

KRYSTYNA SKWARŁO-SOŃTA

*Zakład Fizjologii Zwierząt  
Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego,  
02-096 Warszawa, ul. Miecznikowa 1  
E-mail: kss25@biol.uw.edu.pl*

## MELATONINA: HORMON SNU CZY HORMON CIEMNOŚCI?

### WSTĘP

Większość procesów fizjologicznych człowieka i zwierząt wykazuje zmienność dobową (rytmiczność), generowaną przez endogeny zegar biologiczny. Ponieważ okres tych zmian jest nieco dłuższy od 24 godzin (mówimy zatem raczej o rytmach okołodobowych albo cirkadianalnych; łac.: *circa* – około i *dies* – dzień), muszą być codziennie dostosowywane do aktualnej sytuacji panującej w otoczeniu. Oznacza to konieczność synchronizowania rytmicznie przebiegających procesów z dobowymi zmianami zachodzącymi w środowisku w związku z ruchem Ziemi wokół własnej osi (dzień/noc) oraz z jej obiegiem wokół Słońca (pory roku). Czynniki „udzielającymi” organizmom informacji o sytuacji w środowisku, czyli dawcami czasu [zwanymi od początku powstania chronobiologii także po niemiecku *Zeitgeber*; ku czci jednego z ojców tej nauki, niemieckiego uczonego Jürgena ASCHOFFA (1913–1998)], są przede wszystkim światło i pory posiłków. Generowanie rytmów dobowych przez endogeny zegar opiera się na funkcjonowaniu transkrypcyjno-translacyjnych pętli regulacyjnych, włączających i wyłączających funkcje pewnych genów, tzw. zegarowych, regulujących z kolei ilościowe zmiany w podległych im genach (ang. clock controlled genes), które ostatecznie kontrolują przebieg procesów fizjologicznych w większości komórek organizmu. Molekularne podłoże funkcjonowania zegara biologicznego na wszystkich szczeblach organizacji świata zwierzęcego zostało ostatnio precyzyjnie opisane w wielu znako-

mitych pracach przeglądowych (np. BELL-PEDERSEN i współaut. 2005, BĘBAS 2010, KRZEP-TOWSKI 2012), nie będzie więc przedmiotem niniejszego opracowania.

Poznanie rodziny genów zegarowych i sposobu regulacji ich funkcjonowania pozwoliło wykazać istnienie rytmicznych zmian nie tylko w tzw. głównym (centralnym) zegarze, ale także w większości tkanek i narządów, a nawet w pojedynczych komórkach w hodowlach *in vitro* (BALSALOBRE 2002). Indywidualne różnice okresowości ekspresji poszczególnych zegarów obwodowych (peryferycznych) muszą jednak podlegać synchronizacji, która dopasowuje fazę ich rytmu wewnętrznie (między sobą), zapewniając tym samym harmonijne funkcjonowanie całego organizmu. Wskazuje to na niezbędność działania nadrzędnego zegara zlokalizowanego u ssaków w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (ang. *suprachiasmatici nuclei*, SCN), jako głównego oscylatora, synchronizującego pracę całego organizmu. O ile światło i pobieranie pokarmu są efektywnymi „dawcami czasu” dla zegara endogenego, to warunkiem ich działania jest występowanie naturalnego fotoperiodu, czyli sekwencyjnie następujących po sobie dni i nocy, oraz regularnych pór posiłków. Tymczasem warunki życia we współczesnym zglobalizowanym świecie wprowadziły takie zaburzenia w pojawianiu się obydwu tych czynników, że wewnętrzne biorytmy przebiegają w całkowitym oderwaniu od zewnętrznych cykli środowiskowych. Nie potrzeba nawet

wybierać się w podróż transkontynentalną, aby doświadczać wszystkich niedogodności fizjologicznych, charakterystycznych dla tzw. choroby transatlantycznej, czyli jet lag (ang.), wynikającej z zaburzenia i desynchronizacji rytmów dobowych przez sztucznie stworzo-

ne warunki otoczenia i nieregularny tryb życia. Jednym z ważniejszych wyzwań współczesnej nauki jest więc znalezienie powiązań pomiędzy tzw. chorobami cywilizacyjnymi a zegarem biologicznym i jego zaburzeniami (SATO i współaut. 2014).

#### SZYSZYNKI JAKO WEWNĘTRZNY ZEGAR I KALENDARZ

Występujący tylko u kręgowców gruczoł neuroendokrynowy, szyszynka (łac. *glandula pinealis*), od zawsze przyciągał uwagę ludzi: filozofów, przyrodników, wyznawców różnych religii. Powodem tego zainteresowania była zapewne szczególna lokalizacja narządu: nieparzysta struktura (jedna z niewielu pojedynczych w ciele człowieka, zdominowanym przez narządy parzyste), leżąca niejako na szczycie głowy (w dnie trzeciej komory mózgu), wydaje się sugerować, że jest to miejsce kontaktu ze światem zewnętrznym. Od tego stwierdzenia już tylko krok dzieli od zlokalizowania tam sił życiowych (starohinduskie Vedy), „trzeciego oka” dającego wgląd w duchowość osobnika, czy wręcz duszy, jak chciał XVII-wieczny filozof francuski René Descartes. Jemu także zawdzięczmy pierwsze szkice, pokazujące drogi, jakimi światło, za pośrednictwem oczu, dociera do szyszynki (LOPEZ-MUNOZ i współaut. 2012).

“Naukowa” wiedza o szyszynce nabrała gwałtownego przyspieszenia od końca lat 50. ubiegłego wieku, kiedy amerykański dermatolog Aaron Lerner wyizolował i zidentyfikował powstającą w niej substancję, N-acetylo-5-metoksy-trypatminę, którą nazywał melatoniną (LERNER i współaut. 1958). Grecki źródłosłów nazwy nowoodkrytego związku nawiązuje do jego zdolności skupiania melanocytów (komórek pigmentowych) i rozjaśniania skóry żab/ryb; był to chemiczny wyraz analogicznej zdolności homogenatu szyszynki, opisanej już w latach 20. XX wieku. I właśnie ta cecha szyszynki przyciągnęła uwagę Lernerera. Wprawdzie płonne okazały się Jego nadzieje na zastosowanie wykrytej substancji w dermatologii (melatonina nie wpływa na melanocyty w skórze człowieka), ale upór odkrywcy dał nam możliwość dokładnego poznania roli szyszynki i funkcji melatoniny. Trzeba bowiem pamiętać, że szyszynki bydlęce, w których poszukiwał nieznanego związku chemicznego, były pozyskiwane z rzeźni,

natomiast szyszynka produkuje i natychmiast uwalnia do krążenia melatoninę w rytmie dobowym, z wysokim poziomem w ciemności, kiedy rzeźnie raczej nie pracują. Uparty badacz tego jednak nie wiedział; ta wiedza stała się naszym udziałem znacznie później i obecnie możemy z całą pewnością nazywać melatoninę „biochemicznym substratem lub hormonem ciemności”, bowiem światło hamuje, a ciemność wzmacnia aktywność szlaku biosyntezy melatoniny w szyszynkach wszystkich kręgowców, u których ją wykryto. Melatonina zatem jest syntetyzowana w ciemności zarówno w szyszynkach ludzi (i innych kręgowców o dziennej aktywności lokomotorycznej), jak i u gryzoni laboratoryjnych i innych gatunków, prowadzących nocny tryb życia. Oznacza to, iż powstająca w szyszynce melatonina przekazuje komórkom organizmu informację o tym, że na zewnątrz panuje ciemność, nie wskazuje natomiast, jak na tę ciemność należy reagować: iść spać (człowiek) czy podjąć aktywność życiową, zwłaszcza lokomotoryczną (mysz). Funkcjonalną interpretację tej informacji podejmują struktury pozaszyszynkowe (CHALLET 2007), które nie będą analizowane w tym opracowaniu. Ale okres ciemności, czyli czas wzmożonej syntezy melatoniny w naturalnych warunkach umiarkowanej strefy klimatycznej (a więc także i w Polsce) zmienia się w ciągu roku, w miarę jak zima (okres długiej nocy) przechodzi w wiosnę i lato (długość nocy stopniowo się skraca, przez marcową równonoc aż do najkrótszej w roku Nocy Świętojańskiej), aby potem stopniowo wydłużać się przez całe lato i jesień, aż do zimowego przesilenia. Zatem informacja niesiona przez melatoninę do komórek organizmu mówi nie tylko o zapadnięciu ciemności, ale także o czasie jej trwania (o długości nocy) – nazywamy w związku z tym melatoninę biologicznym „zegarem i kalendarzem” (REITER 1993).

## BIOSYNTETA I METABOLIZM MELATONINY

Substratem do syntezy melatoniny jest tryptofan, egzogeny aminokwas aromatyczny. Jego przekształcenie w melatoninę odbywa się w 4-etapowej sekwencji reakcji, a jednym z produktów pośrednich jest serotonina. Kolejne etapy biosyntezy melatoniny są dobrze poznane, wiele też wiadomo o katalizujących je enzymach i zaangażowanych mechanizmach regulacyjnych (SKWARŁO-SOŃTA i MAJEWSKI 2010). Do tej pory najwięcej uwagi poświęcano przedostatniemu enzymowi tego szlaku, tryptofan-5-hydroksyltransferazie serotoninowej (AA-NAT), katalizującej N-acetylację serotoniny. Jest uważana za enzym kluczowy, a więc taki, którego aktywność limituje wydajność biosyntezy melatoniny (KLEIN 2007). Wynika to z faktu, że aktywność AA-NAT w szyszynce zmienia się w ciągu doby tak samo, jak poziom melatoniny w krwi, są to zatem wskaźniki identycznie informujące o aktywności biosyntetycznej szyszynki. Dzięki temu pomiar stężenia melatoniny krążącej (lub jej metabolitów w moczu) jest znakomitym wskaźnikiem funkcji szyszynki, pod warunkiem wszakże, że wykonuje się go nie jednorazowo, a wielokrotnie w ciągu doby, wyznaczając rytm dobowy tego procesu. Synteza melatoniny jest bowiem jednym z lepszych wskaźników funkcji endogenego zegara biologicznego, co więcej, zaburzenie rytmu dobowego syntezy melatoniny wskazuje na desynchronizację procesów biologicznych, skutkującą różnego rodzaju problemami zdrowotnymi człowieka (STE-

VENS i współaut. 2007, ERREN i REITER 2009). Niektóre z nich zostały omówione w artykule ŁASZEWSKIEJ (w tym zeszycie KOSMOSU).

Zarodek ludzki rozwija się pod wpływem szyszynki matki, bowiem melatonina łatwo pokonuje barierę łożyskową, a szyszynka noworodka nie wykazuje jeszcze rytmicznej biosyntezy własnej melatoniny. Rytm dobowy kształtuje się w ciągu pierwszych 3 miesięcy życia noworodka, wysokość nocnego szczytu wzrasta w kolejnych latach, osiągając najwyższe wartości przed okresem dojrzewania płciowego (GRIVAS i DAVVIDOU 2007). Pokrywa się to z początkiem obniżania się nocnego szczytu stężenia melatoniny krążącej, który sukcesywnie maleje przez całe życie, czasem całkowicie zanikając w podeszłym wieku, m.in. z powodu zmian mineralizacyjnych szyszynki. Wówczas także zdarzają się naturalne zaburzenia rytmów dobowych (np. snu i czuwania), kojarzone właśnie z brakiem synchronizującego działania endogennej melatoniny (ZAWILSKA i współaut. 2009). Krążąca w krwi melatonina podlega w wątrobie katabolizmowi, polegającemu na hydroksylacji w pozycji C6 (powstaje 6-OH melatonina) i następnym sulfonowaniu, i jako 6-sulfatoksymelatonina (aMT6S) jest wydalana z moczem. W mniejszym stopniu jest usuwana po sprzężeniu z kwasem glukoronowym, po demetylacji lub w postaci niezmienionej. Ta ostatnia jest wykrywana w moczu ludzi w ilościach śladowych (PAAKKONEN i współaut. 2006).

## REGULACJA BIOSYNTETY MELATONINY

Informacja o warunkach świetlnych środowiska dociera do szyszynki człowieka (ssaków) skomplikowanym szlakiem nerwowym, biorącym początek w siatkówce oka. Obecna tam niewielka grupa wyspecjalizowanych receptorów, tzw. wrażliwych na światło komórek zwojowych, zawierających szczególnie barwnik melanopsynę (BERSON i współaut. 2002), odbiera informację świetlną, którą następnie kieruje na drogi nerwowe niezwiązane z widzeniem. Szczegółowo zostały one scharakteryzowane we wspomnianej już pracy ŁASZEWSKIEJ w tym zeszycie KOSMOSU. Tu zaś należy zwrócić szczególną uwagę na fakt, że reagując na wycinek światła białego o fali

krótkiej (niebieskie, o długości fali 450-480 nm), receptory te ulegają powolnej, tonicznej depolaryzacji i kierują impuls nerwowy szlakiem siatkówkowo-podwzgórzowym (ang. retino-hypothalamic tract, RHT) do wspomnianych już jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza. Neurony SCN, stanowiące centralny zegar okołodobowy (ang. master clock), wykazują wysoką spontaniczną aktywność elektryczną w fazie jasnej doby, a niską w ciemności. Wieloneuronalny szlak informacyjny, po opuszczeniu SCN, dociera do rdzenia kręgowego i współczulnych zwojów szyjnych górnych, a zazwojowe włókna współczulne unerwiają pinealocyty uwal-

nią noradrenalinę (NA), regulującą syntezę melatoniny (CLAUSTRAT i współaut. 2005).

Noradrenalina uwalniana u ssaków w ciemności, wiążąc się z błonowymi receptorami  $\beta_1$ -adrenergicznymi pinealocytów, aktywuje w nich cyklazę adenylanową, co prowadzi do wzrostu syntezy melatoniny. Pobudzające działanie NA jest wzmacniane przez jej wiązanie z obecnymi tam mniej licznymi receptorami  $\alpha_1$ -adrenergicznymi, po którym następuje wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia  $Ca^{2+}$  i aktywacja kinazy białkowej C (PKC). W fazie jasnej doby wysoka aktywność elektryczna SCN hamuje wydzielanie NA, natomiast w ciemności (w skotofazie) niska aktywność SCN sprawia, że wzrastające wydzielanie NA stymuluje syntezę melatoniny szyszynkowej. Noradrenergiczne włókna współczulne, regulujące syntezę melatoniny w szyszynce, uwalniają również neuropeptyd Y (NPY), zaś z unerwiających ją włókien przywspółczulnych dociera tam m.in. wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP), substancja P (SP), peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) czy przysadkowy peptyd aktywujący cyklazę adenylanową (PACAP). Podstawowy wpływ NA na pinealocyty jest modulowany (u zwierząt laboratoryjnych) przez całą gamę neurotransmiterów w taki sposób, że VIP, PACAP i endogenne opioidy stymulują sekrecję melatoniny zaś kwas  $\gamma$ -aminomasłowy (GABA), NPY, dopamina i glutaminian wywierają efekt hamujący (CLAUSTRAT i współaut. 2005). Powstająca melatonina nie jest magazynowana w szyszynce, ale natychmiast dyfunduje do naczyń włosowatych i płynu mózgowo-rdzeniowego (PANDI-PERUMAL i współaut. 2008). Wydzielanie melatoniny jest zatem zsynchronizowane z cyklami światła i ciemności, osiągając w krwi młodych osób wartości od ok. 10 pg/mL w dzień, do ok. 200 pg/mL w nocnym szczycie (PAAKKONEN i współaut. 2006).

Wydzielana z szyszynki melatonina stanowi dla poszczególnych komórek i narządów źródło informacji o panującej na zewnątrz ciemności. Informację tę przekazuje głównie za pośrednictwem receptorów błonowych, ale także uruchamiając inne mechanizmy transdukcji sygnału, bowiem jako substancja amfifilowa może wnikać do komórek i bezpośrednio wpływać na szereg procesów wewnątrzkomórkowych. Dzięki temu melatonina moduluje takie czynności

życiowe, jak funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, metabolizm czy odporność, wpływając zarazem na ich rytmiczny przebieg w ciągu doby (SKWARŁO-SOŃTA i MAJEWSKI 2010). Jednym z narządów docelowych melatoniny jest także główny zegar biologiczny, czyli SCN. Pinealocyty ssaków, w odróżnieniu od kręgowców niebędących ssakami, nie są bezpośrednio wrażliwe na światło, a szyszynka nie wykazuje cech endogenego zegara. U tych zwierząt (i ludzi) synteza melatoniny szyszynkowej, pozostając pod kontrolą SCN, stanowi bezpośrednio „wyjście z zegara”, jest bowiem nośnikiem informacji okołodobowej, choć u dorosłych ssaków wydaje się pełnić mniej istotną rolę w rytmicznej organizacji procesów fizjologicznych niż w okresie perinatalnym lub u niższych kręgowców. Bardziej przekonujące dowody na związki melatoniny z systemem zegara okołodobowego uzyskano w badaniach skrawków SCN *in vitro*, w których melatonina hamuje aktywność elektryczną. Zastosowana w odpowiednich porach doby powoduje również przesunięcie fazy rytmu aktywności SCN, a w obydwu efektach pośredniczą dwa różne podtypy receptorów błonowych melatoniny (MT1 *vs.* MT2), zidentyfikowane m.in. w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), a szczególnie obficie występujące w SCN (HARDELAND 2009).

Podawanie melatoniny ludziom nastawia niektóre, choć nie wszystkie, badane rytmy dobowe, np. u osób niewidomych synchronizuje wolnobiegnący rytm snu i czuwania, ale nie zawsze wpływa na rytm temperatury głębokiej (rektalnej) czy wydalania kortyzolu z moczem (ARENDRT 2003). Egzogenna melatonina spełnia zatem kryteria „czynnika chronobiotycznego”, dlatego może być używana do synchronizacji rytmów okołodobowych u ludzi. Wprawdzie efekty te wydają się być związane z działaniem melatoniny raczej w dawkach farmakologicznych niż fizjologicznych, ale przypominają synchronizujący wpływ okresów światła i ciemności (PEVET i współaut. 2002). Najnowsze badania nad czynnikami środowiskowymi zaburzającymi syntezę melatoniny rzucają nowe światło na rolę melatoniny w funkcjonowaniu zegara biologicznego ludzi i temu będzie poświęcony następny rozdział niniejszego opracowania.

## CZYNNIKI WYWOŁUJĄCE ZABURZENIA RYTMU DOBOWEGO SYNTEZY MELATONINY

Melatonina jest „hormonem ciemności” i tę informację przekazuje do komórek odbierających jej sygnał za pośrednictwem receptorów błonowych, uruchamiających mechanizmy dopasowujące przebieg wielu procesów fizjologicznych do wymagań, dyktowanych przez zewnętrzne warunki świetlne. Tak jest np. w odniesieniu do sezonowych procesów rozrodczych zwierząt dzikożyjących, dla których informacja o długości dnia i nocy jest zarazem precyzyjną charakterystyką pozostałych cech środowiska, gwarantujących odpowiednie warunki dla pojawienia się i wychowania potomstwa. Natomiast człowiek, żyjący od zawsze w obawie przed ciemnością, w dalekiej przeszłości ujarzmił ogień, wykorzystując go nie tylko jako źródło ciepła, ale przede wszystkim do oświetlenia, stając się zarazem zakładnikiem sztucznego dnia. Od 1873 r., czyli od wynalezienia żarówki i wprowadzenia wszechobecnego oświetlenia elektrycznego, mieszkańcy krajów uprzemysłowionych w zasadzie przestali żyć w warunkach naturalnych (AUBE i współaut. 2013). Sztuczne oświetlenie wpływa na zdrowie człowieka zarówno pozytywnie, jak i szkodliwie, modyfikując w istotny sposób nasz zegar biologiczny i procesy fizjologiczne. Największy wpływ ma sztuczne światło zastosowane w nocy (ang. artificial light at night, ALAN), którego związek z rozwojem licznych chorób (tzw. cywilizacyjnych) jest rozpatrywany coraz poważniej. Dotyczy to zwłaszcza chorób nowotworowych (np. raka piersi, prostaty, jelita grubego), a także otyłości, depresji czy cukrzycy. Wiele badań wskazuje na to, że ryzyko rozwoju raka piersi u kobiet w krajach o wysokim narażeniu na ALAN jest o 30-50% większe niż u mieszkanki krajów o nie tak częstej ekspozycji na sztuczne światło w nocy (AUBE i współaut. 2013).

Poczynając od 1960 r., w zewnętrznych urządzeniach oświetlających zaczęto sukcesywnie zmieniać pomarańczowo-żółte żarówki żarzeniowe na pomarańczowe światła sodowe (ang. high pressure sodium form, HPS), a ostatnio wprowadzane są powszechnie światła LED (ang. light emitting diodes), emitujące białe światło wzbogacone niebieskim. Do oświetlenia wnętrz w miejscach publicznych używa się białych świetlówek, zaś w mieszkaniach prywatnych są to lampy żarzeniowe, halogeno-

we lub świetlówki. Komercyjnie dostępne współczesne lampy i urządzenia emitują wyłącznie lub głównie światło o fali krótkiej (niebieskie). Kompaktowe lampy fluorescencyjne (CFL), dostarczające światła, którego parametry mają skorelowany kolor i temperaturę mierzoną w stopniach Kelvina (K), wskazując zarazem względną proporcję ciepłych i zimnych kolorów (CCT), wchodzą do powszechnego użytku ze względu na niskie zużycie energii i regulacje rządowe, zmierzające do zastępowania tradycyjnych lamp żarzeniowych z szerokim zakresem CCT. Technicznie, światło o CCT < 5000K nazywane jest ciepłym białym, zaś > 5000K to zimne białe. Pełnego spektrum światła nie używa się w codziennej aktywności człowieka, jest natomiast stosowane w fototerapii, do oświetlenia szklarni i sklepów zoologicznych, jako imitacja naturalnego światła słonecznego (AUBE i współaut. 2013).

Jedną z metod monitorowania wpływu światła na system okołodobowy jest pomiar poziomu melatoniny i jego obniżania w krwi lub ślinie, albo jej metabolitów w moczu. Światło powoduje nie tylko obniżenie syntezy melatoniny, ale także przesuwają fazę rytmu dobowego, zaś wymieniana już melanosyna siatkówkowa jest najbardziej wrażliwa na światło niebieskie. Wielkość hamowania syntezy melatoniny zależy od intensywności oświetlenia i długości fali świetlnej, a rytm dobowy może być zakłócony przez nocne światło, nawet tak słabe jak 1,5 luxa. Tymczasem w sypialniach bardzo często pozostawia się na noc lampki, dające ok. 2 luxów (AUBE i współaut. 2013), a dostępność urządzeń elektronicznych z podświetlonymi ekranami, często używanymi w nocy, gwałtownie wzrasta na całym świecie. W porównaniu z urządzeniami na ciekłe kryształy (LCD), ekspozycja na ekrany komputerowe, wyposażone w diody emitujące światło (LED) wzbogacone w niebieską długość fali, powoduje zmniejszenie zawartości melatoniny w ślinie (WOOD i współaut. 2012) i mniejszą senność, z jednoczesnym wzrostem zdolności poznawczych, co jest związane z podwyższoną uwagą i lepszą pamięcią. W miarę rozwoju technologii LED istotnym będzie konstruowanie urządzeń z ekranami mniej zakłócającymi rytm okołodobowy człowieka (AUBE i współaut. 2013).

Kontrolowane oświetlenie pomieszczeń jest także korzystne dla ludzi; np. fototerapia jest powszechnie polecana w terapii depresji sezonowej, podobnie jak światło wzbogacone falami niebieskimi zastosowane w ciągu dnia wzmacnia czujność, poprawia wydajność pracy i zmienia wzorzec snu. Ekspozycja na CCT 6500K (wzbogacone światłem niebieskim) powoduje znaczne obniżenie poziomu melatoniny, jednocześnie poprawiając komfort widzenia, subiektywną czujność i samopoczucie. Sugeruje to, że dobór charakterystyki CCT źródła światła ma znaczny wpływ na organizację okołodobową procesów fizjologicznych i samopoczucie ludzi zarówno w domu, jak i w pracy (AUBE i współaut. 2013). Jednak nadmierne stosowanie światła zewnętrznego w nocy zmniejsza także widoczność gwiazd, co sygnalizują astronomowie już od 1958 r. Podejmuje się zatem próby znalezienia takich źródeł światła, aby były przyjazne zdrowiu i środowisku, czyli jednocześnie spełniały 3 podstawowe kryteria: niewielkie obniżenie poziomu melatoniny, zachowanie widoczności gwiazd i brak wpływu na fotosyntezę w roślinach (CHELLAPPA i współaut. 2011). Zatem CFL o 6500K („zimne światło”) powoduje większą supresję melatoniny (ale zwiększa czujność) niż CFL o 2500K („ciepłe światło”) i żarzeniowa żarówka 3000K („światło klasyczne”). Co ciekawe, wykazano związek tego wpływu z polimorfizmem genu *per*, jednego z kanonicznych genów zegarowych: obniżenie poziomu melatoniny występowało u osób posiadających allel genu *per*<sup>5/5</sup>, było natomiast niewidoczne u osób z genem *per*<sup>4/4</sup>. Wiązało się to z większą czujnością osób z allelem *per*<sup>5/5</sup> poddanych działaniu światła 6500K, zaś zapis EEG pokazywał znaczne osłabienie fali theta (5–7 Hz), przypuszczalnego czynnika korelującego z uczuciem senności, w porównaniu z osobnikami noszącymi allel *per*<sup>4/4</sup>. Można więc wnioskować, że osoby homozygotyczne pod względem genu zegarowego *per*<sup>5/5</sup> są szczególnie wrażliwe na światło wzbogacone promieniami niebieskimi, co z kolei wskazuje na modulowanie wrażliwości ludzi na światło przez polimorfizm genów zegarowych, a w dalszej kolejności na udział tych genów w regulacji okresów snu i czuwania (CHELLAPPA i współaut. 2012).

Praca zmianowa jest jednym z czynników powodujących wewnętrzne rozprzężenie rytmów fizjologicznych i ich desynchronizację w stosunku do środowiska zewnętrznego, a w efekcie upośledzającym okołodobową

organizację funkcji organizmu. Międzynarodowa Agencja do Badań na Rakiem (IRAC) zaklasyfikowała pracę zmianową jako przypuszczalny czynnik ryzyka choroby nowotworowej u ludzi, a liczne badania epidemiologiczne wykazały zwiększone ryzyko raka piersi u kobiet pracujących na nocnych zmianach, choć mechanizmy leżące u podstaw tych obserwacji nie zostały jeszcze w pełni rozpoznane. Nocna ekspozycja na światło i pozbawienie snu obniża poziom krążącej we krwi melatoniny, której onkostatyczne właściwości są w zasadzie udokumentowane (BLASK 2009), modyfikuje także poziom hormonów płciowych. Obniżone stężenie melatoniny we krwi, jednocześnie ze wzrostem hormonów płciowych, zwiększa ryzyko rozwoju raka piersi (SANCHEZ-BARCELLO i współaut. 2005). U kobiet wykonujących pracę zmianową sekrecja melatoniny okazała się w znacznym stopniu związana z układem nocnych zmian i ich liczbą, a także z intensywnością światła, na jakie narażone bywają pracownice zmianowe. Większość badań wskazuje bowiem zmniejszone wydalanie z moczem aMT6s u pielęgniarek pracujących na nocnej zmianie >20 godzin tygodniowo, natomiast praca podczas dwu nocnych zmian nie wpływała na produkcję melatoniny. Najnowsze badania (BRACCI i współaut. 2014), obejmujące pielęgniarki pracujące na zmianach nocnych przez ponad 2 lata, przeprowadzone po nocy spędzonej poza pracą i „przespanej normalnie” wykazały niezmiennione wydalanie metabolitu melatoniny z moczem, przy jednoczesnym podwyższonym poziomie 17- $\beta$ -estradiolu w krwi oraz modyfikacji ekspresji genów zegarowych w leukocytach krwi (czyli w zegarze obwodowym, pozostającym zapewne pod kontrolą zegara centralnego, zlokalizowanego w SCN). Zarejestrowane zmiany były powiązane z chronotypem badanych kobiet. Okazuje się bowiem, że praca zmianowa stanowi większy czynnik ryzyka rozwoju raka piersi u kobiet o chronotypie porannym, czyli osób potocznie zaliczanych do kategorii „skowronków”. Natomiast praca w systemie zmianowym wydaje się być mniej niebezpieczna dla „sów”, czyli osób preferujących aktywność w godzinach wieczornych (BRACCI i współaut. 2014).

Innym czynnikiem o dość dobrze poznany desynchronizujący wpływ na endogenny zegar i biosyntezę melatoniny u ludzi są szybkie zmiany stref czasowych podczas podróży transkontynentalnych, wyrażające się zespołem objawów określanym z angielska

jako wspomniany już jet lag syndrome lub zespół długu czasowego. Objawy te to uczucie zmęczenia i ogólny spadek formy, spowodowane kłopotami ze snem, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, częstym bólem głowy, trudnością koncentracji. Utrzymują się zazwyczaj przez 1–2 tygodnie, czyli przez okres potrzebny, aby nastąpiła synchronizacja endogenego zegara ze wskazaniami zegara astronomicznego danej strefy geograficznej (ARENDR 2003).

Loty na wschód sprawiają, że endogenna faza rytmu, a zarazem pora rozpoczęcia nocnej syntezy melatoniny, jest opóźniona, w stosunku do nowego czasu. Ich skutki są też bardziej dotkliwie odczuwane niż podczas lotów w kierunku zachodnim, kiedy relacje między rytmem endogenym a lokalnymi wskazaniem zegarów są odwrotne; wówczas adaptacja do nowych warunków jest łatwiejsza i następuje szybciej.

#### CZY EGZOGENNA MELATONINA MOŻE POMÓC W SYNCHRONIZACJI ZABURZONEJ PRACY ENDOGENNEGO ZEGARA?

Jak to wcześniej powiedziano, melatonina zwrotnie kontroluje (obniża) aktywność elektryczną SCN dzięki oddziaływaniom ze szczególnie obficie tam występującymi receptorami błonowymi. Zaburzenia funkcji SCN, spowodowane różnymi czynnikami, do których należy również brak wyraźnego dawcy czasu, występujący w tzw. warunkach bezsygnalowych, np. u osób niewidomych, często prowadzą do różnych form bezsenności. Synchronizacja zegara endogenego z warunkami środowiskowymi poprawia samopoczucie takich osób, a czynnikami synchronizującymi może być zarówno stosowanie mocnego światła rano, jako wzmocnienia dawcy czasu, jak wieczorne podawanie melatoniny, wykorzystujące jej działanie synchronizujące, chronobiotyczne oraz „otwierające wrota snu” (ZAWILSKA i współaut. 2009), jako sygnał ciemności.

Wspomniane wcześniej receptory melatoniny, występujące w SCN, pośredniczą nie tylko w hamowaniu aktywności elektrycznej, ale także w nastawianiu jego funkcji zegarowej, co ułatwia zasypianie. Hamujący wpływ melatoniny na aktywność elektryczną SCN skutkuje m.in. blokowaniem opuszczających SCN dróg neuronalnych związanych z czuwaniem i aktywowaniem tych, które ułatwiają zasypianie (tzw. efekt „on-off”). Uczestniczą w tym również inne obszary mózgu, np. wzgórze, w których jednak gęstość recepto-

rów melatoninowych jest znacznie niższa niż w SCN (HARDELAND 2009). Dlatego w niektórych stanach zaburzeń rytmu dobowego prowadzących do bezsenności, często także związanych z depresją, rekomendowane jest wieczorne stosowanie melatoniny lub jej analogów, będących obiektem zainteresowania wielu firm farmaceutycznych. Starają się one pokonać główną trudność wynikającą z krótkiego okresu półtrwania melatoniny w krążeniu, wynoszącego 20–30 min, czasami nawet mniej, ale nigdy dłużej niż 45 min. Takie krótkotrwałe działanie melatoniny wprawdzie wspomaga zasypianie, ale tylko nieznacznie poprawia trwanie snu. Aby ominąć ten problem, firmy farmaceutyczne opracowują specyfiki o przedłużonym uwalnianiu melatoniny, bądź wprowadzają trwałe związki o działaniu agonistycznym. Należy jednak pamiętać, że receptory melatoniny występują nie tylko w SCN, ale są wszechobecne w organizmie, np. w układzie pokarmowym, krążenia, odpornościowym czy w innych obszarach mózgu. Nawet jeśli ich gęstość jest niższa niż w SCN, to wszystkie środki o działaniu melatoninergicznym muszą wpływać także na inne funkcje fizjologiczne, co bardzo często bywa ignorowane, a nie zawsze jest korzystne, np. u osób dotkniętych chorobami autoimmunizacyjnymi (HARDELAND 2009).

#### MELATONINA: HORMON SNU CZY HORMON CIEMNOŚCI?

##### Streszczenie

Funkcjonowanie organizmów zamieszkujących kulę ziemską odbywa się pod dyktando zmian warunków zewnętrznych, wynikających z ruchu obrotowego naszej planety (dzień i noc) oraz jej obiegu wokół Słońca (pory roku). Większość, a może wszystkie procesy fizjologiczne przebiegają ze zmiennym

nasileniem w ciągu doby, kształtując w ten sposób rytmy dobowe, zsynchronizowane ze zmianami zachodzącymi w otoczeniu. Rytmu generuje zegar endogeny, z głównym oscylatorem okołodobowym zlokalizowanym u ssaków w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN), natomiast synchroni-

zacja jego pracy z warunkami środowiskowymi wymaga czytelnych dla zegara sygnałów zewnętrznych, tłumaczonych następnie na język zrozumiały dla komórek, tkanek i narządów. Najsilniejszym „dawką czasu” jest światło, a strukturą odbierającą informację o świetle i ciemności jest szyszynka, gruczoł neuroendokrynowy kręgowców, w którym syntetyzowana jest melatonina, stanowiąca „biochemiczny substrat ciemności”. Szyszynkowa synteza melatoniny przebiega rytmicznie w ciągu doby, z nasileniem w nocy i tylko śladowymi ilościami powstającymi w dzień. Melatonina pełni funkcję zegara i kalendarza, bowiem czas jej syntezy zależy od sezonowo zmieniającej się długości nocy, a niesiona przez nią informacja jest odbierana nie tylko zwrotnie przez SCN,

ale również przez większość narządów, w których moduluje przebieg procesów. Wszystkie warunki, które zaburzają nocną syntezę melatoniny (np. loty transkontynentalne, praca zmianowa, niebiesko-fioletowe światła LED generowane przez towarzyszące człowiekowi różne urządzenia elektroniczne) prowadzą do zaburzenia rytmów fizjologicznych ludzi, co wydaje się być przyczyną wielu chorób tzw. cywilizacyjnych. Należą do nich także zaburzenia snu, z których pewne mogą być korygowane przez egzogenną melatoninę lub jej pochodne, choć przy ich stosowaniu trzeba uwzględniać ogólnoustrojową obecność receptorów melatoniny, wpływającą tą drogą modulująco na funkcjonowanie większości tkanek i narządów.

## MELATONIN: THE HORMONE OF SLEEP OR DARKNESS?

### Summary

Terrestrial organisms are influenced by the cyclical nature of geophysical variations in the solar daylength and seasonal changes of the environmental day/night cycle. Adaptation to these changes includes regulation of the intensity of majority (all?) physiological processes generated by an endogenous mechanism known as the biological clock. In mammals, main biological (master) clock, is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the hypothalamus, and its periodicity is synchronized to 24 hs by the external cues, called time givers. Main synchronizing external factor is light/dark cycle, and in particular length of darkness, which is a period of elevated synthesis of melatonin, a neurohormone produced in the pineal gland, existing in all vertebrate species. As the duration of night vary according to the season, melatonin being a biochemical substrate of darkness acts within the body as “a clock and a calendar”. Melatonin released to the cir-

culatation adjusts activity of SCN to the external lighting conditions and also modulates diurnal rhythmicity of several physiological processes. Various environmental conditions perturbing nocturnal rise of melatonin synthesis (e.g. transmeridian flights, shift work, blue-violet light emitted by several electronic devices equipped with LED) lead to the desynchronization of these circadian rhythms giving increased frequency of different illness appearing in the modern societies, including sleep disorders. Correction of this kind of disorders seems to be possible, at least partly, by the evening treatment with exogenous melatonin or its analogs. It is, however, necessary to keep in mind that melatonin action within the body is much more extended as its receptors are present in majority of organs and modulatory influence of melatonin on several physiological processes must be taken into consideration.

### LITERATURA

- ARENDRT J., 2003. *Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms*. J. Neuroendocrinol. 15, 427-431.
- AUBE M., ROBY J., KOCIEFAJ M., 2013. *Evaluating potential spectral impacts of various artificial lights on melatonin suppression, photosynthesis, and star visibility*. Plos ONE 8, e67798. doi: 10.1371/journal.pone.0067798
- BALSALOBRE A., 2002. *Clock genes in mammalian peripheral tissues*. Cell Tissue Res. 309, 193-199.
- BELL-PEDERSEN D., CASSONE V. M., EARNEST D. J., GOLDEN S. S., HARDIN P. E., THOMAS T. L., ZORAN M. J., 2005. *Circadian rhythms from multiple oscillators: lesson from diverse organisms*. Nature Rev. Genet. 6, 544-556.
- BERSON D. M., DUNN F. A., TAKAO M., 2002. *Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock*. Science 295, 1070-1073.
- BĘBAS P., 2010. *O złożoności zegara biologicznego owadów, czyli jak narządy odmierzają czas*. Kosmos 59, 497-511.
- BLASK D. E., 2009. *Melatonin, sleep disturbance and cancer risk*. Sleep Med. Rev. 13, 257-264.
- BRACCI M., MANZELLA N., COPERTARO A., STAFFOLANI S., STRAFELLA E., BARBARESI M., COPERTARO B., RAPISARDA V., VALENTINO M., SANTARELLI L., 2014. *Rotating-shift nurses after a day off: peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17-β-estradiol levels*. Scand. J. Work Environ. Health. doi: 10.5271/sjweh.3414.
- CHALLET E., 2007. *Minireview: Entrainment of the suprachiasmatic clockwork in diurnal and nocturnal mammals*. Endocrinology 148, 5645-5655.
- CHELLAPPA S. L., STEINER R., BLATTNER P., OELHAFEN P., GOTZ T., CAJOCHEN C., 2011. *Non-visual effects of light on melatonin, alertness and cognitive performance: can blue-enriched light keep us alert?* PLoS ONE 6, e16429. doi: 10.1371/journal.pone.0016429.
- CHELLAPPA S. L., VIOLA A. U., SCHMIDT C., BACHMANN V., GABEL V., MAIRE M., REICHERT C. F., VALOMON A., GOTZ T., LANDOLT H.-P., CAJOCHEN C., 2012. *Human melatonin and alerting response to blue-enriched light depend on a polymorphism in the clock gene per3*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 97, E433-E437.
- CLAUSTRAT B., BRUN J., CHAZOT G., 2005. *The basic physiology and pathophysiology of melatonin*. Sleep Med. Rev. 9, 11-24.
- ERREN T. C., REITER R. J., 2009. *Light Hygiene: Time to make preventive use of insights - old and*



- new – into the nexus of the drug light, melatonin, clocks, chronodisruption and public health. *Med. Hypoth.* 73, 537–541.
- GRIVAS T. B., SAVVIDOU O. D., 2007. *Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis*. *Scoliosis* 2. doi:10.1186/1748-7161-2-6.
- HARDELAND R., 2009. *New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonergic agonists*. *Neuropsychiat. Dis. Treat* 5, 341–354.
- KLEIN D. C., 2007. *Arylalkylamine N-acetyltransferase: "the timezyme"*. *J. Biol. Chem.* 282, 4233–4237.
- KRZEPTOWSKI W. D., 2012. *Molekularny mechanizm zegara okołodobowego czyli jak organizmy mierzą czas*. *Kosmos* 61, 305–318.
- LERNER A. B., CASE J. D., TAKAHASHI Y., LEE T. H., MORI W., 1958. *Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes*. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2587.
- LOPEZ-MUNOZ F., RUBIO G., MOLINA J. D., ALAMO C., 2012. *The pineal gland as physical tool of the soul faculties: A persistent historical connection*. *Neurologia* 27, 161–168.
- PAAKKONEN T., MAKINEN T. M., LEPPALUOTO J., VAKKURI O., RINTAMAKI H., PALINKAS L. A., HASSI J., 2006. *Urinary melatonin: a noninvasive method to follow human pineal function as studied in three experimental conditions*. *J. Pineal Res.* 40, 110–115.
- PANDI-PERUMAL S. R., TRAKHT I., SRINIVASAN V., SPENCE D. W., MEASTRONI G. J. M., ZISAPEL N., CARDINALI D. P., 2008. *Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways*. *Prog. Neurobiol.* 85, 335–353.
- PEVET P., BOTHOREL B., SLOTTEN H., SABOUREAU M., 2002. *The chronobiotic properties of melatonin*. *Cell Tissue Res.* 309, 183–191.
- REITER R. J., 1993. *The melatonin rhythm: both a clock and a calendar*. *Experientia* 49, 654–664.
- SANCHEZ-BARCELO E. J., COS S., MEDIAVILLA D., MARTINEZ-CAMPA C., GONZALEZ A., ALONSO-GONZALEZ C., 2005. *Melatonin-estrogen interactions in breast cancer*. *J. Pineal Res.* 38, 217–222.
- SATO M., MATSUO T., ATMORE H., AKASHI M., 2014. *Possible contribution of chronobiology to cardiovascular health*. *Front. Physiol.* doi: 10.3389/fphys.2013.00409.
- SKWARŁO-SOŃTA K., MAJEWSKI P., 2010. *Melatonina, wielofunkcyjna cząsteczka sygnałowa w organizmie ssaka: miejsca biosyntezy, funkcje, mechanizmy działania*. *Folia Med. Lodzienia* 37, 1–41.
- STEVENS R. G., BLASK D. E., BRAINARD G. C., HANSEN J., LOCKLEY S. W., PROVENCIO I., REA M. S., REINLIB L., 2007. *Meeting report: The role of environmental lighting and circadian disruption in cancer and other diseases*. *Environ. Health Perspect.* 115, 1357–1362.
- WOOD B., REA M. S., PLITNICK B., FIGUEIRO M. G., 2012. *Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression*. *Appl. Ergonom.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.apergo.2012.07.008>
- ZAWILSKA J. B., SKENE D. J., ARENDT J., 2009. *Review: Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms*. *Pharmacol. Rep.* 61, 383–410.