

J. SUPNIEWSKI, S. MISZTAL, T. MARCZYŃSKI

WŁASNOŚCI FARMAKOLOGICZNE MELATONINY

Z Zakładu Farmakologii PAN i A. M. w Krakowie

Kierownik: prof. dr J. Supniewski

Lerner i *Case* [1] wykazali w latach 1958/59, że szyszynka mózgowa wyższych zwierząt oraz obwodowy układ nerwowy zawiera czynnik hormonalny nazwany przez tych autorów melatoniną, który w bardzo małych stężeniach wywiera silne działanie rozjaśniające na melanocyty skóry żaby. Na podstawie badań chromatograficznych autorzy ci doszli do wniosku, że melatonina jest N-acetylo-5-metoksytryptaminą; zsyntetyzowali oni 40 mg melatoniny i zidentyfikowali ją ze związkiem otrzymanym poprzednio z szyszynki. Syntetycznie otrzymana melatonina okazała się równie czynną biologicznie jak naturalna.

Celem naszej pracy było zsyntetyzowanie większej ilości melatoniny i przebadanie jej własności farmakologicznych i biologicznych. Syntezę wykonano inną drogą niż ta jaką podali *Lerner* i *Case*: 1) przez redukcję glinolitowodorkiem amidu kwasu 5-metoksy-3-indolyloglioksalowego otrzymano 5-metoksytryptaminę; 2) przez acetylowanie bezwodnikiem kwasu octowego w kwasie octowym otrzymano N-acetylo-5-metoksytryptaminę. Melatoninę oczyszczano przez krystalizację z etanolu i eteru naftowego. Jest to związek o barwie lekko kremowej, o temp. topn. 116—118°C, rozpuszczalny w większości rozpuszczalników organicznych, a nierozpuszczalny w wodzie. Maksimum absorpcji w nadfiolecie wynosi 2775 Å zarówno dla 5-metoksytryptaminy jak i melatoniny. Przy chromatografii zstępującej uzyskano podobne R_f — 0,91, przy użyciu rozpuszczalników n-butanol, kwas octowy, woda (w stosunku 4 : 1 : 5), jakie otrzymali *Lerner* i *Case*. R_f dla 5-metoksytryptaminy wynosi 0,68.

Melatonina wstrzyknięta kotu narkotyzowanemu chloralozą w ilości od 1 mg/kg do żyły udowej nie wywołuje żadnych uchwytnych zaburzeń ze strony oddechu, ciśnienia krwi i napięcia trzeciej powieki. Natomiast 5-metoksytryptamina wywołuje już w znacznie mniejszej dawce (0,1 mg/kg) typowe reakcje charakterystyczne dla aminy biogennej, pochodnej indolu: zwyżkę ciśnienia, zahamowanie i pobudzenie oddechu oraz silny skurcz trzeciej powieki. Badania elektroencefalograficzne obu związków wykazały, że melatonina w ilości 2,5 mg/kg wstrzyknięta dożylnie nienarkotyzowanemu królikowi wywołuje po około 1 godzinie wyraźną synchronizację zmian potencjałów (zwiększenie amplitudy i zwolnienie częstotliwości) w zakresie kory mózgowej oraz desynchronizację w hipokampie. Działanie to przemija po około 2—3 godz. Natomiast 5-metoksy-

tryptamina podana w tej samej dawce lub mniejszej wywołuje typowy obraz obudzenia (*arousal*), prawie bezpośrednio po wstrzyknięciu, trwający około $1/2$ godz. Melatonina wstrzyknięta żabie *Rana temporaria* do grzbietowego worka limfatycznego, w dawce 2×10^{-9} g/gram żaby, wywołuje uchwytnie zmiany w zachowaniu się melanocytów błony pławnej tylnego odnóża. 5-metoksytryptamina działa 10—50 razy słabiej, niż melatonina.

Wstępne badania nad wpływem melatoniny na erytrofory ryby *Phoxinus phoxinus* wykazały, że związek ten hamuje również działanie kofeiny oraz wyciągu tylnego płata przysadki wołu na rozprzestrzenianie się czerwonego barwnika w tych komórkach. Działanie to jednak jest znacznie słabsze, niż na melanocyty tej ryby.

PIŚMIENNICTWO

1. Lerner A. B., Case J. D., Heizelman R. V.: J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 6084.
-