

# A (-)DEPRENIL ÉS A (-)BPAP ENHANCER HATÁSÁRÓL ÉS E HATÁS JELLEGZETES DÓZIS-FÜGGÉSÉRŐL

Miklya Ildikó

MTA-SE, Neuropszichofarmakológiai Kutatócsoport, Budapest

## THE ENHANCER EFFECT OF (-)DEPRENYL AND (-)BPAP AND THE CHARACTERISTIC

### DOSE-DEPENDENCY OF THIS EFFECT

R(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylamino-pentane HCl, (-)BPAP, the recently developed selective and much more potent catecholaminergic/serotonergic enhancer (CAE/SAE) substance than (-)deprenyl enhances the performance of midbrain neurons, both in vivo and ex vivo, in a characteristic complex manner, presenting one bell shape dose/concentration effect curve in the low nanomolar range and another at higher micromolar range. For example,  $4.7 \pm 0.10$  nmol/g wet weight noradrenaline was released within 20 min from the quickly removed locus coeruleus of saline treated rats. This amount was increased 30 min after the subcutaneous administration of  $0.0005$  mg/kg (-)BPAP to  $15.4 \pm 0.55$  nmol/g ( $P < 0.001$ ). However, following the injection of a hundred times higher,  $0.05$  mg/kg, dose of (-)BPAP, the amount of noradrenaline ( $4.3 \pm 0.25$  nmol/g) released from the locus coeruleus did not differ from the control value. In ex vivo experiments, when the isolated locus coeruleus was soaked in an organ bath containing (-)BPAP, the release of noradrenaline was significantly enhanced from  $10^{-16}$  M concentration, reached a peak effect at  $10^{-13}$  M concentration, but  $10^{-10}$  M (-)BPAP was ineffective. A significant enhancer effect was detected also in the high concentration range from  $10^{-8}$  M, the peak effect was reached at  $10^{-6}$  M concentration and  $10^{-5}$  M (-)BPAP was ineffective. (-)BPAP enhanced in the low concentration range the performance of dopaminergic and serotonergic neurons with a peak effect at  $10^{-13}$  and  $10^{-12}$  M concentration, respectively. The results with (-)BPAP, the highly specific artificial enhancer substance, suggest that (i) high and low affinity "enhancer" receptors may exist in the brain, and (ii) that they may be identified with the recently cloned family of the "trace amine" receptors, activated by beta-phenylethylamine (PEA) and

tryptamine, the prototypes of the endogenous enhancer substances.

**KEYWORDS:** (-)deprenyl; R(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propylaminopentane HCl [(-)BPAP], enhancer substances, enhancer-sensitive neurons, enhancer receptors, trace-amine receptors

## ÖSSZEFOGLALÁS

A (-)deprenil és az annál szelektívebb hatású és több mint 100-szor hatékonyabb újonnan kifejlesztett R(-)-1-(benzofuran-2-yl)-2-propilaminopentán [(-)BPAP] sajátos mechanizmussal fokozzák az agytörzsi neuronok, köztük a catecholaminerg és szerotonerg neuronok ingerlékenységét. Az "enhancer" hatás lényege, hogy (-)deprenillel, illetve (-)BPAP-val kezelt állat agytörzsi catecholaminerg és szerotonerg neuronjaiból adott ingerlés hatására szignifikánsan nagyobb mennyiségű transzmitter szabadul fel, mint kezelés nélkül. A nagyhatású új vegyület, a (-)BPAP, különösen alkalmasnak bizonyult arra, hogy az enhancer hatású anyagok jellegzetes hatásmódját vizsgáljuk. Mind in vivo, mind ex vivo kísérletekben egy jellegzetes harang alakú dózis-hatás görbe jellemzi a (-)BPAP hatását. A hatást két tartományban észleltük: egyet a nanomoláris, egyet a mikromoláris tartományban. Például sóval kezelt patkányokból kivett locus coeruleusból 20 perc alatt  $4.7 \pm 0.10$  nmol/g nedves szövet volt a kiáramló noradrenalin mennyisége. Ez a mennyiség  $15.4 \pm 0.55$  nmol/g értékre növekedett  $0.0005$  mg/kg (-)BPAP s.c. beadása után 30 perccel. Viszont 100-szor nagyobb adag,  $0.05$  mg/kg (-)BPAP beadása után  $4.3 \pm 0.25$  nmol/g volt a felszabaduló noradrenalin mennyisége, vagyis nem különbözött a kontrol értéktől. Ex vivo kísérletekben, ha a kezeletlen állatokból vettük ki a locus coeruleust, a szövetfürdőhöz adott (-)BPAP már  $10^{-16}$  M koncentrációban szignifikánsan megnövelte a kiáramló noradrenalin mennyiségét, a csúcshatást  $10^{-13}$  M koncentrációban fejtette ki a vegyület, de  $10^{-10}$  M koncentráció hatástalan volt. Hasonlóképpen

egy harang alakú dózis-hatás görbe jellemzi a (-)BPAP hatását a makromolekuláris dózistartományban is. Szignifikáns hatást észleltünk  $10^{-8}$  M koncentrációnál, a csúcshatást  $10^{-6}$  M-nál észleltük és  $10^{-5}$  M hatástalan volt. Az eredmények arra utalnak, hogy az enhancer vegyületek egy nagy és egy kis affinitású enhancer receptoron hatva fejtik ki komplex hatásukat. Az újabban klónozott "nyom-amin" receptor családnak,

melyet beta-feniletiamin (PEA) és triptamin, tehát a két eddig leírt endogén enhancer vegyület stimulál feltételezésünk szerint szerepet játszhat az enhancer regulációban.

**KULCSSZAVAK:** (-)deprenil, (-)1-(benzofuran-2-yl)-2-propilaminopentán [(-)BPAP], enhancer hatás, enhancer hatású vegyületek, enhancer érzékeny receptorok, nyom-amin receptorok