Melatonin

Pavić, Kristina; Zorc, Branka

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2013, 69, 249 - 265**

Journal article, Published version
Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:834877

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-26**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Melatonin

KRISTINA PAVIĆ, BRANKA ZORC

Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

UVOD

Melatonin (*N*-acetil-5-metoksitriptamin) je indolamin široko rasprostranjen u prirodi. Pronađen je u bakterijama, jednostaničnim eukariotima, algama, gljivama, biljkama, životinjama i ljudima (1).

Kod većine sisavaca, uključujući čovjeka, melatonin se prvenstveno sintetizira u epifizi ili pinealnoj žlijezdi te se stoga zove hormon epifize. Tijekom povijesti epifizi se pripisivao velik broj funkcija, poput toga da je, prema Descartesu, središte duše, da poboljšava spolnu aktivnost, suzbija infekcije, potiče spavanje, poboljšava raspoloženje i povećava dugovječnost, ali su postojali i pobornici teorije da je epifiza rudimentarni organ, ostatak trećeg oka, bez ikakve funkcije (2).

Otkrićem melatonina i osvjetljavanjem njegove uloge potvrđene su navedene funkcije epifize, a njegova najpoznatija uloga je regulacija cirkadijanog ritma, tj. ritmičke izmjene budnosti i sna kod životinja i čovjeka. Izlučuje se tijekom noći, neovisno o tome je li životinja aktivna danju (diuralna) ili noću (nokturalna) te se zato još naziva i hormonom tame ili kronobiotskom molekulom (3).

Primarna uloga melatonina kod primitivnih jednostaničnih organizama je antioksidativna. Tijekom evolucije, u višestaničnih organizama, melatonin je poprimio različite fiziološke uloge – osim što regulira cirkadijani ritam, regulira rad endokrinih žlijezda, a time i reprodukciju, mentalno stanje i ponašanje, djeluje na kardiovaskularni sustav, ima imunostimulativno djelovanje i usporava starenje. Zbog značajne uloge melatonina u regulaciji mnogih fizioloških funkcija, razmatra se njegova upotreba u uklanjanju tegoba uzrokovanih promjenom vremenskih zona (*jet lag*) ili radom u noćnim smjenama, liječenju glavobolja, poremećaja raspoloženja, autizma, ADHD-a u djece, Alzheimerove i drugih neurodegenerativnih bolesti, karcinoma, žučnih kamenaca, pretilosti, sindroma iritabilnog crijeva, ulceroznog kolitisa i brojnih drugih bolesti (4). Zbog svega toga, proučavanje mehanizma djelovanja melatonina na staničnoj i molekularnoj razini interes je mnogih znanstvenika.

U ovom radu opisano je otkriće melatonina, njegova biosinteza i metabolizam, poznate i potencijalne funkcije melatonina te njegova primjena.

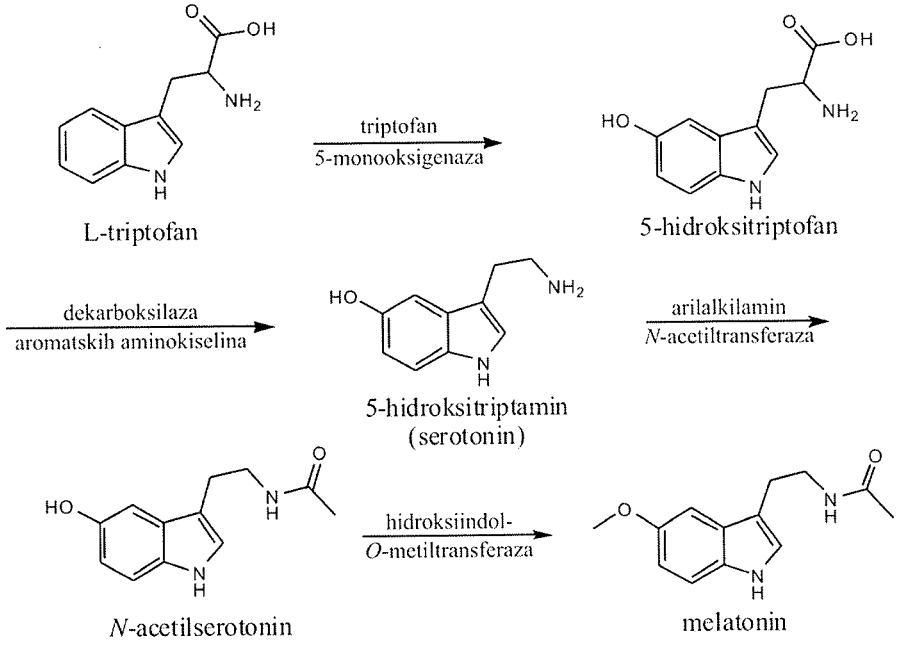
Otkriće melatonina

Melatonin su 1958. prvi puta izolirali iz ekstrakta goveđe epifize i strukturno karakterizirali znanstvenici Lerner, Case i Takahashi, što je bio veliki preokret u istraživanju funkcije epifize. Međutim, sposobnost melatonina da posvjetljuje kožu punoglavaca bila je poznata još od 1917. godine. Ranih 1980-tih godina ustanovljeno je da melatonin sudjeluje u regulaciji spolnih i reprodukcijskih funkcija. Kasnije je otkriveno mnogo drugih funkcija melatonina, poput regulacije cirkadijanog ritma i spavanja, imunostimulativno i antikancerogeno djelovanje itd. Godine 1993. Tan i suradnici ustanovili su da je melatonin potentan endogeni hvatač slobodnih radikala, a Hardeland i suradnici da mu je to primarna funkcija u primitivnih organizama (1). Od 1995. melatonin se primjenjuje kao pomoć kod poremećaja spavanja (5).

Biosinteza, sekrecija, distribucija i metabolizam melatonina

Melatonin se kod čovjeka i ostalih kralježnjaka primarno sintetizira i izlučuje iz stanica epifize, tzv. pinealocita, tijekom noći. Osim u epifizi, melatonin se sintetizira i u stanicama koštane srži, trombocitima, limfocitima, koži, enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog trakta, u žuči te ekstraorbitalnoj lakrimalnoj žlijezdi (3).

Biosinteza melatonina zbiva se u četiri stupnja (slika 1.). Prvi korak je hidroksilacija L-triptofana u 5-hidroksitriptofan pomoću triptofan 5-monooksigenaze. U drugom koraku, 5-hidroksitriptofan se, uz dekarboksilazu aromatskih aminokiselina,



Slika 1. Biosinteza melatonina

dekarboksilira do 5-hidroksitriptamina (5-HT) ili serotonina. Serotonin se uz arilalkilamin *N*-acetiltransferazu (AA-NAT) acetilira do *N*-acetilserotonina, koji se zatim *O*-metilira uz hidroksiindol-*O*-metiltranferazu (HIOMT) u melatonin (3).

Melatonin proizveden u epifizi regulira cirkadijani ritam – danju se izlučuje u malim količinama, a noću u velikim. Maksimalna koncentracija melatonina je između 2 i 4 h u noći, dok tijekom druge polovice noći postupno pada (4, 13). Takav cirkadijani ritam prisutan je kod svih kralježnjaka, neovisno jesu li aktivni danju ili noću, a količina i trajanje biosinteze i izlučivanja melatonina iz epifize ovisi o duljini trajanja noći i predstavlja »sat« ili »kalendar« kojim se usklađuju ostale biološke funkcije. Sinteza melatonina u oku pokazuje također takvu cirkadijanu periodičnost (3, 4).

Biosinteza melatonina u stanicama izvan hipofize nije regulirana izmjenom dana i noći. Koncentracija melatonina u ostalim sekretornim tkivima, npr. u gastrointestinalnom traktu, često je puno viša nego u epifizi (4). *Escherichia coli* ima sposobnost sinteze melatonina, pa pridonosi visokoj koncentraciji tog hormona u debelom crijevu (8).

Kod sisavaca je biosinteza melatonina u epifizi kontrolirana signalima iz retine koji se prenose simpatikusom, tzv. noradrenergičnim retinohipotalamičkim putem, koji se proteže od retine do suprahiazmatične jezgre (SCN) hipotalamusa. Taj dio hipotalamusa naziva se biološki sat koji generira 24-satni cirkadijani ritam (7). Svjetlost koja pada na retinu šalje signale do epifize i stimulira periodičnu sintezu melatonina. Glavni pigment u fotoreceptorima u retini je melanopsin. Postganglijska simpatička živčana vlakna, koja imaju završetke u epifizi, oslobađaju noradrenalin, koji također ima ulogu u sintezi melatonina. Povećanje noradrenergične stimulacije noću preko β i α_1-adrenoreceptora na pinealocitima povećava intracelularnu koncentraciju cAMP-a, što dovodi do aktivacije AA-NAT i povećane sinteze melatonina. Zbog toga je sinteza melatonina stimulirana noću, a inhibirana danju (3).

Nakon što je sintetiziran, melatonin se ne pohranjuje u pinealocitima, već difuzijom prelazi u kapilarni sustav i cerebrospinalnu tekućinu te brzo dospijeva do svih tkiva i tjelesnih tekućina. Osim u krvi i cerebrospinalnoj tekućini, melatonin je prisutan u slini, urinu, Graffovom folikulu, spermi, amnionskoj tekućini i majčinom mlijeku (4, 10). Koncentracija melatonina u cerebrospinalnoj tekućini je 20–30 puta viša nego u krvi, a s udaljenošću od epifize se naglo snižava što ukazuje na to da mozak iskorištava melatonin. Melatonin u krvnoj plazmi sisavaca najvećim je dijelom podrijetlom iz epifize.

Oko 50 do 75 % melatonina u krvi veže se na albumin i glikoproteine. Vrijeme poluživota endogenog melatonina u serumu je 30–60 min, a egzogenog 12–48 min (3). Pretežno se metabolizira u jetri, a vrlo malo izlučuje urinom u nepromijenjenom obliku. Prvo se hidroksilira na C6 poziciji uz enzime citokroma P450 (CYP1A2, CYP1A1 i CYP1B1), a zatim konjugira sa sulfatom te izlučuje kao 6-sulfatoksimelatonin, dok je glukuronidacija malo zastupljena. Oko 70 % oralno primijenjenog

melatonina ulazi u reakcije II. faze. CYP2C19 i CYP1A2 demetiliraju melatonin do *N*-acetilserotonina. U ekstrahepatičkim tkivima melatonin se metabolizira drugim putovima – deacetilira se do 5-hidroksitriptamina. Oksidativnim cijepanjem pirolskog prstena uz indolamin-2,3-dioksigenazu i/ili mijeloperoksidazu nastaje nestabilni kinuraminski derivat *N*1-acetil-*N*2-formil-5-metoksikinuramin (AFMK) koji se deformilira do stabilnijeg *N*1-acetil-5-metoksikinuramina (AMK) uz kinuramin formamidazu. Ti metaboliti posjeduju antioksidativno i protuupalno djelovanje kao i sam melatonin (3, 4).

Melatonin se metabolizira i neenzimskim djelovanjem slobodnih radikala i drugih oksidansa pri čemu nastaje ciklički 3-hidroksimelatonin koji ima sposobnost izravnog hvatanja dva hidroksilna radikala.

Mehanizam djelovanja melatonina na staničnoj razini

Melatonin ima učinak u gotovo svim stanicama u organizmu, bilo preko receptora ili neovisno o njima. Poznata su četiri mehanizma djelovanja melatonina kod sisavaca:

- vezanje na melatoninske receptore na membrani stanice,
- vezanje na tzv. *orphan* nuklearne receptore,
- vezanje na unutarstanične proteine, poput kalmodulina i
- antioksidativno djelovanje (9).

Melatonin ispoljava nekoliko glavnih učinaka preko membranskih MT_1 i MT_2 receptora (stari naziv: Mel_1 i Mel_2), koji imaju visoki afinitet, te MT_3 receptora koji pokazuje nizak afinitet za vezanje melatonina (4, 9). MT_1 i MT_2 receptori pripadaju superporodici receptora spregnutih s G-proteinima, a u mozgu su prisutni najviše na membranama neurona suprahiazmatične jezgre. Kako su ti receptori spregnuti s inhibitornim Gi-proteinom, vezanje melatonina na receptore inhibira adenilat ciklazu i time nastanak cAMP zbog čega dolazi do promjene u staničnom signaliziranju. To u konačnici dovodi do faznog pomaka endogenog sata u SCN jezgri, odnosno uzrokuje pospanost. Aktivacija MT_1 receptora također regulira aktivnost melatonina u ionskim kanalima. Npr. melatonin blokira kalijeve kanale ovisne o kalciju što dovodi do vazokonstrikcije (9, 11). Aktivacija MT_2 receptora melatoninom inhibira stvaranje drugih glasnika – cAMP i cGMP što dovodi do faznog pomaka i indukcije vazodilatacije. Smatra se da su MT_2 receptori uključeni i u regulaciju cirkadijanog ritma (3, 11).

MT_1 i MT_2 receptori su rasprostranjeni i u drugim dijelovima središnjeg živčanog sustava – tubelarnom dijelu prednjeg režnja hipofize, hipotalamusu, talamusu, hipokampusu, malom mozgu i kori mozga, ali i u perifernim tkivima – srcu, arterijama, jetri i žučnom mjehuru, adipocitima, crijevima, bubrezima, jajnicima, maternici, dojkama, prostati, koži, mrežnici, rožnici, leći te drugim dijelovima oka. Upravo zbog

rasprostranjenosti tih receptora po gotovo svim tkivima, melatonin ima brojne fiziološke uloge. Međutim, gustoća melatoninskih receptora varira ovisno o životinjskoj vrsti, lokaciji, ali i dobu dana, duljini trajanja dana, tkivu, stadiju razvoja, endokrinom statusu, dobi i spolu (3).

MT_3 receptor je u biti enzim kinon reduktaza 2 koji sudjeluje u zaštititi od oksidativnog stresa. Osim toga važan je za ulazak stanice u S i M fazu staničnog ciklusa (3, 4) te sudjeluje u regulaciji intraokularnog tlaka (11).

Melatonin je ligand i za nuklearne *orphan* receptore za retinoičnu kiselinu – RZR i ROR. Podtipovi ROR receptora, $ROR\alpha_1$ i $ROR\alpha_2$, eksprimirani u raznim tkivima i organima, uključeni su u regulaciju imunosti, dok je RORβ eksprimiran u središnjem živčanom sustavu, te je vrlo vjerojatno uključen u regulaciju cirkadijanog ritma (3, 9).

Melatonin stupa u interakciju i s unutarstaničnim proteinom kalmodulinom koji je uključen u staničnu signalizaciju kao drugi glasnik. Utvrđeno je da melatonin izravno antagonizira vezanje Ca^{2+} na kalmodulin. Moguće je da tim mehanizmom melatonin sprječava proliferaciju stanica tumora dojke (9).

Iako se antioksidativni učinak melatonina djelomično temelji na djelovanju na receptore, neki drugi antioksidativni mehanizmi, poput izravnog hvatanja slobodnih radikala ili izmjene elektrona u respiratornom lancu, ne zahtjevaju receptore (4). Osim toga, pretpostavlja se da postoji još jedno, mitohondrijsko vezno mjesto za melatonin jer je ustanovljeno da melatonin izravno inhibira propusnost mitohondrijskih pora (4).

Fiziološke funkcije i upotreba melatonina

Regulacija cirkadijanog ritma i sna

Za svaki biološki proces ili aktivnost koja se ponavlja periodički otprilike svaka 24 ± 4 h (kod čovjeka 24,2 h) kažemo da podliježe cirkadijanom ritmu. Kod sisavaca, ciklusi budnosti/sna, tjelesne temperature te izlučivanja nekih hormona podliježu takvoj periodičnosti, a sinkronizirani su međusobno te s okolišem zahvaljujući djelovanju biološkog sata koji je pod utjecajem tzv. *Zeitgebera*. Kod sisavaca suprahiazmatična jezgra u hipotalamusu ima ulogu biološkog sata, a *Zeitgeber* je u većini slučajeva izmjena ciklusa svjetlost/tama. Melatonin je jedan od glavnih čimbenika koji utječu na cirkadijani ritam. Tama pospješuje sintezu i sekreciju melatonina, dok svjetlost suprimira (12, 3). Utvrđeno je da svjetlost malih valnih duljina (470–525 nm) suprimira sintezu i sekreciju melatonina, a naočale koje propuštaju samo svjetlost valnih duljina većih od 530 nm omogućuju sintezu i sekreciju melatonina i kod jake umjetne rasvjete (14).

Melatonin možemo nazvati endogenim sinkronizatorom, kronobiotikom, hormonom tame ili neuroendokrinim transduktorom, a njegova sekrecija naziva se još i

biološkom noći. Što je dulja noć, to je dulja njegova sekrecija. Melatonin je uključen u prijenos signala o duljini noći i dana te dobu godine gotovo svim tkivima u organizmu. Činjenica da vezanje melatonina za MT_1 receptore u SCN dovodi do inhibicije električnog izbijanja neurona, upućuju na povezanost sna i razine melatonina (3, 10). Naime, melatonin je somnogen, odnosno tvar koja potiče spavanje. Primjena egzogenog melatonina povećava pospanost, pojačava aktivnost theta valova u EEG-u, produljuje REM fazu sna, povećava sekreciju endogenog melatonina i kortizola, te smanjuje tjelesnu temperaturu, što dovodi do uspavljivanja. Kaže se da melatonin uzrokuje fazni pomak tih fizioloških parametara, a u kojem smjeru će se dogoditi taj pomak, ovisi o vremenu primjene melatonina. Ako se primijeni tijekom večeri ili u prvoj polovici noći, uzrokuje pomak naprijed, a ako se primijeni u drugoj polovici noći ili tijekom jutra, faza se pomiče unazad (3, 9). Primijenjen navečer melatonin inducira san kod ljudi s poremećenim cirkadijanim ritmom, npr. zbog brze promjene vremenskih zona uzrokovane dugim letovima (*jet lag*) ili rada u noćnoj smjeni, kod slijepih ljudi kod kojih sinteza melatonina nije regulirana izmjenom ciklusa svjetlo/tama, kronične primarne nesanice, narkolepsije ili poremećaja spavanja u djece s ADHD-om. Starenjem opada razina melatonina te kvaliteta sna, pa se razmatra primjena melatonina kod starijih ljudi (3, 9). Kod osoba koje pate od primarne nesanice dokazano je da melatonin u kombinaciji s benzodiazepinima povećava kvalitetu i trajanje sna, a smanjuje vrijeme potrebno za uspavljivanje te broj buđenja tijekom noći (3, 4). Kod *jet lag*-a, melatonin bi trebalo primijeniti u uobičajeno lokalno vrijeme spavanja (3, 10). Iako postoje individualne razlike, cirkadijanom satu je otprilike potreban jedan dan da se prilagodi promjeni jedne vremenske zone, odnosno pet dana za pet vremenskih zona.

U kombinaciji sa svjetlosnom terapijom melatonin se pokazao uspješnim u liječenju sindroma odgođenog nastupa sna (eng. *delayed sleep-phase syndrome*, DSPS) i jednog od oblika poremećaja cirkadijanog ritma (eng. *non-24 h sleep/wake syndrome*). DSPS je poremećaj u radu biološkog sata s neobično dugim cirkadijanim ritmom, smanjenim odgovorom na svjetlost (što produljuje san i odgađa buđenje) ili pretjeranom reakcijom na noćnu svjetlost (što odgađa san). Osobe s tim poremećajem ne mogu zaspati prije uobičajenog vremena, čak ni ako noć prije nisu uopće spavale, dok kod zdravih ljudi izostanak sna resetira biološki sat. Zbog toga se ne mogu niti probuditi u normalno vrijeme, a preko dana su pretjerano pospani. DSPS je vrlo čest kod tinejdžera. Smatra se da je ovaj poremećaj nasljedan i povezan s *clock* genom *hPer3*, ali može biti i posljedica traume glave. Ljudi koji rade u noćnim smjenama mogu imati slične simptome zbog nemogućnost prilagodbe na uvjete rada (eng. *shift-work sleep disorder*).

Postoje slučajevi kada se DSPS razvio u puno teži poremećaj cirkadijanog ritma (eng. *non-24 hour sleep/wake disorder*). Kod tog poremećaja organizam »misli« da je dan dulji od 24 h te se odbija prilagoditi izmjenama dana i noći, što sprječava nastup

sna u normalno vrijeme, produljuje razdoblje budnosti te mijenja tjelesnu temperaturu i sekreciju hormona. Taj poremećaj je vrlo čest kod slijepih osoba, pogotovo potpuno slijepih, jer se kod njih biološki sat u odsutnosti svjetla namješta na 24,9-satni cirkadijani ritam, čime se svaki dan odgađa spavanje za sat vremena (15). Dokazano je da primjena melatonina kod slijepih ljudi normalizira cirkadijani ritam.

Antioksidativna svojstva melatonina

Jedno od primarnih svojstava melatonina je antioksidativno djelovanje. Kod jednostaničnih organizama, to mu je ujedno i jedino poznato svojstvo. Dokazano je da je jači antioksidans čak i od vitamina C i E (3).

Antioksidativno djelovanje melatonin pokazuje na dvije razine: neovisno o receptorima, izravnim hvatanjem slobodnih radikala te vezanjem na receptore, čime sudjeluje u staničnoj signalizaciji povećavajući sintezu antioksidativnih enzima, poput superoksid dismutaze, peroksidaze i enzima koji sudjeluju u konjugaciji s glutationom ili pak inhibirajući sintezu prooksidativnih enzima, kao što su 5- i 12-lipooksigenaza i sintaza dušikovog(II) oksida (16). Inhibicija nastajanja NO ograničava razine prooksidativnih metabolita, peroksinitrita i slobodnih radikala koji nastaju njegovim djelovanjem. U konačnici, to smanjuje upalni odgovor (4).

Melatonin je izuzetno potentan hvatač hidroksilnih radikala. Za razliku od većine drugih antioksidansa, jednom oksidirani melatonin ne može se više reducirati jer sa slobodnim radikalima tvori stabilne produkte. Zato se zove i krajnji, terminalni, odnosno suicidalni antioksidans (15).

Osim melatonina, sposobnost hvatanja slobodnih radikala posjeduju i njegovi metaboliti AFMK i AMK. Kinuraminski metabolički put melatonina uključuje niz hvatača slobodnih radikala najvjerojatnije slijedom: melatonin → ciklički 3-hidroksimelatonin → AFMK → AMK. Samo kod vrlo visokih koncentracija hidroksilnih radikala kaskada ide do kraja. U protivnom, melatonin direktno tvori AFMK, a AMK pretežno nastaje enzimski. AMK, kao izuzetno potentan hvatač slobodnih radikala, hvata dodatne radikale u primarnim i sekundarnim reakcijama, a osim s reaktivnim kisikovim vrstama (ROS), reagira i s reaktivnim dušikovim vrstama (RNS) (4). Osim hidroksilnih radikala, melatonin i njegovi metaboliti također vežu i peroksidne radikale, peroksinitrit anion, atome kisika i dušikov(II) oksid (3).

Melatonin sudjeluje i u respiratornom lancu u mitohondrijima gdje nastaju velike količine slobodnih radikala. Tu dolazi do izmjene jednog elektrona između melatonina i komponenata transportnog lanca elektrona što sprječava nastanak slobodnih radikala. Slično djeluje i AMK (4).

Utjecaj melatonina na imunološki sustav

Već je 30-tak godina poznato da melatonin ima imunostimulativno djelovanje. On može potaknuti imunološki odgovor te djelovati kod imunodeficijencije uzrokovane

akutnim stresom, virusnim bolestima ili terapijom nekim lijekovima (10). Smatra se da je smanjena koncentracija melatonina u serumu kod ljudi oboljelih od AIDS-a povezana sa smanjenim brojem T-limfocita (4).

Poznata su tri načina kojim melatonin djeluje na imunološki sustav:

- antioksidativno djelovanje,
- preko posrednika, kao što su endogeni opioidi, citokini, hormoni i cink,
- preko receptora.

MT_1 receptori za melatonin i nuklearni RZR/RORα receptori nađeni su u imunokompetentnim stanicama kod ljudi (monocitima, B-limfocitima, NK-stanicama, pomagačkim T-limfocitima, citotoksičnim T-limfocitima) (3, 9). Vezanjem na receptore na limfocitima melatonin potiče stvaranje i otpuštanje citokina: tumor-nekrotskog faktora α (TNFα), transformirajućeg faktor rasta β, faktora rasta matičnih stanica, interleukina (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12), gama interferona, timozina 1a, timulina. Nadalje, potiče proliferaciju imunokompetentnih stanica te djeluje citostatski. Kod ljudi povećava aktivnost NK-stanica. Melatonin je također potentni inhibitor apoptoze stanica imunološkog sustava. S obzirom da potiče unutarstaničnu sintezu glutationa, imunostimulativno djelovanje može imati dijelom zahvaljujući povišenju razine glutationa. U B-limfocitima melatonin se veže na nuklearne RZR/RORα receptore i sprječava ekspresiju gena za 5-lipooksigenazu koji je važan enzim u patofiziologiji alergija i upalnih bolesti, poput astme i artritisa.

Čini se da melatonin ima ulogu u patogenezi autoimunih bolesti, poput reumatoidnog artritisa i noćne astme. Naime, pacijenti oboljeli od tih bolesti imaju povišenu razinu melatonina noću u odnosu na zdrave ljude. Osim toga, autoimune bolesti su češće kod ljudi koji žive na većim geografskim širinama, možda zbog povećanog imunostimulativnog učinka melatonina tijekom dugih noći. S druge strane, za pacijente s kroničnom sarkoidozom, koji ne reagiraju na terapiju kortikosteroidima, melatonin bi mogao biti alternativna terapija jer olakšava disanje, smanjuje otečenost limfnih čvorova i normalizira krvnu sliku. Međutim, kod pacijenata oboljelih od Chronove bolesti melatonin je doveo de egzacerbacije simptoma. Kako točan mehanizam nastanka autoimunih bolesti nije još do kraja razjašnjen, ostaje otvoreno pitanje o upotrebi melatonina kod tih bolesti (3, 4, 10).

Međudjelovanje epifize i imunološkog sustava je dvosmjerno jer melatonin potiče stvaranje citokina i interleukina, a oni potiču sintezu i sekreciju melatonina. Dakle, imunološki sustav preko citokina, koje proizvode aktivirane imunološke stanice, regulira i izlučivanje melatonina iz epifize (3, 4, 10).

Melatonin kod kardiovaskularnih bolesti

Melatonin je učinkovit u snižavanju sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka kod pacijenata s hipertenzijom. Vezanje melatonina na MT_2 receptore uzrokuje vazodilataciju te smanjuje arterijski puls i otpor. Međutim, melatonin uzrokuje i vazokonstrikciju

vežući se na MT_1 receptore te je ova regulacija vrlo kompleksna. S druge strane, melatonin djeluje na arterijski krvni tlak i preko autonomnog živčanog sustava. Primjena egzogenog melatonina povećava tonus vagusa i smanjuje koncentraciju noradrenalina u cirkulaciji (4).

Melatonin pomaže i u snižavanju serumskog kolesterola inhibicijom oksidacije LDL-a, čime potencijalno doprinosi antiaterosklerotskom učinku i sniženju krvnog tlaka (3).

Klinički značaj melatonina u gastrointestinalnom traktu

Melatonin kao antioksidans djeluje i gastroprotektivno. Poznato je da se sintetizira u enterokromafinim stanicama gastrointestinalnog trakta, odakle se oslobađa u cirkulaciju, pogotovo nakon obroka. Koncentracija melatonina u GIT-u je puno veća nego u epifizi i u cirkulaciji.

Melatonin povećava sekreciju hidrogenkarbonata u duodenumu djelovanjem na MT_2 receptore. Na taj način zaštićuje sluznicu od želučane kiseline pa se može koristiti kao dodatna terapija kod duodenalnog ulkusa. Dokazano je da ljudi s duodenalnim ulkusom imaju niske razine melatonina. Osim toga, melatonin usporava peristaltiku želuca te tankog i debelog crijeva. Može se koristiti kod sindroma iritabilnog crijeva i ulceroznog kolitisa (4).

Visoke koncentracije melatonina nađene su i u žuči. Tamo melatonin sprječava nastanak žučnih kamenaca jer smanjuje apsorpciju kolesterola iz GIT-a i povećava njegovu pretvorbu u žučne kiseline (15).

Utjecaj melatonina na kosti

Tijekom resorpcije kosti, u osteoklastima nastaju velike količine superoksidnih aniona, što vjerojatno doprinosi procesu razgradnje kosti. Kako melatonin i njegovi metaboliti imaju snažnu antioksidativnu aktivnost, melatonin bi mogao imati ulogu u inhibiciji aktivnosti osteoklasta. U pokusima na životinjama dokazano je da terapija melatoninom odgađa resorpciju kosti nakon ovarijektomije. Zanimljivo je da su kod osoba u pubertetu s idiopatskom skoliozom razine melatonina značajno niže nego kod kontrolne skupine.

Kako dugotrajna upotreba glukokortikoida inducira osteoporozu, postavilo se pitanje može li kombinacija s melatoninom usporiti ili spriječiti taj proces. Nekoliko studija na životinjama potvrdilo je da su te pretpostavke točne (4).

Utjecaj melatonina na izlučivanje hormona i reprodukciju

Melatonin utječe na sintezu, sekreciju i djelovanje steroidnih i nesteroidnih hormona. U eksperimentima *in vivo* i *in vitro* dokazano je da utjecaj melatonina na adenohipofizu varira ovisno o životinjskoj vrsti, dobi, spolu, koncentraciji melatonina te eksperimentalnim uvjetima. Na sintezu hormona rasta, tireotropina i adrenokortikotropina melatonin djeluje izravno preko hipofize ili neizravno preko hipotalamusa.

Uočeno je da je izlučivanje melatonina proporcionalno izlučivanju prolaktina, tj. tijekom noći je jače. S druge strane, izlučivanje hormona rasta je obrnuto proporcionalno izlučivanju melatonina. Preko paratiroidnih žlijezda melatonin je uključen u regulaciju metabolizma kalcija i fosfora.

Melatonin utječe na periferne učinke kortikosteroida preko hipofizno-adrenalne osi. Niske razine melatonina nađene su u pacijenata s Cushingovom bolešću i hiperkolesterolemijom.

Sa starenjem razina melatonina noću sve manje raste. Gubitak ritmičnosti u izlučivanju melatonina ili recipročan odnos melatonina i kortikosteroida može biti uzrok disinhibicije epifizno-adrenalne osi, što je karakteristično za proces starenja. Kod starijih osoba su razine kortikosteroida noću povišene, dok su kod mladih ljudi niske. Prema tome, melatonin ima inhibitorni učinak i na otpuštanje i na djelovanje kortikosteroida (inhibira njihovo imunosupresivno, hiperkataboličko i adrenosupresivno djelovanje), što u konačnici odgađa starenje (tzv. *anti-aging* svojstva melatonina).

Melatonin ima jaki utjecaj na reprodukciju sisavaca koji se pare sezonski, ali i ljudi, vjerojatno zahvaljujući inhibiciji osi hipotalamus-hipofiza-gonade. Regulira ritam biosinteze faktora koji oslobađa gonadotropine (GnRH) iz hipotalamusa, čime kontrolira oslobađanje luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul-stimulirajućeg hormona (FSH) te posljedično i funkciju gonada. Inhibitorno djeluje preko MT_1 i MT_2 receptora spregnutih s G-proteinima ili nuklearnih receptora RORα i RZRβ. Visoke razine melatonina nađene su kod žena s amenorejom, što dodatno upućuje na vezu melatonina i hipotalamično-hipofizno-gonadne hipofunkcije. Inhibitorno djelovanje melatonina na hipotalamus bitno je za sazrijevanje tijekom puberteta. Os hipotalamus-hipofiza-gonade aktivna je tijekom fetalnog života, a pasivna u djetinjstvu, da bi oko 10. godine života postala ponovno aktivna. Za početak puberteta nužno je smanjenje razine melatonina, što potiče oslobađanje GnRH, a time i LH i FSH. Niske koncentracije melatonina dovode do preuranjenog puberteta zbog prerane aktivacije sekrecije GnRH iz hipotalamusa. S druge strane, kod djece s odgođenim pubertetom razina melatonina je viša (3, 4).

Niske razine melatonina tijekom noći povezane su s nastupom menopauze kod žena. Kliničke studije su pokazale da melatonin smanjuje neurovegetativne simptome menopauze, regulira menstrualni ciklus te produljuje plodno razdoblje kod žena u perimenopauzi (19).

Melatonin se može i izravno vezati na granulozne stanice jajnika na kojima su prisutni i MT_1 i MT_2 receptori. To dovodi do smanjenog oslobađanja LH, izostanka ovulacije te povećanja razine progesterona u lutealnoj fazi, pa se istraživalo kontraceptivno djelovanje melatonina. Također, melatonin stimulira sekreciju progesterona potaknutu humanim korionskim gonadotropinom. Povišene razine progesterona inhibiraju izlučivanje GnRH. Kako je GnRH uključen u propadanje žutog tijela u jajnicima, melatonin bi se potencijalno mogao koristiti za održavanje žutog tijela tijekom trudnoće (4, 9).

Antitumorsko djelovanje

Brojnim studijama potvrđeno je da melatonin ima antitumorsko djelovanje. U koncentracijama koje variraju od fizioloških do farmakoloških smanjuje proliferaciju tumorskih stanica, rast tumora i nastanak metastaza. Rezultati nekih studija upućuju na to da melatonin djeluje antitumorski ovisno o vremenu primjene, tj. djelotvorniji je ako se primijeni navečer. U pacijenata oboljelih od tumora, pronađene su značajno niže razine melatonina u odnosu na kontrolnu skupinu. Primjerice, kod medicinskih sestara koje rade u noćnim smjenama povećana je incidencija tumora dojke i kolorektalnog karcinoma. Vrlo vjerojatno uzrok bolesti je poremećaj cirkadijanog ritma i smanjeno izlučivanje melatonina tijekom noći (4, 10).

Melatonin djeluje antitumorski na više razina:

- neizravno, učinkom na neuroendokrinu reproduktivnu os što dovodi do smanjene ekspresije gena za neke hormone koji utječu na rast tumora (npr. tumor dojke ovisan o estrogenu),
- interakcijom s receptorima za estrogene na stanicama dojke (slično djelovanju antiestrogena),
- vezanjem na MT_1 i MT_2 receptore na različitim tipovima tumorskih stanica čime usporava ili sprječava rast tumora, inhibira ulazak masnih kiselina u stanice (pogotovo linolne kiseline iz koje nastaje mitogeni metabolit 13-hidroksiokta-dekadienska kiselina),
- modulirajući ekspresiju tumor-supresorskih gena (*p53*),
- imunostimulativnim djelovanjem,
- inhibicijom angiogeneze (inhibicijom sinteze angiogenog faktora endotelina-1),
- antioksidativnim djelovanjem i
- inhibicijom aktivnosti telomeraze tumorskih stanica, čime se telomere skraćuju i dolazi do apoptoze (3, 10).

Upravo zbog djelovanja na različitim razinama, melatonin je zanimljiv lijek za prevenciju i liječenje tumora. Međutim, on nije jedini indol epifize s antitumorskim djelovanjem. To su i 5-metoksitriptamin, 5-metoksitriptofol i 5-metoksiindoloctena kiselina. Jedna studija je pokazala da je melatonin u kombinaciji s drugim indolima epifize učinkovitiji u liječenju solidnih tumora nego u monoterapiji (10).

Melatonin također poboljšava učinkovitost kemoterapije te smanjuje nuspojave izazvane citostaticima, čime se značajno poboljšava kvaliteta života oboljelih i produljuje preživljavanje. Mogući mehanizmi kojima melatonin ostvaruje to poboljšanje su sprječavanje oštećenja limfocita uzrokovanih kemoterapijom te antioksidativno djelovanje pomoću kojega pojačava citotoksičnost citostatika na tumorske stanice (10).

Međutim, na nekim modelima pokazano je da melatonin može potaknuti rast tumora te su stoga nužna daljnja ispitivanja kojima bi se razjasnio mehanizam djelovanja melatonina na tumorske stanice (3, 4).

Melatonin kod psihičkih poremećaja

U zdravih osoba, sekrecija melatonina prati cirkadijani ritam sinkroniziran s izmjenama dana i noći. U mnogim psihičkim poremećajima (sezonski afektivni poremećaj, bipolarni afektivni poremećaj, endogena depresija, bulimija, anoreksija, shizofrenija, napadaji panike, opsesivno-kompulzivni poremećaj, delirij, autizam, ADHD) taj ritam je poremećen, odnosno sekrecija melatonina je niska (10).

Endogena depresija karakterizirana je nesanicom s ranim jutarnjim buđenjem, gubitkom apetita i tjelesne mase te ranijem nastupu sekrecije melatonina tijekom noći. Najčešće počinje u proljeće, a traje tijekom cijele godine. Nasuprot tome, simptomi sezonskog afektivnog poremećaja (SAD) su kasni san, prekomjerna jutarnja pospanost, povećani apetit i kasniji nastup sekrecije melatonina tijekom noći. Taj poremećaj je najčešći u jesen i proljeće. Kod pacijenata sa SAD-om primjena egzogenog melatonina produljuje vršnu koncentraciju melatonina tijekom noći i poboljšava simptome SAD-a mijenjajući ekspresiju *clock* gena, a kod endogene depresije i bipolarnog afektivnog poremećaja mijenja ekspresiju *Per2* gena. Nakon primjene melatonina raste razina serotonina i triptofana u mozgu. S obzirom da je smanjena razina serotonina povezana s agresivnošću, impulzivnošću, alkoholizmom, kompulzivnim prejedanjem i drugim opsesivno-kompulzivnim ponašanjem, melatonin ima povoljan učinak kod takvih poremećaja.

Primjena tricikličkih antidepresiva navečer povećava biosintezu i smanjuje biorazgradnju melatonina. Povećane razine melatonina stimuliraju serotonergični sustav i dovode do promjene raspoloženja, smanjenja agresivnosti i tjeskobe, otklanjanja nesanice, povećanja praga boli i ublažavanja opsesivno-kompulzivnog ponašanja (3).

Kod djece s autizmom i ADHD-om također su snižene razine melatonina. Jedna studija je pokazala da je melatonin snižen i kod roditelja djece s autizmom. Naime, taj deficit je povezan sa smanjenom ekspresijom gena koji kodira zadnji enzim u sintezi melatonina (HIOMT). Melatonin može pomoći djeci s autizmom koja imaju problema sa spavanjem, ali smjernice za tu uporabu još ne postoje. Slično, kod djece s ADHD-om često postoji problem sa spavanjem te bi se melatonin mogao koristiti i u te svrhe. Međutim, ne postoje jednoznačne studije koje bi potvrdile njegovu sigurnost za primjenu kod djece (15).

Kako je melatonin nedvojbeno uključen u patofiziologiju psihičkih poremećaja, otkrivanje njegove uloge sigurno bi pomoglo u rasvjetljavanju mehanizama koji leže u podlozi tih bolesti.

Melatonin kod neuroloških poremećaja

U pacijenata s migrenom i *cluster* glavoboljama zabilježene su niske razine melatonina, a visoke razine kortizola. Melatonin je uključen u patofiziologiju glavobolja na mnogo razina: svojim protuupalnim djelovanjem, hvatanjem slobodnih radikala, inhibicijom ekspresije gena za proinflamatorne citokine, smanjenjem aktivnosti

sintaze dušikovog(II) oksida i inhibicijom otpuštanja dopamina, stabiliziranjem membrana, potenciranjem analgetskog učinka endogenih opioida, zaštitom od glutamatne neurotoksičnosti, regulacijom vazokonstrikcije i vazodilatacije krvnih žila mozga i utjecajem na otpuštanje serotonina. Mnoge studije upućuju da bi liječenje glavobolja melatoninom moglo biti uspješno.

Kod pacijenata koji su preboljeli moždani udar i akutnu cerebralnu hemoragiju dokazan je poremećaj u sintezi i sekreciji melatonina. Endogeni i egzogeni melatonin može smanjiti stupanj oštećenja tkiva te ograničiti bihevioralne deficite koji su posljedica ishemije ili reperfuzije mozga. Smatra se da melatonin djeluje protektivno na mozak izravno hvatanjem slobodnih radikala i neizravno drugim antioksidativnim učincima (10).

Deficit melatonina kod starijih osoba smatra se glavnim faktorom razvoja neurodegenerativnih bolesti. Zahvaljujući snažnim antioksidativnim svojstvima, melatonin štiti membranske lipide, proteine citosola, DNA jezgre i mitohondrije od oštećenja slobodnim radikalima. Zato se može koristiti u liječenju Alzheimerove i Parkinsonove bolesti, Huntingtonove bolesti i amiotrofične lateralne skleroze u čijoj pozadini su međusobno povezani procesi – oštećenje neurona slobodnim radikalima, disfunkcija mitohondrija i toksičnost uzrokovana glutamatom (3). U liječenju tih bolesti istraživani su brojni antioksidansi, poput vitamina C, vitamina E, β-karotena i flavonoida, ali je samo melatonin pokazao zadovoljavajuće rezultate, vrlo vjerojatno zbog svojstva terminalnog antioksidansa (18). Kod Alzheimerove bolesti melatonin inhibira agregaciju β-amiloidnih plakova u neurotoksične mikroagregate koji tvore neurofibrilarne čvorove i dovode do smrti neurona. Također, sprječava hiperfosforilaciju τ-proteina kod štakora što isto može rezultirati stvaranjem neurofibrilarnih čvorova (10, 15).

Kod nekih oblika epilepsije također su zabilježene niske razine melatonina. Kao antioksidans, neuroprotektor i hvatač slobodnih radikala melatonin smanjuje oksidativni stres i posljedično oštećenje tkiva pa bi se mogao koristiti kao dodatna terapija uz antiepileptike. Iako je jedna studija pokazala da melatonin kod djece s teškom mioklonom epilepsijom smanjuje učestalost napada i poboljšava kvalitetu sna, druge studije su pokazale da može imati i prokonvulzivno djelovanje povećavajući učestalost epileptičnih napada te je uporaba kod epilepsije diskutabilna (10).

Uloga melatonina u regulaciji tjelesne mase

Melatonin je uključen u iskorištavanje energije i regulaciju tjelesne mase kod sisavaca. Na štakorima srednje dobi dokazano je da primjena egzogenog melatonina sprječava povećanje tjelesne mase i visceralnog masnog tkiva. Do smanjenja tjelesne mase došlo je bez dijete i povećanja tjelesne aktivnosti, najvjerojatnije zbog premještanja smeđeg masnog tkiva, povećanja bazalnog metabolizma i stimulacije termogeneze. Kliničkim studijama treba potvrditi mogu li se rezultati dobiveni na eksperimentalnim životinjama primijeniti i na ljude (15).

Fitomelatonin i melatonin u hrani

Do 1995. melatonin je smatran isključivo životinjskim hormonom (1). Prisutnost melatonina u biljkama otkrili su Dubbels i Hattori, neovisno jedan o drugome. Od tada je melatonin (fitomelatonin) pronađen u mnogim biljnim vrstama i svim biljnim organima. Biljke same sintetiziraju melatonin, ali imaju i sposobnost iskorištavanja melatonina iz tla ili medija u kojem rastu (6).

Koncentracija melatonina u biljkama značajno je viša nego u krvi kralježnjaka, a ovisi o biljnoj vrsti, stadiju razvoja, staništu i kvaliteti tla, ali i o metodama ekstrakcije i detekcije. Biljke s višom koncentracijom melatonina imaju bolju sposobnost obrane od nepovoljnih uvjeta. Na primjer, ekstremno visoke koncentracije melatonina nađene su u mediteranskim i alpskim biljkama izloženim UV zračenju te u vodenom zumbulu (*Eichhornia crassipes* (Mart) Solms) koji pokazuje veliku otpornost prema zagađenju okoliša i koristi se za fitoremedijaciju (1).

Melatonin kod biljaka ima i funkciju promotora rasta, tj. djeluje poput biljnih hormona auksina: inhibira rast glavnog korijena, a potiče rast bočnog i adventivnog korijenja te nadzemnih dijelova biljke. Pretpostavlja se da sudjeluje u regulaciji fotoperiodičnosti, te utječe na razvoj cvjetova i reprodukciju (6).

Zanimljivo je da je maksimum izlučivanja melatonina kod nekih biljaka tijekom dana, a ne noću kao u životinja i čovjeka. Primjerice, kod gospine trave (*Hypericum perforatum* L. cv. Anthos) jači intenzitet svjetlosti povećava biosintezu melatonina. To je vjerojatno zato što svjetlost potiče fotosintezu, a tijekom fotosinteze nastaju velike količine reaktivnih kisikovih radikala koji trebaju biti brzo uklonjeni (1).

Mnogobrojne namirnice biljnog podrijetla (žitarice, riža, maslinovo ulje, grožđe, višnje, banane, vino, pivo) bogat su izvor melatonina. Primjerice, ekstrakt hmelja (*Humulus lupulus* L.) pokazuje veliki afinitet prema serotoninskim (5-HT_{4e}, 5-HT_6 i 5-HT_7) i melatoninskim (MT_1 i MT_2) receptorima te snižava tjelesnu temperaturu nakon oralne primjene. Hipotermički učinak hmelja, a time i učinak na spavanje, posredovan je aktivacijom melatoninskih receptora (6). Ljekovite biljke koje se koriste u tradicionalnoj kineskoj medicini za usporavanje procesa starenja i liječenje bolesti povezanih s nastajanjem slobodnih radikala također sadrže veliku količinu melatonina (4).

Dostupnost melatonina na tržištu, sigurnost primjene i zakonska regulativa

Melatonin je indiciran za kratkoročno liječenje primarne nesanice koja traje najmanje mjesec dana (poteškoće s usnivanjem ili održavanjem sna), u dobi od 55 ili više godina te se ne smije koristiti dulje od 3 mjeseca (10, 20). Dostupan je na tržištu u obliku kapsula, otopina, tableta, sublingvalnih tableta, raspadljivih tableta za usta, čaja i tableta s produljenim oslobađanjem. U Kanadi i mnogim europskim zemljama zabranjena je prodaja melatonina kao OTC proizvoda (9, 10). No, u većini država, pa tako i u SAD-u, melatonin je registriran kao dodatak prehrani. Dakle, dostupan je

bez recepta, ne samo u ljekarnama, već i u trgovinama zdrave hrane. Kako nije registriran kao lijek, ne podliježe strogoj zakonskoj regulativi te nisu potrebni dokazi o djelotvornosti i sigurnosti. Jednako tako nije standardiziran niti postupak proizvodnje pripravaka s melatoninom. Zato još uvijek možda nisu poznati svi rizici i prednosti upotrebe melatonina (9, 10).

Većina ljudi jako dobro podnosi melatonin, tj. nuspojave su vrlo rijetke ako se koristi u niskim dozama u dozvoljenom vremenskom razdoblju od 3 mjeseca. Mogući neželjeni učinci pri dozama višim od 3 mg/dan uključuju glavobolju, mučninu, malaksalost, nemir, razdražljivost, nesanicu, fluktuacije hormona, noćne more, povišen krvni tlak te hipotermiju. Melatonin se jedino ne preporučuje kod pacijenata s autoimunim bolestima, poput reumatoidnog artritisa, zbog imunostimulativnog učinka. Melatonin uzrokuje pospanost i ne bi se smio koristiti prije i za vrijeme upravljanja motornim vozilima i strojevima (15, 20).

Melatonin stupa u interakcije s nekim lijekovima, npr. sedativima i hipnoticima, antidepresivima (imipramin, fluvoksamin), antipsihoticima (tioridazin), estrogenima, cimetidinom, psoralenima i nifedipinom (20).

Kod primjene melatonina važno je vrijeme doziranja. Farmaceutski pripravci s melatoninom bi se trebali uzimati svaki dan u isto vrijeme jer melatonin postiže vršnu koncentraciju tijekom noći. Stoga, preporuka da se uzme prije spavanja nije dovoljno precizna jer to može značiti različito vrijeme svaki dan. Tu treba uzeti u obzir kronobiološka svojstva melatonina – ako se uzme tijekom dana, visoka doza melatonina izaziva malaksalost i pospanost, a ako se primijeni navečer i tijekom noći, uzrokuje fazni pomak cirkadijanog ritma. Zato se melatonin treba davati uvijek u određeno vrijeme kako bi se izbjeglo pomicanje biološkog sata, koje također može uzrokovati oksidativni stres (9).

Sažetak

Melatonin (*N*-acetil-5-metoksitriptamin) je indolamin široko rasprostranjen u svim živim bićima od prokariota do čovjeka. Kod većine kralježnjaka primarno se sintetizira u epifizi, a njegova sinteza i izlučivanje regulirano je izmjenom ciklusa svjetlo/tama – većinom se sintetizira i izlučuje tijekom noći te se stoga naziva hormonom tame. Primarna uloga melatonina kod primitivnih jednostaničnih organizama je antioksidativna. Tijekom evolucije, melatonin je poprimio i druge biološke funkcije te ima značajnu ulogu u regulaciji cirkadijanog ritma, imunološke funkcije, krvnog tlaka, te u gastroprotekciji. Potencijalno bi melatonin mogao biti koristan u terapiji mnogih bolesti i stanja, kao što su nesanica uzrokovana promjenom vremenskih zona (*jet lag*) i radom u smjenama, poremećaj cirkadijanog ritma kod slijepaca, karcinom, kardiovaskularne bolesti, neurološki poremećaji, psihijatrijske bolesti, osteoporoza i pretilost. Zbog toga je razumijevanje mehanizma djelovanja melatonina na staničnoj i molekularnoj razini od velikog značaja. U ovom radu opisano je otkriće melatonina, njegova biosinteza i metabolizam, poznate i potencijalne funkcije te njegova primjena.

ZAKLJUČAK

O melatoninu doista postoji nebrojeno mnogo znanstvenih publikacija, pa je teško spomenuti sve klinički značajne aspekte melatonina. Sažmemo li sva svojstva melatonina u jednu rečenicu, možemo reći da melatonin dirigira i sinkronizira sve biološke funkcije koje uopće čine život mogućim. Upravo istraživanjem i rasvjetljavanjem funkcija melatonina otvaraju se nove mogućnosti liječenja mnogih bolesti.

Melatonin

by K. Pavić, B. Zorc

Abstract

Melatonin (*N*-acetyl-5-methoxytriptamine) is an indoleamine widely distributed in nature. In most vertebrates, melatonin is synthesized primarily in the pineal gland and its synthesis and secretion is regulated by the light/dark cycle – it is synthesized and secreted mainly during the night, and therefore is often called hormone of darkness. Its primary biological function in primitive unicellular organisms is antioxidant defense. During evolution, melatonin has adopted many other biological functions and has a significant role in regulation of large and diverse physiological processes, including regulation of circadian rhythm, immune function, blood pressure regulation, gastroprotection, osteoblast differentiation, hormone secretion and reproduction. Therefore, it has wide range of possible applications in physiology and biomedical fields, such as in therapy of insomnia associated with *jet lag*, shift work, and circadian rhythm disorders in blind people, cancer, cardiovascular diseases, neurological disorders, psychiatric diseases, osteoporoses, and obesity. For that reason, understanding mechanism of its action at the cellular and molecular levels is of great importance. This review describes discovery of melatonin, biosynthesis and metabolism, mechanism of action at cellular level, its known and potential functions, and use.

Literatura – References

1. Tan DX, Hardeland R, Manchester LC, Paredes SD, Korkmaz A, Sainz RM, Mayo JC, Fuentes-Brptp L, Reiter RJ, Biol. Rev. 85 (2010) 607.
2. Guyton AC, Hall JE (Andreis I. urednik hrvatskog izdanja). Medicinska fiziologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2006.
3. Chowdhury I, Sengupta A, Maitra SK, Indian J. Biochem. Biophys. 45 (2008) 289.
4. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJM, Cardinali DP, Poeggeler B, Hardeland R, FEBS Journal 273 (2006) 2813.
5. Wurtman RJ, US patent 5449683, 12 Sep 1995.
6. Kayumov L, Casper RF, Hawa RJ, Perelman B, Chung SA, Sokalsky S, Shapiro CM, J. Clin. Endocrinol. Metab. 90 (2005) 2755.
7. Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Nutr. Metab. 2 (2005) 22.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (Geber J. urednik hrvatskog izdanja). Farmakologija. 5. izd. Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga, 2006.
9. Altun A, Ugur-Altun B, Int. J. Clin. Pract. 61 (2007) 835.

10. Ekmekcioglu C, Biomed. Pharmacother. 60 (2006) 97.
11. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 11. ed. London: Appleton & Lange, 2009.
12. Spavanje i snovi – svi sažeci, http://www.medri.uniri.hr/, datum pristupa: 23.11.2012.
13. Yudofsky SC, Hales RE. Essentials of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 4. ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2004.
14. Uchiyama M, Okawa M, Shibui K, Psychiat. Clin. Neuros. 53 (1999) 195.
15. Circadian Rhythm Sleep Disorder, http://www.aasmnet.org/, datum pristupa: 26.11.2012.
17. Hardeland R, Endocrine 27 (2005) 119.
18. Whalley LJ, Perini T, Shering A, Bennie J, Psychiat. Res. 38 (1991) 13.
19. Koppisetti S, Jenigiri B, Pilar Terron M, Tengattini S, Tamura H, Flores LJ, Tan DX, Reiter RJ, Dig. Dis. Sci. 53 (2008) 2592.
20. Bellipanni G, Di Marzo F, Blasi F, Di Marzo A, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1057 (2005) 393.
21. Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsäter H, Rastam M, Stahlberg O, Gillberg IC, Delorme R, Chabane N, Mouren-Simenoni MC, Fauchereau F, Durand CM, Chevalier F, Drout X, Collet C, Launay JM, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T, the Paris study, Mol. Psychiatr. 13 (2008) 90.
22. Tjon Pian Gi CV, Broeren JP, Starreveld JS, Versteegh FG, Eur. J. Pediatr. 162 (2003) 554.
23. Pohanka M, J. Appl. Biomed., 9 (2011) 185.
24. Tan DX, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Paredes SD, Reiter RJ, Obes. Rev. 12 (2011) 167.
25. Paredes SD, Korkmaz A, Manchester LC, Tan DX, Reiter RJ, J. Exp. Bot. 60 (2009) 57.
26. Circadin 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem, Sažetak opisa svojstava lijeka, http://www.almp.hr, datum pristupa: 5.12.2012.

Primljeno 20. prosinca 2013.