

اهمیت فیزیولوژیک، فارماکولوژیک و کاربردهای درمانی بالقوه ملاتونین

دکتر حسین نجف‌زاده، دکتر محسن میناییان: کروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی اصفهان

خلاصه

ملاتونین به عنوان یک ماده آندروژن، اثرات فیزیولوژیک متعددی از جمله تنظیم آهنگ شب‌به‌روزی، کیفیت خواب و تنظیم اعمال حرکتی بدن دارد. در ضمن، به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل می‌کند. این هورمون علاوه بر این که از غده صنوبیری ترشح می‌شود، در بافت‌های دیگر همانند دستگاه گوارش و مغز استخوان نیز تولید می‌گردد. ملاتونین به عنوان یک داروی خوراکی در درمان برخی از بیماری‌ها از قبیل اختلالات مربوط به خواب و آهنگ شب‌به‌روزی، اختلالات خواب مسافرتی، پارکینسون، میگرن و نیز در کاهش عوارض ترک سریع نیکوتین به کار رفته است و به عنوان تعديل کننده سیستم ایمنی و آنتی اکسیدان در درمان سرطان‌ها نیز در دست بررسی است. با توجه به نقش ملاتونین از نظر فیزیولوژی و فارماکولوژی، طراحی و ساخت آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های انتخابی رسپتورهای غشایی و هسته‌ای آن می‌توان چشم‌انداز موفق و امیدوار کننده‌ای را برای این دارو در درمان برخی از بیماری‌ها تصور کرد.

شناخت بیشتر اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک این هورمون (جنبه‌های فارماکوکیнетیک، فارماکودینامیک، طراحی و سنتز آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های آن) اهمیت دارد و جنبه‌های شیمی درمانی، ایمونولوژی و سمشناسی (به خصوص از لحاظ آنتی اکسیدان بودن آن) مهم تلقی می‌شود. در این مقاله مسایل مذکور به ویژه از لحاظ بالینی و درمانی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مقدمه

ملاتونین هورمون اصلی غده صنوبیری می‌باشد. این هورمون نقش‌های فیزیولوژیک مختلفی از جمله تنظیم آهنگ شب‌به‌روزی (Circadian rhythm)، خواب و بیداری، خلق و خو (Mood)، اعمال حرکتی، تولید مثل، رشد تومورو ... دارد. ملاتونین از نظر فارماکولوژی به عنوان دارو مورد توجه قرار گرفته است و در درمان برخی از بیماری‌ها به کار می‌رود. بنابراین،

در حدود 3nM می‌باشد. به خاطر نقش غده صنوبه‌ی در ایجاد آهنگ شبانه روزی در برخی از گونه‌ها از آن به عنوان چشم سوم یاد می‌کنند.

۲- تولید مثل

رسپتورهای ملاتونین مستقر در هیپو‌تالاموس، به خصوص در جوندگان Photoperiodic، در کنترل تولید مثل دخالت دارند. رسپتورهای هیپوفیزی ملاتونین در تنظیم دوره نوری ترشح پرو‌لاکتین دخیل هستند و ملاتونین با لقمه ترشح (LH) رامهار Luteinizing Hormone (LH) را می‌گیرد. عملکرد تخدان را سرکوب می‌کند.

۳- خواب

در برخی از مطالعات آثار هیپنوتیک ملاتونین بررسی شده است به ویژه این که تجویز آن در روز اثر خواب آوری داشته ولی به اندازه خواب آوری بنزودیازپین‌ها نبوده است. مقادیر اندک ملاتونین می‌توانند دمای بدن را کاهش دهد.

۴- حرکات ارادی

کنترل حرکات ارادی به وسیله ملاتونین احتمالاً از طریق کانگلیون‌های پایه انجام می‌گیرد.

۵- جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد (Free radical scavenger)

به نظر می‌رسد که ملاتونین اثر آنتی‌اکسیدانی بیشتری از سایر آنتی‌اکسیدان‌ها از جمله ویتامین E و گلوتاتیون داشته باشد. به علاوه، ملاتونین به طور غیرمستقیم با تحریک آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان همانند سوپراکسید دسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز و کاتالاز اثر آنتی‌اکسیدانی دارد.

۶- تعدیل پاسخ‌های ایمنی

لاتونین در بروتن و درون تن جنبه‌های

ساختمان شیمیایی و بیوسنتر ملاتونین

لاتونین در غده صنوبه تحت تاثیر عوامل خارجی از جمله فتوستنتز تولید می‌شود. علاوه بر غده صنوبه که منبع اصلی ملاتونین می‌باشد، این ماده در سایر بافت‌ها از قبیل دستگاه گوارش (سلول‌های روده) و مغز استخوان نیز تولید می‌گردد. غلظت خونی ملاتونین در شب 10 برابر روز است. ملاتونین به راحتی از غشاها عبور می‌کند و در بخش‌های مختلف سلول‌ها از جمله در سیتوزوول، هسته، غشای سلولی و میتوکندری وجود دارد. ملاتونین در گیاهان هم یافت شده است.

اعمال فیزیولوژیک ملاتونین

۱- آهنگ شبانه‌روزی

آهنگ شبانه روزی در تمامی گونه‌ها مشاهده می‌شود و فعالیت آنزیم Serotonin-N-acetyltransferase (NAT) کلیدی در تولید ملاتونین دارد. تغییرات غلظت ملاتونین در هر فرد توسط هسته SCN و نور تنظیم Suprachiasmatic Nucleus می‌شوند. SCN نقش محوری در آهنگ شبانه روزی دارد و به همین دلیل ساعت بیولوژیک بدن شمرده می‌شود. تحریک سیستم سمپاتیک موجب ترشح نور اپی نفرین می‌شود و نور اپی نفرین با اثر بر روی رسپتورهای بتای cAMP سلول‌های غده صنوبه موجب افزایش در غده پینه‌آل شده و سبب ساخته و آزاد شدن ملاتونین می‌گردد. در انسان، دیگر پریمات‌ها و نیز جوندگان ترشح ملاتونین در شب به حداقل می‌رسد، در حالی که جوندگان معمولاً فعالیت شبانه دارند. حداقل غلظت پلاسمایی ملاتونین

مسیر پیام رسانی از طریق رسپتورهای غشایی برای لیگاند حساسیت بیشتری از مسیر پیام رسانی از طریق رسپتورهای هسته‌ای دارد. رسپتورهای غشایی به‌طور عمده در سیستم عصبی مرکزی دخالت دارند، در حالی که رسپتورهای هسته‌ای هم در مغز و هم در بافت‌های محیطی ظاهر می‌شوند. رسپتورهای غشایی در آهنگ شبانه‌روزی شرکت می‌کنند. به‌علاوه، ملاتونین به کالمودولین سیتوزولی متصل می‌شود و به نظر می‌رسد که در پیام رسانی کلسمی دخالت می‌کند.

فارماکوکینتیک ملاتونین

از آنجایی که ملاتونین در چربی حلالیت زیادی دارد، می‌تواند از راه خوراکی به راحتی جذب شود و از سد خونی-مغزی عبور کند. ملاتونین در کبد به وسیله آنزیم‌های میکروزومی هیدوکسیله می‌شود و با اسید سولفوریک و اسید گلوکورونیک کوتزوه می‌گردد و از راه ادرار دفع می‌شود.

موارد مصرف ملاتونین

۱- اختلال در خواب و آهنگ شبانه‌روزی یکی از مشکلات پیری تغییر در رفتار خواب می‌باشد و حدود ۷۰-۴۰ درصد جمعیت مسن اختلالات مزمن خواب از جمله دیر به خواب رفتن و بیداری‌های شبانه دارند. ملاتونین زمان شروع خواب و زمان رفتن به مرحله دوم خواب را کاهش می‌دهد. ملاتونین به صورت مکمل دارویی در درمان اختلالات خواب در خلبانان و مسافرانی که طی زمان کوتاه مسیرهای زیاد جغرافیایی را طی می‌کنند (Jet Lag)، موثر می‌باشد.

مختلف ایمنی را افزایش می‌دهد، به‌خصوص ایمنی سلولی را تحریک می‌کند و بر روی CD4+ (T helper cells and monocytes) اثر کرده و موجب تنظیم تولید Cytokines به‌خصوص انترلوكین‌ها و انترفرون گاما می‌شود.

۷- رنگدانه پوست ملاتونین در تشکیل ملانین پوست دخالت دارد.

آثار و مکانیسم عملکرد ملاتونین

ملاتونین آزاد شده از غده صنوبری از طریق گردش خون به سلول‌های هدف می‌رسد و به عنوان هورمون عمل می‌کند. ملاتونین در سلول‌های هدف دو نوع رسپتور دارد:

الف- رسپتورهای غشایی که به دو دسته تقسیم می‌شوند یکی با تمايل زیاد به نام MeL1 و دیگری با تمايل کم به نام MeL2. رسپتورهای غشایی MeL1c، MeL1b، MeL1a و MeL1a و MeL1b در پستانداران و MeL1c در دوزیستان وجود دارند. هر سه دسته رسپتور از طریق G protein G می‌کنند و با مهار آنزیم آدنیلیل سیکلاز موجب کاهش cAMP می‌شوند. MeL1a به‌طور عمده در هیپوفیز و SCN وجود دارد و MeL1b در شبکه حضور دارد.

ب- رسپتورهای هسته‌ای که دو نوع هستند: RZR/ROR α (Retinoid z receptor) RZR (Retinoid z receptor / retinoid acid receptor - related orphan receptor α) رسپتورها با تحریک نسخه برداری ژن فعالیت می‌کنند.

۴- میگرن

اثر بالقوه ملاتونین در درمان میگرن و دیگر سردردها مشاهده شده است و این اثر احتمالاً به دلیل کاهش سنتز نیتریک اکسید میباشد. از طرفی با تنظیم آهنگ شبانه روزی استرس را کاسته و فراوانی سردردها را کم میکند.

۵- پارکینسون

لاتونین به خاطر اثر بر Globus Pallidus در تنظیم کنترل حرکت موثر بوده است.

۶- کنترل یا تخفیف علایم قطع حاد مصرف نیکوتین

لاتونین درمانی برخی علایم قطع حاد مصرف نیکوتین را کاهش داده است.

منابع

1. Touito YV. Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Exp Gerontol*. 2001;36: 1083-1100.
2. Russel JR. Free radical - mediated molecular damage. *Ann NY Acad Sci*. 2001; 200-215.
3. Joel J, Gagnier ND. The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types. *Alter Med Rev*. 2001; 6: 83-91.
4. Małgorzata K. Anticarcinogenic actions of melatonin, which involved antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001;33: 735-753.
5. Relter RJ. Melatonin in plants. *Nutr Rev*. 2001; 59(9): 286-90.



۲- اختلالات اکسیداتیو

لاتونین یک جمع آوری کننده (Scavenger) رادیکال های آزاد با اثر مستقیم به خصوص رادیکال هیدروکسیل میباشد و به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل میکند. تولید غیر طبیعی رادیکال های آزاد در چندین بیماری از جمله آترواسکلروز، اختلالات نورودئنراتیو، بیماری پارکینسون، آلزایمر، دیابت، کاتاراکت پیری و سرطان مشاهده شده است. ملاتونین الکترون را از رادیکال دریافت کرده و خود به رادیکال آزادی تبدیل میشود که کمتر مضر و سمی است. به علاوه، ملاتونین فعالیت آنزیم های دخیل در سمیت زیبایی مواد اکسیدان همانند سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش می دهد. همچنین فعالیت آنزیم (NOS) Nitric Oxide Synthase NO جلوگیری میکند. بنابراین، ملاتونین موجب محافظت غشای سلولی در برابر مواد اکسید کننده میشود. ملاتونین میتواند سلول های مغز استخوان را از آپوپتوزیس محافظت کند.

۳- سرطان ها

از آنجایی که در پی اثر کارسینوژن اغلب آسیب اکسیداتیو به بافت وارد میشود، ملاتونین به عنوان یک آنتی اکسیدان در مقایسه با سایر آنتی اکسیدان ها کارآیی بیشتری در کاهش ایجاد تومور و گسترش آن داشته است. ملاتونین اثربخشی شیمی درمانی را افزوده و اثرات توکسیک داروهای ضد تومور را کاهش می دهد. ملاتونین در جلوگیری و درمان کولیت سندروم روده تحریک پذیر، قولنج و اسهال کودکان و سرطان روده بزرگ و رکتوم به لحاظ بالینی اثر بالقوه ای داشته است.