормальны как по своему поведению, так и по активности МАО. Так как избирательное торможение МАО-А у взрослых не снижает интеллект и не повышает импульсивное агрессивное поведение, то пришли к выводу, что присутствие ненормально высоких концентраций определенных аминов в детстве вмешивается в нормальное развитие мозга [25].

Полные аминокислотные последовательности МАО-А и МАО-В человека были расшифрованы при секвенировании кДНК обоих генов [9, 26]. Расшифрованные аминокислотные последовательности А и В форм имеют молекулярный вес субъединиц 59700 и 58800 соответственно и ~70% идентичные последовательности, указывающие на происхождение генов из общего ancestrального гена [26]. Обе последовательности содержат пентапептид Ser-Gly-Gly-Cys-Tyr, к цистеину которого ковалентно присоединен FAD [27]. Этот пентапептид является частью большой консервативной последовательности МАО-А и В у нескольких видов [28]. Интрон-экзонная организация генов МАО-А и В

идентична с 15 экзонами отделенными 14 интронами, но их промотерная организация различается, что объясняет их разную клеточно- и тканеспецифичную экспрессию [29].

Иммуногистохимическое картирование МАО-В-позитивных клеток в мозге крысы выявило иммунореактивность в астроцитах и серотонин-содержащих, но не катехоламинергических нейронах [30]. Аналогичное картирование мозга примата (*Macaca fascicularis*) с использованием моноклональных антител к МАО-А и МАО-В, соответственно, выявило схожую картину: антитела к МАО-В окрашивали серотонинергические нейроны и астроциты, а антитела к МАО-А окрашивали катехоламинергические нейроны [31]. Отсутствие МАО-А в серотонинергических нейронах указывает, что селективные ингибиторы МАО-А, обратимые и необратимые, не осуществляют антидепрессивного эффекта, увеличивая концентрацию серотонина в этих нейронах. Эти данные поддерживают вывод о том, что МАО в общем играет двойную защитную роль: 1) защищая организм от токсических экзогенных аминов и 2) защищая нейроны, использующие амины (серотонин и катехоламины) от образующихся эндогенных аминов (например, тирамина, ФЭА, триптамина), которые могут нарушать нормальную нейротрансмиссию.

Автор признателен J. White, за помощь в подготовке рукописи и А.Е.Медведеву за полезные советы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gorkin, V.Z., Nature (1963) 200: 77.
2. Gorkin, V.Z., Pharmacol. Rev., (1966) 18: 115-120.
3. Gorkin, V.Z. and Tatyshenko, L.V., Life Sci., (1967) 6: 791-795.
4. Lowenberg, W., Levine, R.J. and Sjoerdsma, J. Pharm. Exp. Ther., (1962) 135: 7-10.
5. Kraml, M., Biochem. Pharmacol. (1965) 14: 1684-1686.
6. Squires, R. F. and Lassen, J.B., Biochem. Pharmacol., (1968) 17: 369-384.
7. Squires, R.F., Biochem. Pharmacol., (1968) 17: 1401-1409.
8. Ozelius, L., Hsu, Y-P.P., Bruns, G., Powell, J.F., Chen, S., Weyler, W., Utterback, M., Zucker, D., Haines, J., Trofatter, J.A., Conneally, P.M., Gusella, J.F. and Breakefield, X.O., Genomics, (1988) 3: 53-58.
9. Hsu, Y-P P., Weyler, W., Chen, S., Sims, K.B., Rinehart, W.B., Utterback, M.C., Powell, J.P. and Breakefield, X.O., J. Neurochem., (1988) 51: 1321-1324.
10. Chen, S. and Weyler, W., Biochem., Biophys. Res. Comm., (1988) 156: 445-450.
11. Chuang, H.Y.K., Patek, D.R. and Hellerman, L., J. Biol. Chem., (1974) 249: 2381-2384.
12. Minamiura, N. and Yasunobu, K.T., Arch. Biochem., Biophys., (1978) 189: 481-489.
13. Sims, K.B., de la Chapelle, A., Norio, R., Sankila, E-M., Hsu, Y-P.P., Rinehart, W.B., Corey, T.J., Ozelius, L., Powell, J.F., Bruns, G., Gusella, J.F., Murphy, D. L. and Breakefield, X.O., Neuron, (1989) 2: 1069-1076.
14. Johnston, J.P., Biochem. Pharmacol., (1968) 17: 1285-1297.
15. Squires, R.F., Advances in Biochemical Psychopharmacology, (1972) 5, 355-370.
16. Tipton, K.F. and Spires, I.P.C., Biochem. Pharmacol., (1968) 17:2137-2141.
17. Costa, E. and Sandler, M.D. (eds.), Advances in Biochemical Psychopharmacology, (1972) 5, Raven Press, New York.
18. Squires, R.F. and Saederup, E., Brain Res. (1988) 441: 15-22.
19. Medvedev, A.E., Shvedov, V.I., Chulkova, T.M., Fedotova, O.A., Saederup, E. and Squires, R.F., Neurochem. Res. (1996) 21: 1521-1526.
20. Squires, R.F., Saederup, E. and Lajtha, A., J. Neurochem. (1988) 51: 837-842.

21. McCauley, R. and Racker, E., *Mol. Cell. Biochem.* (1973) 1: 73-81.
22. Cawthon, R.M. and Breakefield, X.O., *Nature* (1979) 281: 692-694.
23. Kochersperger, L.M., Parker, E.L., Siciliano, M., Darlington, G.J. and Denney, R.M., J. *Neurosci. Res.* (1986) 16: 601-616.
24. Cases, O., Seif, I., Grimsby, J., Gaspar, P., Chen, K., Pournin, S., Møller, U., Aguet, M., Babinet, C. Shih, J.C. and De Maeyer, E., *Science* (1995) 268: 1763-1766.
25. Brunner, H.G., Nelen, M., Breakefield, X.O., Ropers, H.H. and van Oost, B.A., *Science* (1993) 262:578-580.
26. Bach, A.W.J., Lan, N.C., Johnson, D.L., Abell, C.W., Bembenek, M.E., Kwan, S-W., Seeburg, P.H. and Shih, J.C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1988) 85: 4934-4938.
27. Kearney, E.B., Salach, J.I., Walker, W.H., Seng, R.L., Kenney, W., Zeszotek, E. and Singer, T.P., *Eur. J. Biochem.* (1971) 24: 321-327.
28. Hsu, Y-P.P., Powell, J.F., Sims, K.B., Breakefield, X.O., *J. Neurochem.* (1989) 53:12-18.
29. Shih, J.C., Grimsby, J., Chen, K. and Zhu, Q-s., *J. Psychiatr. Neurosci.* (1993) 18:25-32
30. Levitt, P., Pintar, J.E. and Breakefield, X.O., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* (1982) 79: 6385-6389.
31. Westlund, K.N., Denney, R.M., Kochersperger, L.M., Rose, R.M. and Abell, C.W. *Science* (1985) 230:181-183.

THE DISCOVERY OF MONOAMINE OXIDASES A AND B

Richard F. Squires

The Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, 140 Old Orangeburg Rd., Orangeburg, New York
10962, USA

During the 1960's, reports suggesting the existence of multiple forms of monoamine oxidase (MAO) appeared with increasing frequency. In July 1968, two reports appeared in the same issue of *Biochemical Pharmacology* that established the existence of MAO-A and MAO-B. This terminology was unanimously accepted at an international meeting on MAO in 1971. MAO-A preferentially deaminates serotonin (5HT) and is selectively inhibited by harmine and clorgyline, while MAO-B preferentially deaminates phenethylamine and benzylamine, and is selectively inhibited by (-) deprenyl as well as low concentrations of pargyline. It was later found that MAO-A and MAO-B are encoded by separate genes. The two genes have identical exon-intron organizations, but differ with respect to their promoters. In humans both genes are located very close together on the short arm of the X chromosome (Xp21-p11). In mice, the MAO-A gene is also located on the X chromosome, but the chromosomal locations of the MAO-A and -B genes for other species appear to be unknown at present. Some degree of polymorphism seem to exist in both genes. Both forms probably occur naturally as homodimers in the mitochondrial outer membrane, raising the possibility of 3 variants of both MAO-A and -B in human females that are heterozygous for alleles at each locus. Highly specific antibodies for MAO-A and -B, respectively, have been produced, and immunohistochemical studies show that the two forms are differentially expressed in different cell types. In rat and primate brain MAO-A is restricted to catecholamine neurons, while MAO-B is largely restricted to serotonin neurons and astrocytes. Congenital lack of MAO-A is associated with mental retardation, impulsive aggressive behavior and other behavioral/neurological disorders. These results support the conclusion that both MAO-A and -B play predominantly protective roles in the organism.

Key Words: monoamine oxidase, discovery of A and B forms, physiological role, monoamine oxidase inhibitors, antidepressants, mechanisms of antidepressant action