

L'agmatine, un nouveau neurotransmetteur ?

La clonidine est un médicament employé contre l'hypertension (Barclid[®], Catapressan[®]). Elle agit en se liant aux récepteurs α_2 adrénergiques et aux récepteurs de l'imidazoline. En 1984 [1] a été décrite et partiellement purifiée une substance tirée du cerveau de veau, ni catécholamine, ni peptide, capable de déplacer la clonidine de ces récepteurs; les auteurs l'ont appelée « substance déplaçant la clonidine » ou CDS. Ce produit, comme la clonidine, se lie au récepteur de l'imidazoline, qui est supposé relayer les actions hypotensives de la clonidine et des agents voisins. Ces récepteurs I se divisent en deux sous-classes, I₁ et I₂, qui diffèrent par leurs propriétés biochimiques et pharmacologiques [2]. Le CDS se lie à tous les récepteurs I, et est actif *in vivo*. Convaincus de l'importance du CDS, des auteurs de Cornell (NY, USA) et de Malvern (PA, USA) [3] ont entrepris de l'identifier. Ils ont d'abord purifié partiellement le CDS à partir de cerveau de bœuf par diverses

méthodes chromatographiques. Constatant alors qu'on ne pouvait purifier davantage directement ce composé de taille inférieure à 300 Da, les auteurs ont eu recours à la formation de dérivés plus stables avec le 9-fluorénylméthyl chloroformate; une chromatographie séquentielle du mélange, suivie par analyse de l'activité biologique de chaque fraction, fournit un pic s'éluant avec le dérivé correspondant de l'agmatine, qui est le produit de décarboxylation de l'acide aminé arginine, dont la réaction est très basique, et qui possède une forte polarité. L'identité du composé fut confirmée par une méthode dérivée de la spectroscopie de masse. Un dosage montra que l'agmatine est présente dans le cerveau de bœuf à la concentration de 1,5-3 nanomoles par gramme de tissu (0,2-0,4 $\mu\text{g/g}$), ce qui tend à indiquer que c'est bien l'agmatine qui est responsable de la plus grande part de l'activité CDS de l'échantillon.

L'étape suivante comportait l'étude de la liaison de l'agmatine aux récepteurs α_2 -adrénergiques et aux récepteurs I des deux sous-classes. Dans le cortex cérébral l'agmatine, comme le CDS, déplace un ligand, le ³H/PAC (p-aminoclonidine tritiée), des récepteurs α_2 adrénergiques et I₁; pour I₂ on emploie un autre ligand, ³H/idazoxan (voir sur la figure 1 les formules de l'agmatine, de la clonidine et de l'idazoxan). On a également examiné le comportement de cellules chromaffines de surrénales en présence d'agmatine: à la concentration de 5 μM , l'agmatine entraîne une libération, dépendante de la concentration, d'adrénaline comme de noradrénaline; cette réaction se fait par des récepteurs I puisque ce tissu ne contient pas de récepteurs α_2 -adrénergiques.

La dernière partie du travail consista en une recherche dans le cerveau d'arginine décarboxylase, enzyme connue comme productrice d'agmatine chez des bactéries, des plantes, des parasites et des invertébrés, mais non chez des animaux supérieurs. On employa le cerveau de rat en raison de l'instabilité du cerveau de bœuf dans ces conditions d'incubation. L'enzyme est présente dans le cerveau et se localise dans les fractions membranaires. Ces résultats suggèrent que la source de l'amine est locale, et qu'elle ne provient pas de la nourriture ou des bactéries entériques.

Un certain nombre d'arguments militent pour faire considérer l'agmatine comme un neurotransmetteur ou modulateur: la concentration de l'agmatine dans le cerveau (0,2 à 0,4 $\mu\text{g/g}$) est comparable à celle de la dopamine ou de la noradrénaline; son affinité pour les récepteurs α_2 -adrénergiques, I₁ ou I₂ (de l'ordre du micromolaire) est comparable à celle de transmetteurs comme la noradrénaline. On ne saurait donc plus considérer l'agmatine uniquement comme un précurseur de la putrescine et d'autres polyamines, mais comme une molécule possédant des activités biologiques propres.

J.C.D.

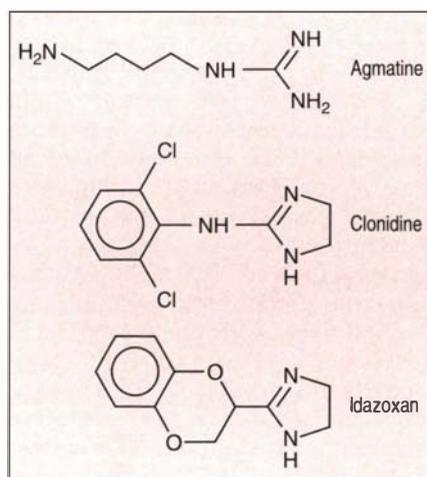


Figure 1. Formules de l'agmatine, de la clonidine et de l'idazoxan.

1. Atlas D, Burstein Y. Isolation and partial purification of a clonidine-displacing endogenous brain substance. *Eur J Biochem* 1984; 144: 287-93.
2. Regunathan S, Meeley MP, Reis DJ. Expression of non-adrenergic imidazolin sites in chromaffin cells and mitochondrial membranes of bovine adrenal medulla. *Biochem Pharmacol* 1993; 45: 1667-75.
3. Li G, Regunathan S, Barrow CJ, Eshraghi J, Cooper R, Reis DJ. Agmatine: an endogenous clonidine-displacing substance in the brain. *Science* 1994; 263: 966-9.