



WSZECHŚWIAT

PISMO PRZYRODNICZE

Tom 97 Nr 4

Kwiecień 1996



MELATONINA



KOZICA *Rupicapra rupicapra* na Czerwonych Wierchach. Fot. Z.J. Zieliński

Zalecono do bibliotek nauczycielskich i licealnych pismem Ministra Oświaty nr IV/Oc-2734/47

Treść zeszytu 4 (2386)

Od Redakcji	83
J.B. Zawilska, J.Z. Nowak, Melatonina — hormon o wielu obliczach	84
B. Pawlicki, Szyszynka — „trzecie oko boga Sziwy”	89
K. Skwarło-Sońta, Powiązania funkcjonalne pomiędzy szyszynką a układem odpornościowym	93
R. Braczkowski, B. Zubelewicz, Szyszynka, melatonina a nowotwory	95
J.B. Zawilska, M. Skalski, Melatonina — nowa broń w leczeniu zaburzeń snu?	96
Ł. Świącicki, Leczenie depresji zimowej światłem (fototerapia) a melatonina	99
Fizjologia i patologia reaktywnych form tlenu. XIII. Starzenie się, melatonina, wolne rodniki (R. Żądziński, G. Bartosz)	100
Drobiazgi	
Zegar i stoper biologiczny (J. Latini)	102
Wszelchświat przed 100 laty (opr. JGV)	103
Rozmaitości	104
Obrazki mazowieckie (Z. Polakowski)	105
Recenzje	
W. Pierpaoli, W. Regelson, C. Colman: Cud melatoniny. Popularny przewodnik po „cudzie”, albo moje rady, jak czytać książkę Pierpaoliego i współautorów (K. Skwarło-Sońta)	106
Eklibrisy przyrodnicze z kolekcji J.T. Czosnyki	108

* * *

Rada redakcyjna: Henryk Szarski (przewodniczący), Jerzy Vetulani (z-ca przewodniczącego), Adam Łomnicki (sekretarz).
Członkowie: Stefan W. Alexandrowicz, Wincenty Kilarski, Adam Kotarba, Halina Krzanowska, Barbara Płytycz, Adam Zajac, Kazimierz Zarzycki

Komitet redakcyjny: Jerzy Vetulani (redaktor naczelny), Halina Krzanowska (z-ca redaktora naczelnego), Stefan W. Alexandrowicz, Barbara Płytycz, Adam Zajac, Wanda Lohman (sekretarz redakcji)

Adres Redakcji: Redakcja Czasopisma *Wszechświat*, 31-118 Kraków, ul. Podwale 1, tel. (12) 22-29-24

PRZEPISY DLA AUTORÓW

1. Wstęp

Wszechświat jest pismem upowszechniającym wiedzę przyrodniczą, przeznaczonym dla wszystkich interesujących się postępem nauk przyrodniczych, a zwłaszcza młodzieży licealnej i akademickiej.

Wszechświat zamieszcza opracowania popularnonaukowe ze wszystkich dziedzin nauk przyrodniczych, ciekawe obserwacje przyrodnicze oraz fotografie i zaprasza do współpracy wszystkich chętnych. *Wszechświat* nie jest jednak czasopismem zamieszczającym oryginalne doświadczalne prace naukowe.

Nadsyłane do *Wszechświata* materiały są recenzowane przez redaktorów i specjalistów z odpowiednich dziedzin. O ich przyjęciu do druku decyduje ostatecznie Komitet Redakcyjny, po uwzględnieniu merytorycznych i popularyzatorskich wartości pracy. Redakcja zastrzega sobie prawo wprowadzania skrótów i modyfikacji stylistycznych. Początkującym autorom Redakcja będzie niosła pomoc w opracowaniu materiałów lub wyjaśniała powody odrzucenia pracy.

2. Typy prac

Wszechświat drukuje materiały w postaci artykułów, drobiazgów i ich cykli, rozmaiłości, fotografii na okładkach i wewnątrz numeru oraz listów do Redakcji. *Wszechświat* zamieszcza również recenzje z książek przyrodniczych oraz krótkie wiadomości z życia środowisk przyrodniczych w Polsce.

Artykuły powinny stanowić oryginalne opracowania na przystępnym poziomie naukowym, napisane żywo i interesująco również dla laika. Nie mogą ograniczać się do wiedzy podręcznikowej. Pożądane jest ilustrowanie artykułu fotografiami, rycinami kreskowymi lub schematami. Odradza się stosowanie tabel, zwłaszcza jeżeli mogą być przedstawione jako wykres. W artykułach i innych rodzajach materiałów nie umieszcza się w tekście odnośników do piśmiennictwa (nawet w formie: autor, rok), z wyjątkiem odnośników do prac publikowanych we wcześniejszych numerach *Wszechświata* (w formie: „patrz *Wszechświat* rok, tom, strona”). Obowiązuje natomiast podanie źródła przedrukowywanej lub przerysowanej tabeli bądź ilustracji oraz — w przypadku opracowania opierającego się na pojedynczym artykule w innym czasopiśmie — odnośnika dotyczącego całego źródła. Przy przygotowywaniu artykułów rocznicowych należy pamiętać, że nie mogą się one, ze względu na cykl wydawniczy, ukazać wcześniej niż 4 miesiące po ich złożeniu do Redakcji.

Artykuły (tylko one) są opatrzone opracowaną przez Redakcję notką biograficzną. Autorzy artykułów powinni podać dokładny adres, tytuł naukowy, stanowisko i nazwę zakładu pracy, oraz informację, które chcieliby zamieścić w notce. Ze względu na skromną objętość czasopisma artykuł nie powinien być dłuższy niż 9 stron.

Drobiazgi są krótkimi artykułami, liczącymi 1—3 strony maszynopisu. Również i tu ilustracje są mile widziane. *Wszechświat* zachęca do publikowania w tej formie własnych obserwacji.

Cykl stanowi kilka Drobiazgów pisanych na jeden temat i ukazujących się w kolejnych numerach *Wszechświata*. Chętnych do opracowania cyklu prosimy o wcześniejsze porozumienie się z Redakcją.

Rozmaiłości są krótkimi notatkami omawiającymi najciekawsze prace ukazujące się w międzynarodowych czasopismach przyrodniczych o najwyższym standardzie. Nie mogą one być tłumaczeniami, ale powinny być oryginalnymi opracowaniami. Ich objętość wynosi 0,3 do 1 strony maszynopisu. Obowiązuje podanie źródła (skrót tytułu czasopisma, rok, tom: strona).

Recenzje z książek muszą być interesujące dla czytelnika: ich celem jest dostarczanie nowych wiadomości przyrodniczych, a nie informacji o książce. Należy pamiętać, że ze względu na cykl redakcyjny i listę czekających w kolejce, recenzja ukaze się zapewne wtedy, kiedy omawiana książka już dawno zniknie z rynku. Objętość recenzji nie powinna przekraczać 2 stron maszynopisu.

Kronika drukuje krótkie (do 1,5 strony) notatki o ciekawszych sympozjach, konferencjach itd. Nie jest to kronika towarzyska i dlatego prosimy nie robić wyliczanki autorów i referatów, pomijać tytuły naukowe i nie rozwodzić się nad ceremoniami otwarcia, a raczej powiadomić czytelnika, co ciekawego wyszło z omawianej imprezy.

Listy do Redakcji mogą być różnego typu. Tu drukujemy m. in. uwagi dotyczące artykułów i innych materiałów drukowanych we *Wszechświecie*. Objętość listu nie powinna przekraczać 1,5 strony maszynopisu. Redakcja zastrzega sobie prawo selekcji listów i ich edytowania.

Fotografie przeznaczone do ewentualnej publikacji na okładce lub wewnątrz numeru mogą być czarno-białe lub kolorowe. Każde zdjęcie powinno być podpisane na odwrocie. Podpis powinien zawierać nazwisko i adres autora i proponowany tytuł zdjęcia. Należy podać datę i miejsce wykonania zdjęcia. Przy fotografiach zwierząt i roślin należy podać nazwę gatunkową polską i łacińską. Za prawidłowe oznaczenie odpowiedzialny jest fotografujący.

Przy wykorzystywaniu zdjęć z innych publikacji prosimy dołączyć pisemną zgodę autora lub wydawcy na nieodpłatne wykorzystanie zdjęcia.

3. Forma nadsyłanych materiałów

Redakcja przyjmuje do druku tylko starannie wykonane, łatwo czytelne maszynopisy, przygotowane zgodnie z Polską Normą (30 linijek na stronę, ok. 60 uderzeń na linijkę, strony numerowane na górnym marginesie, lewy margines co najmniej 3 cm, akapity wcięte na 3 spacje), napisane przez czarną, świeżą taśmę. Bardzo chętnie widzimy prace przygotowane na komputerze. Wydruki komputerowe powinny być wysokiej jakości (NLQ lub HQ) i pisane na świeżej taśmie.

Tabele należy pisać nie w tekście, ale każdą na osobnej stronie. Na osobnej stronie należy też napisać spis rycin wraz z ich objaśnieniami. Ryciny można przysyłać albo jako fotografie, albo jako rysunki kreskowe w tuszu, na kalce technicznej. Powinny być ponumerowane i podpisane z tytułu lub na marginesie ołówkiem.

Fotografie ilustrujące artykuł muszą być poprawne technicznie. Przyjmujemy zarówno zdjęcia czarno-białe, jak i kolorowe (pozytywy i negatywy).

Materiały powinny być przysyłane z jedną kopią. Kopie maszynopisów i rycin, ale nie oryginały, mogą być kserogramami. Kopie rycin są mile widziane, ale nie obowiązkowe.

Zaakceptowana praca po recenzji i naniesieniu uwag redakcyjnych zostanie zwrócona autorowi celem przygotowania wersji ostatecznej. Przesłanie ostatecznej wersji na dyskietce znacznie przyspieszy ukazanie się pracy drukiem.

Prace należy nadsyłać pod adresem Redakcji (Podwale 1, 31-118 Kraków). Redakcja w zasadzie nie zwraca nie zamówionych materiałów.

Autor otrzymuje bezpłatnie jeden egzemplarz *Wszechświata* z wydrukowanym materiałem.



PISMO POLSKIEGO TOWARZYSTWA PRZYRODNIKÓW IM. KOPERNIKA
WYDAWANE PRZY WSPÓŁDZIAŁE POLSKIEJ AKADEMII UMIEJĘTNOŚCI

TOM 97
ROK 115

KWIECIEŃ 1996

ZESZYT 4
(2386)

Od Redakcji

Obecny numer *Wszechświata* poświęcony jest prawie w całości melatoninie. Jest on zapewne bardziej „suchy” niż normalnie, zawiera bowiem bardzo niewiele materiału ilustracyjnego. Sądzymy jednak, że bogactwo jego treści z nawiązką wynagrodzi ubóstwo formy.

Melatonina dostała się obecnie na pierwsze strony popularnych tygodników i gazet. Wiąże się z nią ogromne nadzieje, dotyczące nie tylko zagadnień poznawczych, ale i jak najbardziej praktycznych. Badania nad melatoniną trwały od dawna w różnych ośrodkach na całym świecie, między innymi w Polsce, gdzie w Łodzi, w Zakładzie Amin Biogennych PAN, zespół Jerzego Nowaka i Jolanty Zawilskiej badał zagadnienia związane z melatoniną od 1985 roku. Współpraca doc. Zawilskiej z ośrodkiem w Atlancie spowodowała, że Polska zaczęła się liczyć na międzynarodowym forum melatoninowym. Dowodem prężności grupy łódzkiej było zorganizowanie we wrześniu 1994 międzynarodowego sympozjum *Eye-pineal relationship* (Zależności wzajemne oka i szyszynki) z udziałem ponad 70 najwybitniejszych badaczy z całego świata, a w rok później, w ramach Międzynarodowego Kongresu *Polish Neuroscience Society* (PTBUN) w Krakowie — specjalnego warsztatu poświęconego melatoninie.

Tymczasem doszło do nowych odkryć, a ponadto melatonina wdarła się przebojem do mediów. Odpowiedzialny za to był Walter Pierpaoli, który wykrył, że melatonina przedłuża czas przeżycia myszy. Pierpaoli zdecydował się napisać na ten temat popularnonaukową książkę *Melatonin Miracle*, której tłumaczenie, pod tytułem *Cud melatoniny*, ukazało się obecnie w wysokim nakładzie w Polsce. Wyniki swoje i innych podał Pierpaoli w formie popularnej i nieco sen-

sacyjnej, budzącej, jak się wydaje, przedwczesne nadzieje i wiele kontrowersji. Temat melatoniny podjęły oczywiście prasa i telewizja, tworząc szum melatoninowy, który potępiło w specjalnej odezwie *European Pineal Research Society* na swoim kongresie, który odbył się w końcu marca br. pod Barceloną.

W tym stanie rzeczy Zawilska i Nowak zdecydowali się zorganizować przy pomocy Komitetu Nauk Neurologicznych PAN i PTBUN specjalną konferencję poświęconą melatoninie, na której wybitni polscy badacze w sposób popularny przedstawić mają aktualną wiedzę o melatoninie. Organizatorzy zwrócili się do *Wszechświata* o współpracę i Redakcja z wielką chęcią tej właśnie konferencji poświęca obecny numer. Zawiera on teksty wykładów przygotowanych do wygłoszenia na konferencji, trochę materiałów o melatoninie, o których na konferencji nie będzie mowy, oraz niewiele stałych rubryk *Wszechświata*. Aby zdążyć na czas, zrezygnowano z kolorowego materiału ilustracyjnego (przygotowywanie barwnych wyciągów trwa), a numer przygotowywano bez korekt autorskich (materiały wpływały do 5 kwietnia!). Mamy nadzieję, że obejdzie się bez wielkich wpadek.

Czytelników, którzy przy tej okazji zetknęli się ze *Wszechświatem* po raz pierwszy, zachęcamy do regularnej prenumeraty naszego czasopisma. *Wszechświat* publikuje artykuły na aktualne tematy przyrodnicze (np. o prionach i chorobie wścieklej krowy w numerze 2/1996), porusza też sprawy interesujące środowisko naukowe (etyka badacza, uczciwość naukowa), przynosi szereg interesujących informacji z bieżącego piśmiennictwa naukowego, które mogą być przydatne dla nauczycieli licealnych i akademickich, studentów i uczestników olimpiad biologicznych.

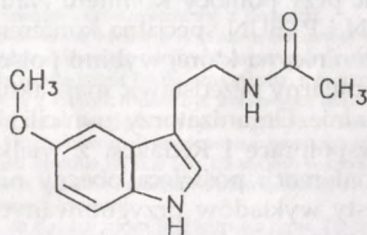
Redaktor Naczelny

MELATONINA — HORMON O WIELU OBLCZACH

W ostatnich kilkunastu latach obserwuje się intensywny rozwój badań dotyczących melatoniny. Wzrastające zainteresowanie tym hormonem wiąże się z dynamicznie postępującymi pracami z zakresu chronobiologii oraz odkrywaniem nowych właściwości biologicznych cząsteczki melatoniny. Po raz pierwszy biologiczne działanie melatoniny przedstawili w 1917 roku C.P. McCord i F.P. Allen. Uczeń ci zaobserwowali, że skóra kijanek żaby *Rana pipiens* jaśnieje, kiedy jest polewana wyciągiem otrzymanym z szyszynki wołowych. Dopiero czterdzieści lat później grupie dermatologów amerykańskich pod kierunkiem A.B. Lerner, po dwóch latach intensywnych badań, w których zużyto setki tysięcy szyszynki, udało się wyizolować kilkanaście miligramów czynnika rozjaśniającego skórę płazów i ustalić jego budowę chemiczną. Ponieważ pracę wykonano w słynnej i renomowanej uczelni amerykańskiej — Yale University (New Haven, Connecticut) — Lerner pierwotnie zamierzał nazwać wyizolowany związek „yalin”. Koncepcja ta nie przypadła jednak do gustu współpracownikom Lerner i po dłuższej dyskusji zdecydowano się na nazwę „melatonina” — od nazwy barwnika i komórek skóry wrażliwych na działanie tajemniczego hormonu szyszynki¹.

WYSTĘPOWANIE, BIOSYNTeza
I UNIECZYNNIANIE MELATONINY

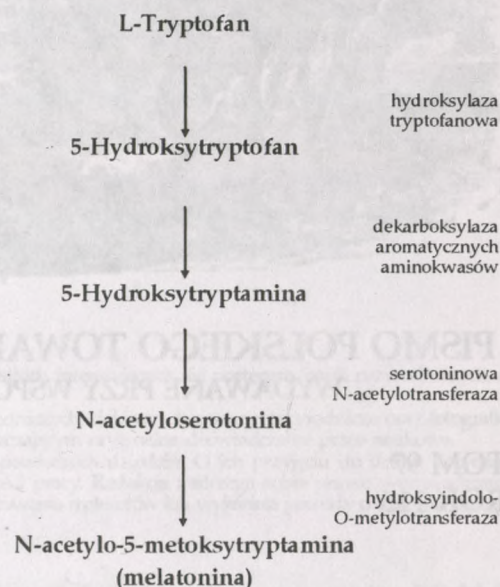
Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina) to



Ryc. 1. Melatonina (N-acetylo-5-metoksytryptamina)

aktywna biologicznie pochodna indolu, powszechnie występuje u tak odległych ewolucyjnie gatunków jak wyplawek i człowiek, zachowując swoje podstawowe działanie chronobiologiczne. Melatoninę spotykamy także w świecie roślin, np. u alg. U większości kręgowców głównym źródłem ustrojowej melatoniny jest szyszynka, oraz — w mniejszym stopniu — siatkówka, gruczoł Hardera i przewód pokarmowy.

Melatonina powstaje z aminokwasowego prekursora L-tryptofanu w czteroetapowym procesie:



Etapem decydującym o natężeniu syntezy melatoniny jest etap trzeci, tj. N-acetylowanie serotoniny (przebiegające przy udziale specyficznego enzymu — serotoninowej N-acetylotransferazy, NAT), oraz w mniejszym stopniu etap pierwszy, tj. hydroksylacja L-tryptofanu. NAT to szczególny enzym, który przez długi okres czasu „bronił” swoich tajemnic przed badaczami. Zmiany aktywności tego enzymu przebiegają równolegle do zmian poziomów melatoniny i charakteryzują się dobrze wyrażoną rytmiką okołodobową. Wiedzano, że proces indukcji NAT zależy od wzrostu wewnątrzkomórkowego poziomu cyklicznego 3',5'-adenozynomonofosforanu (cAMP) i jonów wapniowych, oraz że ekspozycja zwierząt na światło prowadzi do szybkiego i dramatycznego spadku aktywności enzymu. Ponieważ uważa się, że poznanie molekularnych podstaw regulacji rytmicznych zmian aktywności NAT może przybliżyć nas do poznania istoty i zasad funkcjonowania zegara biologicznego, już od końca lat 70. próbowano wyizolować i scharakteryzować ten enzym. Zadanie to okazało się jednakże niezwykle trudne. Po wielu nieudanych próbach uczeni zmienili taktykę i stosując techniki biologii molekularnej starali się sklonować gen odpowiedzialny za syntezę białka enzymatycznego. Badania te, trwające od drugiej połowy lat 80. zakończyły się sukcesem dopiero w ubiegłym roku.

Melatonina zsintetyzowana w szyszynce wydzielana do krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, i tą drogą dociera do różnorodnych tkanek organizmu, gdzie wywiera swoje działania fizjologiczne. Proces unieczynniania hormonu pochodzenia szyszynkowego przebiega głównie w wątrobie i polega na hydroksylacji w pozycji 6 pierścienia indolowego, a następnie sprzęganiu 6-hydroksymelatoniny z kwasem siarkowym bądź glukuronowym. Powstałe w ten sposób związki są wydalane z organizmu wraz z moczem.

¹ Komórki barwnikowe (melanofory) powszechnie występują w skórze płazów i innych zwierząt zmiennocieplnych. Czarny barwnik obecny w tych komórkach to melanina, zgromadzona w ziarnistościach zwanych melanosomami. Rozproszenie melanosomów w komórce powoduje, że jest ona czarna, natomiast agregacja melanosomów daje efekt przeciwny. Szereg hormonów, w tym także melatonina, moduluje procesy zmian zabarwienia skóry płazów. U ssaków brak jest melanoforów, posiadają one natomiast melanocyty zawierające melanosomy, które syntetyzują melaninę. Obecność melanosomów w skórze i w mieszkach włosowych tłumaczy powstawanie zabarwienia włosów i skóry. U człowieka melatonina nie zmienia zabarwienia skóry i włosów.

Z kolei melatonina powstała w siatkówce reguluje procesy przebiegające w oku i jest unieczynniana miejscowo w sposób odmienny od inaktywacji związku pochodzenia szyszynkowego. 5-Metoksytryptamina, powstała w wyniku deacetylacji melatoniny, ulega oksydatywnej dezaminacji, a następnie utlenieniu do kwasu 5-metoksyindolooctowego bądź redukcji do 5-metoksytryptofolu.

DOBOWY RYTM BIOSYNTETY MELATONINY

Najbardziej charakterystyczną cechą układu melatonergicznego jest jego rytmiczność i zależność od światła. U przebadanych dotychczas gatunków zwierząt oraz u człowieka wykazano, że biosynteza melatoniny przebiega w zależnym od warunków oświetlenia środowiska rytmie dobowym bądź okołodobym wytwarzanym przez endogenne zegary biologiczne. Niezależnie od trybu życia, jaki prowadzi dany gatunek (nocny, dzienny lub mieszany), produkcja związku jest zawsze najwyższa w nocy lub w fazie ciemnej sztucznego cyklu oświetlenia światło-ciemność. Oznacza to, że u jednych zwierząt największe ilości melatoniny pojawiają się podczas snu, natomiast u innych w okresie aktywności, np. podczas polowania. U człowieka wzrost poziomów melatoniny w płynach ustrojowych (krew, ślina) oraz jej metabolitu 6-sulfatoksymelatoniny w moczu obserwuje się w nocy, a samej melatoninie przypisuje się działanie ułatwiające zasypianie. Stopień syntezy melatoniny zależy od wieku. Niemowlęta zaczynają produkować melatoninę od 4 miesiąca życia. Ponieważ moment podjęcia przez organizm człowieka produkcji hormonu jest bardziej skorelowany z datą zapłodnienia niż datą porodu, przypuszcza się, że jest on zdeterminowany genetycznie. Najwyższe nocne poziomy melatoniny występują u małych dzieci do 3-5 roku życia. W ciągu następnych 10 lat życia poziomy hormonu gwałtownie obniżają się aż o około 80% — zjawisku temu przypisuje się istotną rolę w procesie dojrzewania płciowego człowieka. Produkcja melatoniny zmniejsza się łagodnie do 40-50 roku życia. U osób w wieku powyżej 60-65 lat często obserwuje się niskie amplitudowe, czyli bardzo spłaszczone, dobowy rytm poziomów melatoniny.

Wyróżniamy trzy podstawowe profile nocnej produkcji melatoniny. W profilu A, najrzadziej spotykanym wśród zwierząt, wzrost poziomów melatoniny obserwuje się dopiero po upływie kilku godzin od zapadnięcia zmroku (lub rozpoczęcia fazy ciemnej cyklu światło-ciemność). W krótkim czasie poziomy melatoniny osiągają wartości maksymalne, a następnie zaczynają szybko opadać uzyskując przed świtem niski pułap dzienny. Chomik syryjski jest klasycznym przykładem zwierzęcia z profilem A nocnego wzrostu syntezy melatoniny. Profil B, występujący np. u człowieka i szczura, charakteryzuje się łagodnym wzrostem produkcji melatoniny, który rozpoczyna się wkrótce po zapadnięciu ciemności. Najwyższe poziomy hormonu pojawiają się w połowie nocy, po czym następuje stopniowe zmniejszanie syntezy związku. U zwierząt z profilem C, również często rozpowszechnionym jak profil B i charakterystycznym np. dla owcy, w ciągu 30 minut od zapadnięcia ciemności do-

chodzi do osiągnięcia maksymalnego pułapu produkcji melatoniny. Wysokie poziomy hormonu utrzymują się przez całą noc i szybko opadają dopiero przed świtem. Niezależnie od tego, jaki profil nocnej biosyntezy melatoniny reprezentuje dany gatunek, wydłużenie nocy (np. w okresie zimy) prowadzi do przedłużenia okresu podniesionego poziomu melatoniny.

Melatonina, której dobowy rytm znajduje się pod precyzyjną kontrolą zegara biologicznego i jest skorelowany z długością dnia i nocy, przekazuje informację o porze dnia oraz spodziewanej porze roku do każdej tkanki, która posiada odpowiednie receptory i może „odczytywać” ten sygnał. I tak, niskie poziomy związku są biochemicznym sygnałem dnia, a wysokie — nocy. Wzrastające poziomy melatoniny wskazują na wieczór, natomiast opadające sygnalizują zbliżający się ranek. Stopniowe rozszerzanie „okna” podniesionego poziomu melatoniny jest odczytywane jako znak zmian pór roku: lato → jesień → zima. Z kolei stopniowe zawężanie „okna melatoninowego” stanowi informację o zbliżającej się wiosnie, a potem lecie. A zatem, melatonina funkcjonuje zarówno jako zegar wewnętrzny odmierzając czas dla wydarzeń dobowych i jako wewnętrzny kalendarz, odmierzając czas dla zjawisk sezonowych. Przypuszcza się, że u ssaków (w tym także u człowieka) organizm matki może przekazywać płodowi informację o długości dnia i nocy zakodowaną w postaci rytmicznych sygnałów chemicznych — cząsteczek melatoniny — odbieranych przez receptory znajdujące się w odpowiednich strukturach mózgu płodu.

WPLYW ŚWIATŁA NA BIOSYNTEZĘ MELATONINY

Światło jest najważniejszym czynnikiem środowiska regulującym biosyntezę melatoniny². Ekspozycja zwierząt na światło w nocy powoduje szybki i dramatyczny spadek poziomów melatoniny w szyszynce, siatkówce oraz we krwi. Zjawisko to występuje u wszystkich przebadanych dotychczas gatunków zwierząt i u człowieka. Należy jednakże podkreślić, że istnieją duże różnice międzygatunkowe we wrażliwości układu syntetyzującego melatoninę na bodziec świetlny. Z reguły zwierzęta prowadzące nocny tryb życia są o wiele bardziej wrażliwe na działanie światła niż zwierzęta aktywne w dzień (tabela). W przypadku człowieka, obniżenie nocnych poziomów melatoniny obserwowano dopiero po zastosowaniu światła o natężeniu >1500 luksów³. Najsilniejsze działanie supresyjne wywiera światło zielone (o długości

² Wśród naukowców skandynawskich melatonina jest czasami nazywana „trollem układu endokrynologicznego”, albowiem światło słoneczne zabójcze dla mitycznego trolla „eliminuje” produkcję hormonu. Ze względu na swoje unikatowe występowanie w fazie ciemnej naturalnego lub sztucznego dobowego cyklu oświetleniowego światło-ciemność melatoninę określa się mianem „chemicznego odpowiednika (analogu) ciemności”.

³ Natężenie światła na wysokości wzroku przy sztucznym oświetleniu pokoju waha się z reguły w granicach 150-400 luksów. Światło słoneczne w pogodny letni dzień daje oświetlenie o natężeniu 50 000 luksów. W lutym 1996 roku w renomowanym czasopiśmie naukowym *Nature* ukazała się praca amerykańskich badaczy pod kierunkiem C.A. Czeislera dowodząca, że zegar biologiczny człowieka reaguje już na światło białe o natężeniu 180 luksów.

Tabela. Wrażliwość różnych gatunków ssaków na supresyjne działanie światła na produkcję melatoniny w nocy

Gatunek	Natężenie oświetlenia (lux)	Rodzaj aktywności dobowej
Szczur albinos (<i>Rattus norvegicus</i>)	0,0017	nocny
Chomik syryjski (<i>Mesocricetus auratus</i>)	0,336	nocny
Koza (rasy Saanen)	1,35	dzienny
Suseł (<i>Thomomys bottae</i>)	1412	dzienny/nocny
Człowiek	>1500	dzienny
Wiewiórka ziemna Richardsona (<i>Spermophilus richardsoni</i>)	6220	dzienny

Podano natężenie światła białego, które znamienne obniża nocną biosyntezę melatoniny w szyszynce.

fali 500–560 nm), a najsłabsze światło czerwone (>600 nm). Najnowsze dane doświadczalne, pochodzące również z laboratorium autorów niniejszego artykułu, wskazują na to, że układ wytwarzający melatoninę w szyszynce i siatkówce kręgowców jest wrażliwy na działanie promieniowania nadfioletowego UV-A.

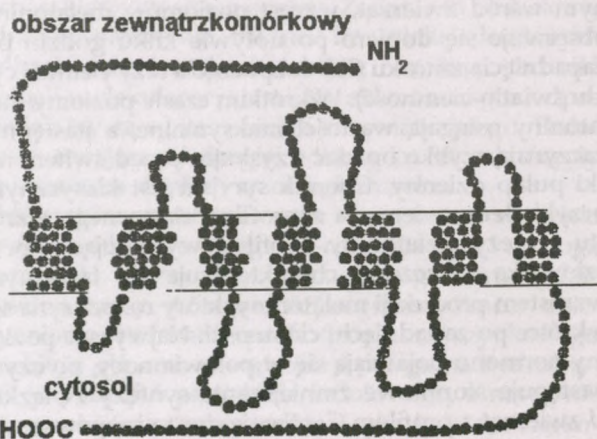
Szyszynki ssaków, w odróżnieniu od gruczołów innych kręgowców, nie są bezpośrednio światłoczułe i informacja o warunkach oświetlenia środowiska dociera do nich z siatkówki szlakiem wieloneuronalnym: siatkówka → nerw wzrokowy → jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza → jądro przykomorowe → przysiadkowa wiązka przodomózgowia → pokrywa międzymózgowia → jądro pośrednio-boczne rdzenia kręgowego → zwój szyjny górny → zazwojowe włókna współczulne unerwiające pinealocyty. W szlaku tym niezwykle istotną rolę odgrywają jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (ang. *suprachiasmatic nuclei*; SCN), uważane za miejsce nadrzędnego zegara biologicznego organizmu.

Światło nie tylko hamuje nocny wzrost biosyntezy melatoniny, ale także w szczególny sposób wpływa na zegar biologiczny wytwarzający okołodobowy rytm produkcji hormonu⁴. Ekspozycja na światło zwierząt oraz hodowli komórkowych bądź tkankowych zachowujących zdolność do rytmicznej syntezy melatoniny (np. hodowle pinealocytów ptasich, hodowle preparatów ocznych żaby *Xenopus laevis*) powoduje zależne od pory dnia (lub fazy sztucznego dobowego cyklu oświetleniowego światło-ciemność) przesunięcia, czyli zmiany faz, rytmu biosyntezy hormonu. Opóźnienie rytmu (ang. *phase-delay*) obserwowano stosując bodziec świetlny w pierwszej połowie nocy, a przyspieszenie rytmu (ang. *phase-advance*) wówczas, gdy włączano światło w drugiej połowie nocy. Utrzymujące się zmiany w rytmie okołodobowej zegara biologicznego aktywują mechanizmy adaptacyjne w komórkach organizmu, które „przetwarzają” homeostazę na poziom odpowiedni dla nowych warunków środowiskowych. W warunkach fizjologicznych zmiany takie mają zazwyczaj charakter „płynny”.

RECEPTORY MELATONINOWE

Większość działań melatoniny wynika z pobudzenia przez ten związek specyficznych receptorów. Z powodu braku odpowiednich narzędzi i technik badawczych do połowy lat 80. badania receptorów melatoninowych rozwijały się powoli. Zsyntetyzowanie w 1984 przez grupę fińskich badaczy pod kierunkiem O. Vakkuriego na drodze prostej reakcji chemicznej 2-[¹²⁵I]-jodomelatoniny (radioliganda o wysokiej aktywności właściwej) było etapem przełomowym w bezpośrednich badaniach receptorów melatoninowych pozwalającym nie tylko na rozszerzenie charakterystyki farmakologicznej tych receptorów, lecz również na analizę ich właściwości i rozmieszczenia w organizmie oraz na skorelowanie występowania receptorów z określonymi funkcjami melatoniny. Sklonowanie w połowie lat 90. przez grupę S.M. Repperta z Bostonu (USA) receptorów melatoninowych stanowiło kolejny kamień milowy w badaniach tych receptorów. W 1994 roku z hodowanych melanoforów skóry żaby *Xenopus laevis* otrzymano cDNA kodujący receptor melatoninowy nazwany receptorem Mel_{1c}, a następnie uzyskano cDNA kodujący receptor melatoninowy w mózgu człowieka i owcy, tzw. receptor Mel_{1a}. W rok później Reppert i wspólnicy sklonowali ludzki receptor Mel_{1b} (występujący głównie w siatkówce) oraz dwa receptory melatoninowe obecne w mózgu kurcząt — Mel_{1a} i Mel_{1c}. Łańcuchy białkowe sklonowanych receptorów melatoninowych składają się z około 350–360 reszt aminokwasowych, z wyjątkiem receptora Mel_{1c} melanoforów skóry żaby zbudowanego z 420 reszt aminokwasowych. Analizując szczegółowo sekwencje aminokwasowe zaprojektowano modele przestrzenne białek receptorowych i ich rozmieszczenie w błonie komórkowej. Uzyskane modele (ryc. 2) wskazują na przynależność sklonowanych receptorów melatoninowych do dużej rodziny (tzw. nadrodziny) receptorów błonowych sprzężonych z białkami regulacyjnymi wiążącymi nukleotydy guanylanowe, czyli białkami G.

Łańcuch białka receptorowego wielokrotnie przechodzi przez błonę komórkową tworząc w jej obrębie siedem obszarów hydrofobowych o strukturze helikalnej (α-helisy). Transbłonowe odcinki łańcucha białkowego są naprzemiennie połączone ze sobą zewnątrzkomórkowymi i wewnątrzkomórkowymi



Ryc. 2. Schemat budowy sklonowanego receptora melatoninowego Mel_{1b} z mózgu człowieka.

⁴ Światło jest praktycznie jedynym znanym dotychczas czynnikiem, który efektywnie i szybko przedstawia wskazówki zegara biologicznego i modyfikuje rytmikę okołodobową zwierząt i człowieka. Wpływ światła, oraz melatoniny, na funkcje zegara biologicznego wykorzystuje się w leczeniu określonych zaburzeń snu.

(cytosolowymi) pętlami hydrofilowymi. Zakończenie aminowe łańcucha (N-koniec) znajduje się w obszarze zewnątrzkomórkowym, natomiast zakończenie karboksylowe łańcucha (C-koniec) występuje w cytosolu (ryc. 2). W obrębie N-końca występują jedno lub dwa miejsca dla N-glikozytacji (reszty asparaginy), natomiast długi C-koniec posiada szereg miejsc, które mogą ulegać fosforylacji katalizowanej przez kinazę białkową C.

Melatonina jako związek lipofilowy stosunkowo łatwo przechodzi przez błony biologiczne. Logiczną konsekwencją zdolności melatoniny do wnikania do wnętrza komórki może być zatem obecność w cytosolu bądź jądrze komórkowym specjalnych miejsc, na które działa ten hormon. Obecnie sugeruje się dwa wewnątrzkomórkowe miejsca receptorowe dla działania melatoniny — kalmodulinę w cytosolu i jądrowy receptor RZR β . Przypuszcza się, że melatonina wiążąc się z kalmoduliną i hamując jej aktywność może wpływać na szereg procesów zależnych od kompleksu Ca²⁺-kalmodulina, np. modulacja aktywności enzymów docelowych takich jak cyklaza adenylanowa, fosfodiesteraza czy specyficzne kinazy białkowe, oraz modyfikacje białek cytoszkieletu komórki. Receptor RZR β występuje w jądrze komórkowym, wiąże się do DNA (kwasu dezoksyrybonukleinowego) i posiada konstytutywną aktywność transaktywacyjną. Wykazano, że pobudzenie sklonowanego receptora RZR β przez melatoninę prowadzi do wzrostu transkrypcji genów. Przypuszcza się, że działanie melatoniny w obrębie jądra komórkowego może odpowiadać, przynajmniej częściowo, za sugerowane onkostatyczne i immunostymulujące działanie tego hormonu. Słuszność takich koncepcji wymaga jednak potwierdzenia w dalszych badaniach.

Do najsilniejszych związków pobudzających receptory melatoninowe (czyli agonistów) należy oczywiście melatonina oraz jej pochodne (niektóre z nich działają silniej niż sama melatonina): 2-jodomelatonina $\geq$ 6-chloromelatonina $\geq$ melatonina $>$ 6-hydroksymelatonina (metabolit szyszynkowej melatoniny) $>$ 6-metoksymelatonina. Związki pozbawione grupy 5-metoksylowej (np. N-acetylotryptamina) lub N-acetylowej (np. 5-metoksytryptamina) działają przynajmniej stukrotnie słabiej od melatoniny i jej aktywnych pochodnych. Z grupy prekursorów melatoniny bardzo słabe powinowactwo do receptorów melatoninowych wykazuje N-acetyloserotonina (tj. N-acetylo-5-hydroksytryptamina), natomiast L-tryptofan, 5-hydroksytryptofan i serotonina są nieaktywne. Pomimo intensywnych prac prowadzonych od szeregu lat nie tylko w ośrodkach naukowych, lecz również w laboratoriach renomowanych koncernów farmaceutycznych nie udało się dotychczas otrzymać silnego i selektywnego antagonisty receptorów melatoninowych. Związki takie jak 2-benzylo-N-acetylotryptamina (luzindol), N-(2,4-dinitrofenylo)-5-metoksytryptamina (ML-23) oraz 4-fenylo-acetamidotetralina, blokują receptory melatoninowe, jednakże duże różnice w sile działania tych związków w różnych modelach doświadczalnych ograniczają ich stosowanie.

Najwięcej receptorów melatoninowych występuje w ośrodkowym układzie nerwowym i w melanofo-

rach skóry płazów. U ptaków i niższych kręgowców obecność receptorów melatoninowych stwierdzono w wielu obszarach mózgu, głównie w układzie wzrokowym i słuchowym oraz w układzie limbicznym. Z kolei u ssaków występowanie receptorów melatoninowych ogranicza się do pewnych struktur mózgowych, głównie części guzowatej (*pars tuberalis*) przysadki mózgowej i jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza (SCN), oraz w mniejszym stopniu — siatkówki, jądra przykomorowego wzgórza, kory mózgowej i hipokampa. *Pars tuberalis* to jedyny obszar mózgu, gdzie wykazano obecność receptorów melatoninowych u wszystkich przebadanych dotychczas gatunków ssaków, w tym także u człowieka. Poza mózgiem, receptory melatoninowe występują w małych ilościach w komórkach i tkankach immunokompetentnych (limfocyty, śledziona, grasica), gonadach, nerkach i nadnerczach, przewodzie pokarmowym, tkankach nowotworowych, oraz w kole tętnicznym mózgu — tzw. kole Willis'a.

DZIAŁANIA MELATONINY: EFEKTY FIZJOLOGICZNE I PERSPEKTYWY TERAPEUTYCZNE

Podstawowa i ewolucyjnie zachowana rola melatoniny to rola koordynatora rytmów biologicznych. Hormon ten „odmierza czas” dla wydarzeń dobowych oraz dla zjawisk sezonowych funkcjonuje jako biochemiczny zegar i kalendarz. Melatonina reguluje różnorodne procesy fizjologiczne i neurohormonalne przebiegające w sposób rytmiczny — np. okołodobowy rytm aktywności psychomotorycznej (w tym rytm sen-czuwanie) oraz zależne od pór roku zmiany metabolizmu, owłosienia, funkcji gonad i zdolności do rozmnażania. Melatonina matki, przechodząc przez łożysko, informuje płód o porze dnia i porze roku. Przypuszcza się, że u człowieka nieprawidłowości w przebiegu dobowego rytmu syntezy melatoniny (niska amplituda rytmu, przyspieszenie lub opóźnienie faz rytmu, długość cyklu dobowego różna od 24 godzin, zbyt szerokie „okno” wysokich poziomów hormonu) mogą leżeć u podstaw szeregu zaburzeń, takich jak np. niektóre zaburzenia snu, choroby afektywne (depresje zimowe, depresje u osób niewidomych, które całkowicie utraciły zdolność odbioru sygnałów świetlnych) czy zespół nagłej śmierci noworodków. Obiecujące wyniki badań klinicznych wskazują na skuteczność stosowania melatoniny (bądź światła) w leczeniu tego typu zaburzeń. Ponadto, melatonina przyspieszając proces resynchronizacji wewnętrznych rytmów biologicznych, osłabia i skraca zaburzenia psychiczne i psychologiczne będące wynikiem szybkiej zmiany stref czasowych (tzw. zespół „jet-lag” po lotach transkontynentalnych). Zagadnienia te zostały omówione w odrębnym artykule.

U większości zwierząt obserwuje się zależne od pory roku zmiany w ich fizjologii i zachowaniu. Zwierzęta, u których długość dnia odgrywa podstawową rolę w regulacji sezonowo zmieniających się procesów fizjologicznych, nazywamy fotoperiodycznymi. Wszystkie przebadane dotychczas „fotoperiodyczne” gatunki ssaków wykorzystują melatoninę jako sygnał biochemiczny informujący je o długości dnia. Kontrola sezonowych cykli rozmnażania pozwala zwie-

rzętom na zaprogramowanie czasu wydania na świat potomstwa w porze roku gwarantującej największą obfitość pokarmu i stanowi zadanie o kluczowym znaczeniu dla zachowania gatunku. Melatonina reguluje funkcje gonad i kontroluje sezonowe rozmnażanie się zarówno tych gatunków ssaków, u których do zapłodnienia dochodzi w czasie wiosny/lata (długie dni) — np. chomik, tchórzofretka, jak i tych, u których zapłodnienie występuje jesienią/zimą (krótkie dni) — np. owca, koza, sarna. W zależności od gatunku melatonina działa zatem stymulując lub hamując na funkcje układu rozrodczego. U kobiet melatonina hamuje owulację i, stosowana w połączeniu z norepisteronem, wydaje się być skutecznym środkiem antykoncepcyjnym o niewielu działaniach ubocznych. Przypisywana melatoninie zdolność do zapobiegania nowotworom sutka i hamowania rozrostu tkanki nowotworowej w jej początkowym stadium stanowi dodatkową zaletę stosowania tego hormonu jako środka antykoncepcyjnego. Podejmowane są również próby wykorzystania melatoniny w hodowli zwierząt. Zastosowanie tego hormonu w hodowli owiec pozwoliło na zwiększenie populacji zwierząt o 20% oraz na wzrost ilości i jakości produkowanej przez nie wełny, a w hodowli lisów, norek i tchórzofrek — na uzyskanie bujnego, puszystego i lśniącego futra. Uważa się, że dzięki melatoninie możliwe będzie zwiększenie wydajności w hodowlach świń, dzików, saren i koni wyścigowych, oraz uzyskanie całorocznej produkcji mleka przez kozy.

Udowodniono, że melatonina pełni rolę miejscowego regulatora szeregu procesów przebiegających w oku i zależnych od rytmu dobowego oraz światła. Związek ten m.in. bierze udział w regulacji fototropowych ruchów adaptacyjnych do ciemności, takich jak wydłużanie się czopków i agregacja ziarnistości melaniny w nabłonku barwnikowym, oraz kontroluje wrażliwość komórek poziomych na światło. Sądzi się, że melatonina, stymulując proces fagocytozy szczytowych dysków segmentów zewnętrznych pręcików, wpływa pobudzająco na obrót błon komórek fotoreceptorowych. Dzięki tym działaniom substancja ta zwiększa, pośrednio, zdolność percepcyjną siatkówki i ułatwia widzenie w warunkach słabego bądź zmiennego oświetlenia. Ponadto przypuszcza się, że melatonina może być jednym z fizjologicznych regulatorów ciśnienia śródgałkowego. Sądzi się również, że względu na swoje zdolności do unieczynniania wolnych rodników może ona opóźniać proces powstawania zaćmy. Powyższe dane, oparte na wynikach badań przeprowadzonych na zwierzętach, wskazują

na możliwość wykorzystania w przyszłości melatoniny (lub agonistów receptorów melatoninowych) w okulistyce — w terapii jaskry i zaćmy.

Szereg danych wskazuje na potencjalne immunostymulujące i onkostatyczne działanie melatoniny. Ponadto, duże nadzieje wiąże się ze zdolnościami melatoniny do przenoszenia elektronów i unieczynniania wolnych rodników⁵. Entuzjastyczne doniesienia ostatnich 3 lat sugerują, że melatonina dzięki swoim zdolnościom do „wymiatania” toksycznych wolnych rodników, aktywacji enzymów przeciwutleniających oraz właściwościom immunostymulującym, może opóźniać procesy starzenia, w szczególności procesy neurodegeneracyjne i stanowić nowy rodzaj broni w profilaktyce i terapii chorób geriatrycznych. Należy jednakże podkreślić, że szereg z wyżej wymienionych danych pochodzi z badań (w większości nielicznych) przeprowadzonych na komórkach, tkankach lub organizmach konkretnych gatunków zwierząt i na obecnym etapie wiedzy dane te mogą być traktowane jako obiecujące sygnały sugerujące możliwość wykorzystania hormonu jako środka terapeutycznego. Wprowadzenie melatoniny bądź agonistów (czy też antagonistów) receptorów melatoninowych do leczenia wymaga przeprowadzenia bardzo szczegółowych badań (czasem potwierdzonych w kilku niezależnych laboratoriach), w tym badań klinicznych wykonywanych na ludziach. Ponadto, mówiąc o ewentualnych możliwościach terapeutycznego stosowania melatoniny, szczególnie przez dłuższy czas, musimy zdawać sobie sprawę z wielu problemów związanych z taką terapią. Efekty melatoniny zależą nie tylko od zastosowanej dawki, lecz również od pory dnia, cyklu oświetlenia (aktualnego i poprzedniego), rytmiki okołodobowej pacjenta, endogennego rytmu biosyntezy hormonu przez organizm pacjenta, wieku i płci. Nie znamy odległych skutków stosowania melatoniny (w szczególności w odniesieniu do wieloletniego zażywania tego związku, jak np. w przypadkach opóźniania procesów starzenia), a nasza wiedza na temat interakcji melatoniny z innymi lekami znajduje się w powijkach.

⁵ Informacje na temat immunostymulującego, onkostatycznego i unieczynnającego wolne rodniki działania melatoniny znajdzie czytelnik w dalszych artykułach tego numeru *Wszechświata*.

Dr hab. Jolanta B. Zawilska, neurofarmakolog, jest adiunktem w Zakładzie Farmakodynamiki Akademii Medycznej i w Zakładzie Amin Biogeny PAN w Łodzi
Prof. dr hab. Jerzy Z. Nowak, neurofarmakolog, jest kierownikiem Zespołu Patofizjologii w Zakładzie Amin Biogeny PAN w Łodzi

SZYSZYŃKA — „TRZECIE OKO BOGA SZIWY”

Szyszyńka jest jednym z gruczołów dokrewnych tak jak np. przysadka czy tarczyca. Gruczoły te produkują hormony, które wydzielane są bezpośrednio do krwi i tą drogą docierają do docelowych tkanek lub narządów kierując przemianą materii oraz regulując i harmonijnie zespalać ze sobą ich czynności. W porównaniu z innymi dobrze poznanymi gruczołami szyszyńka pozostaje nadal gruczołem w pewnym sensie tajemniczym. Chociaż o jej istnieniu wiadomo od ponad 2000 lat, to do dzisiejszego dnia funkcja jej nie jest w pełni poznana i budzi wiele kontrowersji. W zależności od punktu widzenia szyszyńka ma więc najdłuższą lub najkrótszą historię spośród wszystkich gruczołów dokrewnych.

Dzięki centralnemu położeniu szyszyńki w obrębie mózgu od najdawniejszych czasów wzbudzała ona szczególne zainteresowanie anatomów. Najwcześniejsze opisy odnoszące się do szyszyńki znajdują się w Wedach, księgach mądrości, które stanowiły podstawę starohinduskiej filozofii i religii. W księgach tych opisanych jest siedem chakr, czyli ośrodków energii witalnej rozmieszczonych wzdłuż osi ciała. Naczelną chakrą zlokalizowaną była na szczycie głowy, a siedziskiem jej była właśnie szyszyńka. Tę główną chakrę symbolizował kwiat lotosu o tysiącu płatków oraz cisza, w przeciwieństwie do innych chakr, które były związane z charakterystycznymi dźwiękami. Chakra ta reprezentowała centrum nadrzędnej siły duchowej. Ona to dawała oświecenie i zapewniała łączność z bóstwem. U świętych w starożytnych Indiach chakra ta była przedstawiana jako wyniosłość na głowie. Być może aureola otaczająca głowę świętych chrześcijańskich czy strzyżenie włosów w formie wieńca na głowie przez mnichów we wczesnych czasach chrześcijaństwa są związane z tymi wierzeniami. Z szyszyńką utożsamiano też inną chakrę mieszczącą się na czole między brwiami, a symbolizowało ją „trzecie oko” boga Sziwy. Nawet dzisiaj w Indiach kobiety zaznaczają ją na czole za pomocą kolorowej kropki, aby zapewnić sobie szczęście. Za właściwego odkrywcę ludzkiej szyszyńki uważa się jednak aleksandryjskiego lekarza Herophilusa (IV-III w. przed Chr.). Uważał on szyszyńkę za narząd kontrolujący przepływ duszy (*pneuma psychikon*) pomiędzy komorami mózgu a wnętrzem nerwów.

Pierwszy opis tego narządu w literaturze medycznej pochodzi od greckiego lekarza Galena (130-200 r. przed Chr.). Nazwał on szyszyńkę *konarion* ze względu na kształt zbliżony do szyszki sosny. W 1664 r. Kartezjusz w swym traktacie *L'Homme* przedstawił hipotezę, że ciało ludzkie jest maszyną kierowaną przez pozaziemską duszę usytuowaną właśnie w szyszyńce. Przez następnych parę wieków zajmowano się jedynie anatomią szyszyńki uważając ją za narząd szczytkowy. Dopiero prace ostatnich trzech dekad pozwoliły na zrewidowanie tego poglądu. Nową epokę badań nad fizjologią tego narządu otwiera rok 1958, w którym to Lerner wyizolował i określił strukturę głównego hormonu szyszyńki — melatoniny.

Wiadomo, że szyszyńka jest głównym narządem pośredniczącym w przekazywaniu informacji ze środowiska do wnętrza organizmu, synchronizując jego funkcję ze zmianami, jakie zachodzą w świecie zewnętrznym. W tym przypadku ważnym nośnikiem informacji jest światło, a dokładniej jego natężenie i czas trwania okresu światła i ciemności. Czas trwania oświetlenia wyznacza rytm dobowy, dzień i noc. Intensywność światła związana jest też z porami roku, co z kolei wiąże się ze zmiennymi warunkami środowiska takimi jak: temperatura otoczenia, obfitość pokarmu, wpływającymi na warunki rozrodu i wychowywanie potomstwa. Szyszyńka wnosi więc ważną dla organizmu zwierzęcia informację w postaci czynnika czasowego.

Bodźce świetlne dzięki reakcjom biochemicznym są zamieniane na informacje chemiczne działające ogólnoustrojowo za pomocą uwalnianych do krwi hormonów i substancji czynnych. Reakcja szyszyńki na bodźce świetlne może być, w zależności od stopnia ewolucyjnego rozwoju, bezpośrednia bądź bardziej złożona.

Szyszyńka ma długą i interesującą drogę ewolucyjną. W rozwoju filogenetycznym uległa ona przekształceniu od narządu fotoreceptywnego u niższych kręgowców do narządu neuroendokrynnego u ssaków. U smoczkoustych, ryb i płazów pełni rolę „trzęciwego oka” będąc bezpośrednim narządem światłoczułym, którego wnętrzu wyściela nabłonek mający budowę podobną do siatkówki oka. Bodźce świetlne docierają do szyszyńki przez ścinienie, lub nawet otwór w czaszce położony nad tym narządem.

U gadów i ptaków jest ona narządem zarówno światłoczułym (o zredukowanej czynności), jak i narządem spełniającym czynność wydzielniczą. Bezpośrednio niewrażliwe na światło są szyszyńki ssaków, chociaż ich komórki mięsiste zawierają białka mogące uczestniczyć w procesie fotorecepcji.

Wpływ światła na niektóre czynności fizjologiczne zwierząt był znany od dawna. Holenderscy hodowcy ptaków już w ubiegłym stuleciu pobudzali je do śpiewu zimą przez wystawianie ich jesienią na działanie dodatkowej ilości światła. Jednakże dopiero w 1925 roku ustalono, że warunki oświetlenia wpływają na czynność gonad u ptaków. Zwrócono wówczas uwagę na fakt, że czynność gonad nie jest kontrolowana wyłącznie za pomocą sygnałów wewnątrzystrojowych.

U ssaków jedynym narządem fotoreceptywnym jest siatkówka oka. Światło padając na elementy światłowrażliwe powoduje wytwarzanie impulsów nerwowych docierających przez nerwy wzrokowe, ich skrzyżowanie (chiasma), a dalej przez ciało kolankowate boczne do ośrodków korowych umożliwiających widzenie. Natomiast do szyszyńki impulsy są kierowane z nerwów wzrokowych przez ich skrzyżowanie do jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza, a stąd drogami zstępującymi w rdzeniu kręgowym do zwojów szyjnych górnych i zazwojowymi

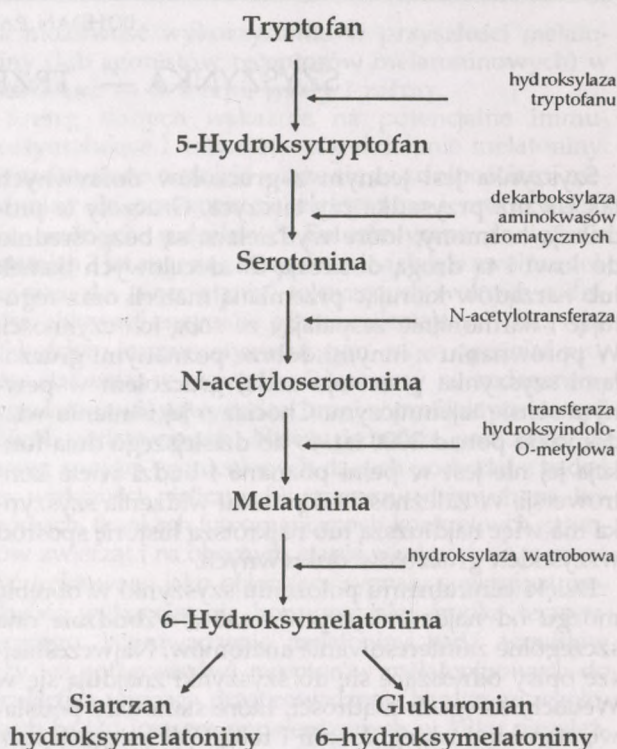
włóknami współczulnymi do komórek mięsowych szyszynki.

Po raz pierwszy bezpośrednią zależność szyszynki od światła wykazano w 1960 roku, kiedy to stwierdzono wyraźne zmniejszenie się masy szyszynki po wystawieniu szczurów na długotrwałe działanie światła ciągłego. Natomiast u zwierząt przetrzymywanych długotrwałe w ciemności zauważono wzrost jej masy. Podstawową zasadą w fizjologii szyszynki jest fakt, że ciemności towarzyszy zwiększona aktywność biosyntetyczna tego gruczołu mająca wyraz w syntezie i uwalnianiu jej głównego hormonu — melatoniny, natomiast światło hamuje tę aktywność. Ten rytm syntezy i uwalniania melatoniny charakteryzujący się wysokim poziomem melatoniny w ciemności i niskim w ciągu dnia występuje u wszystkich kręgowców bez względu na to czy prowadzą one aktywność nocną, czy dzienną. Oznacza to, że rytm ten jest dla organizmu wyznacznikiem okresu światła i ciemności, nie odmierza natomiast okresów aktywności i spoczynku. Jakkolwiek melatonina uważana jest obecnie za najważniejszy hormon szyszynki, gruczoł ten zawiera również inne substancje aktywne biologicznie, takie jak np. serotoninę, noradrenalinę, histaminę.

U ssaków światło hamuje impulsację nerwową w zazwojowych włóknach współczulnych (sympatycznych) mających swoje zakończenia na błonach komórek mięsowych szyszynki. Natomiast noradrenalina, wydzielająca się w wyniku odhamowania przez brak światła z włókien sympatycznych, wywiera swoje działanie na komórki mięsowe za pośrednictwem receptorów beta-adrenergicznych. Dochodzi wtedy do syntezy melatoniny, dla której produktem wyjściowym jest aminokwas tryptofan, a kluczowym enzymem limitującym stopień jej wytwarzania jest N-acetylotransferaza serotoninowa (ryc. 1). Jej okołodobowy rytm aktywności jest zsynchronizowany z rytmem poziomu melatoniny.

Znajdująca się w krwiobiegu melatonina pochodzi głównie z szyszynki, chociaż może być również syntezowana poza nią, np. w siatkówce oka czy płytkach krwi. Obustronne usunięcie gałek ocznych lub zwójów szyjnych górnych czy przecięcie dolnych dodatkowych pasm wzrokowych powoduje zniesienie wpływu światła na szyszynkę, ale mimo to u ludzi ociemniałych nie odbierających bodźców świetlnych zaobserwowano zachowanie cykliczności wydzielania melatoniny. W warunkach naturalnych ilość czasu, podczas którego zwierzęta są eksponowane na działanie światła zawiera się w dwóch cyklach: dobowym i rocznym.

Wykazano, że na półkuli północnej szczyt wydzielania melatoniny przypada w grudniu z dłuższym czasem wydzielania nocnego, a najniższy poziom wydzielania przypada w sierpniu z krótszym okresem nocnej sekrecji. Wykazano, że te cykle świetlne są odpowiedzialne za najróżnorodniejsze zmiany, w tym również za zmiany w obrębie układu dokrewnego. Przypuszcza się, że nadmiar światła w krajach tropikalnych przyspiesza u człowieka rozwój narządów płciowych i wystąpienie pierwszej miesiączki, a zmniejszenie ilości światła w okresach zimowych strefy podbiegunowej ma być odpowiedzialne za zmniejszenie aktywności płciowej i zdolności rozrod-

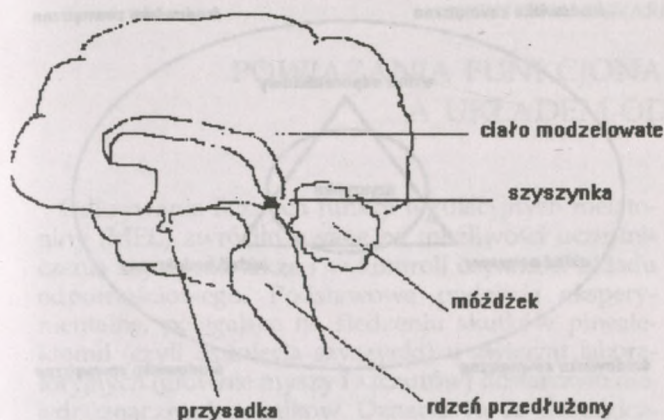


Ryc. 1. Biosynteza i metabolizm melatoniny.

czej u Eskimosów. Mechanizm działania fotookresów na czynności rozrodcze u człowieka i innych ssaków wiąże się z wpływem szyszynki na wydzielanie hormonów płciowych.

Badania relacji między dobowym rytmem wydzielania melatoniny a zmienną długością faz świetlnych w ciągu roku znalazły zastosowanie w wyjaśnieniu „sezonowej choroby afektywnej”, w której na skutek zmian warunków oświetlenia dochodzi do opóźnienia fazy dobowego rytmu wydzielania melatoniny i depresji w miesiącach jesienno-zimowych oraz przyspieszenia fazy z krótszym nocnym szczytem wydzielania melatoniny i manii w okresie wiosenno-letnim. Zaburzenia fizjologicznego rytmu wydzielania melatoniny występują także w tzw. wielkiej depresji. W przebiegu tej choroby dochodzi do spadku amplitudy nocnego wzrostu stężenia melatoniny oraz do przyspieszenia fazy dobowego rytmu wydzielania melatoniny. „Zespół opóźnionej fazy snu”, charakteryzujący się niemożnością zaśnięcia o typowej porze i dotyczący przede wszystkim młodych osób, jest spowodowany brakiem dostatecznej ilości światła o wysokim natężeniu. Innym przykładem rozkojarzenia dobowego rytmu wydzielania melatoniny jest zjawisko „jet lag” powstałe na skutek szybkiej zmiany stref czasowych w wyniku lotów międzykontynentalnych. Polega ono na zmianie faz rytmu sen-czuwanie, złym samopoczuciu, trudnościach w koncentracji. Zaburzenia chronobiologiczne są także przyczyną „zespołu pracowników zmianowych”. W wyniku zmiany cyklu aktywności i spoczynku dochodzi również do przesunięcia fazy dobowego rytmu wydzielania melatoniny, a w konsekwencji do zaburzeń snu i zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

U człowieka szyszynka jest małym narządem o szaroczerwonej barwie, kształtem podobnym do przy-



Ryc. 2. Schemat przekroju mózgowia w płaszczyźnie strzałkowej.

plaszczonego stożka. U dorosłego człowieka waży ona od 100 do 200 mg, a wielkością jest zbliżona do pestki jabłka. Zalicza się do nadwzgórze, a jej podstawa zwrócona jest do III komory mózgu w grzbietowej jej części. Przeważająca część szyszynki jest otoczona oponą miękką, która tworzy jednocześnie torebkę narządu (ryc. 2).

Zawiązek szyszynki w zarodku ludzkim pojawia się na początku 2 miesiąca życia płodowego, około 70 dnia wnikają do niej naczynia krwionośne, a w 7 miesiącu rozpoczyna się różnicowanie pierwotnych komórek na właściwe komórki mięsiste, czyli pinealocyty. Swą maksymalną wielkość osiąga szyszynka w 4 roku życia, a w 7 roku różnicowanie się mięsistej szyszynki jest już ukończone. Szyszynka otoczona jest łącznotkankową torebką, od której wnikają do narządu razem z naczyniami i włóknami nerwowymi pasma tkanki łącznej dzieląc gruczoł na zraziki. W ich obrębie znajdują się liczne pinealocyty, które stanowią ok. 90% wszystkich komórek szyszynki oraz w mniejszych ilościach komórki glejowe, sieć włókienek glejowych, pojedyncze komórki nerwowe i włókienka nerwowe pochodzące ze zwojów sympatycznych szyjnych górnych, jak też niewielka liczba m.in. fibroblastów, limfocytów i komórek barwnikowych. W szyszynce osób dorosłych mogą występować złogi hydroksyapatytu i węglanu wapnia dochodzące do 1 mm średnicy, a nazywane piaskiem szyszynkowym. Szyszynka aż do 3 miesiąca życia pozapłodowego nie wykazuje dobowego rytmu wydzielania, chociaż w tym okresie poziom melatoniny w surowicy znacząco wzrasta. Od trzeciego miesiąca ustala się charakterystyczny dobowy rytm wydzielania melatoniny. Stwierdzono również, że stężenie tego hormonu w ciągu dnia nie zmienia się z wiekiem, natomiast jego stężenie w nocy u dzieci w wieku 1-5 lat jest kilkakrotnie wyższe niż u młodzieży czy dorosłych. Fakt, iż wysokiemu stężeniu melatoniny u dzieci towarzyszą niskie stężenia gonadotropin i steroidów płciowych jak i to, że wysokie stężenie melatoniny w wieku rozwojowym hamuje dojrzewanie płciowe, a późniejszy spadek jej stężenia indukuje proces dojrzewania, jest powodem nazwania szyszynki gruczołem cnoty lub niewinności. Tak więc u dzieci z opóźnionym dojrzewaniem płciowym stwierdzono podwyższony poziom melatoniny, natomiast

podanie ochotnikom hormonów płciowych powodowało znaczące obniżenie poziomu melatoniny.

Usunięciu szyszynki zwierzętom doświadczalnym towarzyszył wzrost masy jąder, pęcherzyków nasennych, prostaty, jajników, macicy oraz obniżenie wieku występowania pierwszej rui. Wpływ melatoniny na wielkość gruczołów płciowych w warunkach fizjologicznych najlepiej można zaobserwować u chomików syryjskich. W okresie zimowym, kiedy to we krwi obserwuje się podwyższone stężenie tego hormonu, dochodzi do 10-krotnej redukcji masy jąder, do ok. 300 mg. Natomiast w okresie długiego fotoperiodu letniego, gdy synteza szyszynkowej melatoniny jest zmniejszona, masa jąder wynosi ok. 3000 mg. Jednak nie u wszystkich zwierząt melatonina wywiera działanie hamujące na czynność gonad. Zwiększenie stężenia tego hormonu u owiec powoduje aktywację ich czynności i jest sygnałem działającym proowulacyjnie. Podobnie do owcy reaguje chomik turecki. U zwierząt tych obserwowano inwolucję gonad w następstwie chirurgicznego usunięcia przysadki.

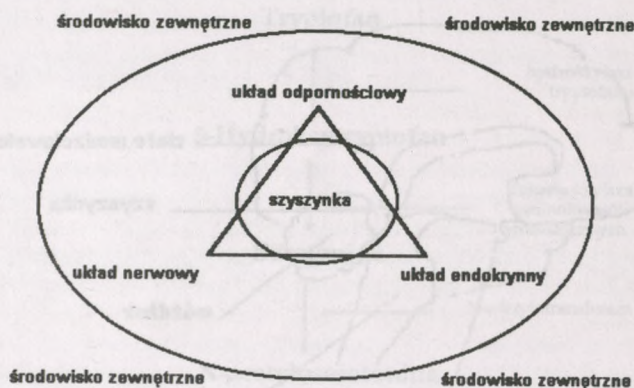
W świetle obecnych poglądów szyszynka jest gruczołem, który poprzez melatoninę jest aktywny hormonalnie na różnych poziomach organizmu. Oprócz wspomnianego oddziaływania na oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadową wywiera ona hamujący wpływ na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Melatonina obniża m.in. wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) hamując aktywność hormonalną nadnerczy. Natomiast sprzeczne są opinie co do wpływu szyszynki na oś podwzgórze-przysadka-tarczycy. Opisano też wzrost wydzielania insuliny przez aparat wysepkowy trzustki pod wpływem melatoniny. Na gospodarkę fosforanowo-wapniową szyszynka oddziałuje poprzez stymulowanie gruczołów przytarczycznych do wydzielania parathormonu.

Znane są fakty świadczące o oddziaływaniu szyszynki na elektryczną czynność mózgu. Istnieją doniesienia o stabilizującym wpływie melatoniny na aktywność elektryczną mózgu. Działa ona np. silnie hamująco na napady drgawek wywołanych stymulacją elektryczną kory mózgowej. Wykazano też jej efekt przeciwbólowy, uspakajający i nasenny. Właściwości nasenne melatoniny potwierdza jej podwyższony poziom u chorych z napadami głębokiego snu, czyli narkolepsją. Podanie jej skracza czas potrzebny do zaśnięcia, zmniejsza liczbę przebudzeń w trakcie snu nocnego, wydłuża czas trwania głębokich faz snu. Wykazano także nieprawidłowości w dobowym rytmie wydzielania melatoniny u osób z zaburzeniami czynnościowymi i organicznymi mózgu. Na przykład w chorobie Alzheimera i u ludzi starych wykazano spadek nocnych stężeń melatoniny, co powoduje skrócenie czasu snu, tendencję do dziennych drzemek i spadek głębokości snu.

W badaniach roli biologicznej szyszynki zwrócono również uwagę na możliwość udziału melatoniny w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej. Wyróżniamy dwa typy reakcji odpornościowych: reakcję typu humoralnego, w której dochodzi do wytwarzania przeciwciał i reakcję typu komórkowego związaną z obecnością limfocytów T dojrzewających w grasicy. W chwili obecnej istnieje jednak wiele rozbieżnych opinii co do sposobu i zakresu oddziaływania szy-

szynki w mechanizmach odpornościowych. Dość dobrze poznany jest stymulujący wpływ jej głównego hormonu na reakcję humoralną, natomiast wpływ na reakcje typu komórkowego nie jest jeszcze jednoznacznie rozstrzygnięty i budzi wiele kontrowersji. Wpływ szyszynki na procesy odpornościowe badano podając zwierzętom doświadczalnym melatoninę, lub obserwując wyłączenie czynności szyszynki poprzez jej chirurgiczne usunięcie czy blokadę farmakologiczną jej czynności. Dobrze udokumentowany jest fakt, iż usunięcie szyszynki powodowało spadek liczby śledzionowych komórek produkujących przeciwciała przeciwko erycytom owcy, a łączący się z osłabieniem reakcji humoralnej. Natomiast podawanie melatoniny zwierzętom doświadczalnym podnosiło ilość komórek limfoidalnych w śledzionie, co wiązało się ze stymulacją pierwotnej odpowiedzi humoralnej. Również dobrze jest poznany korzystny wpływ melatoniny na odporność myszy objawiający się efektem antagonizującym do immunosupresyjnego działania kortykosterydów.

Ponieważ wpływ szyszynki na układ hormonalny i odpornościowy jest niezaprzeczalny, dlatego też zaczęto rozważać jej rolę w procesach patologicznych dotyczących chorób nowotworowych. W 1967 roku zauważono, że szyszynka ludzi zmarłych w wyniku procesu nowotworowego była większa niż u chorych umierających z innych przyczyn. Wysłunięto wtedy przypuszczenie, że obecność nowotworu stymuluje szyszynkę do większego wydzielania hormonu, który hamuje czynniki nasilające wzrost guza. Istnieją doniesienia o antynowotworowym działaniu melatoniny wykazanim w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach doświadczalnych. Wpływ ten dotyczył zarówno guzów hormono zależnych, np. raka sutka, jak i guzów, których rozwój nie jest związany z hormonami. Pewien onkostatyczny wpływ melatoniny potwierdzają również badania kliniczne. Stwierdzono zaburzenie dobowego profilu wydzielania melatoniny u kobiet chorych na raka sutka oraz obniżenie stężenia tego hormonu w surowicy u mężczyzn z rakiem prostaty, a także u chorych z rakiem jelita grubego. Natomiast u chorych, u których zauważono regresję nowotworów pod wpływem chemioterapii, stwierdzono wzrost poziomu melatoniny. Zaobserwowano też, że podawanie melatoniny powodowało zahamowanie lub spowolnienie procesu nowotworowego w raku wątroby, trzustki, płuc i nerek. Ten mechanizm onkostatycznego działania melatoniny może łączyć się z jej wpływem na układ neuroendokrynną modulujący układ odpornościowy lub z bezpośrednim jej działaniem hamującym podziały komórek nowotworowych.



Ryc. 3

Badano również efekt podaży melatoniny u ludzi zarażonych wirusem HIV w różnych stadiach choroby, stwierdzając, że dochodzi u nich do subiektywnej poprawy samopoczucia w terminalnym okresie choroby.

Badając wpływ melatoniny na starzenie i niektóre procesy chorobowe zwrócono ostatnio uwagę na rolę, jaką może pełnić ten hormon w inaktywacji wolnych rodników. Wysłunięta w 1956 roku przez Harmana hipoteza zakłada, że starzenie jest wynikiem postępującego uszkodzenia komórek pod wpływem działania wolnych rodników, które są związkami posiadającymi „niesparowany” elektron i cechują się bardzo dużą reaktywnością. Tak więc postulowane działanie melatoniny opóźniające starzenie może być związane z sugerowaną rolą tego hormonu jako „wymiatacza” wolnych rodników.

Układ nerwowy, endokrynną i odpornościowy są odpowiedzialne za zachowanie homeostazy ustroju, czyli utrzymanie stałości środowiska wewnętrznego przy stale zmieniających się warunkach otaczającego środowiska zewnętrznego. Szyszynka wydaje się być jedynym narządem uczestniczącym w przekazywaniu sygnałów ze środowiska zewnętrznego do wnętrza organizmu, a także koordynującym wzajemne oddziaływanie tych trzech układów (ryc. 3). Główny udział szyszynki w regulacji homeostazy polega więc na uwzględnieniu czynnika czasowego poprzez informację o zmianach długości okresów światła i ciemności. Szyszynka zwiększa tym samym możliwości adaptacyjne organizmu do zmian zachodzących w otaczającym świecie łagodząc wpływ stresu i różnych czynników psychosocjalnych sprzyjających rozwojowi chorób.

Lek. med. Bohdan Pawlicki jest chirurgiem pracującym w Klinice Urologii CM UJ w Krakowie

POWIĄZANIA FUNKCJONALNE POMIĘDZY SZYSZYNKĄ
A UKŁADEM ODPORNOŚCIOWYM

Odkrywanie licznych funkcji regulacyjnych melatoniny (MEL) zwróciło uwagę na możliwości uczestniczenia szyszynki także i w kontroli czynności układu odpornościowego. Podstawowe podejście eksperymentalne, polegające na śledzeniu skutków pinealektomii (czyli usunięcia szyszynki) u zwierząt laboratoryjnych (głównie myszy i szczurów) dostarczyło niejednoznacznych wyników. Oznacza to, że chirurgiczne usunięcie szyszynki może spowodować zwiększenie, zmniejszenie lub nie mieć wpływu na badane wskaźniki odpornościowe. Przyczyną takich rozbieżności może być między innymi wiek badanych zwierząt, z którym ściśle powiązany jest stopień dojrzałości układu odpornościowego, ukształtowanie rytmu syntezy melatoniny, a także istnienie pozaszyszynkowych źródeł MEL, takich jak np. siatkówka oka czy gruczoł Hardera. Wydaje się jednak, że podczas rozwoju embrionalnego ssaków gniazdowników (do których należy człowiek), przed związkami grasicy pojawiają się związki szyszynki, które pośredniczą w przekazywaniu informacji z centrów nerwowych (podwzgórze) do grasicy, warunkują jej prawidłowy rozwój. Ostatnie badania zmarłego niedawno doktora B. Jankovića z Belgradu obejmowały serie doświadczeń nad przebiegiem rozwoju układu odpornościowego pod całkowitą nieobecność związków szyszynki. Jako modelu doświadczenia użyto zarodków kurzych, o których wiadomo, że rozwijają się bez bezpośrednich wpływów regulacyjnych z organizmu matki, a ich układy nerwowy, hormonalny i odpornościowy rozwijają się prawie jednocześnie. Przeprowadzając chirurgiczną pinealektomię w 96 godzinie inkubacji zarodka, stwierdzono opóźnienie rozwoju pierwotnych gruczołów limfoidalnych (grasicy i bursy Fabrycjusza), zmniejszenie w nich liczebności komórek, a także upośledzenie odpowiedzi immunologicznej zarówno humoralnej, jak i komórkowej. Efektowi temu towarzyszył spadek zawartości amin biogennych w podwzgórzu, co sugeruje istnienie wzajemnych powiązań funkcjonalnych w rozwoju układu neuroendokrynalnego (obejmującego szyszynkę) i odpornościowego. W okresie postnatalnym może jednak dojść do kompensacyjnego wpływu MEL, pochodzącej spoza szyszynki i dlatego skutki pinealektomii bywają kontrowersyjne.

Funkcjonalna pinealektomia myszy, polegająca na hodowaniu ich przez kilka pokoleń w warunkach ciągłego światła, hamującego syntezę MEL, wywoływała wszelkie objawy zespołu wyniszczeniowego, ze znacznym spadkiem masy ciała, atrofią tkanki limfoidalnej i zmniejszoną syntezą przeciwciał. Obniżenie syntezy przeciwciał osiągnęto także, stosując pinealektomię farmakologiczną, polegającą na podawaniu myszom wieczorem propranololu, uniemożliwiającego pinealocytom odebranie pobudzenia adrenergicznego, sygnalizującego im nadejście ciemności i rozpoczęcie syntezy MEL. Wszystkie te efekty widoczne były u zwierząt immunizowanych niepatogennym antygenem grasiczo-zależnym, pobudzającym czynności ca-

łego układu odpornościowego, ale bez wywoływania choroby. Antygenem powszechnie stosowanym w tym celu są erytrocyty owcy, zwane z angielska SRBC. Wieczorne (ale nie w innej porze doby) podawanie MEL cofało wszystkie skutki pinealektomii farmakologicznej, a produkcja przeciwciał była zależna także od dawki MEL; bardzo wysokie stężenie egzogennej MEL istotnie redukowało liczbę komórek produkujących przeciwciała anty-SRBC. Iniekcje MEL znosiły także immunosupresję, wywołaną stresem unieruchomienia lub podawaniem kortykosteronu, ale wpływ ten widoczny był tylko u zwierząt, które weszły w kontakt z antygenem. Na tej podstawie sformułowano pogląd, że MEL wpływa na funkcje limfocytów pobudzonych przez antygen, za pośrednictwem jakiegoś mediatora. Te i następne wyniki pochodzą z zespołu dr G. Maestroniego z Locarno (Szwajcaria), który stosując samice myszy jako obiekt doświadczenia ma chyba największe zasługi w zakresie badania mechanizmu działania MEL na układ odpornościowy. W kolejnych doświadczeniach wykazano, że te stymulujące odporność efekty MEL były znoszone przez jednoczesne podawanie specyficznego antagonisty receptorów opioidowych. W tym czasie (lata 1985-1989) zaczęto wykazywać nie tylko wpływ endogennych opioidów (nieśtety, niejednoznaczny) na odporność, ale także obecność receptorów opioidowych na powierzchni limfocytów, a nawet syntezę i sekrecję peptydów opioidopodobnych przez komórki układu odpornościowego. Stosując hodowle *in vitro* aktywowanych komórek śledziony myszy z dodatkiem MEL wykazano, że docelowo dla MEL są limfocyty T_h (L3T4+, czyli odpowiedniki limfocytów CD4+ u ludzi), które pod wpływem tego hormonu syntetyzują i uwalniają substancję łączącą aktywność beta-endogennych opioidów — endorfiny i met-enkefalinę. Na podstawie tych wszystkich wyników Maestroni i Conti sformułowali w 1991 r. koncepcję sieci oddziaływań MEL-układ odpornościowy-endogenne opioidy, w której rola fizjologiczna MEL polega na umożliwianiu, za pośrednictwem opioidów, odzyskania właściwej reakcji odpornościowej organizmu po zadziałaniu stresu lub innych czynników immunosupresyjnych, takich jak infekcje wirusowe. Wstępne wyniki uzyskane przez tych samych autorów w hodowlach limfocytów ludzkich były podobne, lecz mniej jednoznaczne, bowiem komórki tylko 4 spośród 10 dawców krwi pozytywnie odpowiadały na MEL. Skoro jednak MEL wydaje się pobudzać funkcję limfocytów T-pomocniczych, a więc tych samych, które są atakowane przez wirus HIV, istnieje racjonalna przesłanka do podjęcia badań nad możliwością stosowania MEL jako czynnika terapeutycznego w przypadku pacjentów HIV-pozytywnych. Powodzenia takiej kuracji można by oczekiwać tylko wówczas, gdyby zacząć stosować MEL przed wystąpieniem klinicznych objawów AIDS, a więc gdy limfocyty T-pomocnicze są jeszcze w pełni aktywne. Dla uzyskania pełnego obrazu należy dodać, że badania

prowadzone przez nas na ptakach (poza cytowanymi już skutkami wczesnej pinealektomii embrionalnej) wykazały co prawda udział szyszynki w kontroli rytmu dobowego ich odporności, ale jak dotąd nie udało się u tej gromady kregowców jednoznacznie wywołać ani immunostymulujących ani, antykortykoidowych efektów podawania MEL.

Kolejne ośrodki, badające działanie MEL na odporność donosiły o jej wpływie na syntezę przez aktywowane komórki odpornościowe różnych cytokin, czyli czynników humoralnych wytwarzanych także i w ośrodkowym układzie nerwowym, stanowiących sposób komunikowania się między sobą układów: nerwowego, dokrewnego i odpornościowego. Wyniki badań, wykazujących stymulujący wpływ MEL na produkcję interleukiny 2 (IL-2) i aktywność komórek NK, oraz na syntezę γ -interferonu (γ -INF) u gryzoni laboratoryjnych nie uzyskały jak dotąd jednoznacznego potwierdzenia, że taki efekt ma miejsce w komórkach odpornościowych ludzi. Przeciwnie, w badaniach *in vitro* wykazano hamujący wpływ MEL na wytwarzanie obu tych cytokin i jego zależność od stężenia dodanej MEL, a także związek z porą roku, w której pobierano krew od ludzi.

Ostatnie lata przynosząc udoskonalone techniki bezpośredniego badania receptorów MEL pozwoliły także na ich poszukiwanie poza ośrodkowym układem nerwowym, czyli w miejscach, gdzie występują w znacznie mniejszych ilościach. W tym zakresie dominują badania nad receptorami MEL w układzie odpornościowym ptaków (zespół dr Panga w Hong-Kongu oraz prowadzone przez nas badania przy współpracy Instytutu Fizjologii i Żywienia Zwierząt PAN w Jabłonie), scharakteryzowano także receptor MEL na limfocytach ludzkich, w grasicy gryzoni laboratoryjnych i na limfocytach T_H-2 (Li T_H-2) w szpiku kostnym myszy. Rozwijając ten wątek badań zespół Maestroniego zaproponował ostatnio kolejny możliwy sposób działania MEL na układ odpornościowy myszy: MEL (zarówno w stężeniach fizjologicznych, jak i farmakologicznych) działając za pośrednictwem swego receptora w układzie odpornościowym pobudza Li T_H-2 w szpiku kostnym do produkcji IL-4. Ta interleukina z kolei aktywuje mikrośrodowisko szpikowe do syntezy i uwalniania czynników hemopoetycznych, czuwających nad sprawnością procesów wytwarzania poszczególnych linii komórek krwi. Z drugiej zaś strony istniejące sprzężenia zwrotne pomiędzy syntezą gamma-INF i IL-4 oraz wpływ cytokin na syntezę MEL zarówno w szyszynce, jak i przez leukocyty obwodowe wytwarzają dynamiczną równowagę pomiędzy Li T_H-1 i T_H-2 , warunkującą właściwą obronę immunologiczną przed różnymi czynnikami chorobotwórczymi oraz tłumaczącą możliwe działanie ochronne MEL w stosunku do leków przeciwnowotworowych.

Oprócz wpływów MEL na komórki układu odpornościowego wykazano istnienie szeregu mechanizmów pośrednich, których modyfikacja może znaleźć wyraz w końcowej efektywności procesów obronnych. Ponieważ szyszynka jest uznanym „regulatorem regulatorów”, jej wpływ na aktywność oraz rytm dobowy i sezonowy wielu gruczołów dokrewnych powiązanych funkcjonalnie z układem odpornościowym, nie może się nie odbić na efektywności tego ostatniego. Wśród

hormonów tych należy wymienić przede wszystkim hormony stresowe, a więc glikokortykoidy nadnerczowe i prolaktynę, a także hormony płciowe (być może także gonadotropiny), TRH i hormony tarczycy.

Kolejnym efektem obwodowym MEL, którego nie sposób pominąć analizując jej wpływ na odporność, jest dowiedziona wybitna zdolność inaktywacji wolnych rodników, większa od efektów takich uznanych przeciwutleniaczy, jak witamina E czy glutation. Aktywne rodniki tlenowe powstające zarówno jako uboczny produkt metabolizmu energetycznego, jak i podczas reakcji odpornościowej, a także nagromadzające się z wiekiem i będące jedną z przyczyn starzenia się organizmu wywierają szereg niekorzystnych skutków mogących doprowadzać do rozwoju różnych chorób. Badania zespołu prof. R.J. Reitera z San Antonio (USA) obejmujące wielostronne aspekty funkcjonowania szyszynki i roli MEL w organizmie wykazały ostatnio, że preinkubacja limfocytów ludzkich z MEL *in vitro* może chronić je przed skutkami promieniowania oraz innych czynników mutagennych i karcinogennych powodujących uszkodzenia ich DNA. W tym miejscu należy zaznaczyć, że wielu badaczy sądzi, iż hamujący wpływ MEL na proliferację komórek nowotworowych wynika, przynajmniej częściowo, z immunostymulującego działania tego hormonu.

MEL wydaje się także chronić układ odpornościowy przed nadmiernym wytwarzaniem wolnych rodników tlenowych, modulując poziom cynku w organizmie. Postępująca z wiekiem degeneracja grasicy i spadek poziomu jej związanego z cynkiem hormonu tymuliny wydają się być przynajmniej w części związane przyczynowo-skutkowo z obniżeniem aktywności szyszynki i słabiej wyrażonym rytmem dobowym syntezy MEL. Ten kierunek badań wydaje się także rodzić pewne nadzieje związane z ochronnym działaniem MEL na układ odpornościowy, ale poznanie wszystkich współdziałających tu mechanizmów jest jeszcze bardzo odległe.

Oddziaływania pomiędzy szyszynką a układem odpornościowym nie są jednokierunkowe. Nasze badania wykazały bowiem, że podanie kurczętom niepatogennego antygeny grasiczo-zależnego, SRBC, hamuje aktywność serotoninowej N-acetylotransferazy (kluczowego enzymu regulacyjnego w torze biosyntezy MEL) w szyszynce, co wskazuje, że gruczoł ten jest w stanie odpowiadać na sygnały, wysyłane przez układ odpornościowy. Wyniki te są zgodne z doniesieniami innych autorów wskazujących, że cytokiny (IL-1 czy gamma-INF) obniżają syntezę MEL w szyszynce.

Badania nad mechanizmami działania MEL w układzie odpornościowym rozwijają się bardzo dynamicznie, w nadziei znalezienia sposobu jej zastosowania w terapii ludzi. Jednakże fakt uzyskiwania niejednoznacznych wyników nawet w jednym modelu doświadczalnym u różnych gatunków zwierząt oraz zależność efektów, wywoływanych przez MEL w układzie odpornościowym od tak wielu czynników (m.in. wiek, płeć, sezon, wielkość dawki i sposób podawania) sugeruje, że działanie to jest wielokierunkowe i nie daje się wytłumaczyć przy pomocy jednego mechanizmu.

Dr hab. Krystyna Skwarło-Sońta, immunolog i neurofizjolog, pracuje w Zakładzie Fizjologii Zwierząt Kregowych Uniwersytetu Warszawskiego

SZYSZYŃKA, MELATONINA A NOWOTWORY

Wśród licznych dość głośno rozważanych ostatnio potencjalnych zastosowań melatoniny, głównego hormonu produkowanego przez szyszyńkę, wymienia się również jej wykorzystanie jako leku przeciwnowotworowego. Na możliwość współuczestniczenia szyszyńki w procesach nowotworzenia zwrócono uwagę już stosunkowo dawno. Skłaniały do tego obserwacje z badań sekcyjnych, które wskazywały na przerost szyszyńki u osób zmarłych z powodu chorób nowotworowych. Ponadto, zwapnieniu szyszyńki często towarzyszy wzmożona zapadalność na raka sutka, a badania poziomów endogennej melatoniny u chorych na raka sutka i prostaty wykazały, że u ponad połowy z nich są one znacznie niższe (nawet o 60%) niż u osób zdrowych. Oddziaływania szyszyńki na procesy nowotworowe mogą odbywać się przy udziale melatoniny, chociaż nie można wykluczyć także innych wydzielanych przez nią hormonów, takich jak np. wazopresyna argininowa.

Wiele informacji dotyczących roli szyszyńki, w tym także jej wpływu na procesy nowotworzenia, dostarczyły wyniki badań na zwierzętach, u których dokonano chirurgicznego usunięcia szyszyńki, czyli pinealektomii. W doświadczeniach przeprowadzonych w różnych ośrodkach badawczych na świecie zaobserwowano, że pinealektomia przyspiesza wzrost wszczepionego wcześniej nowotworu oraz zwiększa częstotliwość wystąpienia nowotworu pod wpływem substancji rakotwórczej (np. dimetylobenzenoantracenu) i nasila jego rozwój. Z drugiej zaś strony podawanie pinealektomizowanym zwierzętom melatoniny w późnych godzinach popołudniowych lub w godzinach wieczornych zmniejszało częstotliwość wystąpienia „wyindukowanego” nowotworu oraz hamowało rozrost tkanki nowotworowej. I tak np. wykazano, że melatonina hamuje rozrost nowotworu prostaty i sutka u szczurów, rozrost złośliwego nowotworu skóry — czerniaka u myszy i chomików oraz rozwój białaczki u myszy. Zaobserwowano ponadto, że melatonina w sposób zależny od stężenia hamowała rozrost linii komórkowej ludzkiego nowotworu jajnika — MCF-7 i nasilała onkostatyczne działanie leku przeciwnowotworowego tamoksifenu.

Wymieniane są różne możliwe drogi, poprzez które szyszyńka i melatonina mogą wpływać na procesy nowotworowe. Pierwszą z nich jest działanie poprzez układ immunologiczny. Zagadnieniem tym od lat pasjonuje się wielu badaczy, i choć tempo ukazywania się doniesień nie było w pierwszym okresie imponujące, to jednak ostatnio wyników badań na ten temat zaczęło przybywać lawinowo. Jednymi z pierwszych były doniesienia badaczy z Zagrzebia pod kierunkiem Jankovića (1970) o osłabieniu niektórych reakcji immunologicznych u pinealektomizowanych szczurów. Kontynuację tych badań stanowiły prace Maestroniego, Contiego i Pierpaoliego. W doświadczeniach przeprowadzonych na myszach wykazali oni, że znaczna redukcja syntezy melatoniny: funkcjonalna (długotrwałe podawanie egzogennej melatoniny),

farmakologiczna (podawanie wieczorem związku blokującego receptory β -adrenergiczne; pobudzenie tych receptorów jest warunkiem niezbędnym do nocnego wzrostu syntezy melatoniny) oraz chirurgiczna (pinealektomia) upośledza w znaczący sposób odpowiedź immunologiczną zarówno humoralną, jak i komórkową. W kolejnych badaniach ci sami badacze wykazali, że podanie egzogennej melatoniny znacznie ogranicza działanie immunosupresyjne wcześniej zastosowanych glikokortykosterydów i cyklofosfamid. Z kolei sama egzogenna melatonina podawana myszom powodowała znaczący przyrost masy śledziony i nasilenia transformacji blastycznej po mitogenach. Ponieważ efektu tego nie obserwuje się po zastosowaniu melatoniny *in vitro* nasuwa się wniosek, że w całokształcie opisywanego działania hormonu uczestniczy jakiś mechanizm pośredniczący. Przypuszcza się, że w stymulującym działaniu melatoniny na układ immunologiczny mogą uczestniczyć endogenne opioidy, albowiem działanie hormonu znosił nalokson — antagonist receptorów opioidowych. Bardzo istotnych danych, mogących służyć wyjaśnieniu przyczyn hamowania wzrostu nowotworów przez melatoninę, dostarczył Del Gobo i współpr. Badacze ci wykazali, że pinealektomia upośledza produkcję interleukiny-2 i aktywność cytotoksyczną komórek NK (ang. *natural killers*). Wreszcie kolejnych ważnych danych dostarczyły opublikowane w ubiegłym roku wyniki badań grupy Nerri, Brocchi i Cagnoni: melatonina podawana w dawce 10 mg studentom ochotnikom zamiennie podnosiła poziom interleukiny-2 i γ -interferonu.

Drugą z możliwych dróg, jaką melatonina może wpływać na procesy nowotworzenia, jest jej bezpośrednie działanie antyproliferacyjne wykazane m.in. dla komórek nowotworów narządów wydzielania wewnętrznego, komórek raka jajnika, prostaty czy sutka.

Wreszcie trzecia droga oddziaływania mogłaby przebiegać poprzez wpływ na układ hormonalny. Dowiedzione są powiązania funkcjonalne pomiędzy szyszyńką a podwzgórzem i przysadką mózgową oraz zależność pomiędzy wydzielaniem hormonów szyszyńkowych a prolaktyną (hormonem wydzielanym przez przedni płat przysadki). Stwierdzono, że dobowy rytm zmian poziomów prolaktyny w osoczu jest bardzo zbliżony do rytmu melatoniny, przy czym wzrost poziomu melatoniny występuje nieco wcześniej. Przypuszcza się, że wydzielanie prolaktyny może być w pewnym stopniu kontrolowane również i przez melatoninę. W badaniach *in vitro* zaobserwowano zwiększanie przez melatoninę reaktywności receptorów estrogenowych w komórkach ludzkiego nowotworu sutka.

Liczne dane doświadczalne o onkostatycznym działaniu melatoniny w połączeniu z obserwacjami obniżonych poziomów endogennego hormonu i zaburzeń lub nawet zaniku jego rytmu dobowego w różnego typu nowotworach skłaniały do podjęcia prób wyko-

rzystania melatoniny w onkoterapii. Jak wspomniano wcześniej, podawanie melatoniny gryzoniom, u których dokonano wszczepienia lub indukcji różnych typów nowotworów, prowadziło do znacznego opóźnienia rozwoju nowotworu i wydłużenia czasu przeżycia zwierzęcia.

Kontynuując naszą pracę należałoby teraz napisać, że kolejnym etapem było podjęcie badań klinicznych, czyli próby zastosowania melatoniny u ludzi, oraz że temu próbnemu leczeniu została poddana odpowiednio dobrana grupa chorych. Skłamałibyśmy jednak pisząc, że tak się stało. Próby zastosowania melatoniny w leczeniu nowotworów u ludzi zostały owszem podjęte, lecz miało to miejsce dużo wcześniej; nie można zatem powiedzieć, że kolejność była taka jaka jest wymagana w próbach klinicznych przed wprowadzeniem nowego leku. Już na przełomie XIX i XX wieku podjęto pierwsze próby podawania choremu z chorobą nowotworową wyciągów z szyszynek o niezbyt dokładnie poznanym składzie. Opublikowane doniesienia mówiły o korzystnym efekcie tego leczenia. Pierwszy, który zastosował czystą melatoninę w onkoterapii, był walijski lekarz Kenneth Starr (miało to miejsce w 1963 roku, a więc w 5 lat po wyizolowaniu melatoniny z szyszynek wołowych i zidentyfikowaniu struktury chemicznej tego hormonu). Starr pisał, że wlewy dożylnie z melatoniną poprawiały stan zdrowia pacjentów cierpiących na chorobę nowotworową. Ponieważ żaden ze stosujących tę terapię lekarzy nie kontynuował leczenia melatoniną (bądź tylko nie opublikował swoich obserwacji), należy sądzić, że uzyskiwane wyniki nie były aż tak zachęcające. W latach 70. podjęto znacznie lepiej przygotowane, oparte o wyniki dotychczasowych badań na zwierzętach i kulturach tkankowych, próby terapeutycznego zastosowania melatoniny u ludzi. Niestety, uzyskiwane wyniki działania antyproliferacyjnego hormonu były znacznie słabsze od tych opisywanych dla zwierząt laboratoryjnych. Donoszono tylko o pojedynczych przypadkach krótkotrwałego zatrzymania wzrostu nowotworów u ludzi. I tak np. niepowodzeniem zakończyła się podjęta przez Barniego i współpr. próba leczenia wyłącznie mela-

toniną opornego na 5-fluorouracyl (lek onkostatyczny) nowotworu jelita grubego. Kiedy jednak ta sama grupa badaczy włoskich (Lissoni, Barni i Archili) zastosowała melatoninę jako uzupełnienie terapii przeciwnowotworowej prowadzonej przy użyciu interleukiny-2, to uzyskała nie tylko korzystny efekt leczniczy, ale także i zmniejszenie niepożądanych działań ubocznych interleukiny-2: zjawisko to w szczególności dotyczyło przypadków leczenia raka jasnokomórkowego nerki. Dalszym krokiem w poszukiwaniu możliwości terapeutycznego stosowania melatoniny w onkologii były próby skojarzonego podawania melatoniny z czynnikiem TNF- γ bądź z tamoksifenem. Autorzy pracy przebywali w szpitalu w Monzy we Włoszech, wówczas gdy przeprowadzano opisane powyżej próby kliniczne. Jedno co możemy stwierdzić na pewno — melatonina znacznie zmniejszała działania uboczne cytokin oraz zwiększała częstotliwość występowania częściowych remisji. Nie widzieliśmy jednak ani jednego przypadku całkowitego wyleczenia z choroby nowotworowej. Zresztą i te badania dotyczyły zbyt małej populacji chorych, aby mogły stanowić podstawę do potwierdzenia skuteczności działania melatoniny.

Pozostaje nadzieja, że rozgłos, jaki zyskała ostatnio melatonina, nie spowoduje do podjęcia niekontrolowanych prób wykorzystania tego hormonu w terapii wielu ciężkich jednostek chorobowych, w tym w terapii nowotworów, a wręcz przeciwnie wpłynie na liczące się w świecie ośrodki onkologiczne do podjęcia badań randomizowanych, które pozwolą na udzielenie odpowiedzi dotyczących skuteczności i zasadności stosowania melatoniny w walce z chorobą nowotworową. Do tego czasu upłynie jednak kilka lat i pomimo nadziei, jakie pacjenci z chorobą nowotworową wiążą z „cudem melatoniny”, obecnie żaden lekarz nie może jej rekomendować jako środka przeciwnowotworowego.

Dr med. Ryszard Braczkowski i dr med. Barbara Zubelewicz pracują w V Klinice Chorób Wewnętrznych Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu

JOLANTA B. ZAWILSKA (Łódź), MICHAŁ SKALSKI (Warszawa)

MELATONINA — NOWA BROŃ W LECZENIU ZABURZEŃ SNU?

Natężenie biosyntezy melatoniny ulega rytmicznym zmianom w ciągu doby; w dzień produkcja hormonu jest niska (w przypadku człowieka dzienne poziomy melatoniny we krwi często znajdują się na granicy czułości metody analitycznej), natomiast w nocy — wysoka. Ten dobowy rytm syntezy melatoniny jest skorelowany z warunkami oświetlenia środowiska i znajduje się pod precyzyjną kontrolą zegara biologicznego. Przystawienie wskazówek zegara pociąga za sobą odpowiednie przestawienie faz rytmu melatoniny. Rytmiczne zmiany ilości melatoniny krążącej

we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym niejako wyznaczają jej podstawową funkcję fizjologiczną — koordynatora rytmów biologicznych. Uważa się, że związek ten jest istotnym regulatorem rytmu sensu. Łagodnie wzrastające poziomy hormonu stanowią dla organizmu człowieka biochemiczną informację o następującej nocy sygnalizując jednocześnie, że zbliża się pora snu.

Od szeregu lat trwają intensywne badania nad możliwością wykorzystania melatoniny w leczeniu niektórych zaburzeń snu. Ze względu na dobową ryt-

mikę sygnału melatoninowego oraz fakt, że melatonina charakteryzuje się krótkim okresem biologicznego półtrwania i po podaniu „z zewnątrz” (np. w postaci tabletki) działa przez 3-5 godzin, najlepsze terapeutyczne efekty stosowania melatoniny w leczeniu zaburzeń snu obserwuje się wówczas, gdy związek ten stosuje się u pacjentów z zaburzonym rytmem sen-czuwanie (ustawianie wskazówek zegara biologicznego) oraz, w mniejszym stopniu, u pacjentów mających trudności z zasypianiem.

Cechą charakterystyczną zaburzeń snu wynikających z zaburzeń endogenego okołodobowego rytmu sen-czuwanie (a jest to duża i złożona grupa zespołów chorobowych) jest zachowanie prawidłowych, podstawowych mechanizmów snu przy równoczesnym braku synchronizacji rytmu sen-czuwanie z cyklem aktywności zawodowej i społecznej środowiska, w którym pacjent żyje i pracuje. A zatem, ponieważ u podstaw tej grupy zaburzeń leżą nieprawidłowości w okołodobowej rytmice biologicznej pacjenta, a nie w samych mechanizmach regulujących sen, klasyczne leki nasenne (np. z popularnej grupy pochodnych benzodiazepiny) często dają słabe lub wręcz niesatysfakcjonujące efekty lecznicze. Skłania to do poszukiwań skutecznych metod „naprawiania” wadliwie funkcjonujących rytmów biologicznych, czyli ingerencji lekarza w pracę zegara biologicznego. Naturalne światło słoneczne oraz światło sztuczne o odpowiednio wysokim natężeniu są najbardziej efektywnymi naturalnymi regulatorami endogennych rytmów biologicznych. Jednakże, konieczność zachowania reżimu czasowego (odpowiednia pora dnia i czas trwania ekspozycji na światło) stanowią dużą niewygodę dla pacjenta i znacznie ograniczają zakres praktycznego wykorzystania w leczeniu fototerapii. Pociąga to za sobą konieczność znalezienia innego „zegarmistrza” i wiele danych wskazuje, że rolę taką może pełnić, przynajmniej częściowo, melatonina (nazywana przez niektórych badaczy „czasem w butelce” lub „spoiwem rytmów okołodobowych”).

Daleko zaawansowane badania kliniczne wskazują na to, że melatonina może być stosowana w leczeniu następujących zaburzeń snu:

- *Zespół opóźnionej fazy snu.* Zespół ten występuje najczęściej u ludzi młodych i ma tendencję do samoistnego ustępowania wraz z wiekiem. Pacjenci zasypiają i budzą się kilka godzin później niż inni ludzie (np. odpowiednio o 3 w nocy i 11 rano) i ta odbiegająca od „standardu” pora snu utrzymuje się regularnie przez długi okres czasu. Ponieważ z reguły osoby cierpiące na zespół opóźnionej fazy snu są zmuszone wstawać wcześniej z łóżka niżby sobie tego życzyły, często dochodzi u nich do stopniowego pogłębiania deficytu snu oraz do senności w ciągu dnia. Ponadto pacjenci ci zwykle są najbardziej sprawni psychofizycznie o kilka godzin za późno w stosunku do grafiku wymagań swojego pracodawcy lub nauczyciela. Uważa się, że „ludzie-sowy” reprezentują łagodną postać zespołu opóźnienia fazy snu. Wymuszanie zasypiania „sów” o konwencjonalnej porze przez klasyczne leki nasenne z reguły nie zmienia faz rytmu sen-czuwanie, a często nasila trudności z wybudzeniem, jakie ma pacjent. Melatonina, podawana

późnym popołudniem (pomiędzy godziną 17 a 19) „pacjentom-sowom” nie tylko powodowała szybsze wystąpienie wieczornego zmęczenia i senności oraz skracala czas zasypiania, ale co najważniejsze, przesuwała do przodu (przyspieszała) fazy rytmu sen-czuwanie, dzięki czemu chory zasypiał i budził się o 2-3 godziny wcześniej niż przed terapią melatoninową.

- *Zespół przyspieszonej fazy snu,* występuje najczęściej u osób w podeszłym wieku, a sporadycznie u młodzieży. Zespół ten towarzyszy również wielu stanom depresyjnym. Pacjenci regularnie zasypiają i budzą się kilka godzin wcześniej niż inni ludzie (np. odpowiednio o 8 wieczorem i 4 rano). Przedstawicielami łagodnej postaci zespołu przyspieszonej fazy snu są „ludzie-skowronki”, snujący się po mieszkaniu bladym świtem, a zasypiający nad gazetą w trakcie wieczornego wydania Panoramy. Przypuszcza się, że u pacjentów z tego rodzaju zaburzeniami snu opóźnienie faz rytmu sen-czuwanie będzie można uzyskać stosując melatoninę wcześniej rano lub fototerapię późnym popołudniem.
- *Zaburzenia snu wynikające z długości cyklu dobowego rytmu sen-czuwanie różnej od 24 godzin (najczęściej >24 godzin).* Zaburzenia tego typu występują najczęściej u osób niewidomych pozbawionych zupełnie zdolności do odbierania bodźców świetlnych, oraz u ludzi przebywających w stałych warunkach oświetlenia przez dłuższy okres czasu (np. pracowników stacji polarnych, marynarzy łodzi podwodnych, astronautów, czy grotolazów). Ten rodzaj zaburzeń snu wynika z podstawowych właściwości pracy zegara biologicznego — przy braku czynników synchronizujących pracę zegara (głównie zmiany oświetlenia środowiska naturalnego w cyklu dzień-noc) zegar przestawia się na tzw. rytm wolno-biegający (ang. *free-running*) i zaczyna inaczej odmierzać dzień. W takiej sytuacji doba dla zegara u jednego pacjenta może trwać 25 godzin, u drugiego 23 godziny, natomiast u trzeciego — nawet 40 godzin. Nietrudno sobie wyobrazić nasze życie z zegarem, którego wskazówki obracają się za szybko lub za wolno — burzy to nie tylko nasze życie zawodowe, lecz również życie rodzinne. Zaburzenia snu wynikające z długości cyklu dobowego rytmu innej niż 24 godziny z powodzeniem próbuje się leczyć melatoniną bądź intensywnym światłem. Dla przykładu, badania dr A. Lewy'ego (Oregon State University, Pittsburg, USA) wykazały, że około 40% niewidomych cierpiących na zaburzenia snu odczuwało poprawę po zastosowaniu melatoniny w godzinach wieczornych — przyspieszenie i stabilizacja pory zasypiania, poprawa efektywności snu i synchronizacja rytmu sen-czuwanie.
- *Zaburzenia snu w przebiegu pracy zmianowej.* W krajach uprzemysłowionych pracownicy zmianowi stanowią 20-30% populacji ludności aktywnej zawodowo. Szeroko zakrojone badania epidemiologiczne wykazały związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy pracą zmianową a zaburzeniami snu, zaburzeniami napędu psychoruchowego, wyższą zapadalnością na choroby układu krążenia i układu pokarmowego. Problemy zdrowotne pracowników

zmianowych osiągają w ostatnim okresie rozmiary choroby cywilizacyjnej. Badania kliniczne prowadzone od kilku lat w różnych ośrodkach na świecie stwarzają uzasadnione nadzieje na regulację rytmów biologicznych u ludzi pracujących na zmiany poprzez połączenie stosowania melatoniny z fototerapią. Kilkugodzinna ekspozycja na jasne światło (o natężeniu co najmniej 700 luksów) w pierwszej połowie nocy wymiennie zwiększa efektywność pracy i zmniejsza zmęczenie i znużenie pracowników nocnych, szczególnie we wczesnych godzinach rannych, natomiast melatonina zastosowana przed ukończeniem zmiany ułatwia zasypianie o niefizjologicznej porze dnia, wydłuża sen i poprawia jego jakość.

- *Zaburzenia snu u pacjentów geriatrycznych.* Osoby w podeszłym wieku często cierpią na zaburzenia snu o charakterze bezsenności. Pacjenci ci mają trudności zarówno w zasypianiu jak i kontynuowaniu snu, a upragniony sen jest płytki z dużą ilością wybudzeń w ciągu nocy. Ludzie w podeszłym wieku niejednokrotnie po przespaniu 3 pierwszych godzin budzą się, wstają i muszą się czymś zająć zanim ponownie zasną. Tak spędzona noc pozostawia rano uczucie zmęczenia i dyskomfortu, a osoby często drzemają w ciągu dnia, tak jak gdyby chciały uzupełnić niedobory snu z okresu nocy. Pionierskie badania grupy prof. N. Zisapel (Tel Aviv University, Tel Aviv, Izrael) wykazały, że poziomy melatoniny u pacjentów geriatrycznych cierpiących na bezsenność są znacznie niższe (a sam rytm melatoninowy przesunięty do tyłu) w porównaniu z osobami w podobnym przedziale wiekowym, ale śpiącymi bez kłopotów. Logiczną konsekwencją tych obserwacji była próba leczenia bezsenności u pacjentów geriatrycznych małymi dawkami melatoniny. Próba ta zakończyła się pełnym sukcesem. Melatonina znacznie skróciła czas zasypiania, wydłużyła okres głębokiego snu, zredukowała ilość wybudzeń w nocy oraz, co daje jej zdecydowaną przewagę nad klasycznymi lekami nasennymi, nie powodowała po przebudzeniu objawów ubocznych w postaci zaburzeń koncentracji, senności, „przymglenia” umysłu, a występujące sporadycznie zawroty głowy nie stanowiły istotnego problemu terapeutycznego. Ponadto, w porównaniu z grupą, która otrzymywała placebo lub leki nasenne pochodne benzodiazepiny, pacjenci otrzymujący melatoninę znacznie efektywniej i szybciej wykonywali szereg, czasami bardzo złożonych, testów psychologicznych.

W dobie podróży samolotami, kiedy szybko pokonujemy duże odległości i szybko zmieniamy strefy czasowe, za dramatyczne przestawianie wskazówek naszego zegara niejednokrotnie przychodzi nam płacić ceną w postaci tzw. „choroby transatlantycznej” (ang. *jet-lag*). Lądując np. w Nowym Jorku lub w Tokio możemy nawet przez kilka dni żyć według czasu

warszawskiego. A zatem, w ciągu dnia odczuwamy zmęczenie i trudną do opanowania senność, podczas gdy w środku nocy budzimy się i nie możemy dalej zasnąć. Jesteśmy rozdrażnieni, w złym nastroju i w kiepskiej formie do załatwiania interesów. „Choroba transatlantyczna” może nam popsuć wymarzony urlop na Hawajach lub spowodować kryzys w prowadzonych negocjacjach handlowych. Często lot na wschód pociąga za sobą gorsze samopoczucie niż lot na zachód. Ta banalna obserwacja ma swoje racjonalne uzasadnienie w chronobiologii. Centralny zegar sterujący naszą rytmiką okołodobową ma tendencję do odmierzenia doby w czasie dłuższym niż 24 godziny. Dlatego też lot na zachód, dający opóźnienie faz rytmów biologicznych, jest lepiej tolerowany przez nasz organizm jako zmiana zachodząca zgodnie z obrotem wskazówek zegara.

Leczenie osób z objawami „choroby transatlantycznej” jest nastawione na skrócenie i przyspieszenie okresu adaptacji endogenego rytmu okołodobowego do nowego czasu. Wykorzystuje się w tym celu melatoninę. Pierwsze udane próby stosowania melatoniny w zwalczaniu objawów „choroby transatlantycznej” to początek lat 80., a pionierami tych badań byli prof. Arendt w Wlk. Brytanii i Short w Australii. Od tego czasu corocznie wzrasta liczba podróży korzystających z melatoniny, a preparaty zawierające ten związek są dostępne na wielu lotniskach świata. Udowodniono, że odpowiednie stosowanie melatoniny (przez odpowiednie rozumiemy nie tylko dawkę, lecz przede wszystkim porę dnia, kiedy łykamy tabletkę z melatoniną — zwykle przed pójściem spać) przyspiesza resynchronizację rytmów biologicznych do nowego czasu i skutecznie redukuje (a u niektórych osób nawet znosi) objawy „choroby transatlantycznej”. Dobroczynne działanie melatoniny jest silniejsze w przypadku lotów na wschód niż lotów na zachód i wzrasta wraz ze wzrostem różnicy stref czasowych. Lecząc na wschód terapię melatoninową powinniśmy rozpocząć 1-2 dni przed podróżą i kontynuować przez 4 dni (wieczorem) po wylądowaniu. W przypadku lotów na zachód stosujemy melatoninę tylko w nowej strefie czasowej, z reguły przez 4 dni.

Melatonina, hormon o wielu obliczach, dopiero od niedawna znalazła zastosowanie w leczeniu zaburzeń chronobiologicznych. Przynosi ulgę osobom z „chorobą transatlantyczną”, pacjentom z opóźnioną lub przyspieszoną fazą zasypiania, pracownikom zmianowym, osobom niewidomym i ludziom w podeszłym wieku cierpiącym na bezsenność. Dodatkową zaletą tego związku (przy stosowaniu w zalecanych dawkach terapeutycznych przez okres nawet do kilku tygodni) jest dobra tolerancja przez pacjentów i minimalne działania uboczne.

Dr hab. Jolanta B. Zawilska, neurofarmakolog, pracuje w Zakładzie Farmakodynamiki Akademii Medycznej i Zakładzie Amin Biogennych PAN w Łodzi
Dr Michał Skalski, psychiatra, pracuje w Pracowni Badań Snu Kliniki Psychiatrycznej Akademii Medycznej w Warszawie

LECZENIE DEPRESJI ZIMOWEJ ŚWIATŁEM (FOTOTERAPIA) A MELATONINA

Szacunkowe dane medyczne i psychologiczne wskazują na to, że w naszej szerokości geograficznej 40-55% populacji manifestuje zależne od pory roku zmiany nastroju, snu, stopnia aktywności i efektywności zawodowej lub upodobań dietetycznych. Wielu z nas w okresie jesienno-zimowym (nazywanym przez niektórych badaczy okresem długich nocy) odczuwa większe zmęczenie, senność, czasami zwiększony apetyt oraz wyraźnie zmniejszony napęd życiowy. Objawy te ustępują samoistnie w miarę wydłużania się dnia. U niektórych osób typu „niedźwiedzia zimowego” obniżenie podstawowego nastroju i napędu psychoruchowego przybierają postać depresji. Ze względu na porę roku, w której dochodzi do wystąpienia objawów chorobowych, depresję tę często nazywamy **depresją zimową** (lub SAD od nazwy angielskiej *seasonal affective disorder*). Najbardziej charakterystyczną cechą depresji zimowej jest jej cykliczność. Pierwsze objawy obniżonego nastroju i napędu psychoruchowego pojawiają się wczesną jesienią (u niektórych pacjentów mogą one wystąpić nawet na przełomie sierpnia i września). Stan depresyjny stopniowo pogłębia się, tak że zwykle pacjenci najgorzej czują się w okresie listopad-styczeń. Z kolei od lutego obserwuje się poprawę stanu zdrowia psychicznego pacjentów, a objawy choroby ustępują samoistnie w marcu/kwietniu. W przypadku depresji zimowej klasycznym objawem depresji często towarzyszy zwiększone zapotrzebowanie na sen i spożywanie dużych ilości węglowodanów, w szczególności czekolady. Taki terminarz zmian występuje corocznie.

Pierwsze wzmianki o szczególnym związku pomiędzy porami roku a częstością występowania, czy też objawami klinicznymi depresji pojawiły się w pracach starożytnych Greków. Lekarz grecki Aretaeus zalecał ekspozycję ludzi depresyjno-letargicznych na światło słoneczne w okresach jesienno-zimowych. Wprowadzenie specyficznej metody leczenia, związanej z tą obserwacją, zawdzięczamy jednak dopiero Amerykanom. Leczenie światłem, bo o nim mowa, wprowadzono na początku lat 80. w USA. Metoda ta dość szybko rozpowszechniła się w Europie, początkowo w Szwajcarii, krajach skandynawskich, w Niemczech, a w ciągu ostatnich lat znalazła zwolenników także w krajach Europy Środkowej: w Czechach, na Słowacji, w Polsce, na Węgrzech. W Europie pierwszą grupą pacjentów, u których z powodzeniem zastosowano fototerapię w leczeniu nawracających depresji zimowych byli żołnierze w północnej Skandynawii znajdujący się pod opieką psychiatry H. Marxa.

Zasady stosowania światła nie uległy większym zmianom od czasu pierwszych eksperymentów Rosenthala i Lewy'ego. W leczeniu korzysta się ze specjalnych lamp, dających światło o widmie dość zbliżonym do widma słonecznego, jednak bez ultrafioletu i podczerwieni (grupa naukowców holenderskich prowadzi ostatnio doświadczenia także z lampami emitującymi światło w zakresie podczerwieni). Po upływie 14 lat od rozpoczęcia doświadczeń z fototerapią

nadal wydaje się, że jednym z najistotniejszych warunków skutecznego, przeciwdepresyjnego działania światła jest natężenie światła. Powszechnie uważa się, że natężenie to musi wynosić co najmniej 2500 luksów na wysokości oczu pacjenta. Pewne doświadczenia wskazują na to, że zwiększenie natężenia światła pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia, choć z drugiej strony zmniejsza bezpieczeństwo kuracji. Czas trwania naświetlania określa się najczęściej na 2 godziny dziennie. Jest to wartość wyznaczona dość arbitralnie, z całą pewnością naświetlania mogą trwać dłużej, być może możliwe jest także skrócenie czasu ich trwania (szczególnie jeśli stosuje się światło o natężeniu przekraczającym znacznie 2500 luksów, np. 10 000 luksów). Czas trwania całej kuracji jest ograniczony między innymi względami praktycznymi. Depresja zimowa jest z definicji chorobą sezonową, a więc o ograniczonym czasie trwania, kuracja stosowana podczas jej leczenia nie może więc trwać zbyt długo, gdyż inaczej byłaby trudna do zaakceptowania przez pacjentów. W praktyce kuracja trwa zazwyczaj około 14 dni, choć zdaniem Wirz-Justice leczenia nie powinno się przerywać nawet jeśli po 2 tygodniach okaże się ono nieskuteczne. Istnieją znaczne kontrowersje dotyczące pory dnia, w której najlepiej jest prowadzić leczenie. Pierwsza szkoła, której głównym przedstawicielem jest dr Alfred Lewy z Oregon State University w Pittsburgu (USA), zaleca prowadzenie leczenia jedynie w godzinach porannych. Przedstawiciele tej opcji opierają się na wynikach części badań klinicznych, które wskazują, że fototerapia prowadzona w godzinach porannych (zazwyczaj między 6 a 8) jest skuteczniejsza (wykazuje efekt przeciwdepresyjny w większej grupie chorych) niż prowadzona wieczorem. Zdaniem Lewy'ego prowadzenie leczenia światłem w godzinach porannych jest również bardziej uzasadnione ze względów teoretycznych z uwagi na możliwość przesunięcia w fazie rytmu melatoniny. Zagadnienie to zostanie dokładniej omówione w dalszej części artykułu. Druga grupa, najczęściej reprezentowana przez dr Annę Wirz-Justice (Psychiatric University Clinic, Bazylea, Szwajcaria) uważa, że pora dnia nie jest szczególnie istotna. Również ta grupa badaczy dysponuje wynikami doświadczeń wspierających zasadność takiego postępowania. „Techniczne” zasady prowadzenia fototerapii są więc, jak widać (poza kontrowersją dotyczącą pory dnia, w której powinno się prowadzić leczenie), dość stałe i powszechnie akceptowane. Zupełnie inaczej rzecz się ma z wyjaśnieniem hipotetycznego mechanizmu przeciwdepresyjnego działania światła. Wirz-Justice wymienia osiem hipotez tłumaczących skuteczność fototerapii. Z uwagi na ograniczoną objętość niniejszego artykułu przedstawię założenia tylko sześciu z nich.

- Przyczyną występowania depresji zimowej jest wydłużenie czasu trwania nocy w okresie jesieni i zimy. Wydłużenie czasu trwania ciemności powoduje z kolei wydłużenie czasu, w którym szyszynka

wydziela melatoninę. Działanie przeciwdepresyjne uzyskuje się przez skrócenie czasu wydzielania melatoniny, które następuje w wyniku sztucznego wydłużenia dnia. Hipoteza ta nie jest przekonująca z kilku względów. Po pierwsze, światło stosowane o takiej porze dnia, w której nie obserwuje się jego wpływu na wydzielanie melatoniny również posiada właściwości przeciwdepresyjne, po drugie, nie jest konieczne prowadzenie fototerapii dwa razy dziennie (przyspieszanie świtu i opóźnianie zmierzchu), po trzecie wreszcie, podawanie melatoniny w celu uzyskania efektu podobnego do tego, który jest następstwem długich jesienno-zimowych nocy nie powoduje wystąpienia depresji.

- Hipoteza Lewy'ego, według której depresja zimowa jest następstwem opóźnienia systemu okołodobowego w fazie w stosunku do rytmu snu i czuwania. Stosowanie światła w godzinach porannych powoduje przesunięcie w fazie (w kierunku przyspieszenia) rytmu melatoniny. Również ta hipoteza ma słabe punkty. O niektórych wspomniano już powyżej — wielu naukowców jest zdania, że skuteczne jest także światło stosowane wieczorem, tymczasem gdyby hipoteza ta była słuszna, naświetlania wieczorne powinny być nieskuteczne bądź nawet depresjogenne („szkodliwe”).
- Zaburzenia depresyjne w chorobie afektywnej sezonowej są wynikiem „spłaszczenia” amplitudy rytmów okołodobowych. Światło miałoby tę amplitudę (również w odniesieniu do rytmu wydzielania melatoniny) zwiększać. Pewne dane empiryczne przemawiają przeciw słuszności tej hipotezy.
- Przyczyną zaburzeń jest swego rodzaju sezonowa niestabilność wywołana bardzo dużą różnicą pomiędzy długimi letnimi dniami i długimi zimowymi nocami, które występują w dużych szerokościach geograficznych (w okolicach okołorównikowych długość dnia zmienia się w ciągu roku bardzo nieznacznie). Światło działałoby tu jako czynnik stabilizujący synchronizację zegara biologicznego (silniejszy *zeitgeber*).

• Hipoteza zespołu podwzgórza środkowego stara się wyjaśnić obserwacje dotyczące występowania u chorych z depresją zimową atypowych objawów wegetatywnych (wzrost apetytu, zwiększenie masy ciała, nadmierna senność) w ramach znanych mechanizmów neurobiologicznych. Zgodnie z tą hipotezą mechanizm serotonergiczny pozwala na wyjaśnienie związku zachodzącego pomiędzy nastrojem, porą roku i preferencjami jedzeniowymi (głód węglowodanów).

• Według hipotezy regulacji zmian nastroju występujących w chorobie afektywnej sezonowej u osób z depresją zimową okołodobowe wahania nastroju są znacznie silniejsze niż u osób zdrowych.

Wydaje się, że większość przedstawionych hipotez nie wyklucza się wzajemnie, a nawet wręcz przeciwnie: można brać pod uwagę pewnego rodzaju komplementarność. Jeśli chodzi o związek mechanizmu działania fototerapii z melatoniną, to można stwierdzić, że naświetlanie powoduje hamowanie wydzielania melatoniny. W chwili obecnej jednak nie jest znana odpowiedź na pytanie, jakie kliniczne znaczenie może mieć działanie tego rodzaju, a nawet czy w ogóle ma ono jakieś kliniczne znaczenie. Wydaje się, że przynajmniej teoretycznie może tu zachodzić zjawisko przypadkowej zbieżności, tzn. że fototerapia hamuje wprawdzie wydzielanie melatoniny, ale mechanizm działania przeciwdepresyjnego oparty jest na czym innym.

Pomimo braku wyjaśnienia molekularnego podłoża depresji zimowej i przeciwdepresyjnego działania światła, coraz liczniejsze dane oparte na wynikach badań klinicznych wskazują na fototerapię jako skuteczny środek w leczeniu depresji zimowych. Należy zaznaczyć, że niewątpliwą zaletą fototerapii jest brak działań ubocznych charakterystycznych dla klasycznej terapii lekami przeciwdepresyjnymi.

Dr Łukasz Świąciecki, psychiatra, pracuje w II Klinice Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

FIZJOLOGIA I PATOLOGIA REAKTYWNYCH FORM TLENU

XIII. STARZENIE SIĘ, MELATONINA, WOLNE RODNIKI

W latach pięćdziesiątych Denham Harman wysunął hipotezę, w myśl której starzenie się organizmów jest wynikiem reakcji wolnych rodników powstających jako niepożądane, lecz nieuchronne produkty przejściowego metabolizmu. Założenie o tworzeniu się wolnych rodników w toku metabolizmu było na owe czasy iście prorocze, bowiem dopiero kilkanaście lat później badania zainicjowane odkryciem dysmutazy nadadtlenkowej (1969) w pełni potwierdziły jego słuszność. Jednak kwestia, czy wolne rodniki są rzeczywiście odpowiedzialne za proces starzenia się, ciągle pozostaje przedmiotem kontrowersji. Sam Harman starał się zdobyć doświadczone dowody słuszności swojej

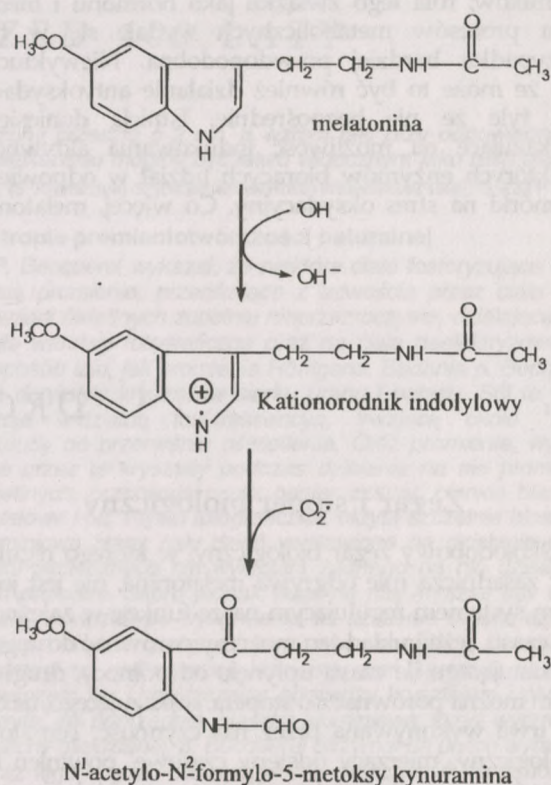
wolnorodnikowej hipotezy starzenia się organizmów podając zwierzętom doświadczalnym przeciwutleniacze reagujące z wolnymi rodnikami. Wyniki tych doświadczeń nie były jednak zbyt przekonujące: myszy, którym podawano w pożywieniu przeciwutleniacze, wykazywały wzrost średniej, lecz nie maksymalnej długości życia — a właśnie zwiększenie maksymalnej długości życia jest w gerontologii synonimem przedłużenia życia, skutecznej ingerencji w wewnętrzne mechanizmy rządzące jego długością.

Właściwie, jeśli chodzi o ssaki, jedyną skuteczną procedurą pozwalającą na zwiększenie długości życia jest restrikcja kaloryczna — ograniczenie ilości poży-

wienia podawanego zwierzętom, zwłaszcza młodym, jeszcze rosnącym (patrz *Wszechświat* 1995, 96: 50). Mechanizm zwiększenia długości życia na drodze redukcji kalorycznej tłumaczono również na drodze wolnorodnikowej: mniej pożywienia → niższe tempo metabolizmu → mniejsze wytwarzanie wolnych rodników → mniej wolnorodnikowych uszkodzeń komórek. Nie jest to jednak jedyne możliwe wyjaśnienie tego efektu.

W roku 1994 ukazała się praca Pierpaoligo i Regelsona (*Proceedings of the National Academy of Sciences USA* t. 91, s. 787) opisująca dwie inne procedury pozwalające na przedłużenie życia myszy. Jedną z nich było podawanie myszom hormonu szyszynki, melatoniny w wodzie do picia (10 µg/ml wody) w nocy. Średnie długości życia myszy w grupie kontrolnej i w grupie spożywającej melatoninę wynosiły, odpowiednio 23,8 oraz 28,1 miesiący, a maksymalne długości życia — odpowiednio 27,1 i 29,4 miesiący. Drugą procedurą był przeszczep szyszynki młodych myszy do grasy syngenicznych starszych myszy. Również w tym przypadku długość życia myszy-biorców przeszczepów ulegała wydłużeniu i to nawet wtedy, gdy szyszynkę przeszczepiano zupełnie leciwym paniom myszom, w wieku 16-22 miesiący. Jeśli skojarzyć te wyniki ze znaną prawidłowością, iż poziom wydzielania melatoniny maleje wraz z wiekiem ssaków, nasuwa się wniosek, że szyszynka za pośrednictwem melatoniny wpływa w istotny sposób na proces starzenia się. Na czym może polegać mechanizm tego efektu?

W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień o przeciwoxidacyjnym działaniu melatoniny. Melatonina w niskich stężeniach jest rozpuszczalna zarówno w roztworach wodnych, jak i w lipidach, może więc pełnić rolę przeciwoxidacyjną hydrofilowego i hydrofobowego. Cecha ta, jak również stosunkowo niewielkie rozmiary cząsteczki melatoniny, pozwalają jej na swobodną penetrację wielu tkanek. Dlatego też wewnętrzkomórkowe stężenie melatoniny nie odbiega od stężenia tego związku w osoczu. Co więcej, stwierdza się preferencję w akumulowaniu melatoniny przez jądro w stosunku do cytoplazmy. Istnieją również obserwacje wskazujące na możliwość wiązania się melatoniny z chromatyną, co może mieć szczególne znaczenie, zważywszy jej ewentualne działanie antyoksydacyjne. Stwierdzono, że ten związek zmiata rodniki nadtlenkowe skuteczniej niż główny przeciwoxidant hydrofobowy, witamina E i rodniki wodorotlenowe skuteczniej niż główny przeciwoxidant hydrofilowy, glutation. Melatonina może wchodzić w reakcje z tlenem singletowym, jonorodnikiem nadotlenkowym oraz z najbardziej reaktywnym rodnikiem hydroksylowym. Istotną cechą antyoksydacyjnego działania melatoniny jest jej zdolność do terminacji procesów wolnorodnikowych. Końcowym produktem reakcji melatoniny z rodnikiem hydroksylowym jest bowiem nieagresywna N¹-acetylo-N²-formylo-5-metoksykynuramina (rys. 1). W doświadczeniach *in vitro* melatonina hamuje peroksydację lipidów indukowaną działaniem różnych czynników utleniających. Podanie melatoniny szczurom narażonym na działanie parakwatu zmniejszało u tych zwierząt poziom peroksydacji lipidów i redukowało efekt obni-



Rys. 1. Mechanizm zmiatania wolnych rodników przez melatoninę i jej pochodną – kationorodnik indolytowy.

żenia poziomu glutationu w płucach i wątrobie tych zwierząt. Czy wyniki tych doświadczeń są przekonujące i świadczą, że melatonina opóźnia starzenie się na zasadzie działania przeciwoxidacyjnego oraz dostarczają mocnego dowodu słuszności wolnorodnikowej hipotezy starzenia się? Moim zdaniem niekoniecznie.

Rodniki wodorotlenowe są tak reaktywne, że wchodzi w reakcje praktycznie z każdą cząsteczką organiczną (por. *Wszechświat* 1995, 96: 45). Obliczono, że substancja, która mogłaby skutecznie chronić organizm przed rodnikiem wodorotlenowym, musiałaby być obecna w organizmie w stężeniu rzędu mola/l! Średnie dobowe stężenia melatoniny w osoczu krwi wahają się od 1,4 nmol/l (dzieci 3-miesięczne) do poniżej 0,2 nmol/l u osób starszych (podawane są również niższe zakresy stężeń); stężenia osiągane w nocy mogą być 2-3 razy wyższe, lecz jest to w dalszym ciągu bardzo niewiele. Nawet jeśli melatonina jest 15-krotnie lepszym zmiataczem rodników wodorotlenowych niż glutation, jakie może to mieć znaczenie w sytuacji, gdy jej stężenie w komórce może być rzędu 1 nmol/l, zaś stężenie glutationu wynosi kilka mmol/l czyli jest 10⁶-10⁷ razy wyższe? Nie można wykluczyć, że w specyficznych miejscach komórki lokalne stężenie melatoniny może być wyższe, wydaje się jednak mało prawdopodobne, by mogło dorównać stężeniom innych istotnych przeciwoxidantów.

Podsumowując: rola melatoniny w starzeniu się zwierząt i człowieka zasługuje na uwagę i intensywne dalsze badania. Nie przesądzając ich wyników wydaje się, na podstawie danych obecnie dostępnych, że wpływ melatoniny na długość życia niekoniecznie ma związek z jej właściwościami zmiatacza wolnych

rodników; rola tego związku jako hormonu i mediatora procesów metabolicznych wydaje się w tym przypadku bardziej prawdopodobna. Niewykluczone, że może to być również działanie antyoksydacyjne, tyle że nie bezpośrednie. Istnieją doniesienia wskazujące na możliwość indukowania aktywności niektórych enzymów biorących udział w odpowiedzi komórki na stres oksydacyjny. Co więcej, melatonina

jest związkiem o antagonistycznym działaniu do glutamianu. Jej obecność może zatem zapobiegać podwyższonej generacji aktywnych form tlenu w komórkach posiadających receptory glutaminianowe, w szczególności w komórkach nerwowych, których uszkodzenie może odgrywać poważną rolę w procesach starzenia.

Grzegorz Bartosz i Roland Żądziński

DROBIAZGI

Zegar i stoper biologiczny

Okołodobowy zegar biologiczny, w którego regulacji tak zasadniczą rolę odgrywa melatonina, nie jest jedynym systemem regulującym nasze funkcje w zależności od czasu. Jeżeli układ ten możemy porównać do zegara, wskazującego ile czasu upłynęło od północy, drugi system można porównać do stopera, wskazującego, ile czasu trwa wykonywana przez nas czynność. Ten stoper biologiczny, mierzący odstępów czasowe, powinien być uzgadniany z okołodobowym zegarem biologicznym. Jeżeli jednak doprowadzimy do desynchronizacji zegara i stopera, skutki mogą być bardzo niekorzystne. Przekonano się o tym, zaburzając harmonię małżeńską synogarlic. Normalnie samiec i samica synogarlicy dzielą między siebie czas wysiadywania jaj: samce czynią to rano, samice po południu. Jeżeli jednak doprowadzimy do tego, że samiec siądzie na jajach parę godzin później niż zwykle, harmonijna współpraca małżonków znika: kierująca się zegarem okołodobowym, przylatująca po południu samica, zastaje na jajach współmałżonka, którego stoper wyraźnie wskazuje, że jeszcze nie odsiedział swojego. W rezultacie zgodna dotąd para zaczyna brutalnie walczyć ze sobą o prawo wysiadywania jaj, jak nie przymierzając, o prawo do wychowania dzieci walczą niektóre rozwodzące się małżeństwa w sądzie.

Jeżeli składowe i chemizm zegara okołodobowego były badane od paru dziesiątków lat i nasza wiedza w tym przedmiocie jest dość duża, o tyle mechanizmy działania stopera biologicznego zaczynają być poznawane dopiero ostatnio. Od czasu badań Skinnera nad zachowaniem operacyjnym w latach 30. wiadomo było, że zwierzęta orientują się w upływie czasu, i wiele doświadczeń nad pamięcią właśnie polegało na uczeniu zwierzęcia, po jakim czasie od zadziałania sygnału powinno wykonać określoną czynność. Badania Alexa Kacelnika z Oxfordu, przedstawione na ostatniej dorocznej konferencji Amerykańskiego Stowarzyszenia Rozwoju Nauki (*American Association for the Advancement of Science, AAAS*) w Baltimore, wykazały, że ptaki potrafią zdumiewająco dokładnie mierzyć odstępów czasowe.

Na tym samym zjeździe przedstawiono też dowody, że w mózgu istnieją struktury odpowiedzialne za działanie stopera biologicznego, podobnie jak istnieją dobrze nam znane struktury, odpowiedzialne za działanie zegara. Waren Meck z Duke University wykazał, że w regulację stopera biologicznego zaangażowane są zwoje podstawy: struktury mózgowe odpowiedzialne m. in. za

koordynację ruchów dowolnych. Struktury te używają do komunikacji neuroprzekaźnika dopaminy. Jej brak, wywołany zmianami degeneracyjnymi w istocie czarnej mózgu, gdzie znajdują się neurony dopaminowe wysyłające swoje wypustki do prążkowie, prowadzi do choroby Parkinsona. Już wcześniej wykazano, że zmieniając przy pomocy leków zawartość dopaminy w jądrach podstawy można przyspieszać lub opóźniać stoper biologiczny. Badania pozwalające obserwować pracę żywego mózgu ludzkiego, wykorzystujące dla obrazowania pracy mózgu rezonans magnetyczny, wykazały, że u człowieka, który wykonuje zadania związane z oceną upływu czasu, aktywne stają się wzgórce, prążkowie i kora czołowa. Meck i jego współpracownicy przypuszczają, że stoper biologiczny działa właściwie na zasadzie klepsydry. Istota czarna, w której syntetyzowana jest dopamina i z której jest uwalniana do prążkowie, działałaby tak, jak zbiornik piasku w klepsydrze. Uwalniana stąd dopamina magazynowałaby się w prążkowie. Aby wiadomość ta doszła do świadomości, musi być przekazana do kory czołowej poprzez drogi nerwowe znane jako pętle prążkowiowo-korowe. Potwierdzeniem udziału tych struktur w działaniu stopera były doświadczenia Mecka z uszkodzeniami istoty czarnej, prążkowie lub kory. Uszkodzenie zwojów podstawy powodowało całkowity zanik rozróżniania poprzednio wyuczonych sygnałów związanych z czasem, zaś uszkodzenia kory — niemożność reagowania emocjonalnego na te sygnały. Badania kliniczne wykazały, że pacjenci z chorobą Parkinsona, której objawy powoduje brak dopaminy w prążkowie, mają wielkie trudności z oceną krótkich odstępów czasowych: nie potrafią dokładnie powtórzyć np. sygnału trwającego 8 sekund (zazwyczaj w ich wykonaniu trwa on 10) lub 21 (w ich wykonaniu — 17). Jeżeli jednak pacjenci ci są leczeni prekursorem dopaminy, L-DOPA, ich poczucie upływu czasu powraca do normy.

Jak się wydaje, stoper biologiczny jest bardzo ważny dla procesów uczenia się i pamięci — jest on konieczny do uczenia się w klasycznym doświadczeniu z warunkowaniem. Obecnie nie znamy jeszcze komórkowych i molekularnych mechanizmów działania stopera biologicznego, ale zainteresowanie się tym zagadnieniem z całą pewnością doprowadzi do postępu, w wyniku którego poznamy stoper biologiczny równie dobrze, jak biologiczny zegar.

WSZECŚWIAT PRZED 100 LATY

Potrzeba śmierci

Śmierć jest koniecznym, naturalnym wynikiem życia. O nieśmiertelności organizmów mowy być nie może. Sama budowa tworów żywych, ich prawidłowe funkcje życiowe z nieubłaganą koniecznością prowadzą do śmierci. Jestto postulat niezbędny głębszego wniknięcia w istotę życia. Śmierć tę naturalną sprawują siły wewnętrzne, wskutek których zachodzą czynności życiowe, siły, które nie opuszczają żywego tworu od chwili jego narodzin do ostatniego momentu istnienia, które drżeniem martwym napozór ziarnie, w jajeczku mikroskopowym i ciałku nasiennym. Prawo życia, które przynosimy ze sobą na świat, jest zarazem nieubłaganym prawem śmierci.

Wszystko, co żyje, musi umrzeć. I wskutek tego potężnego prawa życie w przyrodzie występuje w nieprzerwanym łańcuchu najwspanialszych form, odradza się ustawicznie w coraz piękniejszych, w coraz doskonalszych kształtach. Tylko na gruzach życia nowe życie powstać może. Szczątki materii żywej powracają do natury martwej, skąd zostały zaczerpnięte i nanowo stają się źródłem, z którego czerpią pokarm życiowy nowe twory. Części składowe trupów zwierzęcych i materii roślinnych powracają do ziemi, do wody i powietrza i stają się żywnym gruntem, na którym wyrastają nowe osobniki. Zapasy gazów odżywczych w atmosferze, zapasy mineralne w ziemi i wodzie wyczerpaćby się ostatecznie musiały, gdyby ciała obumarłe, rozkładając się, gnijąc i butwiejąc, nie zwracały ich tym źródłom, z których same za życia czerpały. Materia niezniszczona znajduje się w przyrodzie w ilości ograniczonej i stworzoną z niczego być nie może. Krąży też nieustannie, zmieniając swe formy, występując w coraz to innej postaci: ukazuje się już to w żywym cieple rośliny lub zwierzęcia, już znów w częściach składowych atmosfery, wody lub ziemi. A wraz z nią krąży i śmierć i życie, dopełniając się wzajemnie, nie mogąc istnieć w przyrodzie jedno drugiego.

Napróżno gubimy się w dociekaniach, w jaki sposób i wskutek czego powstały niegdyś na naszym globie ziemskim takie warunki sił cieplikowych, świetlnych, elektrycznych, chemicznych, które pozwoliły utworzyć się pierwszemu tworowi żywemu. Warunki te od owych czasów podlegają powolnym, lecz ustawicznym zmianom. Astronomowie i geologowie przepowiadają, że nadejdzie czas, kiedy twory żywe znikną z powierzchni kuli ziemskiej, bo zapanują tu takie warunki, do których ciała żywe nie będą mogły się naśladować. Te czysto zewnętrzne przyczyny zabijają ostatecznie wszystko, co żyje i zapanuje na ziemi naszej zupełna martwość. Wewnętrzne wszakże warunki istnienia, tkwiące w samej organizacji ciała żywego, a odziedziczone od pierwszego tworu, który ziemię naszą zamieszkał, ulegają wprawdzie także ustawicznej zmianie w zależności od otoczenia, lecz same przez się nigdy świata żywego zgubić nie będą mogły. Przekazują one życie z rodziców na potomków, z pokoleń na pokolenia, a wspomagane przez śmierć, którą same wywołują, utrzymują życie na ziemi w ustawicznej świeżości i młodości, w pełnym, nieprzerwanym, najbujniejszym rozkwicie.

M. Flaum. O życiu i śmierci Wszechświat 1896, 15: 214 (5 III)

Widzieć, jak trawa rośnie

Nie możemy wprawdzie słyszeć, jak trawa rośnie, z dawniejszych wszakże już doświadczeń wiadomo, że można widzieć, jak rośnie, a nowe obserwacje szybkości wzrostu roślin, w szczególności zaś trzciny bambusowej, ogłosił niedawno prof. Grzegorz Kraus w rocznikach ogrodu botanicznego w Buitenzorg. Pęd jeden bambusowy w ciągu 58 dni obserwacji okazał średni przyrost dzienny długości 22,9 cm, a inny w ciągu dni 60 przyrost średni 19 do 19,9 cm. Najwyższe przyrostyienne dochodziły do 42-45 cm, a jednego dnia nawet młoda latorośl podniosła się w ciągu 24 godzin o 57 cm. Szczyt pędu posuwał się przeto w ciągu

godziny przeszło o 2 cm, a wzrost taki przy odpowiednim powiększeniu mógłby być łatwo widocznym jako ruch ciągły.

T. R. (S. Kramsztyk) Szybkość wzrostu roślin Wszechświat 1896, 15: 239 (12 IV)

Na tropie promieniotwórczości naturalnej

P. Becquerel wykazał, że niektóre ciała fosforyzujące wysyłają promienie, przenikające z łatwością przez ciała dla promieni świetlnych zupełnie nieprzezroczyste, działające na czułe warstwy fotograficzne oraz na ciała naelektryzowane w sposób taki, jak promienie Röntgena. Badania p. Becquerela dotyczyły kryształów siarku uranu i potasu. Sól ta wykazuje widzialną fosforescencją, trwającą około $\frac{1}{100}$ sekundy po przerwaniu oświetlenia. Otóż promienie, wysyłane przez te kryształy podczas działania na nie promieni świetlnych, przenikają przez papier czarny, cienkie blaszki metalowe i t.d. Płytkę fotograficzną, okrytą szczelnie blaszką aluminiową przez cały dzień wystawioną na działanie promieni słonecznych nie wykazała żadnego na nią działania tych promieni. Skoro jednak leżała na niej kryształ soli uranowej, wówczas po wystawieniu na działanie światła dziennego już po 4-ch godzinach po wywołaniu płytki p. Becquerel dostrzegł na niej wyraźny jaśniejszy cień kryształu na ciemniejszym tle. Umieszczając pomiędzy kryształem i płytką, zakrytą, jak poprzednio, blaszką aluminiową, krzyż wyrzynięty z blachy miedzianej, p. Becquerel otrzymał na płytce wyraźny obraz tego krzyża. Ciekawą jest ta okoliczność, że podobne obrazy powstawały i wówczas, gdy płytka wraz z leżącym na niej kryształem pozostawała zamkniętą w pudełku w ciemnym pokoju. Widocznie więc i po przerwaniu oświetlenia sól badana nie przestaje wysyłać niewidzialnych dla oka promieni, o własnościach opisanych, przez czas daleko dłuższy, aniżeli przeciąg czasu wynoszący około $\frac{1}{100}$ sekundy, przez który fosforyzuje widzialnie.

W.B. (Biernacki) Niewidzialne promienie ciał fosforyzujących Wszechświat 1896, 15: 238 (12 IV)

Najmniejsze państwo Europy

Najdrobniejszym państwem europejskim jest niezależna wysepka Tawolara, położona w pobliżu północno-zachodniego wybrzeża Sardynii, mająca 5 km długości i 950 m szerokości, a zaludniona przez 55 mieszkańców. Po śmierci „króla” Pawła I, zmarłego w roku 1882, ustanowione zostały rządy republikańskie, a władza pozostaje w rękach prezydenta, wybranego na przeciąg czasu sześciolatek. Wysępka ta znana była w starożytności pod nazwą Buccina i słynęła z pewnego gatunku mięczaka Murex, cenionego bardzo dla wybornej purpury.

T.R. (S. Kramsztyk) Rozmaitości Wszechświat 1896, 15: 239 (12 IV)

Obcy charakter flory włoskiej i smutne konsekwencje dla Imperium Rzymskiego?

Jakże charakterystycznym jest dla tej ziemi przeszło dwutysiącletniej cywilizacji, że rośliny uprzytamniające nam tak żywo obraz Włoch, nie rosły tam jednak od wieków. Przyszły one ze wschodu, jak i wszystkie wielkie myśli, stanowiące podstawę naszego wykształcenia, ale na tej ziemi dopiero rozwinęły się i uszlachetniły.

Cytryny i pomarańcze dostały się do krajów klasycznych od semitów, którzy je znów przejęli od indyan. Drzewo oliwne i figowe, latorośl winna i palmy były uprawiane przez semitów na długo jeszcze przed dostaniem się na zachód. Uprawa mirtu i lauru przeszła ze wschodu przez morze Śródziemne.

Ojczyznę cyprysów nie są Włochy, lecz wyspy greckie i Libanon, a nawet o parasolowatej pinii (sośnie włoskiej), której, zdaje się, za wzór posłużyła chmura dymu nad Wezuwiuszem, wątpiono, czy jest prawdziwie włoską rośliną, tym razem jednak niesłusznie. Z drugiej strony popęd hodowlany, spowodowany przez odkrycie nowego świata, urzeczywistniając się na ziemi włoskiej w typowych formach roślinnych, przyniósł jej agawy i opuncje.

Ciemiste, błękitno-zielone agawy, oraz jasno-zielone kolczaste opuncje, które tak się zgadzają ze skalistym wybrzeżem Włoch, jakby dla niego były stworzone, dopiero w XVI-wm wieku dostały się do Włoch z Ameryki.

Trudno sobie wyobrazić Capri bez „Fichi d'India”, której płaskie łodygi dziwnie pokrecone wdzierają się na mury, a jednak roślina ta jest zupełnie nowym nabytkiem.

Jakże wyglądała Riviera, zanim zaczęto hodować na niej oliwki, gdy nie było tu palm ani cyprysów, a powietrze nie napierało jeszcze zapach agrumi?

Pokrywały ją zawsze zielone krzewy, a gęste lasy iglaste wieńczyły wyżyny. Obraz roślinności musiał być zupełnie inny, gdyż wygląd jego warunkowały wrażenia zbiorowe, gdy teraz charakter prawdziwie włoskiego krajobrazu zależy na występowaniu i wyróżnianiu się oddzielnych wybitnych form roślinnych. Jeżeli za czasów Aleksandra W., t.j. w IV w. przed nar. Chr. Pana, greki uważali Italię za kraj, noszący zupełnie pierwotny charakter w porównaniu z Grecją i wschodem, to już w I w. przed nar. Chr. P., Marcus Terentius Varro mógł śmiało porównać ją z jednym wielkim ogrodem. W sto lat później Pliniusz uskarża się na zbytek, który i w urzędzeniu ogrodów uczuć się dawał. Jarzyny hodowano tak wielkie, że na stołach biednych nie mogły się pomieścić. Jako przykład przytacza szparagi, których trzy ważyły często funt rzymski (300 g).

Rzymianie musieli zniewieścić w tym ogrodzie, pokrywającym całą Italię najważniejsze roślinami uprawnymi wschodu. Była to ciemna strona zbyt bujnie rozwiniętej kultury, która w samym zbytku rozwoju nosiła zarodki upadku.

E. Strasburger *Z Riwieri Wszechświat* 1896, 15: 266 (26 IV)

Na ratunek bizonom

Po okrutnym wyćpieniu bizonów czyli bawołów amerykańskich, pozostałe osobniki rząd Stanów Zjednoczonych przeniósł do Yellowstone-Parku, w nadziei, że na terytorium tem, zostającym pod opieką państwa, gdzie polowanie stanowczo jest wzbronione, bizona żyć będą mogły spokojnie i mnożyć się bezpiecznie. Skóra wszakże tego zwierzęcia ma obecnie wartość kilkuset dolarów, co jest dostateczną zachętą dla kłusow-

ników, którzy też niszczące swe dzieło dalej prowadzą. Przed dwoma laty było w Yellowstone-Parku dwieście jeszcze bawołów, a obecnie liczba ich nie przechodzi pięćdziesięciu. Dla ocalenia tej garstki pozostał jeden tylko srodek—przeprowadzenia jej do ogrodu zoologicznego w Waszyngtonie. Klimat tameczny sprzyja dobrze bawołom, a na pomieszczenie ich będzie można przeznaczyć park dosyć rozległy. Srodek ten wszakże winien być rychło wprowadzony, wkrótce bowiem ani jeden może nie pozostanie już przedstawiciel trzód, tak jeszcze przed trzydziestu laty licznych.

T.R. (S. Kramsztyk) *Zagłada bawołów w Ameryce Wszechświat* 1896, 15: 240 (12 IV)

Kosmiczny atak na Madryt

Dnia 10 lutego r.b., przy niebie zupełnie czystym i przy powietrzu spokojnym, o godz. 9 min. 30 rano dostrzeżono nagle blask żywy, wydobywający się z drobnej chmury, która się posuwała zwolna od południo-zachodu ku północno-wschodowi. W półtorej minuty później usłyszano huk gwałtowny, poczem nastąpiło jeszcze kilka równie silnych wybuchów. Drobna chmura, która była siedliskiem tych wybuchów, miała barwę czerwoną, utrzymywała się dosyć długo w pobliżu zenitu, zwolna się rozwiewając. O godz. 1 min. 30 jeszcze zupełnie nie znikła. Zjawisko to obserwowano na znacznej przestrzeni Hiszpanii, ale w największej wspaniałości widziane było w prowincjach środkowych. W samym Madrycie i na wschodniej jego stronie znaleziono kilka brył, niewątpliwie z bolidu tego pochodzących; są to aerolity bardzo drobnych wymiarów, a obserwatorium zdołało zdobyć tylko dwa okazy, z których jeden waży 17, a drugi 52 g.

S. K (Kramsztyk) *Spadek aerolitów w Madrycie Wszechświat* 1896, 15: 255 (19 IV)

W stolicy bez zmian

WP. Prenumeratorowi E.P. Co do kwestyi założyć się mającego akwaryum publicznego w Warszawie, nic pewnego nie wiadomo redakcy,—od czasu do czasu powstają pogłoski, o ile się zdaje, pozbawione podstaw.

Odpowiedzi redakcy *Wszechświat* 1896, 15: 272 (26 IV)

ROZMAITOŚCI

Ewolucja zegara okołodobowego. Zegar okołodobowy u kręgowców składa się z trzech części: szyszynki, siatkówki i jądra nadskrzyżowaniowego (NSC). Nie wiadomo, kiedy ewolucyjnie te trzy części zaczęły ze sobą współpracować, a paleontologia niewiele może tu pomóc, gdyż miękkie organy nie dotrwały w postaci skamielin. Alternatywną drogą ustalenia wieku naszego zegara było poszukiwanie, czy i jak działa on u najniższych kręgowców, które oddzieliły się od głównego pnia ewolucyjnego 450 milionów lat temu — u smoczkoustych, których przedstawicielem jest minog. Michael Menaker i Gianluca Tosini z Uniwersytetu Wirginii porównali działanie zegara okołodobowego u minogów, jaszczurek i wróbli. Badania ich polegały na hodowli pinealotów w kulturze tkankowej i sprawdzaniu, czy wydzielają one rytmicznie melatoninę. Inne badania polegały na uszkodzaniu zegara przez niszczenie bądź przysadek, bądź jąder nadskrzyżowaniowych. Okazało się, że układ zegara okołodobowego działa na takich samych zasadach we wszystkich badanych grupach kręgowców, nie ulega więc wątpliwości, że jest ewolucyjnie bardzo stary.

Układ zegara okołodobowego jest nie tylko stary, ale także bardzo elastyczny. Na przykład u minoga działa on tylko wówczas, kiedy jest potrzebny: u wolno żyjącej larwy, oraz u dorosłego osobnika, kiedy porzuca on pasożytniczy tryb życia, aby przystąpić do rozrodu. W okresie, kiedy minog

pasożytuje na rybach, zegar okołodobowy nie jest mu potrzebny i zostaje czasowo odłączony. Zegar okołodobowy jest też plastyczny u ssaków. U niższych kręgowców trzy składowe jego części są w pewnym stopniu niezależne, podczas gdy u ssaków NSC przejmując rolę zegara-matki. Przypuszczano, że NSC nadaje rytm okołodobowy działając poprzez połączenia nerwowe. Jednakże badania nad przeszczepami płodowych NSC chomików osobnikom dojrzłym, którym jądra te usunięto chirurgicznie, wykazały, że chociaż nie tworzy się wiele nowych połączeń nerwowych, przeszczepy powodują przywrócenie rytmu dobowego. Odkrywczyni tego zjawiska, Rae Silver z Barnard College w Nowym Jorku przypuszcza, że NSC wydzielają substancje o charakterze hormonalnym, regulujące działanie zegara okołodobowego. Aby przekonać się, czy tak jest w istocie, czy też niewielki rozwój neuronów pochodzących z przeszczepu odpowiada za całość regulacji, Silver wraz z Patrycją Sollars z Uniwersytetu Pensylwanii planują doświadczenie, w którym umieściłyby przeszczepianą tkankę w plastikowych otoczkach, które umożliwiłyby dyfuzję substancji, ale uniemożliwiłyby tworzenie kontaktów synaptycznych między komórkami przeszczepu i gospodarza.

Problemy wypiarzy. Flory i fauny wysp oceanicznych są żywymi muzeami ewolucji. Pobudziły one wyobraźnię Darwina i wielu innych biologów, a także takich, którzy nigdy nie prowadzili tam osobiście badań, lecz widzieli egzotyczne organizmy w ogrodach zoologicznych, lub tylko w postaci martwych okazów, czy nawet studiowali jedynie ich opisy. Niestety, jeszcze w dziewiętnastym wieku tylko nieliczni biolodzy zdawali sobie sprawę z naukowej wartości organizmów pochodzących z odległych lądów, a więc dość powszechnie usiłowano na wyspy wprowadzić różne gatunki europejskie i amerykańskie w celu „wzbogacenia” miejscowej przyrody. Obecnie powszechne są usiłowania ochrony organizmów lokalnych przed zagrożeniami, jest to jednak zadanie bardzo trudne, gdyż w większości wypadków nie wiemy dokładnie, jakie były przyczyny ich giniecia.

Klasycznym przykładem różnicowania się potomków niewielkiej zapewne grupy imigrantów na archipelagu wysp są ptaki tworzące na Hawajach obszerną rodzinę *Drepanididae*. Zalicza się do niej gatunki o rozmaitych specjalizacjach, różniące się ogromnie budową dzioba i upierzeniem, a jednak niewątpliwie bardzo blisko spokrewnione. Niestety, wiele gatunków tej rodziny już wymarło, a przyczyn ich zginiecia można się tylko domyślać.

Tak np. *Chloridops kona*, ptak o grubym dziobie został odkryty na wyspie Hawaj w r. 1887. Żył w górskim lesie. Ostatni raz widziano ten gatunek w r. 1894, pomimo tego że przed siedmioma laty był lokalnie bardzo liczny. Przyczyny jego nagłego wymarcia są nieznane. W tej samej okolicy żył podobny ptak *Rhodacantis palmeri*, opisany w r. 1891, ale nigdy już niewidziany po r. 1896. Wśród muzealnych okazów tego ostatniego gatunku znaleziono później osiem osobników różniących się ubarwieniem głowy. Na ich podstawie opisano gatunek *Rhodacantis flaviceps*, nigdy nie obserwowany za życia. Lasy, w których żyły te ptaki, wycięto pod plantancję kawy, niektórzy autorzy temu przypisywali

ich zniknięcie, wymarły one jednak parę lat przed zniszczeniem lasów. Pewien Amerykanin, który był świadkiem ich zniknięcia, napisał: „Na wysokiej Hawaj wycięcie przecinki w lesie lub wycięcie niewielkiej części lasu wywołuje z reguły, prędzej lub później, zniknięcie wszystkich lokalnych ptaków”. Przyczyn tego stanu rzeczy dopatruje się w opanowaniu poręby przez obce organizmy, w tym drapieżniki, pasożyty i zarazki. Komar przenoszący płasią malarię *Culex quinquefasciatus* dostał się na Archipelag Hawajski już w r. 1826, ale zarazki malarii *Plasmodium relictum* pojawiły się tam dopiero w XX wieku. Mangusty *Herpestes ichneumon* wprowadzono na wyspy w r. 1883, ale trzy gatunki szczurów i dziczące koty domowe przybyły wcześniej. Rola tych różnych organizmów w niszczeniu fauny miejscowej jest niejasna. Pewne jest tylko, że katastrofalne wymarcie wielu lokalnych gatunków roślin i zwierząt na Hawajach jest związane ze świadomym lub przypadkowym działaniem ludzi, szczególnie pochodzenia europejskiego i azjatyckiego.

Obecnie przypominają te fakty badacze organizmów żyjących na Archipelagu Galapagos, również ogromnie interesujących. Wyspy Galapagos, położone na półkuli południowej, mniejsze od Hawajów, mało atrakcyjne turystycznie, nie rokujące rozwoju rolnictwa, zachowały jeszcze wiele biologicznych osobliwości, jednak niepohamowany rozwój turystyki zaczyna im bardzo zagrażać. Stąd mnożą się apele o ograniczenie wszelkich interwencji nie mających na celu zachowania tamtejszej przyrody. Może się wydawać, że sytuacja roślin i zwierząt europejskich jest zupełnie odmienna. Kontynent eurazjatycki jest największy i od setek tysięcy lat jest zamieszkały przez człowieka. Pomimo tego na powierzchni Eurazji występują ograniczone środowiska, np. Tatry, gdzie podobnie jak na wyspach żyją gatunki lub populacje godne ochrony.

American Scientist 1995, 83: 420

H.S.

OBRAZKI MAZOWIECKIE

JELENIE U SIEBIE

Na początku kwietnia w lesie rosnącym na polach dawnej wsi Kawieczyno Serwatki spotkałem w małej odległości cztery jelenie. Dwa z nich nie zrzuciły jeszcze poroża, chociaż powinny już pomyśleć o nakładaniu nowego. Kiedy zauważyły, że je obserwuję, przeszły za zasłonę ze skośnie ustawionego rzędu drzew. Nie mogłem ich już więcej dostrzec, gdyż niewidoczne dla mnie wycofały się w głąb lasu.

GŁODNA MYSZKA

Przerzucam ziemię w szkółce w Górkach, aby uformować tu mały stawek. Po śniadaniu odstawiam na bok pustą puszkę po rybach w pomidorach. Spod kępy chrustu wybiega mysz z ciemną smugą na plecach. Znajduje się teraz w odległości jednego metra od mnie, ale nie przejmuję się tym wcale. Tylko przelotnie spojrzęła w moim kierunku i w spokoju zaczęła wyjadać z puszki resztki pomidorowego sosu.

ZAJĄC W KAPIELI

Przed Karwaczem kilka zajęcy znajduje się za drogą po przeciwnej stronie lotniska. Jeden z nich przed moim rowerem

przeskakuje szosę i biegnie wygonem rozdeptanym przez krowy. Teraz znajdują się tam liczne, niegłębokie kałuże. Zajac biegnie wprost przez kałuże i rozpryskuje wodę jak pies.

W DRODZE DO DZIUPLI

W lesie w Wólce na skraj drogi wyskoczyła wiewiórka i usiłowała przebiec na drugą stronę. Wiewiórka niestety nie spotykała na codzień samochodów i nie miała orientacji, jak szybko się one poruszają. W skoku spotkała się z tylnym kołem samochodu. Kiedy się zatrzymaliśmy, ten rudy zwierzączek leżał na poboczu. Chociaż na futerku nie było widać śladów uszkodzeń, po kilku sekundach wiewiórka przestała drgać i była martwa. Jednak nie wypuściła z pyszczka sporej wiązki suchej łyka, które zdarta z suchych gałęzi i niosła do wyściółki gniazda.

Jaki splot przypadków musiał doprowadzić do tego wypadku w lesie, gdzie jest nieprzeliczona ilość drzew i drózek, a samochody pojawiają się rzadko.

Zbigniew Polakowski

RECENZJE

W. Pierpaoli, W. Regelson, C. Colman: **Cud melatoniny**. Popularny przewodnik po „cudzie”, albo moje rady, jak czytać książkę Pierpaoliego i współautorów

Książka, którą w ostatnich tygodniach udostępniło nam wydawnictwo „Amber”, jest według mnie dziełem wysoce kontrowersyjnym. Zaczniemy od okładki. Już **nadtytuł: „Przełom w medycynie”** jest nadużyciem, sugeruje bowiem, że oto mamy do czynienia z nowym **lekiem**, podczas gdy w istocie w **żadnym kraju na świecie melatonina nie została zarejestrowana jako lek**. Kupowanie preparatu, sprzedawanego w sklepach ze zdrową żywnością i zażywanie jej przez co bardziej niecierpliwych śmiałków odbywa się na ich własną odpowiedzialność i nie ma charakteru powszechnie stosowanej terapii. Dlatego za szczególnie nieodpowiedzialne uważam zdanie z s. 160, kierowane do amatorów kuracji melatoninowej: **„radzimy odstawić betablokery – mogą być niebezpieczne”**. Mniej zorientowanym Czytelnikom wyjaśniam, że β -blokery (np. znany **propranolol**) są szeroko stosowanymi lekami w terapii m.in. nadciśnienia, choroby niedokrwiennej serca czy zaburzeń rytmu serca. Według Pierpaoliego i wsp. leki te należy zaś odstawić dlatego, że hamują one dopływ do szyszynki od siatkówki oka informacji o tym, że zapada ciemność i czas włączyć syntezę melatoniny, ale Autor nie wyjaśnia, że ten efekt β -blokerów ma miejsce jedynie w ciemności. Od takiej odezwy – już tylko krok do odstawienia przez co gorliwszych wyznawców „cudu” innych leków, np. insuliny czy przerwanie kuracji przeciwnowotworowej, o czym zresztą daje się coraz częściej słyszeć. Czy o taki przełom w medycynie chodzi? A może o taki (s. 91): **„Proponujemy więc, by spróbować podawać pacjentkom z rakiem sutka melatoninę”** (podkreślenie moje KSS) – a jeśli się nie uda, bo nie ma wyników badań klinicznych, i wobec tego, nawet jeśli będą podstawy teoretyczne, to nie wiadomo, jak melatoninę dawkować – to po prostu powiemy „przepraszamy, chcieliśmy dobrze”?

Wielki tytuł **Cud melatoniny** także powinien w Czytelniku obudzić pewien niepokój i skłonić do rezerwy, bo jak poucza nas życie i obserwacja Natury – **cudów nie ma**. Te cuda, które zapowiadają Autorzy, wymienione są na okładce w kolejności: opóźnianie starzenia, zwalczanie nowotworów, zdrowy sen. Jednym słowem – poszukiwany przez człowieka od zarania dziejów **eliksir młodości**. Jest to wszakże jedynie zapowiedź innych cudownych efektów melatoniny, opisywanych przez Autorów dalej: zwalczanie jaskry, cukrzycy, chorób Parkinsona i Alzheimer, astmy i zespołu Downa, impotencji, działania jako środek antykonceptyjny i wiele, wiele innych. Czy już to nie wydaje Ci się, uważny Czytelniku, podejrzane? Jeśli obaj Autorzy od dawna regularnie zażywają melatoninę, to skąd bierze się ich niepokój i niecierpliwość: **„nie możemy czekać”** (podkreślenie KSS), aż melatonina przejdzie wszelkie możliwe testy i stanie się oficjalnie uznanym lekiem” (s. 24). Chyba, że sami nie wierzą w ten cud.

Idźmy dalej: **naturalny hormon**. A jaki, przepraszam, ma być, skoro definicja **hormonu** określa, że jest to substancja **endogenna**, czyli powstająca w organizmie i rozprowadzana w nim drogą krwi. Z definicji hormonu wynika również, że dociera on z krwią wszędzie, a działa tam, gdzie znajdują się dlań receptory. Kłopot z melatoniną polega na tym, że jest nie tylko hormonem, że pełni w organizmie liczne funkcje regulacyjne, ale także jako **cząsteczka wysoce lipofilna** może dotrzeć do każdej komórki organizmu, nawet jeśli nie ma ona receptorów dla melatoniny, bowiem białkowo-lipidowa błona komórkowa nie stanowi dla niej żadnej bariery. Konsekwencją tego jest fakt, że nie można zażywać **mela-**

toniny z adresem. Czy Cię zatem nie dziwi, baczny Czytelniku, że ta sama melatonina, którą Autorzy zalecają jako środek regulujący sen (s. 136), stosowana jako pigułka antykonceptyjna nie wywołuje uczucia senności (s. 128)? I komentarz dr Pierpaoliego, głównego „sprawcy” omawianego dzieła: **„Sądzymy, że działanie melatoniny podawanej w wyższych dawkach jest inne niż działanie tego hormonu podawanego w niższym stężeniu”**. Czy na podstawie przypuszczeń i dobrej wiary można w ludziach budzić nadzieję, zwłaszcza że obiecuje się im lek na naprawę ciężkie choroby, a nie tylko radosny seks 100-letniego młodzieńca?

I wreszcie – czerwone słoneczko, a w nim informacja, że dzieło powstało **„Na podstawie badań odkrywców cudownego działania melatoniny, opublikowanych przez Narodową Akademię Nauk USA”**. Jeśli dobrze rozumiem – tymi odkrywcami są Autorzy **Cudu melatoniny**. I to jest kolejna nieprawda. Wkład obu Panów (trzecim Autorem jest amerykańska pisarka, która nadała wywiadowi Pierpaoliego ostateczny kształt językowy) w ogólną wiedzę o szyszynce i melatoninie jest raczej skromny. Forma wypowiedzi (stwierdziłem, zauważyłem) każe sądzić, że to On właśnie dokonał tych wszystkich odkryć i scharakteryzował rolę i funkcję melatoniny w organizmie. Spośród nielicznych uczonych, dopuszczonych do zaszczytu wymienienia z nazwiska należą nieżyjący dr Janković oraz obecni współpracownicy Pierpaoliego. Tymczasem prawda jest taka, że zastępy większych i mniejszych badaczy od bez mała 50 lat zgłębiają tajemnice szyszynki i cała wiedza, jaką mamy na ten temat, jest ich wspólnym dorobkiem. Wiodącymi zespołami badawczymi są m. in. zespoły kierowane przez prof. R.J. Reitera (University of Texas, Health Science Center at San Antonio, San Antonio, USA), dr D.C. Kleina (Laboratory of Developmental Neurobiology, National Institutes of Health, Bethesda, USA), prof. J. Arendt (School of Biological Sciences, University of Surrey, Wlk. Brytania), dr J.S. Takahashiego (Northwestern University, Evanston, USA) oraz byłe miejsce pracy dr Pierpaoliego, Instituto Cantonale di Patologia (Locarno, Szwajcaria) kierowany przez dr Maestroniego.

Przejdźmy wreszcie do treści książki, która jest mieszaniną informacji prawdziwych, herezji naukowych oraz pobożnych życzeń, i na pewno nie spełnia roli popularyzatora wiedzy. Dr Pierpaoli ma na swoim koncie pionierskie badania w dziedzinie odkrywania wzajemnych powiązań między układami nerwowym, hormonalnym i odpornościowym, datujące się jeszcze od lat 60. Nie mogę zatem zrozumieć, dlaczego podjął się popularyzacji dezinformacji? Czyżby „cud” przestał działać?

W przeciwieństwie do Autora, nie „jestem specjalistą ogólnym” (s. 27), dlatego skomentuję tylko niektóre fragmenty książki:

1 – Prawdziwe są informacje na temat sposobu funkcjonowania szyszynki, ale już nieprawdą jest, jakoby „szyszynka zawiera(ła) komórki pigmentowe, analogiczne do tych, które znajdują się w naszych oczach oraz reaguje na światło” – s. 19. Natomiast stwierdzenia: „...spośród wszystkich innych organów gruczoł ten pracuje najciężej” (s. 63), „...temu niewielkiemu, pracowitemu gruczołowi zawdzięczamy nasze życie” (s. 54). „Jako regulator wszystkich pozostałych gruczołów szyszynka jest bodajże najaktywniejszym z nich, bezustannie pochłaniając i wytwarzając energię.” (s. 70), czy „Jeśli kiedykolwiek miewamy erotyczne sny, zawdzięczamy je szyszynce...”, jeśli jesteśmy podnieceni seksualnie, zawdzięczamy to szyszynce” (s. 122) są infantylizmami odzwierciedlającymi co najwyżej pobożne życzenia Autorów.

2 – Nie umiem sobie wyobrazić, w jaki sposób przeszczepiona do grasicy szyszynki myszy (s. 49) może podjąć w niej swą rytmiczną funkcję (wzrost syntezy melatoniny w nocy) skoro szyszynka ssaków otrzymuje informacje świetlne wyłącznie drogą nerwową, biorącą początek w siatkówce oka, a która to droga nie prowadzi do grasicy? Ponadto, dwa szczepy myszy (C57BL/6 i BALB/cJ) wykorzystane przez Pierpaoliego i Regelsona w badaniach cudownych właściwości, głównie odmładzających, melatoniny nie produkują tego hormonu; fakt ten jest dyskretnie przemilczany przez Autorów.

3 – Zaprzeczeniem wszelkich dobrze znanych reguł, rządzących funkcjonowaniem układu dokrewnego są takie oto stwierdzenia: „...jeśli jeden gruczoł (dokrewny) zostanie usunięty, pozostałe mogą, przynajmniej do pewnego stopnia, zająć jego miejsce”...(s. 57) – gonady też są gruczołami dokrewnymi – to jak to jest z kastratami? – (komentarz KSS), „...uzupełniając poziom melatoniny możemy usprawnić pracę szyszynki” (wielokrotnie, np. s. 67 i 76).

Przypominam, że układ dokrewny, podobnie jak inne systemy regulacyjne, funkcjonuje na zasadzie **ujemnego sprzężenia zwrotnego**, gwarantującego utrzymanie względnej stałości środowiska wewnętrznego czyli homeostazy. Oznacza to, że podawanie z zewnątrz (lub wzrost wydzielania) większości hormonów **hamuje** ich powstawanie wewnątrz organizmu, który w ten sposób broni się przed niekorzystnymi skutkami nadmiaru. Podając melatoninę możemy tylko zahamować, a nie „usprawnić” pracę szyszynki.

4 – Na s. 83 znajdujemy taki fragment: „nadnercza myszy (traktowanych melatoniną – KSS) nie zanikają, ani też nie «starzeją się»; nieustająco wytwarzają normalne ilości niszczących choroby komórek T” – no i tu już nie wiem, kto strzelił byka: Autor czy tłumacz? Przecież jest to wynik z publikacji współautorstwa dr Pierpaoliego, dotyczący wpływu melatoniny na **grasicę** myszy, bo to ona, a nie nadnercza, produkuje limfocyty T.

5 – Dr Pierpaoli jest także **współautorem** publikacji, z której wynika, że traktowanie myszy **bardzo wysokimi dawkami melatoniny** nie tylko nie pobudza, ale wręcz hamuje odporność. Skoro zatem dopuszcza możliwość różnego jej wpływu, zależnie od dawki, np. na sen, to dlaczego w swej książce przemilcza tę informację?

Jedynym, choć mało prawdopodobnym wyjaśnieniem przyczyn znalezienia się tych błędów w książce, może być udział amerykańskiej pisarki, biegle władającej językiem, ale niekompetentnej merytorycznie, której być może Autor powierzył swoje notatki, a potem już tego nie przeczytał. Trudno mi bowiem uwierzyć, aby celowo chciał wprowadzać Czytelników w błąd, zwłaszcza że błędy często dotyczą także i opisu wyników badań własnych.

Odrębny element „cudownej” epopei melatoninowej stanowi jej polski przekład. Rozumiem, że i rynkiem wydawniczym rządzi „wilcze prawa” ekonomiczne, ale czy nie należało, nawet za cenę trochę późniejszego wejścia na rynek, odrobinę staranniej popracować nad tekstem? Czy Redaktor nie zauważył, że wprowadza wyrażenie „zegar biologiczny” dla określenia dwóch różnych pojęć: zegar starzenia (*aging clock*) i zegar okołodobowy, czyli dawca czasu (*circadian clock* albo *pacemaker*). Czy te anty- i przeciwciała nie mogły być zawsze po prostu przeciwciałami? Zwracam też uwagę, że tlen się nie spala (s. 46), komórki nie są odporne (s. 76), przeciwciała nie mają pamięci (s. 78), a ludzie nie mają czasu krycia (s. 59).

Pozostaje mi tylko wyrazić nadzieję, że obudzone tą książką zainteresowanie (wszyscy, nawet artyści kabareto- wi, mówią i znają się na szyszynce i melatoninie) nie przyniesie szkody badaniom nad tym fascynującym gruczołem. Aby istotnie można było w przyszłości myśleć o stosowaniu melatoniny jako leku, bez obawy zaburzenia jakiegś ważnej funkcji regulacyjnej – potrzebne są wnikiwe i poważne badania podstawowe i przedkliniczne.



Pokwitowanie dla wpłacającego

zł. — 33,00 —

słownie trzydzieści trzy złote

WPLACAJĄCY

Imię

Nazwisko

Adres

proszę wypełnić literami drukowanymi

NA RACHUNEK

Wydawnictwo Platan
32-060 Liszki, Kryspinów 189
Bank PKO, I O. Kraków
35510-136-813352

stempel

pobrano opłatę

podpis przyjmującego

zł

Pokwitowanie dla wpłacającego

zł. — 33,00 —

słownie trzydzieści trzy złote

WPLACAJĄCY

Imię

Nazwisko

Adres

proszę wypełnić literami drukowanymi

NA RACHUNEK

Wydawnictwo Platan
32-060 Liszki, Kryspinów 189
Bank PKO, I O. Kraków
35510-136-813352

stempel

pobrano opłatę

podpis przyjmującego

zł

Odcinek dla posiadacza rachunku

zł. — 33,00 —

słownie trzydzieści trzy złote

WPLACAJĄCY

Imię

Nazwisko

Adres

proszę wypełnić literami drukowanymi

NA RACHUNEK

Wydawnictwo Platan
32-060 Liszki, Kryspinów 189
Bank PKO, I O. Kraków
35510-136-813352

stempel

pobrano opłatę

podpis przyjmującego

zł

Odcinek dla poczty

zł. — 33,00 —

słownie trzydzieści trzy złote

WPLACAJĄCY

Imię

Nazwisko

Adres

proszę wypełnić literami drukowanymi

NA RACHUNEK

Wydawnictwo Platan
32-060 Liszki, Kryspinów 189
Bank PKO, I O. Kraków
35510-136-813352

stempel

pobrano opłatę

podpis przyjmującego

zł

Nie liczymy na cud!

Czytelników, a w szczególności entuzjastów rzetelnej wiedzy, gorąco namawiam do przeczytania polemiki, którą wybitny amerykański uczony, Fred W. Turek, opublikował w renomowanym czasopiśmie naukowym „Nature” (25 stycznia br.) pod intrygującym tytułem, który w swobodnym tłumaczeniu na język polski brzmi „Trudna do przełknięcia gorączka melatoninowa”.

Krystyna Skwarło-Sońta

EKSLIBRISY PRZYRODNICZE Z KOLEKCJI J.T. CZOSNYKI



Klemens Raczak (Poznań), linoryt, 1972 r., op. 144.

Emerytowany inżynier rolnik Klemens Raczak z Poznania jest autorem kilkuset znaków książkowych. Był jednym z wybitniejszych kolekcjonerów ekslibrisów, który pod koniec 1994 roku cały swój zbiór w ilości ponad 32 000 ekslibrisów przekazał w darze Bibliotece Raczyńskich.

Wśród wielu ekslibrisów poznańskiego grafika jest także i ten wykonany w 1972 roku w technice linorytu, opus 144 dla Stanisława Mrowińskiego — znanego poznańskiego artysty plastyka, także autora licznych ekslibrisów. Właściciel tego znaku od kilkadziesiąt lat zbiera m.in. wszystkie ekslibrisy o łosiach oraz dotyczące kaktusów, które w swoim mieszkaniu hoduje. Stąd ekslibris z kaktusem w roli głównej.

J.T. Czosnyka

Wpłata za 12-miesięczną
prenumeratę czasopisma
WSZECCHŚWIAT
rozpoczynając od
miesiąca stycznia 1996 roku
Promocyjna wpłata

Wpłata za 12-miesięczną
prenumeratę czasopisma
WSZECCHŚWIAT
rozpoczynając od
miesiąca stycznia 1996 roku
Promocyjna wpłata

Wpłata za 12-miesięczną
prenumeratę czasopisma
WSZECCHŚWIAT
rozpoczynając od
miesiąca stycznia 1996 roku
Promocyjna wpłata

Wpłata za 12-miesięczną
prenumeratę czasopisma
WSZECCHŚWIAT
rozpoczynając od
miesiąca stycznia 1996 roku
Promocyjna wpłata



WIDOK ZE ŚLĘŻY NA RADUŃ (572 m n.p.m.). Fot. Z.J. Zieliński



WYKROT W OSTĘPIE W BIAŁOWIESKIM PARKU NARODOWYM. Fot. J. Hereźniak