

Yeni Bir Nörotransmitter/Nöromodülatör Olarak Agmatine Genel Bir Bakış

Salih Gümrü, Ceren Şahin, Feyza Arıcıoğlu

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, Haydarpaşa, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Feyza Arıcıoğlu
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Psikofarmakoloji Araştırma Birimi, Haydarpaşa, 34668, İstanbul-Türkiye
Telefon / Phone: +90-216-418-9573 Faks / Fax: +90-216-345-2952 Elektronik posta adresi / E-mail address: feyza.aricioğlu@gmail.com
Kabul tarihi / Date of acceptance: 29 Mart 2013 / March 29, 2013

ÖZET

Yeni bir nörotransmitter/nöromodülatör olarak agmatine genel bir bakış

Yarı esansiyel bir aminoasit olan L-argininin arginin dekarboksilaz (ADC) aracılığıyla dekarboksillenmesiyle oluşan ve agmatinazla yıkıma uğrayan endojen bir amin olan agmatin yeni bir nörotransmitter/nöromodülatör olarak tanımlanabilir. Agmatin beyin dışında vücutta yaygın dağılım gösterir. Agmatin alfa-adrenerjik ve imidazolin reseptörlerine bağlanır, nikotinik kolinerjik, serotonerjik 5-HT₃ ve glutamaterjik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke eder ve nitrik oksit sentezi (NOS) bloke eder. Endojen bir madde olan ve sinir sisteminde birçok fonksiyonu modüle ettiği bilinen agmatin çok geniş bir farmakolojik etki spektrumuna sahiptir. Bu etkiler arasında; antinosiseptif, antiinflamatuar, morfin yoksunluğu semptomlarını baskılayıcı, antidepresan, nöroprotektif, antikonvülsan ve son olarak bilişsel fonksiyonları artırıcı etkisi bulunmaktadır. Agmatin, ilgili fizyolojik ve patolojik olaylardaki etkisinin altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi aydınlatılması ile yeni tedavi hedefleri için bir aday olabilir.

Anahtar sözcükler: Agmatin, imidazolin reseptörleri, alfa-adrenerjik reseptörler, NMDA, NO

ABSTRACT

A review on agmatine as a novel neurotransmitter/neuromodulator

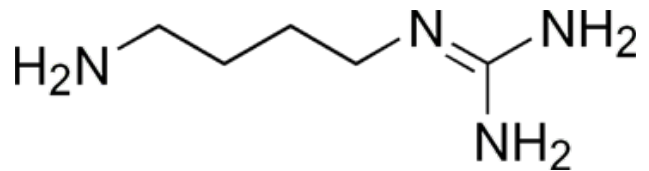
Agmatine, an endogenous amine, which is formed by decarboxylation of L-arginine, a semi essential amino acid, by arginine decarboxylase (ADC) and degraded by agmatinase can be defined as a putative neurotransmitter/neuromodulator. Agmatine is widely distributed in the body except from brain. Agmatine binds to alpha-adrenergic and imidazoline receptors, blocks nicotinic cholinergic, serotonergic 5-HT₃ and glutamatergic N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and inhibits nitric oxide synthase (NOS). Agmatine, an endogenous substance, modulating several functions in nervous system, is shown to have a wide range of pharmacological effects such as antinociceptive, antiinflammatory, preventing abstinence syndromes of morphine dependence, anxiolytic/antidepressant, neuroprotective, anticonvulsant and recently cognitive enhancing effects. Thus, agmatine can be a new candidate of novel therapeutic targets by further revealing the underlying molecular mechanisms in related physiological and pathological conditions.

Key words: Agmatine, imidazoline receptors, alpha-adrenergic receptors, NMDA, NO

AGMATİN (GUANİDO BUTANOLAMİN)

İlk kez 1910 yılında Alman bilim adamı Albrecht Kossel tarafından bakteri, bitki ve omurgasızlarda varlığı gösterilen katyonik amin yapısındaki agmatinin fonksiyonel önemi 1980'li yıllara kadar bilinmemekteydi (Şekil 1). İlerleyen yıllarda, birçok bilimsel çalışma ile agmatinin organizma üzerindeki çeşitli etkileri aydınlatılabildiği görülmüştür. Söz konusu etkiler arasında adipoz dokuda antilipolitik etki, sempatik gangliyon ve retinada nikotinik asetilkolin reseptörleri üzerine blokaj, pankreastan insülin ve adrenal medulladan katekolamin salınımının düzenlenmesi, hipotalamus ve hipofizden lüteinize edici hormon saliverici hormon salınımı, gast-

rik asit sekresyonunun artırılması, vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonun inhibisyonu, böbrekte nöroprotektif etkinlik ve deney hayvanlarında sempatik aktivitenin artırılması gibi etkiler yer almaktadır (1-3).



Şekil 1: Agmatinin yapısı

Agmatinin memeli beyinde keşfedilmesi ve klonidini bağılandırdığı bölgeden uzaklaştırması nedeniyle 'clonidine

displacing substance' olarak tanımlanması önemli bir dönüm noktası olmuştur (4). Klonidin, moksonidin, rilmenidin gibi sempatik tonusu azaltarak kan basıncını düşüren alfa-2 adreseptör ligandlarının trombosit agregasyonu blokajı ve mide asit sekresyonu stimülasyonu gibi bazı etkilerinin alfa-2 adreseptör antagonistleri ile bloke edilemediği halde simetidin ile engellenebildiği görülmüştür. Bu bulgu önemli bir aşamayı beraberinde getirmiştir. O güne kadar sadece alfa-2 adreseptörlere bağlanarak etki oluşturduğu düşünülen söz konusu ilaçların adrenerjik olmayan bağlanma bölgelerine bağlandıkları gösterilmiş ve daha sonra da bu bölgelere "imidazolin bağlanma bölgeleri" veya "imidazolin reseptörleri" denilmiştir (5,6). Bu keşif, agmatinin imidazolin reseptörlerinin endojen ligandı olarak tanımlanabilmesine olanak tanımıştır (7). Agmatin, beyinde ve periferde mide, aorta, ince bağırsak, adrenal bez, kalp, beyin, kalın bağırsak ve plazmada yaygın dağılım göstermektedir (8) (Tablo 1). Endojen agmatin günlük hayatta tükettiğimiz deniz ürünleri başta olmak üzere birçok gıda aracılığıyla da ekzojen olarak vücuda alınmaktadır (9).

Agmatinin, santral sinir sisteminde (SSS), sinir hücresi içerisinde kendine özgü enzimi olan arjinin dekarboksilaz (ADC) aracılığıyla sentezlenmesi, akson ucunda küçük veziküller içerisinde depolanarak Ca^{+2} bağımlı depolarizasyon sonucu ekzositoz ile presinaptik uçtan sinaptik aralığa salınması, agmatinaz enzimi tarafından yıkıma uğraması ve seçici olarak presinaptik uca geri alınması, ayrıca beyindeki konsantrasyonunun bilinen diğer nörotransmitterlere benzerlik göstermesi nedeniyle yeni bir nörotransmitter/nöromodülatör olabileceği ileri sürülmektedir (4,10-14).

Tablo 1: Agmatinin çeşitli dokularda dağılımı

Doku	Agmatin (ng/g doku)
Mide	71,00
Aorta	57,41
İnce barsak	55,35
Kalın barsak	27,86
Dalak	17,38
Akciğer	10,23
Adrenal bez	6,97
Böbrek	6,45
Kalp	6,03
Karaciğer	5,63
İskelet kası	5,30
Beyin	2,40
Testis	2,04
Plazma	2,45

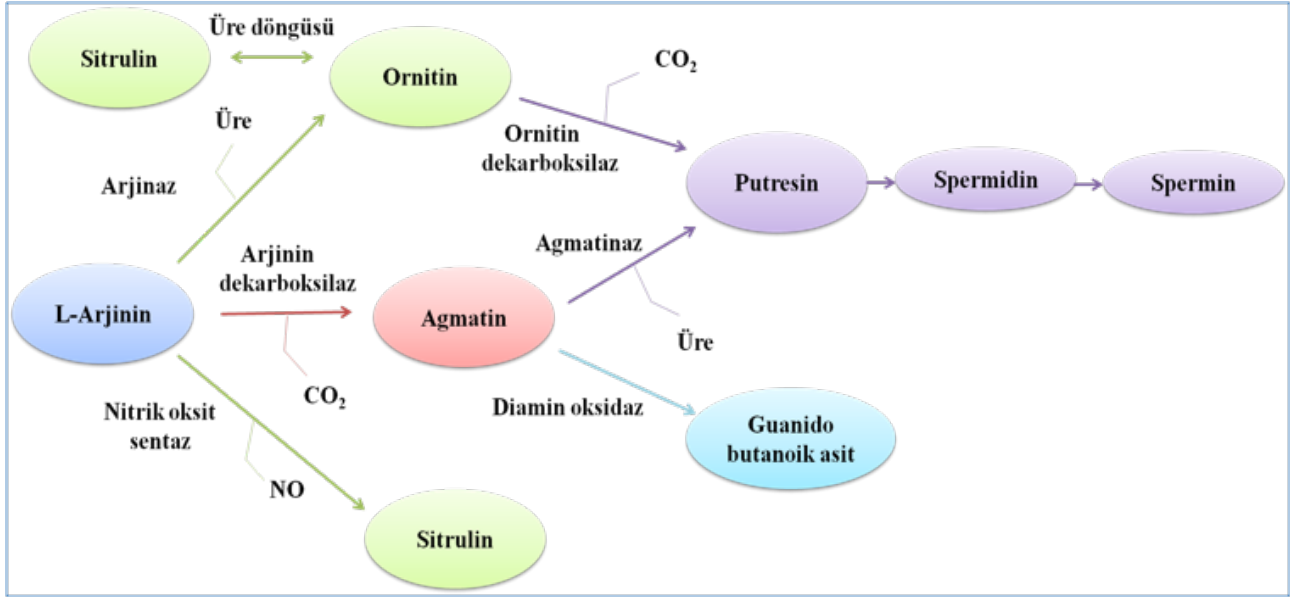
Agmatinin beyinde yoğun olarak bulunduğu bölgeler farklılık göstermektedir (Tablo 2). Agmatinerjik nöronlar özellikle üst beyin sapı ve hipotalamusta oldukça yaygın bulunmakla birlikte, alt beyin sapında nukleus tractus solitarii, pontine parabrachial kompleks ve periventriküler alanlar olan laterodorsal nukleus, locus coeruleus, nukleus raphe dorsalis ve periaquaduktal gri maddede de lokalizedirler. Hipotalamusta immünoreaktif nöronlar büyük oranda *dorsomedial nukleus, paraventriküler nukleusun parviselüller ve periventriküler bölgelerinde, supraoptik, perforikal, supra mamiller ve ventral premamiller nukleusta ve posterior hipotalamik* bölgede yoğunlaşmışlardır. Daha az sayıda nöron ise *arkuat nukleus ve lateral hipotalamik* alanın *kaudal* kısmında bulunmaktadır. Ön beyindeki nöronlar *amigdala, septum, stria terminalis* ve orta *talamusta* yer almaktadır (1). Agmatin ile işaretlenmiş nöronlar hipokampusta geniş oranda piramidal hücrelerde bulunmuştur. Elektron mikroskopisi ile bakıldığında, piramidal hücrelerin mitokondri ve tübüler vezikülleri içinde sitoplazmada konsantre oldukları gösterilmiştir. Agmatinin primer olarak akson ve akson terminallerindeki küçük sinaptik veziküllerde bulunduğu gösterilmiştir (13,15). Agmatinin hipokampusta eksitator nitelikteki sinapsların presinaptik terminallerinde konsantre edildiğinin gösterilmesi ve hipokampustaki sinapsların büyük çoğunluğunun glutamaterjik sinapslar olması, bu sistem içerisinde agmatinin glutamatla kolokalize olabileceğini düşündürmüştür (16). Agmatin ayrıca astrositlerde, nöronal bağlantılı hücrelerde ve adrenal medullanın kromafin hücrelerinde bulunur (11).

Tablo 2: Agmatinin çeşitli beyin bölgelerindeki dağılımı

Beyin bölgeleri	Agmatin (ng/g doku)
Pons/medulla	627±84
Frontal korteks	433±110
Orta beyin	497±90
Hipotalamus	481±107
Hipokampus	348±15
Serebellum	188±45

SENTEZ VE SALINIMI

Agmatin L-arjininden, ADC enzimi aracılığıyla sentezlenmektedir (Şekil 2). ADC, memelilerde hücre membranına bağlı olarak bulunur ve özellikle de mitokondri membranında daha yoğundur (4,10,17). ADC beyinde en fazla striatum ve beyin sapında, en az ise kortekste bulunmaktadır. Meme-



Şekil 2: Agmatinin sentez ve metabolizması. L-arjininden arjinaz aracılığı ile üre, ornitin ve son ürün olarak da putresin ve diğer poliaminler oluşurken nitrik oksit sentaz aracılığıyla nitrik oksit (NO) ve sitrulin oluşur. Bu sentezdeki üçüncü yolak ise L-arjininden dekarboksilasyonla agmatin oluşması ve oluşan agmatinin agmatinaz enzimiyle poliaminlere ve üreye, diamin oksidazla ise guanido butanoik aside dönüşmesidir.

lilerdeki ADC aktivitesi Mg^{+2} tarafından artırılmakta, Ca^{+2} tarafından inhibe edilmektedir. Kan damarlarında, agmatinin endotel ve düz kas hücrelerinde depolandığı, fakat sadece endotelde ADC eksprese edildiği bilinmektedir. Sinaptozomlarda ADC aktivitesine rastlanması, agmatinin büyük olasılıkla nöronlarda eksprese edildiğini düşündürmektedir. Agmatin sentezlendikten sonra nöronal ve glial havuzlar arasında transfer edilmekte ve ayrıca glia hücrelerinde de ADC aktivitesi bulunmaktadır. Diğer transmitterler gibi sinaptozomlardan depolarizasyonla Ca^{+2} bağımlı olarak salınmaktadır (11,12,18).

YIKIMI VE GERİ-ALINIMI

Agmatinin beyindeki biyolojik inaktivasyonu, enzimatik parçalanma ve geri-alınım aracılığıyla gerçekleşir. Agmatin, agmatinaz enzimi ile enzimatik olarak parçalanarak poliamin biyosentezinde önemli bir metabolik prekürsör olan putresin ve üreye dönüştürülür. Putresinden ise sırasıyla spermin ve spermidin meydana gelir. Önceleri bakterilerde tanımlanan bu ana metabolik yolağın memelilerde de aynı şekilde yürüdüğü gösterilmiştir. Çözünebilir bir enzim olan agmatinazın beyinde en çok hipotalamus ve hipokampusta ve daha az olarak ise korteks ve striatumda varlığı gösterilmiştir (Şekil 2). Agmatinin yıkılmasını sağlayan bir diğer

enzim ise diamin oksidaz enzimidir. Agmatin bu enzim ile guanido butanoik asite dönüşmektedir (19).

Agmatinin poliaminlerin öncüsü olmasına karşın, geri-alınımının poliaminlerden farklı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca geri-alınımın noradrenalin, dopamin, serotonin ya da diğer aminoasit taşıyıcılarından ayrı olarak, bütünüyle başka bir taşıyıcı sistem ile gerçekleştirildiği ortaya konulmuştur (19). Agmatinin geri-alınımı, sıcaklığa bağlı gerçekleşmekte ve sadece yüksek konsantrasyonlarda doyumluğa ulaşabilmektedir. Na^{+}/K^{+} -ATPaz inhibisyonu ya da ekstraselüler Na^{+} replasmanından etkilenmemekte, iyon kanalı modülatörlerinden yalnızca Ca^{+2} kanal blokerleri ile inhibe edilmektedir. İdazoksan ve fentolamin gibi imidazolin reseptörleri ile etkileşen ilaçlar, geri-alınımın güçlü yarışmaz inhibitörleridir. Bu transport şeklinin sodyum ve enerji bağımlı olduğu düşünülmektedir. Agmatin, hücreye voltaj bağımlı çalışan ligandla kenetli iyon kanalları aracılığıyla girebilir (15).

AGMATİNİN BAĞLANDIĞI RESEPTÖRLER

Agmatin çeşitli reseptörle etkileşerek periferik ve santral sinir sisteminde birçok fonksiyonun düzenlenmesinde rol alır.

Alfa-2 Adrenerjik Reseptörler

Agmatin, alfa-2 adrenerjik reseptörlerin tüm alt tiplerine yüksek afinite ile bağlanmasına rağmen alfa-1 ve beta adrenerjik reseptörlere bağlandığı gösterilememiştir (20). Agmatin periferik olarak adrenerjik fonksiyonları modüle edebilmektedir. Tüm etkileri kavşak öncesi düzeyde olmakta ve eksojen noradrenaline vasküler cevabı değiştirmektedir. Agmatinin transmural sinir stimülasyonu kaynaklı kontraksiyonları inhibe edici etkisinin rovolisin veya idazoksan ile engellenmesi, bu etkinin presinaptik alfa-2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca, kokain uygulaması ile engellenen transmural sinir stimülasyonu kaynaklı kontraksiyonları artırıcı etkisi agmatinin noradrenalin taşıyıcısı üzerinde inhibitör etkisi olabileceğini düşündürmüştür (21).

Ligand Bağımlı Katyon Kanalları

Organik bir katyon olarak agmatin, ligand bağımlı reseptörlerle etkileşen bazı iyon kanallarından geçebilmektedir. Bir yumuşakça olan *Hemissenda crassicornis*'in sempatik gangliyon ve tavuk retinasında nikotinik reseptörlerle yapılan çalışmalarda agmatinin bu özelliğine dair bulgulara ulaşılmıştır. Ayrıca, kolinerjik nikotinik reseptörlerle ilişkili ligand bağımlı Ca^{+2} kanallarından da nörona girebilmektedir (22,23).

Glutamaterjik sistemin reseptörlerinden N-metil-D-aspartat (NMDA) alt tipi üzerindeki etkisinin araştırılması önemli sonuçlar vermiştir (16) ve bu reseptörler üzerinde mikromolar konsantrasyonlarda inhibe edici etkisi bulunmuştur (24). Sıçan serebral korteksinde agmatin NMDA kanal antagonisti olan dizosilpin (MK-801) bağlanmasını engellemiştir. Sıçan hipokampal piramidal nöronları üzerinde yapılan kültür çalışmalarında, bu nöronların veziküler agmatin taşıyan aksonlarca inerve edildiği gösterilmiştir (18) ve ekstraselüler olarak bu kültür ortamına agmatin uygulanmasının voltaj ve konsantrasyon bağımlı NMDA akımını engellediği, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropiyonat (AMPA) ve kainat akımlarını değiştirdiği saptanmıştır (16). NMDA akımlarını hızlandıran endojen bir poliamin olan sperminden farklı olarak, agmatin akımı inhibe etmektedir. Ayrıca, agmatindeki amino yapısının değil de guanidino yapısının reseptör blokajı için gerekli olduğu gösterilmiş ve guanidin taşıyan bileşikler olan

agmatin ve arkainin NMDA reseptörü üzerinde poliamin bağlanma yerinden farklı bir bölgeyle etkileşimleri gösterilmiştir. Bahsi geçen bu durumlar, NMDA reseptörleri üzerindeki etkileri açısından agmatini diğer poliaminlerden ayırır.

Agmatin yukarıda sözü edilen reseptörlerin dışında imidazolin reseptörlerinin bütün alt tiplerine (I_1 , I_2 , I_3) yüksek afinite ile bağlanır. Ayrıca kolinerjik nikotinik ve serotonerjik 5-HT₃ reseptörleri gibi iyonotropik reseptör kanallarını da bloke ettiği bildirilmiştir (7,14).

Agmatin, nitrik oksit sentaz'ın (NOS) iki izoformu olan indüklenebilir NOS (iNOS) ve nöronal NOS'u (nNOS) inhibe etmektedir (Şekil 2). Bu inhibisyon doza bağımlı ve substrat olan L-arjinin ile yarışmalıdır. Afinitesi L-arjininden daha düşük olduğundan, etkili bir yarışma için L-arjininden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması gerekir. Ancak özellikle nNOS sentezleyen nöronların katalitik bölgesinde, agmatin konsantrasyonunun fizyolojik olarak yeterli olduğu gösterilmiştir (13,25). Agmatin ve NOS enziminin hücre kolokalizasyonu, bu aminin NO üretiminin endojen bir modülatörü olduğunu ve agmatinin oluşturduğu birtakım biyolojik etkilerin NO sistemi ile etkileşimle meydana gelme olasılığını güçlendirmektedir (26). Dokularda L-arjininin agmatine göre 4 ila 50 kat daha fazla olduğu görülmüş ve bu nedenle agmatinin NOS aktivitesi üzerinde zayıf bir regülatör etkisinin olduğu düşünülmektedir. Agmatinin, beyin ve böbrekte NO oluşumunu inhibe ederek NOS yolunu etkilediği bilinmektedir (26). Serumda bulunan agmatinin ise glial hücrelere girerek iNOS ekspresyonunu ve aktivitesini düzenlediği gösterilmiştir (Şekil 2).

Biyolojik Etkileri

Agmatinin çoğu SSS üzerine olmak üzere birçok etkisi gösterilmiştir. Adrenal medullanın kromafin hücrelerinden adrenal ve noradrenalin salınımını, pankreasın adacık hücrelerinden insülin salınımını, hipotalamustan lüteinize edici hormon salıverici hormon ve gastrin sekresyonunu uyarır, vazopressin salınımını inhibe eder (2,3). Morfine tolerans gelişimini engellediği, morfin yoksunluk sendromunun tüm semptomlarını baskıladıği gösterilmiştir (27-30). Akut ağrı modellerinde hem spinal hem de supraspinal düzeyde analjezi sağladığı, nöropati gibi ağrı modellerinde termal ve mekanik hiperaljeziyi azalttığı (31-34), antiinflamatuar etkisinin olduğu (25,35) ve morfinin oluşturduğu analjezik etkiyi potansiyelize ettiği gösterilmiştir (36). Anti-

konvülsan (37-41), anksiyolitik, anti-stres ve antidepresan (42,43) etki potansiyeline sahip olduğu, iskemide ve ekzitotoksitede nöron kaybını azalttığı (44-46) ve ayrıca bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (47).

SONUÇ

Günümüzde endojen ve ekzojen agmatinin santral düzeyde birçok fizyolojik ve patolojik süreçte kritik rolü bulunduğunu işaret eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu küçük endojen aktif molekülün antinosiseptif, anti-

inflamatuvar, nöroprotektif, antikonvülsan, antidepresan, anksiyolitik, morfin bağımlılığı semptomlarının inhibisyonu gibi çok geniş spektrumda farmakolojik etkileri gösterilmiştir. Ayrıca agmatinin öğrenme ve bellek gibi bilişsel fonksiyonların gerçekleştirilmesinde görev aldığı ve kognitif bozuklukları düzeltebileceği ile ilgili çalışmalar günümüzde giderek artmaktadır. Agmatinin fizyolojik ve patolojik süreçlere özgü etki mekanizmasının moleküler düzeyde daha iyi aydınlatılabilmesi, yakın gelecekte yeni terapötik yaklaşımların oluşturulmasına katkıda bulunabilecek olması açısından büyük önem taşımaktadır.

REFERENCES

- Oteka K, Ruggiero DA, Regunathan S, Wang H, Milner TA, Reis DJ. Regional localization of agmatine in the rat brain: an immunocytochemical study. *Brain Res.* 1998;787:1-14.
- Morgan NG, Chan SL, Mourtada M, Monks LK, Ramsden CA. Imidazolines and pancreatic hormone secretion. *Ann NY Acad Sci.* 1999;881:217-228.
- Olmos G, Degregorio-Rocasolano N, Regalado MP, Gasull T, Boronat MA, Trullas R, Villarreal A, Lerma J, Garcia JA, Wang G, Gorbatyuk O, Dayanithi G, Ouyang W, Wang J, Milner TA, Regunathan S, Reis DJ. Evidence for endogenous agmatine in hypothalamo-neurohypophysial tract and its modulation on vasopressin release and Ca²⁺ channels. *Brain Res.* 2002;932:25-36.
- Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science.* 1994;263(5149):966-969.
- Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;230:232-236.
- Ernsberger P, Graves ME, Graff LM. 11-imidazoline receptors: Definition, characterization, distribution and transmembrane signaling. *Ann NY Acad Sci.* 1995;763:22-42.
- Raasch W, Schafer U, Chun J, Dominiak P. Biological significance of agmatine, an endogenous ligand at imidazoline binding sites. *Br J Pharmacol.* 2001;133:755-780.
- Walter R, Regunathan S, Li G, Reis DJ. Agmatine is widely and unequally distributed in rat organs. *Ann NY Acad Sci.* 1995;763:330-334.
- Molderings GJ, Heinen A, Menzel S, Lübbecke F, Homann J, Göthert M. Gastrointestinal uptake of agmatine. *Ann NY Acad Sci.* 2003;1009:44-51.
- Li G, Regunathan S, Reis DJ. Agmatine is synthesized by a mitochondrial arginine decarboxylase in rat brain. *Ann NY Acad Sci.* 1995;763:325-329.
- Regunathan S, Feinstein DL, Raasch W, Reis DJ. Agmatine, decarboxylated arginine is localized and synthesized in glial cells. *Neuroreport.* 1995;6:1987-1990.
- Sastre M, Regunathan S, Reis DJ. Uptake of agmatine into rat brain synaptosomes: Possible role of Ca²⁺ channels. *J Neurochem.* 1997;69:2421-2426.
- Reis DJ, Yang XC, Milner TA. Agmatine containing axon terminals in rat hippocampus from synapses on pyramidal cells. *Neurosci Lett.* 1998;250:185-188.
- Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends Pharmacol Sci.* 2000;21:187-193.
- Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: An endogenous ligand at imidazoline receptors may be a novel neurotransmitter in brain. *J Auton Nerv Syst.* 1998;72:80-85.
- Yang X, Reis DJ. Agmatine selectively blocks the NMDA subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288:544-549.
- Lortie MJ. Agmatine, a bioactive metabolite of arginine. *J Clin Invest.* 1996;97:413-420.
- Regunathan S, Youngson C, Raasch W, Wang H, Reis DJ. Imidazoline receptors and agmatine in blood vessels: A novel system inhibiting vascular smooth muscle proliferation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276:1272-1282.
- Sastre M, Regunathan S, Reis DJ. Agmatinase activity in rat brain: A metabolic pathway for the degradation of agmatine. *J Neurochem.* 1996;67:1761-1765.
- Molderings GJ, Menzel S, Kathman M, Schlicker E, Göthert M. Dual interaction of agmatine with the rat alpha2D-adrenoceptor: competitive antagonism and allosteric activation. *Br J Pharmacol.* 2000;130:1706-1712.
- Gonzalez C, Regunathan S, Reis DJ, Estrada C. Agmatine is an endogenous modulator of noradrenergic neurotransmission in the rat tail artery. *Br J Pharmacol.* 1996;119:677-684.
- Quik M. Inhibition of nicotinic receptor mediated ion fluxes in rat sympathetic ganglia by a potent phospholipase. *Brain Res.* 1985;325:79-88.
- Loring RH. Agmatine acts as antagonist of neuronal nicotinic receptors. *Br J Pharmacol.* 1990;99:207-211.

24. Reis DJ, Regunathan S. Agmatine: an endogenous ligand at imidazoline receptors is a novel neurotransmitter. *Ann NY Acad Sci.* 1999;881:65-79.
25. Regunathan S, Piletz JE. Regulation of inducible nitric oxide synthesis in macrophages and astrocytes. *Ann NY Acad Sci.* 2003;1009:20-29.
26. Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V, Feinstein DL, Reis DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochem J.* 1996;316:247-249.
27. Arıcıoğlu-Kartal F, Uzbay IT. Inhibitory effect of agmatine on naloxone precipitated abstinence syndrome in morphine dependent rats. *Life Sci.* 1997;61:1775-1781.
28. Arıcıoğlu-Kartal F, Regunathan S. Effect of chronic morphine treatment on the biosynthesis of agmatine in rat brain and other tissues. *Life Sci.* 2002;71:1695-1701.
29. Arıcıoğlu F, Means A, Regunathan S. Effects of agmatine on the development of morphine dependence in rats: Potential role of cAMP system. *Eur J Pharmacol.* 2004;504:191-197.
30. Arıcıoğlu F, Paul IA, Regunathan S. Agmatine reduces only peripheral related behavioral signs, not the central signs, of morphine withdrawal in nNOS deficient transgenic mice. *Neurosci Lett.* 2004;354:153-157.
31. Fairbanks CA, Schreiber KL, Brewer KL, Yu CG, Stone LS, Kitto KF, Nguyen HO, Grocholski BM, Shoeman DW, Kehl LJ, Regunathan S, Reis DJ, Yezierski RP, Wilcox GL. Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy and spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:10584-10589.
32. Arıcıoğlu F, Körçeğiz E, Bozkurt A, Özyalçın S. Effect of agmatine on acute and mononeuropathic pain. *Ann NY Acad Sci.* 2003;1009:106-115.
33. Karadağ HC, Ulugöl A, Tamer M, İpçi Y, Dökmeçi İ. Systemic agmatine attenuates tactile allodynia in two experimental neuropathic pain models in rats. *Neurosci Lett.* 2003;339:88-90.
34. Santos ARS, Gadotti VM, Oliveira GL, Tibola D, Pazcuk AF, Neto A, Spindola HM, Souza MM, Rodrigues ALS, Calixto JB. Mechanisms involved in the antinociception caused by agmatine in mice. *Neuropharmacol* 2005;48:1021-1034.
35. Regunathan S, Feinstein DL, Reis DJ. Anti-proliferative and inflammatory actions of imidazoline agents. Are imidazoline receptors involved? *Ann NY Acad Sci.* 1999;881:410-419.
36. Kolesnikov Y, Jain S, Pasternak GW. Modulation of opioid analgesia by agmatine. *Eur J Pharmacol.* 1996;296:17-22.
37. Arıcıoğlu F, Kan B, Yıllar O, Körçeğiz E, Berkman K. Effect of agmatine on electrically and chemically induced seizures in mice. *Ann NY Acad Sci.* 2003;1009:141-146.
38. Demehri S, Homayoun H, Honar H, Riazi K, Vafaie K, Roushanzamir F, Dehpour AR. Agmatine exerts anticonvulsant effect in mice: Modulation by α 2-adrenoceptors and nitric oxide. *Neuropharmacol.* 2003;45:534-542.
39. Su RB, Wei XL, Zheng JQ, Liu Y, Lu XQ, Li J. Anticonvulsive effect of agmatine in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;77:345-349.
40. Feng Y, Leblanc MH, Regunathan S. Agmatine reduces extracellular glutamate during pentylenetetrazole-induced seizures in rat brain: A potential mechanism for the anticonvulsive effects. *Neurosci Lett.* 2005;390:129-133.
41. Luszczki JJ, Czernecki R, Wojtal K, Borowicz KK, Czuczwar SJ. Agmatine enhances the anticonvulsant action of phenobarbital and valproate in the mouse maximal electroshock seizure model. *J Neural Transm, In: Manipulations of the kindled amygdala.* *Exp Neurol.* 2008;97:17-34.
42. Arıcıoğlu F, Altunbaş H. Is agmatine an endogenous anxiolytic/antidepressant agent? *Ann NY Acad Sci.* 2003;1009:136-140.
43. Arıcıoğlu F, Regunathan S, Piletz J. Is agmatine an endogenous factor against stress? *Ann NY Acad Sci.* 2003;1009:127-132.
44. Gilad GM, Gilad VH. Accelerated functional recovery and neuroprotection by agmatine after spinal cord ischemia in rats. *Neurosci Lett.* 2000;296:97-100.
45. Feng Y, Piletz JE, Leblanc MH. Agmatine suppresses nitric oxide production and attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Pediatr Res.* 2002;52:606-611.
46. Qiu WW, Zheng RY. Neuroprotective effects of receptor imidazoline 2 and its endogenous ligand agmatine. *Neurosci Bull.* 2006;22(3):187-191.
47. Utkan T, Gocmez SS, Regunathan S, Arıcıoğlu F. Agmatine, a metabolite L-arginine, reverses scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;102:578-584.