

مجله دانشکده پزشکی تهران

آذر ماه ۱۳۴۷

شماره سوم از سال بیست و ششم

ملاتونین

دکتر امیر حسین عدل*

تا سالهای اخیر نقش فیزیولوژیک غدهٔ اپی فیزیوپینه آل مشخص نبود و در حالیکه عده‌ای آنرا فاقد اثر میدانستند جمعی دیگر آنرا منشاء آثار مختلفی تلقی میکردند. بالاخره وقتی بطور تجربی دیده شد که عصارهٔ این غده قادر بکم رنگ کردن پوست بعضی از حیوانات میباشد لرز و همکارانش دست بمطالعات وسیعی زدند که آخر الامر در حدود سال ۱۹۵۸ منجر بجدا کردن مادهٔ از اپی فیزگردید که بآن نام ملاتونین داده شد. این ماده روی سلولهای محتوی رنگین دانه اثری مخالف اثر هورمون محرک رنگین دانه دارد (۵-۱). مطالعات بعدی نشان داد که این ماده از مشتقات سروتونین بوده و ساختمان شیمیائی آن ان استیل-۵-متوکسی تریپتامین میباشد و سوخت و ساز آن در شکل صفحه ۲۲۳ نشان داده شده است (۶). این ماده باستثنای اپی فیز در سایر قسمتهای مغز همچنین در اعصاب محیطی (۳) یافت میشود ولی آنزیم ترکیب کنندهٔ آن یعنی هیدروکسی اندول-۱-متیل-ترانسفراز فقط در

* از آزمایشگاه تحقیقاتی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران (رئیس): دکتر کمال الدین

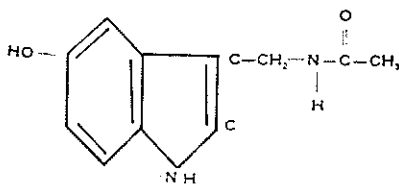
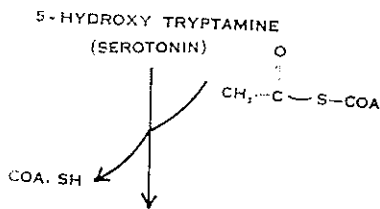
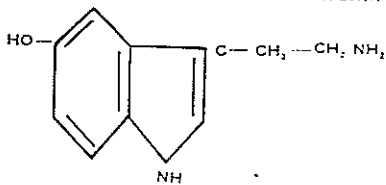
اپی فیزیافت میشود (۸) و مقدار آن در اپی فیز پرندگان دویست برابر موش صحرائی است (۹) و وقتی ملاتونین وارد خون شد بوسیله بافتهای مختلف منجمله مغز ذخیره میشود اما تزریق ملاتونین رادیو آکتیو به موش نشان داده که تجزیه این ماده سریع است و فقط قسمت کمی از آن بحال اولیه باقی میماند. قسمت عمده از طریق هیدروکسیلاسیون کربن شماره ۶ در کبد و سپس اتصال به سولفات و اسید گلیکوکورونیک متابولیزه میشود. مقدار کمتری از ملاتونین به مشتقات غیر اندولی تبدیل میشود و بنابراین بنظر میرسد که در این مرحله باز شدن حلقه اندول اتفاق می افتد (۶) و شاید بعلت همین ذخیره شدن در بافتها باشد که مقادیری از ملاتونین در مغز و اعصاب محیطی یافت میشود و وجود آن بدون وجود آنزیم ترکیب کننده اش در این بافت احتمالاً باین ترتیب توجیه میشود.

اندازه گیری ملاتونین بوسیله تکنیک مخصوص بیولوژیک میسر است (۱۰) در باره تنظیم ترشح ملاتونین اطلاع زیادی در دست نیست ولی قدر مسلم اینستکه نور در تنظیم فعالیت آنزیم ترکیب کننده آن نقش بسیار مهمی را ایفا میکند باین معنی که مقدار این آنزیم در اپی فیز موش صحرائی (Rat) پس از شش روز زیستن در تاریکی بمقدار قابل توجهی زیاد میشود بدون آنکه تغییری در فعالیت مونو آمین اکسیداز (Mono aminoxidase) مشاهده شود (۹). نزد مرغ خانگی اثر تاریکی، عکس اثر آن نزد موش صحرائی میباشد (۱۱). چون تغییرات روشنایی روی سلولهای پارانشیمی اپی فیز تأثیری ندارد ولی روی دانه های قابل رنگ آمیزی بوسیله رنگ ماژنتای سلولهای بزرگ اپی تلیوئید سپتوم اثراتی مشاهده میشود بنظر میرسد که سلولهای اخیر عوامل حساس به نور باشند (۱۲)

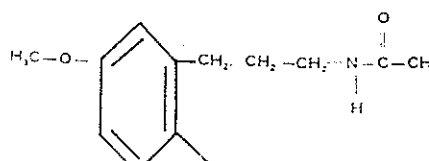
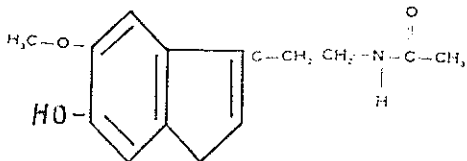
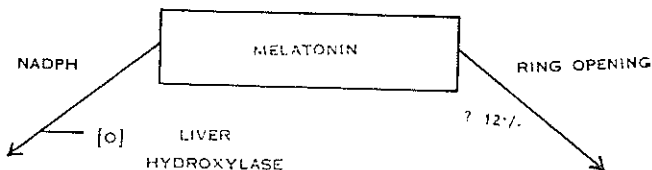
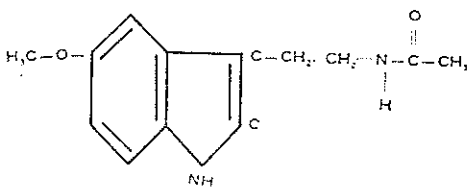
هرچند هنوز مسلم نشده که ملاتونین یک هورمون و اپی فیز یک غده درون ریز واقعی میباشد و اطلاع کافی درباره وظایف فیزیولوژیک و نقش احتمالی ملاتونین و اپی فیز در تولید بیماریها در دسترس نیست اما از مطالعاتیکه نزد حیوانات بعمل آمده چنین استنباط میشود که ملاتونین و اپی فیز لاقط تحت شرایط تجربی میتوانند روی غدد درون ریز و سوخت و ساز بدن اثراتی داشته باشند.

رابطه سیستم هیپوتالاموس - هیپوفیز - هورمون محرک رنگین دانه .
ملاتونین و اپی فیز

اثر تزریق ملاتونین (۱۳) و برداشتن اپی فیز موش صحرائی سفید



$\xrightarrow[\text{CH}_3]{\text{O}}$



EXCRETED AS GLYCURONIC ACID CONJUGATES (70-%)

EXCRETED AS GLYCURONIC ACID CONJUGATES (6-%)

مهارکننده دارد که منحصر به ترشح آلدوسترون نمیباشد. البته این دو تجربه باهم بهیچوجه قابل مقایسه نمیباشند چون نحوه عمل و مشاهده قابل انطباق نیستند و بهرحال با اطلاعاتی که فعلاً در اختیار ما هست نمیتوانیم مکانیسم یا مکانیسمهای تأثیر ملاتونین و اپی فیز را روی ترشح آلدوسترون تحت بررسی دقیق و روشن قرار دهیم، نکته مسلم آنستکه بهرحال ملاتونین از راه هیپوفیز روی ترشح این هورمون تأثیر نمیکند چون تردیدی باقی نمانده که غده اخیر در تنظیم ترشح این هورمون نقش مهمی ندارد (۲۵). فارل و همکارانش (۳۱ - ۲۶) موفق شدند که از اپی فیز ماده نام گلو مروزولوتروپین استخراج نمایند که فورمول آن ظاهراً $C_{10}H_{17}NO_2$ متوکسی - ۱ - رمتیل - ۱، ۲، ۳، ۴ - کاربولین - ۲ - *Methoxy-1-Methyl-1.2.3.4 Tetrahy-drocarboline vitiligo* واز فامیل ملاتونین میباشد (۲۵)، این ماده چه در آزمایشگاه و چه نزد حیوان زنده میتواند موجب افزایش ترشح آلدوسترون گردد (۷) ولی بسیار بعید است که ملاتونین و اپی فیز از این راه روی ترشح آلدوسترون اثر کند چون اولاً برداشتن اپی فیز و دستگاههای اطراف آن وحتى ضایعات مغز میانی و یا بردن سر حیوان نمیتواند مانع تغییرات ترشح آلدوسترون تحت تأثیر عوامل مختلف مثلاً خونریزی گردند (۲۵) و ثانیاً چون این تجربیات تحت شرایط فوق العاده مصنوعی بعمل آمده نمیتوان برای آن ارزش فوق العاده قائل شد و بالاخره باید یاد آور شد که در موجودیت گلو مروزولوتروپین هنوز تردید هست (۲۵). باین ترتیب تنها امکانی که باقی میماند احتمال اثر برواکشهای سیستم رنین - آنژیو تانسین - آلدوسترون است.

همچنین فعلاً علت واضحی برای تغییرات ترشح کورتیکوسترون شناخته نشده و بهرحال چون برداشتن اپی فیز تأثیری روی مقدار هورمون محرک قسمت قشری غدد فوق کلیوی هیپوفیز ندارد بنظر نمیرسد که این مکانیسم نقشی بعهدده داشته باشد (۱۴)

چون تزریق ملاتونین اثر هورمون محرک رنگین دانه را روی سلولهای محتوی این دانه ها خنثی میکند و از این نظر منتهی با قدرت بیشتر اثری شبیه به آدرنالین و نور آدرنالین دارد احتمال میرود که در تولید ویتیلیگو (*vitiligo*) که در بیماری آدیسون شایع است نقشی ایفا کند (۳۲)

اثر روی غده جنسی : از مدتها قبل براساس مشاهدات بالینی نوزد انسان نظریه‌هایی در باره رابطه اختلالات بلوغ با تومورهای اپی فیز ابراز شده و تاسالهای اخیر مکانیسم اثر این تومورها را فشار به ناحیه هیپوتالاموس یا تولید ضایعاتی در این ناحیه میدانستند و همچنین تأثیر نور را روی فعالیت جنسی حیوانات که خود از سالهای قبل شناخته شده بوسیله يك واکنش عصبی توجیه میکردند .

طی سالهای اخیر با استفاده از ملاتونین ترکیبی نتایج جالبی بدست آمده که در صورت اثبات کمک مهمی بدرك فیزیولوژی اپی فیز میکند و بخصوص نشان میدهد که اثر این ماده روی غده جنسی حیوانات مختلف و در دورانهای مختلف زندگانی آنها یکسان نیست.

در موش صحرائی تزریق ملاتونین موجب تقلیل رشد تخمدان و کم شدن تکرار استروس میگردد (۱۱) و نزد جوجه‌های چهل تا شصت و پنج روزه برداشتن اپی فیز موجب هیپر تروفی بیضه میگردد (۳۳) در حالیکه تزریق ملاتونین از هفته هشتم تا دهم زندگی این حیوانات سبب تقلیل وزن بیضه و تخمدان میگردد و این تقلیل وزن با مقدار ملاتونین تزریق شده متناسب است (۱۵) و باین ترتیب مشاهده میشود که اثر ملاتونین روی غده جنسی پرندگان نابالغ شبیه اثری است که نزد جوندگان دارد .

از طرف دیگر روشنائی سبب ازدیاد تکرار استروس نوزد موش صحرائی میشود (۳۴) و این اثر تا حدی بوسیله تزریق ملاتونین خنثی میگردد (۳۵) و بعلاوه روشنائی دائمی موجب تقلیل فعالیت آنزیم سازنده ملاتونین در اپی فیز موش صحرائی میگردد (۳۶) تأثیر نور روی غده جنسی و اپی فیز مرغان بالغ ، عکس اثر آن نزد پرندگان نابالغ است باین معنی که تاریکی موجب تقلیل وزن اپی فیز و کاهش فعالیت آنزیم سازنده ملاتونین میشود در حالیکه روشنائی دائمی سبب افزایش قابل توجه فعالیت این آنزیم در اپی فیز میگردد (۱۱) بنابراین بنظر میرسد که برخلاف پرندگان نابالغ و جوندگان ملاتونین نزد پرندگان بالغ اثر تحریک کننده فعالیت‌های غده جنسی داشته باشد ولی تا آنجا که اطلاع داریم این مسئله بطور مستقیم تحت مطالعه قرار نگرفته ولی تزریق هورمون محرك رنگین دانه نوزد زانیکه به قطع ثانوی عادت ماهیانه دچار شده بودند موجب برقراری موقت و مجدد سیکل

گردید و چون در اکثر موارد اثر ملاتونین عکس اثر هورمون محرک رنگین دانه است این احتمال موجود است که ملاتونین روی غدد جنسی انسان اثر تقلیل دهنده فعالیت داشته باشد (۳۷) و بالاخره امکان دارد که بین ملاتونین و ماده مهاریکننده اثر گونادوتروپین که در ادرار دختران نابالغ دیده شده (۳۸) رابطه‌ای موجود باشد. اثر روی تیموس - این مسئله تا بحال فقط نزد پرندگان نابالغ مطالعه شده

است. تزریق ملاتونین بمقدار یکصد میکروگرام و بمدت دو هفته باین حیوانات موجب تقلیل وزن تیموس میگردد و این اثر نزد پرندگان نر بیش از پرندگان ماده است (۱۵). مکانیسم این تأثیر روشن نیست ولی چنانکه ذکر شد اثر ملاتونین روی غدد جنسی پرندگان نابالغ و جوندگان شبیه یکدیگر است و چنانچه این شباهت در باره غدد فوق کلیوی هم صادق باشد احتمال دارد که ازدیاد ترشح کورتیکوسترون که هورمون قندساز اصلی موش صحرائی است تحت تأثیر ملاتونین سبب تقلیل وزن تیموس گردد ولی چون ملاتونین سبب تقلیل وزن غدد فوق کلیوی پرندگان نابالغ میگردد (۱۵) بنظر نمیرسد که این تئوری صحیح باشد.

تا این تاریخ اثر ملاتونین روی سایر غدد درون ریز مشخص نشده ولی بعضی از اثرات آن روی سایر قسمت‌های بدن تحت مطالعه قرار گرفته است.

تأثیر روی بافت پستان: این مسئله فقط تا بحال یکبار مطالعه شده و از نتایجی که بدست آمده چنین استنباط میشود که غده اپی فیز فاقد اثر مهاریکننده روی رشد پستان و ترشح هورمونهای مولد شیر و سازنده پستان (Mammogenic Hormone) نزد موش صحرائی ماده بیست و یک تا صد روزه میباشد (۳۹)

تأثیر روی سوخت و ساز چربیها - در این باره اطلاعات بسیار محدود و در ضمن ضد و نقیض میباشد. وقتی ملاتونین تحت شرایط آزمایشگاهی در مجاورت بافت چربی خرگوش قرار داده شد مشاهده گردید که قادر به خنثی کردن اثر آزاد کننده گلیسرل که بوسیله هورمون محرک رنگین دانه تولید میشود نمیشود ولی میتواند باین اثر هورمون محرک قسمت قشری غدد فوق کلیوی مخالفت نماید در حالیکه هم ملاتونین و هم دی هیدروکسی ملاتونین روی بافت چربی موش صحرائی اثر آزاد کننده گلیسرل و اسیدهای چرب آزاد را دارند البته بشرطیکه آدرنالین در محیط موجود باشد (۴۰) چون هورمون محرک رنگین دانه خود بقولی دارای قدرت آزاد

کننده چربی‌ها می‌باشد (۴۰) و در بسیاری از موارد ملاتونین با این هورمون اثر مخالف دارد بنظر میرسد که در اینجا هم اثر این دو ماده مخالف یکدیگر باشد اما نه تنها چنین اثری بطور قاطع نشان داده نشده بلکه در مطالعاتیکه نزد انسان بعمل آمد مشاهده شد که تزریق داخل وریدی هورمون محرک رنگین دانه سبب تقلیل مقدار کلسترل و چربی‌های خون میگردد (۳۷) بنابراین هنوز نمیتوان در این باره عقیده قطعی ابراز کرد و این موضوع نیز احتیاج بمطالعات بیشتری دارد.

تأثیر روی قندخون: متأسفانه تنها مدرکی که در این زمینه موجود است در رومانی منتشر شده و هنوز در اختیار ما قرار نگرفته (۴۱) ولی مطالعات قبلی که با استفاده از عصاره اپی فیز بعمل آمده نشان داده که این ماده قادر بکم کردن قند خون می‌باشد و این اثر در غیاب هیپوفیز و غدد فوق کلیوی هم نیز بجای میماند و گفته شده است که اثر عصاره اپی فیز مانند اثر انسولین روی گلیکوژن کبدی و عضلانی می‌باشد (۴۲). چنانچه واقعاً ملاتونین اثر کم کننده قندخون داشته باشد اثر آن شبیه هورمون محرک رنگین دانه در این مورد خواهد بود (۳۷).

در باره اثر ملاتونین روی متابولیسم مواد پروتئینی و الکترولیتها تا آنجا که نگارنده اطلاع دارد تا این تاریخ اطلاعی در دست نیست بالاخره از مطالعات فارماکولوژیک چنین استنباط میشود که اثر ملاتونین روی قلب و عروق ناچیز است و همچنین تأثیر آن روی رفتار موشها قابل توجه نیست. با اینکه ملاتونین قادر به طولانی تر ساختن اثر خواب آور هکزو باریتال می‌باشد رابطه بین این خاصیت و مقدار نور آدرنالین خون و یا درجه کمبود حرارت بدن دیده نشده و بنابراین مطالعات بیشتری در باره نقش احتمالی این ماده در تنظیم خواب لازم است (۴۳).

خلاصه

- (۱) ملاتونین که مشتقی از سروتونین است غیر از غده اپی فیز در اعصاب محیطی و همچنین در سایر قسمتهای مغز یافت میشود اما آنزیم ترکیب کننده آن فقط در اپی فیز دیده شده است و نور در تنظیم فعالیت آن نقش مهمی را ایفا میکند.
- (۲) با در نظر گرفتن نتایجی که تا بحال از مطالعات مختلف بدست آمده چنین بنظر میرسد که بین ملاتونین و اپی فیز از یکطرف و سیستم عصبی غدد درون-

ریز و متابولیسم از طرف دیگر احتمالاً روابط مهمی وجود دارد اما چگونگی این روابط و نقش احتمالی آنها در فیزیولوژی احتیاج به مطالعات عمیق تری دارد. طبق نامه‌ای که پس از تکمیل این مقاله از پروفسور Milcu بدست نگارنده رسید طی تجربیات ایشان ملاتونین اثری روی سوخت و ساز مواد قندی نداشته است. اکنون که ملاتونین در اختیار نگارنده قرار گرفته است امید است مطالعاتی که در جریان است در حل مسئله اخیر کمک کند.

summary

Although melatonin, a serotonin derivative, is found in the peripheral nerves as well as in the pineal gland. The key enzyme for its synthesis has only been located, in the latter.

It is known that light plays a major role in the regulation of the activity of this enzyme.

The data thus far available, suggest a close relationship between the pineal gland and melatonin on the one hand, and the neuroendocrine system and the general body metabolism on the other. However, a great deal remains to be elucidated regarding the melatonin question and further studies are of out most importance in this field.

Resumé

La melatonine qui se trouve dans les nerfs Periferiques aussi bien que dans le système nerveux central, est synthetisée á partir de la serotonine á l'aide d'un aerzyme qui se trouve uniquement dans la glande pinéale et dont l'activité est réglée par la lumière.

Il existerait des rapports Importants entre la glande pinéale et la melatonie ; d'un coté et le système neuroendocrinien et le metabolisme en general, de l'autre.

Mais le problème est loin d'être resolu et il importe de souligner l'importance des recherches complémentaires dans ce domaine.

REFERENCES

1. LERNER, A. B. et al: J. Am. Chem. soc. 80: 2587, 1958
2. J. Invest. Dermat. 32: 211, 1959
3. Nature 183. 1821, 1959
4. Nature 184: 674, 1959
5. CASE, J. D. et al. Forty Second Meeting Endocrine Society. 1960
6. HARPER, H. A. in Review of Physiological Chemistry. 9th Ed. P. 279-283 1963. Lange med. Publications los-altos California.
7. Danowski, T.S.: clinical endocrinology IV. chapt I. Williams and willkins co Baltimore, 1962.
8. Axelrod, j. et al. in regional neurochemistry, ed. by Kety, S-S. and Elkes, j. 307 (pergamon press, N. Y., 1961.
9. Wurtman. R.J. et al: Science 142: 1071, 1963.
10. Wataru Mori et al.: Endocrinology. 67: 443. 1960.
11. Axelrod, j. et al: Nature 201: 1134, 1964.
12. Basrur, P. K. et al: Poultry science 42: 1255, 1963
13. Kastin. A. J. nature. 13: 1238, 1967
14. et al. proc. soc. exper. biol. med. 124: 1275 1967.
15. Singh, D. V. et al. Ibid: 125: 407, 1967
16. Kastin., A. J. et al: Gen. comp. endocrinol. 7: 452, 1966.
17. Taleinsnik, S. et al: Am. J. physiol. 208: 293, 1965
18. Schally, A. V. et al: Endocrinology 79: 768, 1966
19. Kastin, A. j: prog. 47th. endocr: soc. meeting 198, 1965.
20. Ishibashi, T. et al: proc. sos. exper. Biol. med., 122: 644, 1966.
21. Baschierie, L. et al: experi entia 19: 15. 1963.
22. Bowers. C. Y. et al : endocrinology 74: 559, 1964.
23. Gromova. E. A. et al, j. enddoce., 39. 345, 1967.
24. Kinson, G. et al: Gen. comp. endocr. 8: 445, 1967.

25. Prunty, F. T.G in chemistry and treatment of adreno cortical disases, 1964, P. 19. charles C. thomas publisher, springfield. Ill. U.S.A.
26. Farrell, G. endocrinology 65: 29, 1959.
27. Ibid 65: 239. 1659.
28. et al: Fed. proc. 18. 44, 1959.
29. et al. 41st meeting, endocrine society, 1959.
30. Fed. Proc: 19,601, 1960.
31. 43rd. meeting endocrine society, 1961
32. Prunty, F. T. G: vide s^upra p. 149
33. Schellaberger, C. J: poultry sci: 32: 189, 1953
34. Fiske, V. M.: endocrinol 29: 187, 1941.
35. Wurtman, R. J. et al science: 141: 277, 1963
36. Biochem. pharmacol. 12: 1439, 1963
37. Kastin, A. J. et al. the lancet I:1007 1968.
38. Soffer, J.L. et al: J. C.E 23: 870, 1963,
39. Mishkinsky, J. et al: J. endocr. 36: 215, 1966.
40. Vaughan, M. et al: J. pharmacol. exper. therapeut. 152: 298. 1966 .
41. Milcu, I et al: stud. cercet. endocr. 18: 405, 1967
42. Milcou et al: Quoted in encyclopedie medico chirurgical, glandes endocrine et nutrition: i 1002 6A10 1965
43. Barchas. J. et al: nature 214. 919, 1967.