

БЕЛКОВЫЕ МИШЕНИ МЕЛАТОНИНА
PROTEIN TARGETS OF MELATONIN

10.46235/1028-7221-17210-MTP

**БЕЛКИ-МИШЕНИ МЕЛАТОНИНА: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И
ФУНКЦИИ**

Глебездина Н. С. ¹

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН Пермь, Россия.

Glebezdina N. S. ^a

^aInstitute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS,
Perm, Russia.

Резюме

Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптами́н) – основной гормон эпифиза, однако его синтез также происходит в различных экстрапинеальных тканях, включая головной мозг, сетчатку, ретикулярный пигментный эпителий, желудочно-кишечный тракт, костный мозг, тимус, лимфоциты и кожу. Мелатонин представляет собой амфифильное производное индола, сочетающее гидрофильные (метильная и амидная группы) и гидрофобные (индольное ядро) молекулярные домены. Благодаря уникальной структуре, обеспечивающей высокую биодоступность, а также присутствию гормона и ферментных механизмов для его синтеза в различных органах и тканях, мелатонин участвует в регуляции многочисленных физиологических процессов, что подчеркивает его значительную роль в поддержании системного гомеостаза. Плейотропные эффекты мелатонина обусловлены комбинацией его прямых молекулярных взаимодействий и опосредованных регуляторных механизмов. С одной стороны, мелатонин проявляет свойства мощного эндогенного антиоксиданта, способного напрямую нейтрализовать реактивные формы кислорода и азота. С другой стороны, его физиологические эффекты реализуются через связывание со специфическими белковыми мишенями, а также через вторичные механизмы, включая активацию антиоксидантной защиты, метаболическую и эпигенетическую модуляцию. Однако особый интерес вызывает взаимодействие гормона с многочисленными вне- и внутриклеточными молекулярными мишенями, аффинность связывания с которыми варьируется в широком диапазоне концентраций. Исследования последних десятилетий идентифицировали около двух десятков различных белковых мишеней мелатонина, охватывающих широкий спектр функциональных категорий – от наиболее охарактеризованных рецепторов (мембранных и ядерных) до неканонических мишеней: ферментов (хинонредуктаза 2, металлопротеиназа-9, фосфопротеинфосфатаза 2A, пепсин), ионных каналов, транспортных и структурных белков (транспортер глюкозы Glut1, олигопептидные транспортеры PEPT1 и PEPT2, сывороточный альбумин, тубулин), белков-акцепторов кальция (кальмодулин, протеинкиназа C, кальретикулин). Поиск мишеней мелатонина продолжается, в частности, предполагают, что гормон, помимо опосредованного влияния, способен напрямую модулировать активность мембранного белка резистентности P-гликопротеина и NAD⁺-зависимых деацетилаз – сиртуинов SIRT1 и SIRT3.

Выводы. Изучение мишеней мелатонина важно для анализа его фармакодинамических эффектов, а поиск новых – открывает перспективы для понимания внециркадных функций гормона, таких как нейропротекция, антиканцерогенез и модуляция метаболизма.

Ключевые слова: мелатонин, рецепторы, ферменты, молекулярные мишени, аффинность связывания.

Abstract

Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is the primary hormone of the pineal gland, however its synthesis also occurs in various extrapineal tissues, including the brain, retina, retinal pigment epithelium, gastrointestinal tract, bone marrow, thymus, lymphocytes, and skin. Melatonin is an amphiphilic indole derivative that combines hydrophilic (methyl and amide groups) and hydrophobic (indole core) molecular domains. Due to its unique structure, which ensures high bioavailability, and the presence of the hormone and enzymatic mechanisms for its synthesis in various organs and tissues, melatonin is involved in regulating numerous physiological processes, highlighting its significant role in maintaining systemic homeostasis. The pleiotropic effects of melatonin are due to a combination of its direct molecular interactions and mediated regulatory mechanisms. On the one hand, melatonin exhibits the properties of a powerful endogenous antioxidant capable of directly neutralizing reactive oxygen and nitrogen species. On the other hand, its physiological effects are realized through binding to specific protein targets, as well as through secondary mechanisms, including the activation of antioxidant defense, metabolic, and epigenetic modulation. Of particular interest is the interaction of the hormone with numerous extracellular and intracellular molecular targets, with binding affinity varying across a wide range of concentrations. Research over recent decades has identified approximately twenty distinct protein targets of melatonin, spanning a broad spectrum of functional categories - from well-characterized receptors (membrane-bound and nuclear) to non-canonical targets. These include: enzymes (quinone reductase 2, matrix metalloproteinase-9, protein phosphatase 2A, pepsin), ion channels, transport and structural proteins (glucose transporter GLUT1, oligopeptide transporters PEPT1 and PEPT2, serum albumin, tubulin), calcium-binding proteins (calmodulin, protein kinase C, calreticulin). The search for melatonin targets continues. It is hypothesized that, in addition to its mediated effects, the hormone may directly modulate the activity of the membrane resistance protein P-glycoprotein and NAD⁺-dependent deacetylases – sirtuins SIRT1 and SIRT3.

Conclusions. Studying melatonin targets is crucial for analyzing its pharmacodynamic effects, while the search for new targets opens perspectives for understanding the hormone's non-circadian functions, such as neuroprotection, anticancer effects, and metabolic modulation.

Keywords: melatonin, receptors, enzymes, molecular targets, binding affinity.

1 Введение

Мелатонин – универсальная молекула, широко распространенная в природе и вырабатываемая многими живыми организмами [7, 15]. Это основной гормон эпифиза. После попадания в кровоток он действует как эндокринный фактор и химический посредник света и темноты (циркадный и цирканнуальный пейсмейкер). Кроме того, гормон синтезируется в различных экстрапинеальных органах, включая мозг, сетчатку, ретинальный пигментный эпителий, желудочно-кишечный тракт, костный мозг, тимус, лимфоциты и кожу, действуя как паракринный или аутокринный медиатор [7, 15]. Гормон обладает плеiotропным действием, играя решающую роль в регулировании цикла сна и бодрствования, а также выступая в роли антиоксиданта. Важное воздействие мелатонин оказывает на онкостатическую активность, противовоспалительные эффекты, иммунные, репродуктивные процессы, на нейропротекцию, метаболическую регуляцию, на сердечно-сосудистую систему, функцию желудочно-кишечного тракта, здоровье костей, защиту кожи, на половое созревание, на настроение и психическое здоровье [7, 15]. Эти разнообразные эффекты подчеркивают важность мелатонина в поддержании гомеостаза и общего состояния здоровья. Предполагают, что они реализуются благодаря липофильному индольному кольцу и малым размерам гормона, способному взаимодействовать как напрямую, например, непосредственно связывая и нейтрализуя реактивные формы кислорода и азота, так и опосредованно, через вторичные механизмы, включая регуляцию других гормонов, антиоксидантную защиту и изменение активности генов. Однако особый интерес вызывает его взаимодействие с многочисленными вне- и внутриклеточными молекулярными мишенями, аффинность связывания с которыми варьируется в широком диапазоне концентраций – от пМ до мМ [7, 15]. Исследования последних десятилетий идентифицировали около двух десятков различных белковых мишеней мелатонина, охватывающих широкий спектр функциональных категорий, начиная от рецепторов, ферментов, ионных каналов, транспортных и структурных белков до сигнальных адаптеров [12]. И если рецепторно-опосредованные взаимодействия мелатонина являются наиболее охарактеризованными, то изучение неканонических мишеней гормона находится на стадии активного исследования. В данной статье рассматриваются механизмы связывания мелатонина с его мишенями, сигнальные пути и их влияние на физиологию и патологию.

2 Материалы и методы

Проведен поиск доступных полнотекстовых статей и обзоров на русском и английском языках, посвященных механизмам взаимодействия мелатонина с вне- и внутриклеточными белками, а также функциям гормона, опосредованным данными мишенями. Поиск осуществлялся в отечественных базах данных (ELibrary.ru, CyberLeninka.ru) и зарубежных (PubMed, ResearchGate) с использованием соответствующих ключевых слов.

Результаты исследований и обсуждение результатов.

45 Основные физиологические эффекты мелатонина реализуются через
46 взаимодействие с высокоаффинными (0,1–1 нМ) мембранными G-белок-
47 сопряженными рецепторами (GPCR) MT1 и MT2 [7, 15], которые широко
48 экспрессируются в центральной нервной системе и в периферических тканях.
49 Оба рецептора имеют общий структурный мотив, состоящий из семи
50 трансмембранных α -спиральных сегментов, формирующих гидрофобный
51 карман для связывания лиганда. Активация мелатонином MT1 и MT2
52 запускает различные внутриклеточные сигнальные пути, основными из
53 которых являются ингибирование цАМФ, протеинкиназы A,
54 транскрипционного фактора CREB через Gi/o-белки и активация
55 фосфолипазы C, протеинкиназы C, киназ MAPK/ERK и кальций-зависимых
56 путей через Gq-белки. Ингибирующие эффекты мелатонина через MT1/MT2-
57 рецепторы играют ключевую роль в регуляции сна, циркадных ритмов, сна,
58 вазоконстрикции, иммунитета, ангиогенеза, энергетического метаболизма и
59 клеточного гомеостаза, стимулирующие же эффекты, опосредованные
60 преимущественно через MT2-рецепторы, важны для иммунитета,
61 нейропротекции и метаболической регуляции [7, 15].

62 Ядерные рецепторы RZR/ROR (транскрипционные факторы,
63 принадлежащие к семейству связанных с ретиноевой кислотой орфанных
64 рецепторов) экспрессируются в различных тканях, включая мозг, печень,
65 иммунные клетки и другие органы, и обладают сродством к мелатонину на 2-
66 3 порядка меньшим, чем MT1/MT2. За присоединение лиганда к рецептору
67 отвечает C-концевой домен. RZR/ROR α связывается со специфическими
68 последовательностями ДНК – ROR-элементы (ROREs) в промоторных
69 областях генов-мишеней и модулирует транскрипцию генов, участвующих в
70 иммунитете, пролиферации и метаболизме, но делает это менее специфично,
71 чем через мембранные рецепторы [7, 15].

72 Напрямую связывать мелатонин могут некоторые ферменты, однако
73 между этими белками и их предполагаемыми сайтами связывания нет
74 никакого очевидного сходства, а концентрации мелатонина, необходимые для
75 связывания, сильно различаются.

76 Хинонредуктаза 2 (QR2, NQO2) – фермент детоксикации, принадлежит
77 к семейству NAD(P)H-зависимых редуктаз, участвующих в профилактике
78 окислительного стресса путем ингибирования реакций переноса электронов
79 хинонов. Иногда его обозначают как рецептор MT3, третий сайт с низким
80 сродством связывания мелатонина на мембране, не являющийся классическим
81 мембранным или ядерным рецептором. Может присутствовать и в качестве
82 растворимого фермента. Экспрессируется в печени, почках, сердце, легких,
83 кишечнике, мышцах и бурой жировой ткани. QR2 представляет собой
84 симметричный димер с двумя карманами связывания мелатонина (в низком
85 диапазоне мкМ) на границе двух мономеров QR2. Мелатонин связывается
86 с активным центром NQO2, конкурируя с кофактором NADH и субстратами
87 (например, токсичными хинонами), уменьшая тем самым окислительное
88 повреждение ДНК, липидов и белков, что особенно важно в нейронах и

89 клетках с высокой метаболической активностью. Регулируя редокс-баланс
 90 через этот фермент, мелатонин может ингибировать пролиферацию раковых
 91 клеток [5, 7].

92 Фермент металлопротеиназа-9 (ММП-9) – член семейства цинк-
 93 зависимых матричных металлопротеиназ, связанный с разрушением
 94 внеклеточного матрикса и его основных компонентов, играет ведущую роль в
 95 эмбриогенезе, восстановлении тканей после повреждения при воспалении и
 96 ангиогенезе, обычно используется как маркер злокачественного фенотипа
 97 опухолей. Мелатонин в физиологических условиях связывается с ключевыми
 98 остатками каталитического сайта ММП-9, включая три цинк-
 99 координирующих гистидина, негативно регулирует ее экспрессию, снижая
 100 тем самым деградацию внеклеточного матрикса и инфильтрацию иммунных
 101 клеток (например, при артрите или атеросклерозе), ограничивает инвазию и
 102 миграцию опухолевых клеток [14].

103 Фосфопротеинфосфатаза 2A (PP2A) – незаменимая серин/треонин-
 104 фосфатаза, которая играет важную роль в развитии клеток, пролиферации и
 105 апоптозе, подвижности клеток, динамике цитоскелета и контроле клеточного
 106 цикла, а также в регуляции многочисленных сигнальных путей. PP2A также
 107 считается важным супрессором опухолей при некоторых типах рака. Выявлен
 108 потенциальный сайт связывания мелатонина в комплексе с производными
 109 грамина вблизи активного центра PP2A, что может влиять на его
 110 каталитическую активность. Мелатонин, связываясь (в наномолярном
 111 диапазоне) с каталитической субъединицей фермента, усиливает активность
 112 PP2A через подавление фосфорилирования её ингибиторов (например,
 113 SET/I2PP2A) и дефосфорилирование мишеней, таких как киназы АКТ, ERK,
 114 GSK-3 β и стабилизирующий микротрубочки тау-белок, участвуя, таким
 115 образом, в поддержании клеточного гомеостаза и терапии
 116 нейродегенеративных, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний
 117 [2, 12].

118 Пепсин – протеаза, которая высвобождается в желудке для катаболизма
 119 потребленных белков в пептиды. Активный сайт связывания пепсина
 120 расположен в щели между N- и C-концевым доменом с двумя остатками
 121 аспартата, Asp32 и Asp215, которые важны для его ферментативной
 122 активности. Мелатонин (в микромолярных концентрациях) взаимодействует с
 123 каталитическим сайтом пепсина, причем Asp32 является частью
 124 предполагаемого связывающего кармана. Мелатонин может опосредованно
 125 контролировать активность пепсина через изменение pH (подавляет секрецию
 126 соляной кислоты (HCl) париетальными клетками желудка, что уменьшает
 127 активацию пепсиногена в пепсин) и защиту слизистой (ограничивает контакт
 128 пепсина с эпителием через стимуляцию синтеза слизи), что важно в терапии
 129 желудочно-кишечных патологий [11].

130 Транспортные белки помогают транспортировать молекулы через
 131 мембранные барьеры пассивно или активно (против градиента концентрации
 132 с затратой энергии). И в транспортировке мелатонина через плазму и

133 митохондриальные мембраны участвуют некоторые белки. Показано, что в
134 высоких концентрациях (мМ) мелатонин может связываться с транспортером
135 глюкозы 1 (GLUT1) в том же месте, что и глюкоза. Мелатонин ингибирует
136 GLUT1 в опухолях, замедляя их рост за счет конкуренции с глюкозой,
137 но поддерживает функцию транспортера в физиологических условиях,
138 например, обеспечивая баланс нейронов за счет модуляции фермента в
139 гематоэнцефалическом барьере, что подчеркивает двойную роль гормона в
140 регуляции энергетического метаболизма и терапии заболеваний. Кроме того,
141 присутствие GLUT1 в митохондриальных мембранах может быть
142 ответственным за присутствие мелатонина в митохондриях [8].

143 Олигопептидные транспортеры PEPT1 и PEPT2 (PEPT1/2) играют
144 ключевую роль в транспорте ди- и трипептидов, пептидоподобных молекул
145 через клеточные мембраны в кишечнике, почках, легких и мозге (транспорт
146 нейропептидов), а также участвуют в поглощении мелатонина клетками и в
147 усвоении некоторых лекарственных препаратов. Взаимодействие мелатонина
148 с ключевыми аминокислотными остатками в связывающем домене
149 исследуемых транспортеров наблюдается в микромолярном и миллимолярном
150 диапазонах концентраций. При этом стабильность у комплекса мелатонина-
151 PEPT1 выше, что обусловлено более сильной водородной связью,
152 гидрофобной силой и электростатическим притяжением. Это ведет к
153 усилению экспрессию PEPT1 в кишечнике, улучшению всасывания пептидов,
154 влиянию на суточные колебания активности PEPT1/2. Функциональные
155 исследования показали, что PEPT1/2 способствуют активной транспортировке
156 мелатонина в митохондриях, оказанию онкостатического действия на
157 злокачественные клетки [9].

158 К другим целевым белкам мелатонина относят и сывороточный
159 альбумин – основной транспортный белок крови, связывающий множество
160 низкомолекулярных соединений, включая гормоны, лекарства и метаболиты.
161 Мелатонин преимущественно связывается с Site I (субдомен IА) альбумина в
162 микромолярных концентрациях. Белок действует как резервуар, регулируя
163 свободную (активную) фракцию мелатонина и замедляя его выведение [10].

164 Канал транзиентного рецепторного потенциала катиона подсемейства V
165 член 1 (TRPV1) – белок семейства ионных каналов транзитного
166 рецепторного потенциала. Мелатонин модулирует активность TRPV1,
167 преимущественно выступая аллостерическим ингибитором этого ионного
168 канала, связываясь в кармане трансмембранного домена, где индольное
169 кольцо мелатонина формирует гидрофобные и π -стэкинг-взаимодействия с
170 остатками Tyr511 и Phe591, тогда как амидная группа участвует в водородных
171 связях с Ser512 и Thr550. Ингибирующий эффект потенцируется при
172 физиологических концентрациях (0,1–1 нМ), что предполагает роль
173 эндогенного мелатонина в регуляции болевой чувствительности через TRPV1-
174 зависимые механизмы [6].

175 Митохондриальная пора переходной проницаемости (mtPTP) –
176 многобелковый комплекс, высокопроводимый канал во внутренней мембране

177 митохондрий. В условиях окислительного стресса, высокого уровня Ca^{2+} и
178 низкого уровня АТФ, ряд белков, включая Bax и Bad, привлекаются и
179 обеспечивают образование пор в состоянии высокой проводимости, что
180 приводит к нарушению ионного баланса митохондрий (высвобождению Ca^{2+}
181 в цитозоль, выбросу цитохрома и других проапоптотических факторов,
182 нарушению синтеза АТФ). Регистрация токов каналов mtPTP из участков
183 внутренней митохондриальной мембраны показала зависимое от
184 концентрации ингибирование токов mtPTP мелатонином
185 (микромолекулярные концентрации). Помимо антиоксидантного, прямое
186 воздействие мелатонина на компоненты комплекса mtPTP ведет к подавлению
187 активности циклофилина D (регулятор поры), к стабилизации структуры
188 мембраны за счет уменьшения чувствительности к Ca^{2+} . Этот эффект может
189 способствовать антиапоптотическому действию мелатонина, в частности, и
190 при нейродегенеративных заболеваниях [1].

191 Помимо прочего, мелатонин связывается с белками-акцепторами
192 кальция: кальмодулином (CaM), протеинкиназой C (PKC) и кальретикулином.
193 Эти три белка участвуют в передаче кальциевого сигнала, а также в регуляции
194 концентрации кальция внутри клетки.

195 Кальмодулин (CaM) – филогенетически консервативный белок, который
196 является основным трансдуктором кальциевой сигнализации. Мелатонин
197 может модулировать активность CaM как через регуляцию Ca^{2+} и
198 окислительного стресса, так и напрямую, через один из гидрофобных
199 связывающих карманов CaM, который экспонируется на поверхности белка
200 при конформационных изменениях, вызванных Ca^{2+} . Мелатонин связывается
201 с кальмодулином (микро-, миллимолярные концентрации), конкурируя с
202 кальцием за сайты связывания, подавляя активацию кальмодулин-зависимых
203 ферментов, таких как кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II
204 (CaMKII), фосфодиэстераза, нейрональная синтаза оксида азота, оказывая,
205 нейро-, кардиопротективное, противовоспалительное действие, снижая
206 продукцию оксида азота, влияя на уровень цАМФ. Но в зависимости от
207 окружения (водного или липидного) гормон может стимулировать активность
208 целевых белков Ca^{2+} -CaM, вызывая увеличение цитозольных относительных
209 количеств этих белков в определенных субклеточных компартментах. Также
210 мелатонин может принимать участие в стабилизации микротрубочек: при
211 наномолярных концентрациях цитоскелетные эффекты мелатонина могут
212 быть опосредованы комплексом Ca^{2+} -CaM, в то время как при более высоких
213 концентрациях (10 мкМ) происходит «неспецифическое» связывание
214 мелатонина с тубулином (основного белка микротрубочек) [3].

215 Кальретикулин – высококонсервативный белок, расположенный в
216 эндоплазматическом ретикулуме, играет важную роль в модуляции различных
217 клеточных процессов (активность шаперона, контроль внутриклеточного
218 гомеостаза Ca^{2+} и регуляция клеточной адгезии путем взаимодействия с
219 интегринами в цитоплазматическом участке плазматической
220 мембраны). Высокоаффинное связывание мелатонина ($K_d = 1 \text{ нМ}$) зависело

221 от Ca^{2+} и не конкурировало с NAS, 4P-PDOT или лузиндолом, тремя лигандами
222 рецептора мелатонина, связанными с G-белком. Мелатонин связывает как
223 кальмодулин, так и кальретикулин только в присутствии Ca^{2+} , регулируя
224 таким образом кальциевый гомеостаз [13].

225 Протеинкиназа C (ПКС) – фермент семейства серин/треониновых киназ,
226 активируемых кальцием (Ca^{2+}), диацилглицерином (DAG) и другими
227 липидными вторичными мессенджерами, осуществляющий
228 фосфорилирование белков и участвующий в сигнальных каскадах клеток.
229 Предполагают, что мелатонин может напрямую связываться с изоформами
230 ПКС, модулируя её активность [4].

231 **3 Выводы**

232 Таким образом, мелатонин демонстрирует плеiotропную активность,
233 взаимодействуя с широким спектром молекулярных мишеней, включая как
234 специфические рецепторы, так и многочисленные неспецифические белки с
235 разной аффинностью и разными сигнальными механизмами. При оценке
236 фармакодинамических эффектов гормона в различных физиологических и
237 патофизиологических процессах необходимо учитывать его локальную
238 концентрацию, пространственное распределение в клеточных компартментах
239 и экспрессионный профиль самих мишеней в ткани.

240 **Благодарности**

241 Работа выполнена в рамках государственного задания, номер
242 госрегистрации темы: 124020500027-7.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Глебездина Наталья Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук;

адрес: Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13;

факс: 8(342)280-92-11;

телефон: 8(342)280-84-31;

ORCID: 0000-0002-9891-0509;

e-mail: glebezdina_n@mail.ru

Natalia Sergeevna Glebezdina – candidate of biology, researcher of laboratory of immunoregulation, Perm Federal Research Center, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences;

address: 13, Golev str., Perm, 614081, Russian Federation;

fax: 8(342)280-92-11;

telephone: 8(342)280-84-31;

ORCID: 0000-0002-9891-0509;

e-mail: glebezdina_n@mail.ru

Блок 2. Метаданные статьи

БЕЛКИ-МИШЕНИ МЕЛАТОНИНА: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И ФУНКЦИИ
MELATONIN TARGET PROTEINS: INTERACTIONS AND FUNCTIONS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

БЕЛКОВЫЕ МИШЕНИ МЕЛАТОНИНА
PROTEIN TARGETS OF MELATONIN

Ключевые слова: мелатонин, рецепторы, ферменты, молекулярные мишени, аффинность связывания.

Keywords: melatonin, receptors, enzymes, molecular targets, binding affinity.

Иммунологические чтения в Челябинске 2025.

Количество страниц текста – 8,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

30.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.
1	Andrabi S.A., Sayeed I., Siemen D., Wolf G., Horn T.F. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. FASEB J., 2004, Vol. 18, no. 7, pp. 869-871.	-	https://doi.org/10.1096/fj.03-1031fje
2	Arribas R.L., Romero A., Egea J., de Los Rios C. Modulation of serine/threonine phosphatases by melatonin: therapeutic approaches in neurodegenerative diseases. Br. J. Pharmacol., 2018, Vol. 175, no. 16, pp. 3220–3229.	-	https://doi.org/10.1111/bph.14365
3	Benitez-King G., Argueta J., Miranda-Riestra A., Munoz-Delgado J., Estrada-Reyes R. Interaction of the Melatonin/Ca ²⁺ -CaM Complex with Calmodulin Kinase II: Physiological Importance. Mol. Pharmacol., 2024, Vol. 106, no. 1, pp. 3–12.	-	https://doi.org/10.1124/molp.harm.123.000812
4	Benitez-King G., Hernandez M.E., Tovar R., Ramirez G. Melatonin activates PKC-alpha but not PKC-	-	https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00021-3

	epsilon in N1E-115 cells. <i>Neurochem. Int.</i> , 2001, Vol. 39, no. 2, pp. 95–102.		
5	Boutin J.A., Ferry G. Is There Sufficient Evidence that the Melatonin Binding Site MT3 Is Quinone Reductase 2? <i>J. Pharmacol. Exp. Ther.</i> , 2019, Vol. 368, no. 1, pp. 59–65.	-	https://doi.org/10.1124/jpet.118.253260
6	Chen Y., Wu X., Yang X., Liu X., Zeng Y., Li J. Melatonin antagonizes ozone-exacerbated asthma by inhibiting the TRPV1 channel and stabilizing the Nrf2 pathway. <i>Environ. Sci. Pollut. Res. Int.</i> , 2021, Vol. 28, no. 42, pp. 59858–59867.	-	https://doi.org/10.1007/s11356-021-14945-9
7	Dubocovich M.L., Delagrange P., Krause D.N., Sugden D., Cardinali D.P., Olcese J. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. <i>Pharm. Rev.</i> , 2010, Vol. 62, pp. 343–380.	-	https://doi.org/10.1124/pr.110.002832
8	Hevia D., Gonzalez-Menendez P., Quiros-Gonzalez I., Miar A., Rodriguez-Garcia A., Tan D.X., Reiter R.J., Mayo J.C., Sainz R.M. Melatonin uptake through glucose transporters: a new target for melatonin inhibition of cancer. <i>J. Pineal. Res.</i> , 2015, Vol. 58, no. 2, pp. 234–50.	-	https://doi.org/10.1111/jpi.12210

9	Huo X., Wang C., Yu Z., Peng Y., Wang S., Feng S., Zhang S., Tian X., Sun C., Liu K., Deng S., Ma X. Human transporters, PEPT1/2, facilitate melatonin transportation into mitochondria of cancer cells: An implication of the therapeutic potential. <i>J. Pineal. Res.</i> , 2017, Vol. 62, no. 4, pp. e12390.	-	https://doi.org/10.1111/jpi.12390
10	Li X., Wang S. Binding of glutathione and melatonin to human serum albumin: a comparative study. <i>Colloids Surf B Biointerfaces</i> , 2015, Vol. 125, pp. 96–103. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.11.023.	-	https://doi.org/
11	Li X., Ni T. Binding of glutathione and melatonin to pepsin occurs via different binding mechanisms. <i>Eur. Biophys.</i> , 2016, Vol. J 45, pp. 165–174.	-	https://doi.org/10.1007/s00249-015-1085-y
12	Liu L., Labani N., Cecon E., Jockers, R. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> , 2019, Vol. 10, pp. 791.	-	https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00791
13	Macias M., Escames G., Leon J., Coto A., Sbihi Y., Osuna A., Acuna-Castroviejo D. Calreticulin-melatonin. An unexpected relationship. <i>Eur. J. Biochem.</i> , 2003, Vol. 270, no. 5, pp. 832–840.	-	https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03430.x
14	Rudra D.S., Pal U., Maiti N.C., Reiter R.J., Swarnakar S. Melatonin inhibits matrix metalloproteinase-9 activity by binding to its active site. <i>J. Pineal. Res.</i> , 2013, Vol. 54, no. 4, pp. 398-405.	-	https://doi.org/10.1111/jpi.12034

15	Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. <i>Mol. Cell. Endocrinol.</i> , 2012, Vol. 351, no. 2, pp. 152–166.	-	https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.004
----	---	---	---