

Monoamine Oxidase의 抑制 機構

姜 健 一

淑明女子大學校 藥學大學

(Received May 17, 1983)

Gun Il Kang

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140, Korea

Mechanism of the Monoamine Oxidase Inhibition

Abstract—The review characterized active site(s) of MAO with respect to metal ions, hydrophobic and polar region, sulfhydryl group and flavin moiety. The mechanism of inhibition was dealt with three representative types of inhibitors; phenylcyclopropylamines, acetylenic amines, and hydrazines. Multiple forms of MAO was shortly described in relation to their selective inhibition. 84 references were cited.

amine oxidase는 一般的으로 monoamine oxidase (MAO), diamine oxidase 관련성 monoamine oxidase, 그리고 diamine oxidase (DAO)로 分類된다. MAO는 prosthetic group으로서 flavin을 含有하고 있고, DAO와 DAO 관련성 MAO는 銅 및 pyridoxal phosphate를 含有한 蛋白質로 推定된다. 이러한 cofactor의 차이에 依하여 DAO와 DAO 관련성 MAO는 primary amine 만을 基質로서 받아들이는 반면, MAO는 primary amine 뿐만 아니라 secondary 및 tertiary amine을 酸化시킨다.

Youdim¹⁾은 adrenaline, noradrenaline, isopropylamine, dopamine, serotonin, tyramine 및 tryptamine과 같은 amine을 酸化에 依하여 deamination 시키는 酵素로서 MAO를 定義하고 있다. monoamine oxidase [monoamine: oxygen oxidoreductase (deaminating) (flavin containing) EC 1.4.3.4.]는 International Union of Biochemistry의 Enzyme Commission에 依하여 命名된 이름이다.

本 綜說은 MAO의 活性部位를 金屬이온, 疎水性 및 極性部位, sulfhydryl group, 그리고 flavin moiety와 關聯지어서 說明하였고, MAO의 抑制機轉은 phenylcyclopropylamine, acetylenic amine, 그리고 hydrazine type의 셋으로 나누어서 다루었다. MAO의 multiple form에 對하여는 그의 抑制와 關聯하여 짧게 記述하였다.

1. MAO의 活性部位

1) 金屬이온

MAO의 活性部位에 金屬이온이 存在할 것이라는 事實은 8-hydroxyquinoline과 같은 chelating agent가 MAO를 抑制한다는 事實로 由來된다.²⁾ 이 事實은 오랫동안 肯定的으로 받아들여졌으며, 그 例로 Gabay等³⁾은 tranylcypromine이 MAO-Cu⁺²-(tranylcypromine)₂ complex를 形成하여 MAO 抑制를 일으킨다고 假定하였다.

그러나 이 假定은 銅이온과 complex 形成이 可能한 trans-2-phenylcyclopropylcarbinol이 tranylcypromine과 比較하여 human과 beef mitochondrial MAO 抑制效果가 400 내지 1500배 작다는 사

실을 說明하기 어렵고⁴⁾, Severina等^{5,6)}도 chelating agent와 MAO 抑制와의 관련성을 證明하려는 試圖에서 8-hydroxyquinoline의 MAO 抑制 効果는 金屬ion과의 chelate 形成에 起因하는 것이 아니고 mitochondrial MAO의 活性部位에 있는 疎水性 및 極性部位에 結合하기 때문이라고 밝혔다.

bovine liver의 mitochondrial MAO는 實際로 0.07%의 銅을 含有하고 있고⁷⁾ Youdim等⁸⁾도 rat liver의 精製된 mitochondrial MAO에 0.03%의 銅과 0.12%의 鐵이 있음을 發表하였다. Oreland⁹⁾에 依하면 pig liver mitochondrial MAO에는 銅, 망간 및 molybdenum은 거의 없으나 flavin 1 mole當 0.5~2mole의 鐵이 存在한다.

이러한 金屬이온 中 鐵은 실제로 MAO의 完全한 functional activity를 위하여 必要한 것으로 推定되며 鐵이 缺乏된 rat에서 얻은 MAO는 活性이 낮은 것으로 報告되었다.¹⁰⁾ Youdim¹¹⁾은 鐵缺乏이 platelet MAO의 Km에는 影響을 주지 않으나 Vm은 상당히 減少되며, 鐵이 缺乏된 사람에게서 얻은 platelet MAO는 熱에 依한 不活性化에 敏感하며 C¹⁴-deprenyl의 結合이 減少된다는 사실로 부터 鐵이 apoenzyme의 生合成段階에 必要할 것으로 推定하였다.

2) 疎水性 및 極性部位

MAO의 活性部位에 疎水性部位이 存在할 것이라는 사실은 MAO에 affinity가 있기 위해서는 aliphatic monoamine이 最少限의 chain length가 必要하다는 데에 根據를 두고 있다.¹²⁾ McEwen等¹³⁾은 human liver mitochondria에서 얻은 MAO와 여러 種類의 基質을 使用하여 kinetic study를 한 結果 酵素의 活性部位의 一部分인 疎水性部位로 부터 一定한 자리에 親電子性 部位이 있음을 報告하였다. Youdim等¹⁴⁾도 tyramine은 親核性 極性部位에 結合하고, 疎水性 部位의 近接에 있는 親電子性 極性部位는 serotonin의 結合에 必須的이라는 證據를 提示하였다.

3) Sulfhydryl Group

sulfhydryl group이 酵素의 活性에 重要하다는 假定은 sulfhydryl group과 作用하는 alkylating agent가 酵素活性을 減少시킨다는 사실로 出發된다. Erwin等¹⁵⁾은 beef kidney MAO의 活性과 測定된 sulfhydryl group의 量 사이에는 比例關係가 있다는 사실로 부터 sulfhydryl group이 MAO의 觸媒作用에 直接 關與할 것이라고 推定하였다.

이에 반하여 Gomes等¹⁶⁾은 sulfhydryl group은 觸媒作用에 直接 關與하지는 않고 但只 構造的 役割을 할 것이라고 報告하였다. 실제 蛋白質의 sulfhydryl group은 水素結合 및 疎水性 結合에 의하여 蛋白質의 3次 構造를 安定화시키기 때문에¹⁷⁾ 活性部位에 存在하지 않은 sulfhydryl group이라도 alkylating agent와 反應하여 蛋白質의 conformational stability에 影響을 주며 따라서 酵素活性의 減少를 가져 올 것이다.

實際 beef liver mitochondrial MAO는 MAO 100,000그람當 7個의 sulfhydryl group을 含有하고 있으며¹⁶⁾ beef kidney MAO에도 같은 數가 報告되어 있다.¹⁵⁾ Yasunobu等¹⁸⁾에 依하면 methylmercuric chloride는 7個의 sulfhydryl group과 反應하나 methylmercuric chloride 以前에 harmaline이나 benzylamine을 加하면 5個의 sulfhydryl group만이 作用한다. 이러한 事實은 두개의 sulfhydryl group은 疎水性 部位에 있는 MAO의 活性 部位에 存在하고 나머지 5個는 酵素의 表面에서 아마도 conformational stability를 維持하는 役割을 할 것이다.¹⁸⁾ Gomes等¹⁹⁾에 依한 위와 비슷한 結果에 依하면 bovine hepatic enzyme은 8個의 sulfhydryl group중 2個가 sulfhydryl reagent와 作用하여 不活性化되며, 이 두개는 아마도 酵素의 觸媒作用에 必要할 것이다.

精製된 MAO를 酸化劑로 處理하면 MAO에 依한 monoamine의 deamination 速度를 減少시킬

과 동시에 histamine을 deamination 시키는 새로운 능력을 갖게 된다.²⁰⁾ 酸化劑의 處理는 sulfhydryl group量의 可逆的인 減少를 가져오기 때문에 基質 選擇性的 變化를 가져 오는 sulfhydryl group의 變化는 興味있는 事實이며 이러한 사실은 酸化劑가 疎水性 部位에 關聯된 conformational change를 가져오도록 sulfhydryl group에 影響을 주며 diamine을 deamination시키는 새로운 活性을 가져오게 한 것으로 推定된다.

4) Flavin Moiety

Hawkins等²¹⁾이 riboflavin이 缺乏된 rat를 사용한 實驗에서 缺乏에 起因한 hepatic MAO 活性의 低下를 觀察한 이래, MAO에 flavin이 存在한다는 사실은 beef liver²²⁾, bovine kidney¹⁵⁾, pig brain²³⁾에서 分離한 MAO를 使用하여 立證되었다.

이러한 實驗에서 MAO를 proteolytic enzyme으로 處理했을 때에만 상당한 量의 flavin이 遊離된다는 사실로서 flavin이 酵素에 共有結合하고 있다고 생각되었다. Tipton²³⁾은 이와 反對되는 立場에서 pig brain에서 遊離한 MAO는 非共有結合 flavin을 含有하고 있다고 報告하였으나, 그의 方法을 再追施한 Salach等²⁴⁾에 의하면 mammalian brain 酵素는 cysteinyl flavin뿐 아니라 어느 程度의 酸에서 抽出되는 flavin을 含有하고 있기 때문에 非共有結合 flavin에 대한 確實한 結論을 내릴 수 없었다.

MAO에 存在하는 flavin peptide의 構造가 결정되고²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁾ 合成物質을 利用하여 確證된 결과²⁸⁾, hepatic MAO로부터 遊離한 純粹한 flavin pentapeptide는 1 mole씩의 serine과 tyrosine, 2 mole의 glycine 그리고 cysteine이 riboflavin의 C-8에 共有結合하고 있음이 밝혀졌다.

이러한 flavin이 monoamine의 酸化作用에 參與하고 있다는 證據는 C¹⁴-benzylamine을 사용한 實驗에서 提示되었으²⁹⁾, 그 實驗에 依하면 FAD 1 mole當 1 mole의 benzaldehyde가 生成되며 flavin의 還元을 나타내는 spectral change가 觀察되었다. 그러나 還元 生成物인 semiquinone의 存在는 間接的으로만 證明되었다.

Rando³⁰⁾는 benzylamine과 같은 基質이 flavin molecule을 還元시키는 過程을 基質이 flavin molecule과 共有結合을 形成하고, 다음에 flavin이 還元되고, imine이 形成되어 最終으로 aldehyde와 ammonia로 加水分解되는 것으로 나타내었으나, 이것은 實驗的 사실에 根據를 두지 않은 假定이었다.

MAO에 依하여 酸化되는 amine의 側面에서 보면 primary amine의 酸化에 起因한 最終產物이 aldehyde와 ammonia이기 때문에 amine의 酸化는 dehydrogenation에 의한 Schiff's base 形成過程을 밟는 것으로 생각된다. 그러나 tertiary amine이 MAO의 基質인 경우에는 nitrogen에 水素 元素가 없기 때문에 Schiff's base 形成을 說明하기가 어렵다. protonated substrate³¹⁾이나 α -carbon atom으로부터 hydride ion의 離脫³²⁾을 假定할 수도 있으나, Williams³³⁾는 MAO의 活性部位에 lysine residue가 存在하고 있다고 假定하고 primary, secondary, tertiary amine 모두에 適用될 수 있는 dehydrogenation mechanism을 設定하였으나 α -proton이 어떻게 떨어져 나가고, flavin이 關與하고 있는지에 對하여는 言及하지 않고 있다.

2. MAO 抑制劑의 作用機構

1) Phenylcyclopropylamine 抑制劑

trans-phenylcyclopropylamine (tranylcypromine)은 그 構造가 比較的 單純하고 rigid하기 때문에 MAO의 抑制機轉을 研究하기 爲한 model compound로 가장 많이 利用되어 왔다. tranylcyp-

promine에 의한 MAO의 抑制機構는 아직도 分明하지 않으며 enzyme kinetics 面에서 competitive inhibition, noncompetitive inhibition, irreversible inhibition의 證據가 提示되었다.

즉, kynuramine을 基質로 使用한 實驗에 依하면 tranlycypromine에 의한 rat liver MAO inhibition은 competitive type이었으며³⁴⁾ benzylamine이나 kynuramine을 使用하였을 때에도 bovine kidney enzyme은 competitive inhibition을 보였다.³⁵⁾ Maass等³⁶⁾은 serotonin을 基質로 使用하였을 境遇 tranlycypromine에 의한 rat brain MAO의 抑制는 noncompetitive type인 것을 報告하였다.

Zeller等³⁷⁾은 tyramine을 基質로 하였을 때 beef liver mitochondria MAO의 tranlycypromine에 의한 抑制는 irreversible inhibition과 類似하나 4-phenyl-n-butylamine에 依하여 酵素의 抑制가 回復될 수 있기 때문에 이 境遇 reversible inhibition이라고 報告하여 MAO의 抑制가 基質의 存在 下에 dialysis에 依하여 部分的으로 回復될 수 있다는 報告³⁵⁾와 一致하였으나, 그 뒤 Green等³⁸⁾에 의한 研究에서 4-phenyl-n-butylamine이 酵素의 抑制를 回復할 수 없음이 立證되어 MAO의 tranlycypromine에 의한 reversible inhibition에 대하여는 아직도 分明한 結論이 없다.

最近 Paech等³⁹⁾은 tranlycypromine은 bovine liver MAO의 irreversible inhibitor라는 證據를 提示하였다. 그에 依하면, 抑制劑는 MAO의 flavin에 依하여 imine으로 酸化되고 이 imine이 flavin이 아닌 酵素 蛋白과 非可逆的으로 結合된다고 하였으나, imine 形成에 對한 證據는 不充分하였으며, 酵素蛋白과의 共有結合 形成도 完全한 證據에 立脚하지 못하였다.

最近 tranlycypromine과 함께 N-cyclopropylamine 誘導體로 分類되기도 하는 N-[2-(*o*-iodophenoxy) ethyl] cyclopropylamine도 MAO에 의한 imine 形成을 거쳐서 非可逆的으로 MAO를 抑制한다고 報告되었다.⁴⁰⁾

이러한 相反된 抑制機轉에도 不拘하고 phenylcyclopropylamine type MAO 抑制劑의 많은 研究는 이러한 化合物이 酵素의 活性部位에 基質이 結合하는 것을 直接 妨害하여 作用을 나타내는 competitive inhibitor이며, 作用 時間이 긴 理由는 irreversible inhibitor와 類似한 MAO에 對한 강한 親和力 때문이라는 假定에 基礎를 두어왔다. cyclopropane ring의 化學的 役割은 flavin과 sp² 樣의 電子를 통한 charge transfer complex를 形成하는 것으로 Belleau等³⁴⁾은 보았으며 Burger⁴¹⁾도 蛋白質에 結合된 riboflavin에 tranlycypromine이 強하게 結合할 것이라고 主張하였다.

이러한 flavin과 tranlycypromine과의 相互作用은 tricyclic antidepressant가 MAO를 抑制하는 例⁴²⁾와 類似하다. 즉, chlorpromazine은 riboflavin이나 FAD와 charge transfer complex를 形成하며^{43,44)} 實際 molecular orbital calculation에 依하면 chlorpromazine은 상당한 electron donor로서 作用한다.⁴⁵⁾ chlorpromazine은 MAO가 아닌 plasma amine oxidase와도 結合한다는 報告가 있으나⁴⁶⁾ 그 性格은 糾明이 되어 있지 않다. tranlycypromine에서 cyclopropane ring의 電子의 性質의 重要性을 밝히기 爲하여 Wells等⁴⁷⁾은 3-amino-2-phenylazetidine을 合成하여 steric property 面에서 비슷한 2-phenylcyclobutylamine은 電子密度的 缺乏 때문에 弱한 MAO 抑制 效果를 나타낸다고 報告하였다.

위에 言及한 cyclopropane ring의 重要性 뿐만 아니라, Zirkle等⁴⁸⁾은 *in vivo*에서 MAO 抑制 效果를 위하여는 cyclopropane ring, cyclopropane ring에 直接 結合되어 있는 amino group, 그리고 2-substituent로서 aromatic ring이 必須的임을 強調하였다. 그리고 benzene ring이 amino group과 同一한 酵素 表面에 結合할 수가 없는 1-amino-cycloprop(a) indane이 MAO 抑制效果가 있음을 立證하여 酵素와 抑制劑 사이의 結合 過程에서 cyclopropane, phenyl, amino group은 分明히

다른 plane에 있을 것임을 주장하였다.

Belleau等⁴⁹⁾은 重水素로 置換된 kynuramine을 利用하여 MAO에 依한 酸化 過程 中の isotope effect를 根據로 하여, 酸化의 中間段階로서 基質의 炭素元素들은 2重結合의 性格을 나타낸 것이고 tranlycypromine의 酵素에 對한 강한 親和力은 酸化 過程 中에 基質의 中間 段階와 立體的으로 그리고 電子의으로 비슷하기 때문일 것이라고 보았다. 그러나 cyclopropylamine의 N-C₁-C₂ 元素들이 enzyme inhibitor complex에서 coplanar일 것이라는 생각은 Zirkle等⁴⁸⁾의 가정과는 一致하지 않았다.

MAO 抑制效果를 爲하여는 free amino group이 必須條件일 必要가 없다는 證據가 그 뒤에 提示되었다. 즉, Paget等⁵⁰⁾에 依한 phenyldiaziridines 및 Wells等⁵¹⁾에 依한 phenylaziridines는 MAO 抑制效果가 있는 反面에 amine nitrogen이 ring system에 包含되어 있는 特異한 構造를 가지고 있다. mesoionic structure를 가진 arylanhydro-1, 2, 3-thiadiazolium hydroxide⁵²⁾와 N-arylsydnonones⁵³⁾ 및 benzooxadiazoles⁵⁴⁾도 MAO 抑制效果를 나타내었다. 이들 化合物들의 π electron system은 酵素의 π 部位에 結合할 수 있다는 점에서 cyclopropane ring과 類似하다고 할 수 있고, 이러한 사실들은 aryl group뿐만 아니라 high electron conjugation system이 MAO를 效果的으로 抑制하는데 必須的이라는 것을 立證한 것이다.

2) Acetylenic Amine 抑制劑

酵素內 flavin과 藥物과의 相互作用을 研究하기 위한 model compound로 flavoquinone을 使用하는 方法은 acetylenic amine inhibitor에도 適用되어, 2-propynylamine의 境遇 flavoquinone과의 covalent cycloaddition product는 flavoquinone nucleus의 C(4a)=N(5) azomethine group과 結合한 것이며⁵⁵⁾, pargyline의 境遇 covalent complex 形成과 同時에 quinonoid structure는 消滅되며, triple bond가 enamine system의 一部分인 olefinic group으로 代置된 것이 觀察되었다.⁵⁶⁾

다음에 beef liver에서 얻은 精製된 MAO를 使用한 實驗에서 pargyline과의 結合은 flavin moiety의 還元을 나타내었고, 還元을 나타내는 460nm peak의 消滅과 410nm peak의 生成은 MAO의 抑制 程度와 比例한 것이 報告되었다.⁵⁶⁾ 이러한 것은 bovine kidney MAO의 경우도 마찬가지였다.⁵⁷⁾

그러나 純粹한 MAO를 使用한 境遇 結合樣式은 flavoquinone model system과는 相異하여, 3-dimethylamino-1-propyne과 bovine liver MAO를 使用한 實驗에서는 C(4a)=N(5) adduct 形成 대신 N(5) adduct가 생겼음이 報告되었다.⁵⁸⁾ deprenyl과 liver MAO의 flavin과의 結合도 N(5) 位置에서 일어난 것이 觀察되었다.⁵⁹⁾ 이러한 N(5) adduct 形成은 lactate 2-monooxygenase와 acetylenic substrate analog와의 결합과는 다르며, 이때에는 C(4a)=N(5) adduct 形成이 報告되었다.⁶⁰⁾

C¹⁴으로 置換된 pargyline과 clorgyline을 使用한 *in vitro* 實驗에서 이러한 抑制劑는 MAO에는 選擇的으로 結合하고 iproniazid와 tranlycypromine과 같은 다른 抑制劑를 使用하였을 時 MAO와의 結合이 沮止된다.⁶¹⁾ 그러나 iproniazid나 tranlycypromine과 같은 抑制劑나 또는 基質로 處理하였을 때 純粹히 分離된 MAO는 410nm peak를 나타내지 않았다.⁵⁶⁾ 이들 사실은 MAO의 觸媒機轉과 iproniazid나 tranlycypromine에 依한 抑制기전은 acetylenic amine의 그것과는 아주 다르다는 것을 나타낸다.

pargyline에 의한 plasma MAO의 非可逆的 抑制 樣式은 알려져 있지 않으나 非反應性的 acetylene이 反應성이 높은 allene으로 바뀔 수 있도록 實際의 非可逆的 抑制 以前에 酵素의 ketone과

같은 部位와의 結合 後, allene 轉換이 일어난 것으로 推定된다.⁶²⁾ 따라서 plasma MAO의 例와 같은 non-flavin-linked MAO의 어떤 部分이나 또는 MAO의 flavin moiety를 攻擊하기 以前에 acetylenic amine의 acetylene은 allene으로의 轉換이 酵素抑制에 必須的으로 생각된다. 이때 iproniazid나 tranlycypromine은 acetylene amine의 allene으로의 活性化를 防止하여 酵素에 對한 攻擊을 抑制할 지도 모른다. 活性化를 위한 positioning site가 MAO의 觸媒作用에 重要할 지도 모르며, 이러한 사실들을 뒷받침하는 Maycock等⁶³⁾의 研究에 依하면 acetylenic inhibitor는 酵素의 活性部位와 可逆的인 結合을 하고 그 뒤에 flavin moiety와의 suicide reaction에 의하여 非可逆的인 結合이 일어난다. 이와같은 사실은 그 後 pargyline의 spin label probe를 利用한 實驗으로도 立證되었다.⁶⁴⁾

Williams等⁶¹⁾은 N-(2, 4-dichlorobenzyl)-N-methylpropargylamine이 halogen이 없는 pargyline보다도 抑制效果가 높으며, pargyline은 methyl group이 없는 N-benzylpropargylamine보다는 作用이 强하다고 報告하였다. 이것은 acetylenic amine 誘導體 사이에도 partition coefficient와 I_{50} value로 測定된 mitochondrial MAO의 抑制效果 사이에는 關聯이 있다는 것을 意味하며 MAO의 lipid barrier 浸透가 酵素抑制에 重要하다는 것을 意味한다.

3) Hydrazine 抑制劑

hydrazine type 抑制劑는 基質과 마찬가지로 MAO에 依하여 酸化되며, 酸化에 의하여 生成된 hydrazone이 phenylethylidene hydrazine의 例와 같이⁶⁵⁾ 酵素를 非可逆的으로 抑制시킬 것이라는 報告가 있으며⁶⁶⁾, 이때 MAO의 어느 部分이 hydrazone形成에 參與하는 지에 대하여는 言及이 없다.

hydrazine의 酸化에 依하여 生成된 diazene이 FAD와 adduct를 形成함에 의하여 MAO를 抑制시킬 것이라는 報告가 發表되었으나⁶⁷⁾ phenylethylhydrazine의 境遇 phenylethylidene hydrazine이 形成된다는 事實에 대하여는 滿足할 만한 說明을 하지 못하였다. phenylhydrazine이 C(4a) flavin 部位와 adduct를 形成하는 例는 trimethylamine dehydrogenase의 경우에 報告된 바 있다.⁶⁸⁾

3. MAO의 Multiple Form과 그 選擇的인 抑制

Youdim等⁶⁹⁾은 rat liver에서 얻은 MAO에서 polyacrylamide gel electrophoresis에 의하여 5개의 band를 確認하였으며, 이중 3개의 band는 다른 2개보다 dopamine이나 kynuramine을 基質로 使用하였을 때에 clorgyline에 依한 抑制에 敏感하며, 分子量은 비슷하고 모두 同一한 量의 flavin을 含有하고 있으나 特히 磷脂質의 含量面에서는 많은 差異를 나타내었다.

이들 gel electrophoresis에 依하여 分離된 MAO의 multiple form이 단지 酵素의 溶解 過程에서 생긴 磷脂質의 含量 差異에 起因할 지 모르며 실제 chaotropic agent로 處理하였을 때에는 homogenous band가 形成되며 clorgyline에 依한 抑制度의 差異는 磷脂質 含量에 左右되었다.⁷⁰⁾

이러한 磷脂質의 差異로 본 MAO의 multiple form은 熱에 依한 安定性的의 差異 및 pargyline 誘導體에 依한 抑制의 差異等 여러 性質을 說明해 준다. MAO는 lipoprotein의 特殊한 環境下에 있기 때문에 MAO의 熱 安定性은 磷脂質의 含量에 左右되고⁷¹⁾ 磷脂質의 含量이 높은 MAO-B가 MAO-A에 比하여 熱에 敏感하다.⁷²⁾ pargyline 誘導體의 MAO 抑制效果는 lipophilic character에 달려 있으나⁶¹⁾ 磷脂質 含量이 낮은 MAO-A가 MAO-B에 比하여 polar aromatic ring을 가진 clorgyline에 의하여 쉽게 抑制될 것이라고 豫測할 수 있다.

그러나 MAO-A 및 MAO-B의 差異가 但只 同一한 酵素分子에서 membrane의 microenvironment 差異 때문만은 아니고 아미노산의 sequence 差異나 posttranslational modification이 다르기 때문일 지도 모른다는 證據도 提示되었다.⁷³⁾ 이와 同一한 意圖에서 MAO-A와 MAO-B의 flavinpeptide fragment도 比較되었으나 差異는 發見되지 않았다.⁷⁴⁾

實際 MAO의 multiple form은 酵素의 溶解 過程에서만 생길 수 있는 것이 아니고 *in vivo* 狀態에도 存在하는 것으로 認定되고 있다. 이러한 사실은 *in vivo* 狀態에서 酵素에 依한 基質 및 抑制劑의 specificity에 差異가 있는 것으로 證明된다.⁷⁵⁾ 이러한 MAO의 multiple form에 대하여는 Youdim等^{1,69,76)}에 의하여서 뿐 아니라 Neff等⁷⁷⁾ 및 Murphy⁷⁸⁾에 의하여 綜合된 바 있다.

이들에 의하면 MAO-A는 serotonin과 norepinephrine을 選擇의으로 deamination 시키며 또한 harmine과 clorgyline에 의하여 選擇의으로 抑制된다. MAO-B는 benzylamine과 phenylethylamine을 選擇의으로 酸化시키고 deprenyl 및 pargyline에 의하여 選擇의으로 抑制된다. tyramine, dopamine, tryptamine은 選擇性이 없는 基質이며 tranlycypromine, iproniazid와 phenelzine과 같은 抑制劑는 MAO-A 및 MAO-B를 같은 程度로 抑制한다.

選擇의인 抑制劑의 合成은 不作用이 없는 抗우울劑와 關聯지어서 論議가 되고 있으며 腦中의 dopamine, norepinephrine, serotonin과 같은 amine을 代謝시키는 MAO-A를 抑制하면 選擇的으로 우울증의 輕減을 가져올 수 있을 것으로 생각된다. 실제로 MAO-A inhibitor인 clorgyline에 의한 항우울 作用이 證明된 反面 MAO-B inhibitor인 pargyline은 그 作用이 아주 弱한 것이 이에 대한 證據로 提示되었다.⁷⁹⁾ 抗高血壓劑로 사용되는 pargyline의 作用을 MAO-A와 關聯지어서 論하기도 하나⁷⁷⁾ MAO-A 抑制에 의한 抗高血壓 作用의 機轉은 分明하지 않다.

MAO의 基質 및 抑制劑는 MAO-A 및 MAO-B에 對한 選擇的인 作用과 關聯지어서 研究되고 있는 것은 當然하다. 예를 들어서, tyramine의 境遇에도 *o*-isomer만이 MAO-B에 選擇的이고 *m* 및 *p*의 경우는 선택성이 없다.⁸⁰⁾ (+)-4-dimethylamino-2, α -dimethylphenethylamine은 選擇的인 MAO-A inhibitor로 報告된 反面⁸¹⁾, 2-acylamino-3-tert-aminopropiophenone에 의한 MAO-B의 抑制效果가 MAO-A에 比하여 크다.⁸²⁾ 그러나 N-substituted cyclopropylamine의 경우, N-[2-(*o*-chlorophenoxy)-ethyl] cyclopropylamine은 MAO-A에 選擇的으로⁸³⁾ 그리고 N-phenacylcyclopropylamine은 MAO-B에 약간 選擇性이 있음이 報告되었다.⁸⁴⁾ 이와같은 MAO의 multiple form에 依한 基質 및 抑制劑의 選擇性에 對한 structure activity relationship(SAR) 研究는 毒性이 없는 治療에 利用할 수 있는 MAO 抑制劑의 開發뿐만 아니라 MAO multiple form을 分子水準에서 理解하는 데도 必要한 試圖라고 할 수 있겠다.

文 獻

1. M.B.H. Youdim, in *Physiol. Pharmacol. Biochem.* (H.F.K. Blaschko, Ed.), University Park Press, Baltimore, 1975, p-169.
2. V.Z. Gorkin, *Biokhimiya*, **24**, 758 (1959).
3. S. Gabay and A.J. Valcourt, in *Recent Advances in Biological Psychiatry* (J. Wortis, Ed.), Plenum, New York, 1968, p-29.
4. B.T. Ho, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 821 (1972).
5. I.S. Severina, *Biokhimiya*, **38**, 608 (1973).
6. I.S. Severina and T.N. Sheremet'evskaya, *Biokhimiya*, **34**, 125 (1969).
7. S. Nara, B. Gomes, and K.T. Yasunobu, *J. Biol. Chem.*, **241**, 2774 (1966).
8. M.B.H. Youdim and T.L. Sourkes, *Canad. J. Biochem.*, **44**, 1397 (1966).

9. L. Oreland, *Arch. Biochem. Biophys.*, **146**, 410 (1971).
10. A.L. Symes, K. Missala, and T.L. Sourkes, *Science*, **174**, 153 (1971).
11. M.B.H. Youdim, in *Flavins and Flavoproteins* (T.P. Singer, Ed.), Elsevier, Amsterdam, **1976**, p-593.
12. H. Blaschko and J. Hawkins, *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, **5**, 625 (1950).
13. C.M. McEwen, Jr., G. Sasaki, and D.C. Jones, *Biochemistry.*, **8**, 3952 (1969).
14. M.B.H. Youdim, D.G. Grahame-Smith, and H.F. Woods, *Clin. Sci. Mol. Med.*, **50**, 479 (1976).
15. V.G. Erwin and L. Hellerman, *J. Biol. Chem.*, **242**, 4230 (1967).
16. B. Gomes, G. Naguwa, H.G. Kloeffer, and K.T. Yasunobu, *Arch. Biochem. Biophys.*, **132**, 28 (1969).
17. Y.M. Torchinskii and H.B.F. Dixon, *Disulfide Groups of Proteins*, Consultant Bureau, New York, **1974**, p-198.
18. K.T. Yasunobu and S. Oi, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **5**, 91 (1972).
19. B. Gomes, H.G. Kloeffer, S. Oi, and K.T. Yasunobu, *Biochim. Biophys. Acta*, **438**, 347 (1976).
20. Z.I. Akopyan, L.N. Stesina, and V.Z. Gorkin, *J. Biol. Chem.*, **246**, 4610 (1971).
21. J. Hawkins and T.L. Sourkes, *Biochem. J.*, **51**, 399 (1952).
22. S. Nara, I. Igaue, B. Gomes, and K.T. Yasunobu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **23**, 324 (1968).
23. K.F. Tipton, *Biochim. Biophys. Acta*, **159**, 451 (1968).
24. J.I. Salach, M. Minamiura, K.T. Yasunobu, and M.B.H. Youdim, in *Flavins and Flavoproteins* (T.P. Singer, Ed.), Elsevier, Amsterdam, **1976**, p-605.
25. E.B. Kearney, J.I. Salach, W.H. Walker, R. Seng, W. Kenney, E. Zeszotek, and T.P. Singer, *Eur. J. Biochem.*, **24**, 321 (1971).
26. W.H. Walker, E.B. Kearney, R. Seng, and T.P. Singer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **44**, 287 (1971).
27. W.H. Walker, E.B. Kearney, R.L. Seng, and T.P. Singer, *Eur. J. Biochem.*, **24**, 328 (1971).
28. S. Ghisla and P. Hemmerich, *FEBS Lett.*, **16**, 229 (1971).
29. I. Igaue, B. Gomes, and K.T. Yasunobu, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **29**, 562 (1967).
30. R.R. Rando, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 4438 (1973).
31. D. Richter, *Biochem. J.*, **31**, 2022 (1937).
32. T.E. Smith, H. Weissbach, and S. Udenfriend, *Biochemistry*, **1**, 137 (1962).
33. C.H. Williams, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 615 (1974).
34. B. Belleau and J. Moran, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **107**, 822 (1963).
35. L. Hellerman and V.G. Erwin, *J. Biol. Chem.*, **243**, 5234 (1968).
36. A.R. Maass, and M.J. Nimmo, *Nature*, **184**, 547 (1959).
37. E.A. Zeller and S. Sarkar, *J. Biol. Chem.*, **237**, 2333 (1962).
38. H. Green and J.L. Sawyer, *Biochem. Pharmacol.*, **13**, 1359 (1964).
39. C. Paech, J.I. Salach and T.P. Singer, *J. Biol. Chem.*, **255**, 2700 (1980).
40. R.W. Fuller, S.K. Hemrick-Luecke, and B.B. Molloy, *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 1243 (1983).
41. A. Burger, *Drug Research*, **15**, 227 (1971).
42. J.A. Roth and C.N. Gillis, *Mol. Pharmacol.*, **11**, 28 (1975).
43. G. Karreman, I. Isenberg, and A. Szent-Gyorgyi, *Science*, **130**, 1191 (1959).
44. K. Yagi and T. Ozawa, *Nature*, **184**, 983 (1959).
45. M.K. Orloff and D.D. Fitts, *Biochim. Biophys. Acta*, **47**, 596 (1961).
46. J.B. Massey and J.E. Churchich, *Biochim. Biophys. Acta*, **480**, 70 (1977).
47. J.N. Wells and O.R. Tarwater, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 156 (1971).
48. C.L. Zirkle, C. Kaiser, D.H. Tedeschi, and R.E. Tedeschi, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 1265 (1962).
49. B. Belleau and J. Moran, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 215 (1962).
50. C.J. Paget and C.S. Davis, *J. Med. Chem.*, **7**, 626 (1964).
51. J.N. Wells, A.V. Shirodkar and A.M. Knevel, *J. Med. Chem.*, **9**, 195 (1966).
52. D.P. Cameron and E.H. Wiseman, *J. Med. Chem.*, **11**, 820 (1968).
53. E.H. Wiseman and D.P. Cameron, *J. Med. Chem.*, **12**, 586 (1969).
54. A.G. Bolt and P.B. Ghosh, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 1963 (1974).
55. E.A. Zeller, B. Gärtner, and P. Hammerich, *Z. Naturforsch.*, **27b**, 1050 (1972).

56. E.A. Zeller and M. Hsu, *Biochem. Pharmacol.*, Suppl. Part 1, 103 (1974).
57. H.Y.K. Chuang, D.R. Patek, and L. Hellerman, *J. Biol. Chem.*, **249**, 2381 (1974).
58. A.L. Maycock, R.H. Abeles, J.I. Salach, and T.P. Singer, in *Flavins and Flavoproteins* (T.P. Singer, Ed.), Elsevier, Amsterdam, 1976, p-218.
59. M.B.H. Youdim, *Brit. J. Pharmacol.*, **56**, 375 (1976).
60. A. Schonbrunn, R.H. Abeles, C. Walsh, S. Ghisla, H. Ogata, and V. Massey, in *Flavins and Flavoproteins* (T.P. Singer, Ed.), Elsevier, Amsterdam, 1976, p-187.
61. C.H. Williams and J. Lawson, *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 1889 (1975).
62. R.R. Rando and J.D. Mairena, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 463 (1974).
63. A.L. Maycock, R.H. Abeles, J.I. Salach, and T.P. Singer, *Biochemistry*, **15**, 114 (1976).
64. T. Buckman and S. Eiduson, *J. Neurochem.*, **34**, 1594 (1980).
65. K.F. Tipton, *Biochem. J.*, **128**, 913 (1972).
66. K.F. Tipton and I.P.C. Spires, *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 268 (1972).
67. D.R. Patek and L. Hellerman, *J. Biol. Chem.*, **249**, 2373 (1974).
68. J. Nagy, W.C. Kenney, and T.P. Singer, *J. Biol. Chem.*, **254**, 2684 (1979).
69. M.B.H. Youdim and G.G.S. Collins, in *Isocozymes* (C.L. Markert, Ed.), Academic Press, New York, 1975, p-599.
70. M.D. Houslay and K.F. Tipton, *Biochem. J.*, **135**, 173 (1973).
71. L. Oreland and B. Ekstedt, *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 2479 (1972).
72. H.-Y.T. Yang, C. Gordis, and N.H. Neff, *J. Neurochem.*, **19**, 2141 (1972).
73. R.M. Cawthon and X.O. Breakefield, *Nature*, **281**, 692 (1979).
74. J. Nagy and J.I. Salach, *Arch. Biochem. Biophys.*, **208**, 388 (1981).
75. M. Sandler, S.B. Carter, B.L. Goodwin, C.R.J. Ruthven, M.B.H. Youdim, E. Hanington, M.F. Cuthbert, and C.M.B. Pare, in *Neuropharmacology of Monoamines and their Regulatory Enzymes* (E. Usdin, Ed.), Raven Press, New York, 1974, p-3.
76. M.B.H. Youdim, in *Genetics and Psychopharmacology, Probl. Pharmacopsych.*, Vol. 10 (J. Mendlewicz, Ed.), Karger, Basel, 1975, p-65.
77. N.H. Neff and H.-Y.T. Yang, *Life Sciences*, **14**, 2061 (1974).
78. D. L. Murphy, *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 1889 (1978).
79. S. Lipper, D.L. Murphy, S. Slater, and M.S. Buchsbaum, *Psychopharmacology*, **62**, 123 (1979).
80. O. Suzuki, M. Oya, and Y. Katsumata, *Biochem. Pharmacol.*, **28**, 2682 (1979).
81. A.-L. K. Högberg, L. Schmidt, H. Kiessling, and S.B. Ross, *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 1401 (1982).
82. R.R. Vunnam, D. Bond, R.A. Schatz, N.S. Radin, and N. Narasimhachari, *J. Neurochem.*, **34**, 410 (1980).
83. D.L. Murphy, C.H. Donnelly, E. Richelson, and R.W. Fuller, *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 1767 (1978).
84. R.W. Fuller, S.W. Hemrick and J. Mills, *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 2255 (1978).