

## Melatonina – Piastrine – Legame H

La MLT, come la Serotonina, si accumula ad alte concentrazioni dentro le piastrine ed i megacariociti. La MLT attraversa la membrana del megacariocita [Launay JM, Lamaitre BJ, Husson HP, Dreux C, Dry J (1982). *Melatonin synthesis by rabbit platelets. Life Sci*; 31(14):1487–1494; Di Bella L, Gualano L, Rossi MT, Scalera G (1979). *Azione della Melatonina (MLT) sulla piastrinogenesi in vitro. Boll Soc Ital Biol Sper*; 55:323-326] e favorisce la formazione delle piastrine a livello del “demarcation membrane system” [Di Bella L, Rossi MT (1988). *Melatonin in Thrombocytogenesis. In: The Pineal Gland and Cancer. Gupta D, Attanasio A, Reiter RJ, editors, 183-194. Tubingen: Brain Research promotion; Di Bella L, Gualano L (2006). *Key aspects of melatonin physiology: thirty years of research. Neuro Endocrinol Lett.* 27(4): 425–432].*

(Fig.1 – Fig.2)

Nei corpi densi delle piastrine coesiste la MLT accanto alla Serotonina tramite un legame con l'adenosina; legame che non ha la forza di quello interatomico covalente, ionico o metallico, ma è più debole “Neven Valent” secondo Hantzsch & Werner [Hantzsch AR, Werner A (1901). *The Elements of Stereochemistry, The Chemical Publishing Company*] o “Minor Valent” secondo Huggins [Huggins ML (1936). *J. Org. Chem.*, 1: 407-456].

Questo legame d'idrogeno rappresenta la maggior forza coesiva fra molecole contenenti gruppi -NH<sub>2</sub> e -OH ed altre contenenti gruppi -O-HO [Pauling LC (1939). *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals. Cornell University Press.*] esso è più forte delle cosiddette forze di van der Waals; è relativamente aspecifico, poco energetico (circa 3 kcal/mol) ed impiega qualche miliardesimo di secondo per disintegrarsi, per cui può intervenire rapidamente nei processi di riconoscimento intermolecolare.

Le piastrine cambiano forma (shape change) man mano che liberano MLT, intervenendo così nel metabolismo degli endoteli dei vasi sanguigni [Wright JH, Minot GR (1917). *The Viscous Metamorphosis of The Blood Platelets. J Exp Med.*, 26(3):395-409; Rossi MT, Di Bella L, Scalera G, Gualano L. Platelet turnover as influenced by melatonin. *Int Symp on Melatonin, Bremen, Germany, Sept 28–30, 1980; Gualano L, Bruschi C, Ghiaroni V, Di Bella L. Further clinical and experimental data on platelet production by melatonin (MLT). Pineal Cell Biology, Oxford, United Kingdom, Aug 27 – Sept 1, 2000].*

(Fig.3)

L'essenzialità dei nucleotidi nella sintesi del DNA e del RNA è nota da tempo, come è nota la loro presenza all'interno dei corpi densi piastrinici [Bull BS (1966). *The Ultrastructure of Negatively Stained Platelets: Some Physiologic Implications. Blood.* 28: 901-912].

Anche la Serotonina è contenuta negli stessi corpi densi, dove forma dei complessi coi nucleotidi [Baker RV, Blaschko H, Born GVR (1959). *The isolation from blood platelets of particles containing 5-hydroxy-tryptamine and adenosine triphosphate. J Physiol.* 149(Suppl): 55-56; Da Prada M, Pletscher A, Tranzer JP, Knuchel H (1967). *Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine and histamine in blood platelets. Nature.* 216(5122): 1315-1317; Da Prada M, Pletscher A (1970). *Synthesis and storage of nucleotides in blood platelets. Life Sci II.* 9(22): 1271-1282].

La formazione di tali complessi è stata studiata anche attraverso la spettroscopia di risonanza magnetica nucleare, misurando la variazione dei “chemical shifts” dei protoni delle basi azotate dopo l'aggiunta di Serotonina e derivati; i risultati indicano che, in presenza di un eccesso di nucleotidi, la Serotonina può sostituire le basi azotate negli aggregati [Hélène C, Dimicoli JL, Brun F (1971). *Binding of tryptamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) to nucleic acids. Fluorescence and proton magnetic resonance studies. Biochemistry.* 10(20): 3802-3809; Dimicoli JL, Helene C (1973). *Complex formation between purine and indole derivatives in aqueous solutions. Proton magnetic resonance studies. J Am Chem Soc.* 95(4): 1036–1044].

Sono stati studiati anche complessi fra guanosina, adenosina, uridina e citidina da una parte e MLT dall'altra; l'adenosina accresce molto la solubilità in acqua della MLT; né l'adenina, né l'adenosina, né l'AMP modificano il massimo dell'assorbimento nell'UV (278 nm) della MLT in etanolo

assoluto. Una miscela isomolecolare di MLT e adenosina, in alcool, presenta uno spettro infrarosso, allo stato solido in pastiglie di bromuro di K, che riproduce quello della MLT, mentre scompare quasi quello dell'adenosina; le interazioni fra MLT e adenosina si svolgono tramite legami di H con l' $\text{NH}_2$  dell'adenina e con un OH del ribosio [Coronati R, Di Bella L, Scalera G, Rossi MT, Tarozzi G (1975). Contributo alla natura delle interazioni tra nucleotidi e aril-amine nella fisiologia delle piastrine. *Boll Soc Ital Biol Sper.* **51**:20; Di Bella L, Bucciarelli M, Pagnoni UM, Scalera G, Rossi MT (1976). Formazione di complessi tra melatonina e basi puriniche e pirimidiniche. *Boll Soc Ital Biol Sper.* **52**:157; Shida CS, Castrucci AML, Lamy-Freund MT (1994). High melatonin solubility in aqueous medium. *J Pineal Res.* **16**(4):198–201; Lee BJ, Choi HG, Kim CK, Parrott KA, Ayres JW, Sack RL (1997). Solubility and stability of melatonin in propylene glycol and 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin vehicles. *Arch. Pharm Res.* **20** (6): 560-565].

(Fig.4)

L'elevata permeabilità transmembranica del complesso MLT-nucleotide, permette alla MLT di avere un ruolo attivo nel trasporto delle basi azotate e nel metabolismo degli acidi nucleici, partecipando alla riattivazione delle catene polinucleotidiche danneggiate ed esplicando la sua azione antiblastica [Di Bella L, Rossi MT, Scalera G (1979). Perspectives in Pineal Function. *Prog Brain Res.* **52**: 475-478; Reiter RJ, Oh CS, Fujimori O (1996). Melatonin its intracellular and genomic actions. *Trends Endocrinol Metab.* **7**(1): 22-27; Ewald B, Sampath D, Plunkett W (2008). Nucleoside analogs: molecular mechanisms signaling cell death. *Oncogene.* **27**(50): 6522-6537].

## IMMAGINI

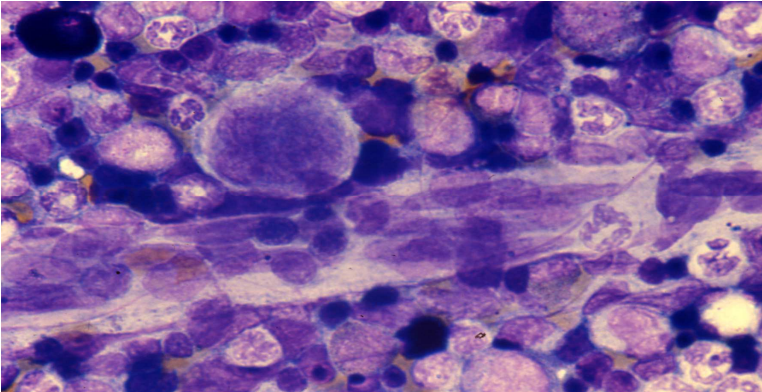


**Fig. 1** - l'infusione venosa di MLT induce una intensa produzione di piastrine.



**Fig. 2**: megacariocita granuloso con protrusione citoplasmatica (in alto) e ampia soluzione di continuo della membrana con granulazioni in dispersione (a sn).

**Fig. 3:** l'adiacenza del megacariocita al sinusoidi midollare permette la liberazione dei complessi nucleotidici contenuti.



**Fig. 4:** Melatonina – Adenina – D-ribosio; legame d'idrogeno tra Melatonina-D-ribosio (-OH) e Melatonina-Adenina (-NH<sub>2</sub>).

