

Melatonina – hormon „zegarowy” i chronobiotyki

# W rytmie ciemności



Prof. dr hab.

Jerzy Z. Nowak jest lekarzem, farmakologiem i neurobiologiem; zajmuje się m.in. chronobiologią i chronomedycyną – jako nową strategią terapii

**JERZY Z. NOWAK**  
**JOLANTA B. ZAWILSKA**  
Centrum Biologii Medycznej, Łódź  
Polska Akademia Nauk  
Uniwersytet Medyczny, Łódź  
jznowak@pharm.am.lodz.pl  
jzawilska@pharm.am.lodz.pl

**Rytm natury dyktuje rytmy biologiczne wszystkich organizmów żywych. Jest to możliwe dzięki złożonemu systemowi okołodobowemu, w którym kluczową rolę odgrywa hormon ciemności – melatonina**



Prof. dr hab.

Jolanta B. Zawilska jest farmaceutą, farmakologiem i chronobiologiem. W centrum jej zainteresowań znajdują się zwłaszcza rytmy okołodobowe i ich regulacja

Melatonina jest związkiem szeroko rozpowszechnionym w przyrodzie – występuje w niektórych organizmach jednokomórkowych, w niektórych roślinach, wśród przedstawicieli bezkręgowców oraz u wszystkich kręgowców. Chociaż u tych ostatnich jej

głównym źródłem jest mały gruczoł w mózgu, szyszynka (*corpus pineale*), melatonina jest syntetyzowana również w siatkówce oka, a także (w zależności od gatunku) w gruczole Hardera i jelitach – gdzie jej funkcja pozostaje nieznana. Melatonina zwana jest hormonem ciemności, ponieważ w szyszynce i oku produkowana jest w nocy, zaś w dzień jej synteza jest nieznaczna. Melatonina pochodząca z szyszynki wytwarzana jest zatem w rytmie okołodobowym i pełni w organizmie podwójną rolę: z jednej strony przynosi informacje od zegara biologicznego do tkanek, a z drugiej – reguluje pracę tego zegara.

## Biosynteza melatoniny

Melatonina jest pochodną serotoniny. Powstaje z aminokwasowego prekursora (L-tryptofanu) w wyniku czteroetapowego procesu. Etapem decydującym o natężeniu jej biosyntezy jest acetylowanie serotoniny przebiegające przy udziale specyficznego enzymu



East News

U noworodków urodzonych o czasie rytm melatoniny pojawia się dopiero w 4. miesiącu życia. Amplituda tego rytmu, czyli różnica noc – dzień, stopniowo wzrasta (najsilniejszy wzrost obserwuje się pomiędzy 3. a 7. rokiem życia), a następnie spada, początkowo gwałtownie, a później (po 20. roku życia) – łagodnie



East News

Melatonina wydzielana przez szyszynkę reguluje rytmy okołodobowe ssaków

- N-acetylotransferazy aryloalkiloaminowej (AANAT). Enzym ten jest najbardziej aktywny tylko o określonej porze doby (przy braku oświetlenia środowiska) i występuje wyłącznie w komórkach wytwarzających melatoninę. Hormon syntetyzowany w szyszynce jest pulsacyjnie uwalniany do krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego; tą drogą dociera do różnorodnych tkanek organizmu, gdzie wywiera swoje efekty fizjologiczne. Do jej działania niezbędne są specyficzne receptory, które skrótowo nazywa się  $MT_1$ ,  $MT_2$  i  $MT_3$ .

### Zegar i kalendarz

Badania przeprowadzone m.in. przez nasze grupy badawcze wykazały, że u zdecydowanej większości gatunków zwierząt i u człowieka rytm dobowy wydzielania melatoniny wytwarzany jest przez endogenny zegar biologiczny. Niezależnie od trybu życia, jaki prowadzi dany gatunek (nocny, dzienny, mieszany), stężenie melatoniny i aktywność enzymu AANAT są zawsze najwyższe w nocy (lub w fazie ciemnej sztucznego dobowego cyklu oświetleniowego światło-ciemność), a im dłuższa jest noc, tym dłuższy okres wzmożonej produkcji melatoniny (tzw. szersze okno melatoninowe). Co ciekawe, rytmika wytwarzania hormonu utrzymuje się w tzw. środowisku bezsygnalowym - całkowitej ciemności. Te unikatowe właściwości systemu wytwarzającego melatoninę wskazują, że hormon ten w organizmie pełni rolę swoistego „dawcy czasu”. Obecność hormonu sygnalizuje noc, a jego brak (lub niskie poziomy) - dzień. Zależne od pory doby wzrosty stężenia melatoniny zapowiadają natomiast nadchodzącą noc, a spadki - nadchodzący dzień. Melatonina pełni również funkcję biochemicznego kalendarza - stopniowe poszerzanie lub zwężanie „okna melatoninowego” informuje organizm o zbliżających się porach roku (odpowiednio): jesień → zima i wiosna → lato.

Podwójny dotyk światła

### Podwójny dotyk światła

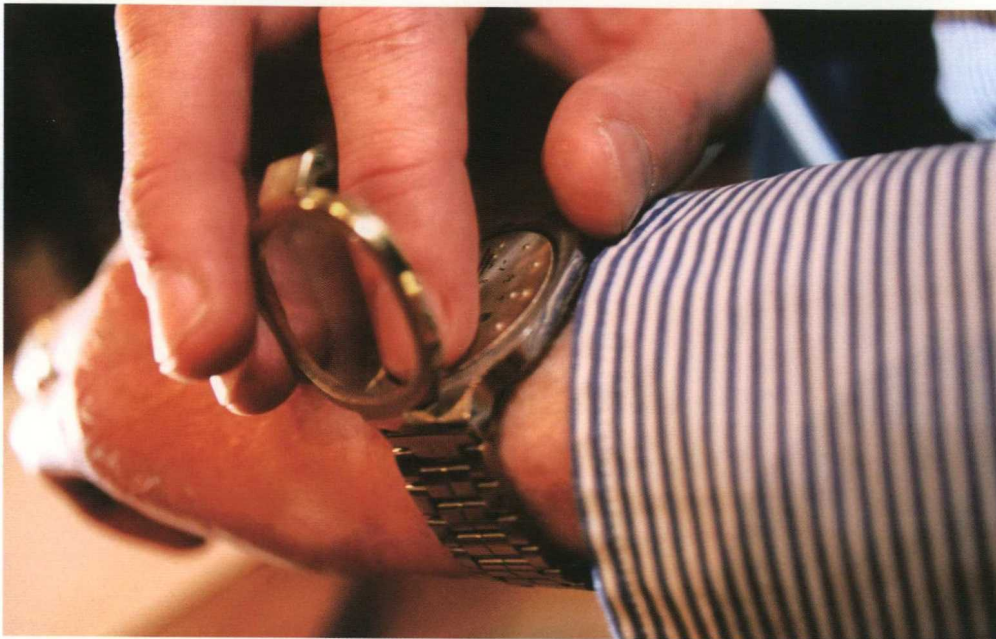
Światło jest najważniejszym czynnikiem środowiska, który reguluje biosyntezę melatoniny. Jego wpływ jest podwójny: obserwujemy oddziaływanie szybkie - hamujące (tzw. ostre) i oddziaływanie synchronizujące - przesuwnąjąc fazę okołodobowego rytmu melatoniny.

Zastosowane w nocy światło o odpowiednio dużym natężeniu powoduje szybkie obniżenie stężeń hormonu krążącego w płynach ustrojowych - efekt ten, zwany ostrym, wynika z gwałtownego obniżenia aktywności AANAT w szyszynce pod wpływem sygnału świetlnego. Najsilniejsze działanie hamujące na układ wytwarzający melatoninę wywiera światło niebieskie (460-480 nm), nieco słabsze - zielone (500-560 nm), natomiast najslabsze - światło czerwone (>600 nm). W swoich badaniach wykazaliśmy, że także promieniowanie z zakresu bliskiego nadfioletu (UV-A, 320-380 nm) hamuje syntezę melatoniny w szyszynce i siatkówce.

Działanie synchronizujące światła wynika z jego pierwotnego oddziaływania na pracę zegara biologicznego, który odpowiada za wytwarzanie rytmu melatoniny. Ekspozycja danego osobnika na światło w nocy powoduje przesunięcia faz rytmu wydzielania melatoniny, nie wpływając jednocześnie na długość cyklu. Stopień przesunięcia faz zależy przede wszystkim od czasu trwania bodźca świetlnego, a także od jego natężenia oraz wrażliwości tkankowej, gatunkowej i osobniczej. Światło nie działa bezpośrednio na zegar biologiczny. Bodźce świetlne są odbierane przez siatkówkę oka i przekazywane wzdłuż nerwów wzro-

## Melatonina – hormon „zegarowy” i chronobiotytek

Niedawno okazało się, że w siatkówce oka występują specjalne światłoczułe komórki zawierające nowo odkryty barwnik wzrokowy. Pracują one jak „liczniki fotonów” – rejestrują zmiany w intensywności promieniowania. To dlatego zegar biologiczny u osób niewidomych, u których doszło do degeneracji klasycznych fotoreceptorów, nadal podlega synchronizacji przez światło



East News

kowych do nadrzędnego zegara biologicznego, który u ssaków znajduje się w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN, *suprachiasmatic nuclei*). Przeprowadzone przez nas badania wykazały, że „dekodowanie” informacji świetlnej w obrębie siatkówki jest możliwe dzięki różnym układom neuroprzekaznikowym dla światła białego (dopamina i receptory dopaminowe typu D1 i D2) i dla promieniowania UV-A (kwas glutaminowy i jonotropowe receptory glutaminianergiczne typu NMDA). Po odebraniu przez zegar biologiczny informacji o oświetleniu środowiska sygnał jest przesyłany dalej do wytwarzających melatoninę komórek szyszynki – pinealocytów. Bodziec świetlny uruchamia w pinealocytach kaskadę procesów biochemicznych prowadzących do zmniejszenia produkcji melatoniny.

### Sprzężenie zwrotne

Hormon ciemności jest integralnym elementem tzw. systemu okołodobowego, który tworzą trzy ściśle współpracujące ze sobą struktury: SCN, szyszynka i siatkówka oka. Mimo że melatonina jest syntetyzowana w rytmie okołodobowym wyznaczanym przez system zegara biologicznego (SCN), ona sama również silnie wpływa na działanie tego zegara.

Melatonina oddziałuje na funkcję SCN dwójako: jej efekt „ostry” polega na hamowaniu aktywności neuronów SCN, natomiast

efekt „synchronizujący” przesuwa fazy rytmu aktywności SCN. Wynikiem hamującego działania melatoniny na aktywność neuronów SCN jest ich unieważnienie na ewentualne uboczne sygnały o charakterze synchronizującym, pochodzące zarówno z organizmu, jak i ze środowiska (np. hałas wzmagający czujność). Efekt synchronizujący koryguje rytm okołodobowy z aktualnym rytmem środowiska. W sumie przy regulacji pracy zegara biologicznego współpracują dwa czynniki: światło – w dzień i melatonina – w nocy.

Wiele danych wskazuje na to, że melatonina wywiera dwa efekty dzięki bezpośredniemu jej oddziaływaniu z dwoma różnymi typami receptorów obecnych w samym SCN: za efekt ostry odpowiadają receptory  $MT_1$ , a za efekt synchronizujący – receptory  $MT_2$ , co z kolei uruchamia dwie różne kaskady reakcji.

### Najpierw geny

Aktywność bioelektryczna neuronów SCN jest warunkowana genetycznie, a okres trwania pełnego cyklu w pojedynczych neuronach waha się w szerokich granicach: od 16 do 32 godzin. W wyniku wzajemnych oddziaływań w obrębie SCN dochodzi jednak do zsynchronizowania poszczególnych rytmów w jeden całościowy rytm o długości cyklu trwającym około 24 godziny. Pełna synchronizacja z rytmem środowiskowym, wyznaczanym przez następstwo dnia i nocy, jest zwią-

zana z pojawiającym się sygnałem świetlnym odbieranym u ssaków przez fotoreceptory siatkówki. Melatonina wydzielona w nocy z miejsc syntezy do krwiobiegu i płynu mózgowo-rdzeniowego koordynuje – na zasadzie ujemnego sprzężenia – aktywność okołodobową SCN, dzięki czemu powstaje jednolity rytm zegara biologicznego. Należy podkreślić, że w warunkach naturalnych przejście dnia w noc (i odwrotnie) nie jest procesem nagłym (jak to najczęściej dzieje się w warunkach eksperymentalnych), ale zachodzi stopniowo. O zmierzchu i o świcie uruchamiają się mechanizmy właściwe dla określonej pory dnia, i właśnie w tych przedziałach czasowych – jak się przypuszcza – rola „powstającej” i „zanikającej” melatoniny jako sygnału dla SCN jest najistotniejsza.

### Lek na bezsenność?

Opisane działania melatoniny na aktywność zegara biologicznego powodują, że hormon ten można nazwać chronobiotykiem. Czy ta właściwość może mieć aspekt praktyczny? Dostarczona o odpowiedniej porze doby w postaci tabletek, kapsulek czy lingwetek tzw. egzogenna melatonina – powinna działać podobnie jak hormon wydzielany przez organizm. Rzeczywiście, daleko zaawansowane badania kliniczne dowodzą, że melatonina może być skutecznym lekiem w terapii tzw. chronobiologicznych zaburzeń snu. Są to m.in. zespół opóźnionej/przyspieszonej fazy snu, zaburzenia snu w przebiegu pracy zmianowej, zaburzenia snu (oraz innych ryt-

mów biologicznych) powstałe na skutek szybkiego przekraczania stref czasowych przy lotach transkontynentalnych (tzw. choroba „długu czasowego”; ang. *jet-lag syndrome*), zaburzenia snu u dzieci autystycznych oraz u osób niewidomych i pacjentów geriatrycznych (włącznie z pacjentami cierpiącymi na chorobę Alzheimera). Należy jednak podkreślić, że melatonina nie jest typowym lekiem nasennym. Można ją uważać za środek pronasenny, którego działanie ułatwia zasypianie – otwiera ona „wrota” snu. Sugeruje się również, że jednoczesna stymulacja receptorów melatoninowych  $MT_1$  i  $MT_2$  oraz receptorów serotoninowych typu  $5HT_{2C}$  tworzy układ potencjalnie przeciwdepresyjny, co mogłoby uzasadniać zastosowanie melatoniny w terapii depresji. Jednak z drugiej strony, zarówno endo- jak i egzogenna melatonina podlega w organizmie szybkiej inaktywacji, co nie jest korzystne z punktu widzenia terapii, a doustne przyjmowanie powoduje zmianę naturalnego wieczorno-nocnego jej stężenia w organizmie. Ponadto melatonina, jako substancja naturalna, oddziałuje z wszystkimi trzema podtypami receptorów melatoninowych. Jak wspomniano wyżej, hormon wpływa na pracę zegara dzięki oddziaływaniom z występującymi w SCN receptorami  $MT_1$  i  $MT_2$ . Skutki oddziaływania melatoniny z receptorami  $MT_3$  są nie do końca zbadane – istnieje zatem ryzyko pojawienia się skutków ubocznych terapii.

Melatonina nie jest idealnym lekiem chronobiotycznym. Z tego powodu obecnie prowadzone są intensywne poszukiwania związku/ów o innej strukturze, a o profilu działania podobnym do melatoniny. Związek ten miałby naśladować jej farmakokinetykę i efekty, nie oddziałując jednocześnie z receptorem  $MT_3$ , dzięki czemu działałby jedynie na wewnętrzny zegar biologiczny organizmu. ■

### Chcesz wiedzieć więcej?

- Gawlik O., Nowak J.Z. (2006). Zaburzenia rytmów biologicznych w depresji – poszukiwanie nowych strategii terapeutycznych. *Post Psychiatrii Neurologii*, 15, 171–178.
- Nowak J.Z., Zawilska J.B. (1999). Melatonina i jej rola w funkcji systemu okołodobowego. *Post Hig Med Dośw*, 53, 445–471.
- Pyza E., Nowak J.Z. (1999). Molekularne mechanizmy zegara biologicznego. *Post Hig Med Dośw*, 53, 423–444.
- Wirz-Justice A. (2005). Chronobiological strategies for unmet needs in the treatment of depression. *Medicographia*, 27, 223–227.

Melatonina może być skutecznym lekiem w terapii chronobiologicznych zaburzeń snu, np. związanych z szybkim przekraczaniem stref czasowych (tzw. choroba długu czasowego, ang. *jet-lag syndrome*)

