خودآموزی

نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک ملاتونین

دکتر مرتضی ثمینی

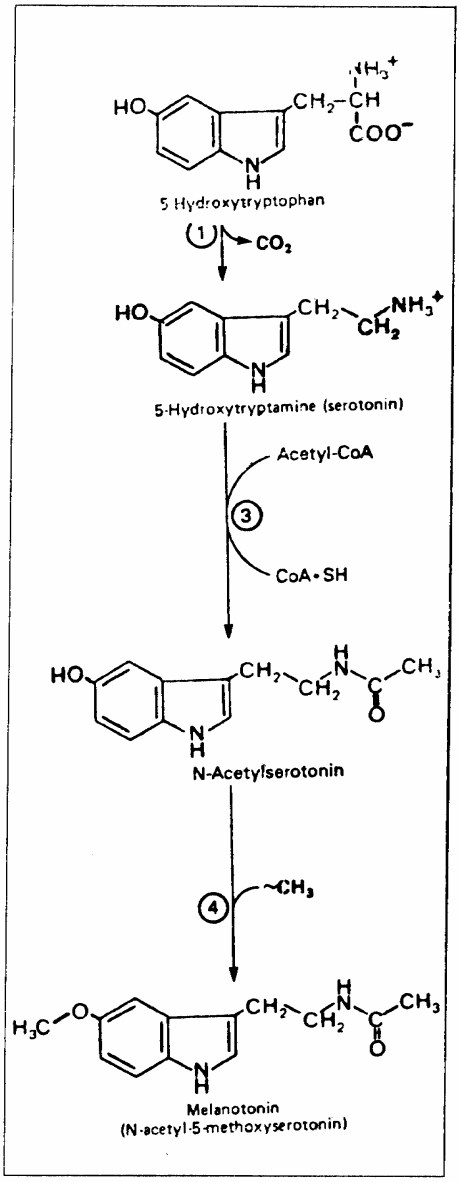
گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه علوم پزشکی تهران

ملاتونین یک هورمون نوروآندوکرین است که در غده اپی فیز سنتز می‌شود. برای سنتز ملاتونین، ملکول سروتونین باید ابتدا استیله شده و سپس در عامل ۵ - هیدروکسی واکنش متیله شدن انجام شود. (شکل ۱). ملاتونین موجود در جریان خون به‌وسیله همه بافتها از جمله مغز برداشت می‌شود ولی به‌سرعت از طریق هیدروکسیله شدن در موقعیت ۶ و به‌دنبال آن متصل شدن با سلفات (۷۰٪) و اسید گلوکورونیک (۶٪) متابولیزه می‌شود. قسمتی از آن نیز به ترکیبات غیر ایندولی تبدیل می‌شود.

ملاتونین در انسان خواب و ریتم‌های سیرکادین را تنظیم می‌کند. ملاتونین قبل از آغاز خواب آزاد شده و ایجاد خواب آلودگی کرده و بخواب رفتن را تسهیل می‌نماید. مطالعات نشان داده‌اند که ملاتونین حتی اگر در طول روز هم خورده شود ایجاد خواب آلودگی می‌کند. ملاتونین در CNS و سایر جاها با گیرنده‌های اختصاصی خود ترکیب می‌شود و مدیاتور اصلی ساعت بیولوژیک است که تعیین کننده ریتم‌های سیرکادین، فصلی و تولید مثلی در حیوانات می‌باشد. کاملاً مشخص شده که ملاتونین یک ترکیب هم لیپوفیلیک و هم هیدروفیلیک است و آزادانه از همه سدهای مورفوفیزیولوژیکی سلولها در هر بافتی نفوذ می‌کند. امروزه ملاتونین به‌صورت یک داروی OTC قابل دسترسی است و گاهی در درمان Jet lag در افرادی که بین مناطق با اختلاف ساعت مسافرتهای سریع می‌کنند و نیز در درمان

بی‌خوابی در افرادی که نوبت کاری آنها عوض می‌شود (Shif-change workers) مصرف می‌شود. اگر ملاتونین به‌مدت چند شب موقع خواب خورده شود می‌تواند در این اشخاص برقراری مجدد ساعت بیولوژیک را تسریع نماید. ملاتونین همچنین می‌تواند در درمان بی‌خوابی در افراد مسن که به‌اندازه کافی ملاتونین ترشح نمی‌کنند موثر باشد و به‌نظر می‌رسد که در درمان سایر اختلالات مربوط به خواب از جمله delayed sleep phase syndrome و non-24-hour sleep-wake موثر باشد.

آغاز و اثر خواب آوری ملاتونین سریع (۱۵ تا ۵۹ دقیقه) و مدت اثرش حدود ۷ تا ۱۲ ساعت می‌باشد. وقتی ملاتونین به‌عنوان یک دارو مصرف می‌شود اثرات جانبی خیلی اندک دارد ولی می‌تواند موجب خستگی ولتاوژی شود. به این دلیل و نیز به علت پیدایش مقداری تحمل به اثر خواب‌آوری آن، باید حداقل دوز موثر آن مصرف شود. ملاتونین می‌تواند اثرات بنزودیازپین‌ها را تشدید کند و برای جلوگیری از سیندرم قطع در بیمارانی که تحت مداوا برای وابستگی بنزودیازپین هستند بکار می‌رود. اثرات ملاتونین تا حدودی توسط فلومازنیل (آنتاگونیست گیرنده بنزودیازپین) یا توسط نالوکسون (آنتاگونیست گیرنده اوپیوئید) آنتاگونیزه می‌شود. الکل و کافئین ترشح ملاتونین را کم می‌کنند. داروهای سداتیو-هیپنوتیک اثرات ملاتونین را تشدید می‌کنند. در صورت وجود حساسیت مفرط



شکل ۱

نسبت به ملاتونین نباید مصرف شود.

دلایلی دال بر وجود یک ارتباط بین افسردگی با ریتم‌های سیرکادین غیر طبیعی و تنظیم ملاتونین وجود دارد. ملاتونین مدیاتور اصلی ریتم بیولوژیک بوده و نشان داده شده که فعالیت نورونهای سروتونرژیک را کاهش می‌دهد. محققین عقیده دارند که تولید زیاد ملاتونین در پیدایش افسردگی سهیم می‌باشد. این عقیده به‌ویژه با بیماری افکتیو (افسردگی) فصلی (Seasonal affecive disorder) تطبیق دارد که معمولاً در ماههای فصل زمستان رخ می‌دهد. در این فصل روزها کوتاه بوده و غلظت ملاتونین افزایش می‌یابد. بهرحال سایر انواع افسردگی‌ها هم ممکن است با تنظیم غیرطبیعی ملاتونین ارتباط داشته و ایجاد شوند. غیرطبیعی بودن متابولیسم ملاتونین و سروتونین می‌تواند در اختلالات خواب در بیماران مبتلا به افسردگی نیز سهیم باشد.

خاصیت جدیدی که برای ملاتونین نشان داده شده نقش حفاظتی آن در تمام بافتها از جمله قلب در مقابل آسیب ایجاد شده توسط رادیکال آزاد می‌باشد.

نشان داده شده که رادیکالهای آزاد مشتق از اکسیژن، در قلب موشهای صحرایی که آسیب ناشی از ایسکمی و پرفیوژن مجدد شده‌اند (Postischemic reperfusion injury) منجر به اثرات زیان‌آور می‌شوند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رادیکالهای آزاد می‌توانند توسط میتوکندریهای میوکارد Postischemic reperfused تولید شده و منجر به پراکسیداسیون لیپید شوند و سپس بافت میوکارد را آسیب بزنند. رادیکالهای هیدروکسیل (OH°) توسط یک واکنش سوپراکساید و کاتالیز شونده توسط آهن تولید می‌شوند و این رادیکال در شرکت برای ایجاد آسیب سوپراکساید ایسکمی/ رپرفیوژن نقش قابل توجهی دارد. رادیکال هیدروکسیل فعالیت شیمیایی بیشتر از رادیکالهای سوپراکساید ($O_2^{\circ -}$) یا هیدروژن پراکساید (H_2O_2) داشته و در ایجاد آسیب Postischemic reperfusion نقش قابل توجهی دارد.

دلایلی ارائه شده که جاروب کننده‌های رادیکال آزاد (Free radical Scavengers) مثل سوپراکساید دیسموتاز (SOD) یا کاتالاز (CAT) آسیب پس از ایسکمی و پرفیوژن را در میوکارد کاهش می‌دهند. اخیراً نشان داده شده که ملاتونین در نتیجه جاروب کردن OH° و کم کردن مقدار لیپیدپراکسیداسیون، برای محافظت کردن قلب جدا شده موش صحرایی در مقابل آسیب Postischemic reperfused یک عامل موثر است و به عبارت دیگر وقتی در اثر ایسکمی و پرفیوژن رادیکالهای آزاد تولید شده و اثرات مخرب روی قلب ایجاد می‌کنند ملاتونین با کم کردن رادیکال هیدروکسیل (OH°) جلو تخریب را گرفته و کمک به برگشت فانکشن بطن چپ می‌شود در این تجربیات با استفاده از ادریامایسین، پاراکوات و آسیب Postischemic reperfusion ایجاد رادیکال آزاد و

در نتیجه آسیب ناشی از رادیکال آزاد می‌کنند.

نشان داده شده که ۱۰۰ مایکروگرم ملاتونین، تولید رادیکال هیدروکسیل را کم شده و میزان لیپیدپراکسیداسیون کاهش یافته و بطور قابل توجهی عمل کرد بطن چپ برگشت یافته و مدت تاکیکاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی کم شده است.

بحث

غشاءهای میتوکندریها، میکروزومها و هسته حاوی سیستم‌های انتقال الکترون هستند که می‌توانند تولید رادیکال آزاد بکنند. تحت شرایط اکسیژن زیاد یا در آغاز Postischemic reperfusion، سرعت تنفس میتوکندری بطور مشخص زیاد شده و مقادیر زیادی رادیکالهای آزاد تولید می‌شوند. این رادیکالها می‌توانند از ظرفیت ذاتی سلولها برای جاروب‌کردن رادیکالهای آزاد زیادتر بوده و در نتیجه با حمله‌کردن به اسیدهای چرب ایجاد اثر سمی روی سلولها بکنند. مازاد شدن رادیکالها واکنشهایی را باعث می‌شوند که منجر به لیپیدپراکسیداسیون غشاءها شده و اسیدهای امینه و زنجیره‌های پلی‌پپتیدی را اکسیده و تخریب می‌کنند. در مطالعاتی که انجام شده پس از ایجاد OH° (که یکی از رادیکالهای بسیار فعال است)، از scaveongerهای رادیکال مثل SOD، CAT یا هیستیدین و ملاتونین بکار رفته است و نشان داده‌اند که ملاتونین از آسیب Postischemic reperfusion در بافتهای مختلف مثل اسید معده و قلب جلوگیری می‌کند. گرچه جاروب‌کننده‌های مختلف رادیکالهای آزاد اثر سودمند در عملکرد Postischemic میوکارد و آریتمی بطنی Postischemic داشته‌اند ولی احتمالاً نحوه عملکرد آنها متفاوت می‌باشد. عقیده بر این ملاتونین از طریق دادن الکترون مستقیماً برای غیرسمی کردن رادیکال آزاد از جمله OH° فوق‌العاده سمی عمل می‌کند و هیچ نوع واکنشی آنزیماتیک انجام نمی‌شود. از آنجا که ملاتونین هم لیپوفیلیک و هم هیدروفیلیک است می‌تواند به آسانی وارد همه سلولها شود و بدیهی است که در مقایسه با سایر جاروب‌کننده‌های رادیکال آزاد مثل گلوتاتیون و مانیتول، ملاتونین یقیناً به‌عنوان جاروب‌کننده OH° با غلظت‌های قابل تحمل از لحاظ فیزیولوژیک موثرتر است. بنابراین توانایی ویژه ملاتونین به‌عنوان اسکونجر رادیکال مربوط به میل ترکیبی شدید و زیاد آن برای OH می‌باشد. ملاتونین می‌تواند با سایر آنتی‌اکسیدانها از جمله اسید اسکوربیک، ویتامین E و گلوتاتیون برای حفاظت سلولها عمل کند.

منابع:

1. Brenner GM, pharmacology, 191-197; 232, 1999.
2. Murray RK et al, Harper's Biochemistry, 313 - 314, 1988.
3. Shinjik. et al, Melatonin scavenges hydroxyl radical, and Protects isolated rat heart from ischemic reperfusion injury, Life Sciences, 67; 101-111, 2000.