Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 3, стр. 369-374

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 3, pp. 369-374

БЕЛКИ-МИШЕНИ МЕЛАТОНИНА: ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ И ФУНКЦИИ

Глебездина Н.С.

Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

Резюме. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин) – основной гормон эпифиза, однако его синтез также происходит в различных экстрапинеальных тканях, включая головной мозг, сетчатку, ретинальный 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. 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

Адрес для переписки:
Глебездина Наталья Сергеевна
Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (342) 280-84-31.
Факс: 8 (342) 280-92-11.
E-mail: glebezdina_n@mail.ru

Address for correspondence:
Natalia S. Glebezdina
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms
13 Golev St
Perm
614081 Russian Federation
Phone: +7 (342) 280-84-31.
Fax: +7 (342) 280-92-11.
E-mail: glebezdina_n@mail.ru

Образец цитирования:
Н.С. Глебездина «Белки-мишени мелатонина: взаимодействие и функции» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 369-374. doi: 10.46235/1028-7221-17210-MTP

© Глебездина Н.С., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
N.S. Glebezdina “Melatonin target proteins: Interactions and functions”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 369-374. doi: 10.46235/1028-7221-17210-MTP

© Glebezdina N.S., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17210-MTP

MELATONIN TARGET PROTEINS: INTERACTIONS AND FUNCTIONS

Glebezdina N.S.

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

Abstract. Melatonin (N-acetyl-5-methoxytryptamine) is the primary hormone of the pineal gland. However its synthesis also occurs in various extra-pineal tissues, including 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 presence of hormone and enzymatic mechanisms for its synthesis in various organs and tissues, melatonin is involved in regulating numerous physiological processes, thus 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 is 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 via secondary mechanisms, including activation of antioxidant defense, metabolic, and epigenetic modulation. Interaction of this hormone with numerous extracellular and intracellular molecular targets is of particular interest, with binding affinity varying across a wide range of concentrations. Numerous studies over recent decades have identified about twenty distinct protein targets of melatonin, spanning a broad spectrum of functional categories – from well-characterized receptors (both membrane-bound and nuclear) to some non-canonical targets. The latter 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). Recently, the search for melatonin targets is continued. It is suggested that, in addition to its mediated effects, the hormone may directly modulate activity of P-glycoprotein, a membrane drug resistance protein and NAD^+-dependent deacetylases – sirtuins SIRT1 and SIRT3. Studying the melatonin targets is crucial for analyzing its pharmacodynamic effects. A search for new targets opens perspectives for understanding its non-circadian functions of this hormone, e.g., neuroprotection, anticancer effects, and metabolic modulation.

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

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

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 пейсмекер). 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 плейотропным 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.

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 и обсуждение

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

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

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

Хинонредуктаза-2 (QR2, NQO2) – фермент детоксикации, принадлежит к семейству NAD(P)H-зависимых редуктаз, участвующих в профилактике окислительного стресса путем ингибирования реакций переноса электронов хинонов. Иногда его обозначают как рецептор MT3, третий сайт с низким сродством связывания мелатонина на мембране, не являющийся классическим мембранным или ядерным рецептором. Может присутствовать и в качестве растворимого фермента. Экспрессируется в печени, почках, сердце, легких, кишечнике, мышцах и бурой жировой ткани. QR2 представляет собой симметричный димер с двумя карманами связывания мелатонина (в низком диапазоне мкМ) на границе двух мономеров QR2. Мелатонин связывается с активным центром NQO2, конкурируя с кофактором NADH и субстратами (например, токсичными хинонами), уменьшая тем самым окислительное повреждение ДНК, липидов и белков, что особенно важно в нейронах и клетках с высокой метаболической активностью. Регулируя редокс-баланс через этот фермент, мелатонин может ингибировать пролиферацию раковых клеток [5, 7].

Фермент металлопротеиназа-9 (MMP-9) – член семейства цинк-зависимых матричных металлопротеиназ, связанный с разрушением внеклеточного матрикса и его основных компонентов, играет ведущую роль в эмбриогенезе, восстановлении тканей после повреждения

при воспалении и ангиогенезе, обычно используется как маркер злокачественного фенотипа опухолей. Мелатонин в физиологических условиях связывается с ключевыми остатками каталитического сайта MMP-9, включая три цинк-координирующих гистидина, негативно регулирует ее экспрессию, снижая тем самым деградацию внеклеточного матрикса и инфильтрацию иммунных клеток (например, при артрите или атеросклерозе), ограничивает инвазию и миграцию опухолевых клеток [14].

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

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

Транспортные белки помогают транспортировать молекулы через мембранные барьеры пассивно или активно (против градиента концентрации с затратой энергии). И в транспортировке мелатонина через плазму и митохондриальные мембраны участвуют некоторые белки. Показано, что в высоких концентрациях (мМ) мелатонин может связываться с транспортером глюкозы-1 (GLUT1) в том же месте, что и глюкоза. Мелатонин ингибирует GLUT1 в опухолях, замедляя их рост за счет конкуренции с глюкозой, но поддерживает функцию транспортера в физиологических условиях, например, обеспечивая баланс нейронов за счет модуляции фермента в гематоэнцефалическом барьере, что подчеркивает двойную роль гормона в регуляции энергетического метаболизма и терапии заболеваний. Кроме того, присутствие GLUT1 в митохондриальных мембранах может быть ответственным за присутствие мелатонина в митохондриях [8].

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

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

Канал транзиторного рецепторного потенциала ваниллоидного фактора 1 (TRPV1) – белок семейства ионных каналов транзиторного рецепторного потенциала. Мелатонин модулирует активность TRPV1, преимущественно выступая аллостерическим ингибитором этого ионного канала, связываясь в кармане трансмембранного домена, где индольное кольцо мелатонина формирует гидрофобные и π-стэкинг-взаимодействия

с остатками Tyr511 и Phe591, тогда как амидная группа участвует в водородных связях с Ser512 и Thr550. Ингибирующий эффект потенцируется при физиологических концентрациях (0,1-1 нМ), что предполагает роль эндогенного мелатонина в регуляции болевой чувствительности через TRPV1-зависимые механизмы [6].

Митохондриальная пора переходной проницаемости (mtPTP) – многобелковый комплекс, высокопроводимый канал во внутренней мембране митохондрий. В условиях окислительного стресса, высокого уровня Ca^{2+} и низкого уровня АТФ, ряд белков, включая Bax и Bad, привлекаются и обеспечивают образование пор в состоянии высокой проводимости, что приводит к нарушению ионного баланса митохондрий (высвобождению Ca^{2+} в цитозоль, выбросу цитохрома и других проапоптотических факторов, нарушению синтеза АТФ). Регистрация токов каналов mtPTP из участков внутренней митохондриальной мембраны показала зависимое от концентрации ингибирование токов mtPTP мелатонином (микромолекулярные концентрации). Помимо антиоксидантного, прямое воздействие мелатонина на компоненты комплекса mtPTP ведет к подавлению активности циклофилина D (регулятор поры), к стабилизации структуры мембраны за счет уменьшения чувствительности к Ca^{2+}. Этот эффект может способствовать антиапоптотическому действию мелатонина, в частности и при нейродегенеративных заболеваниях [1].

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

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

Кальретикулин – высококонсервативный белок, расположенный в эндоплазматическом ретикулуме, играет важную роль в модуляции различных клеточных процессов (активность шаперона, контроль внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} и регуляция клеточной адгезии путем взаимодействия с интегринами в цитоплазматическом участке плазматической мембраны). Высокоаффинное связывание мелатонина (Kd = 1 нМ) зависело от Ca^{2+} и не конкурировало с NAS, 4P-PDOT или лузиндолом, тремя лигандами рецептора мелатонина, связанными с G-белком. Мелатонин связывает как кальмодулин, так и кальретикулин только в присутствии Ca^{2+}, регулируя таким образом кальциевый гомеостаз [13].

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

Выводы

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

Список литературы / References

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.*
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.*
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.*
4. Benitez-King G., Hernandez M.E., Tovar R., Ramirez G. Melatonin activates PKC-alpha but not PKC-epsilon in N1E-115 cells. *Neurochem. Int., 2001, Vol. 39, no. 2, pp. 95-102.*
5. Boutin J.A., Ferry G. Is MT3 Is Quinone Reductase 2? *J. Pharmacol. Exp. Ther., 2019, Vol. 368, no. 1, pp. 59-65.*
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. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int., 2021, Vol. 28, no. 42, pp. 59858-59867.*
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. *Pharm. Rev., 2010, Vol. 62, pp. 343-380.*
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. *J. Pineal. Res., 2015, Vol. 58, no. 2, pp. 234-250.*
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. *J. Pineal. Res., 2017, Vol. 62, no. 4, 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. *Colloids Surf. B Biointerfaces, 2015, Vol. 125, pp. 96-103.*
11. Li X., Ni T. Binding of glutathione and melatonin to pepsin occurs via different binding mechanisms. *Eur. Biophys. J., 2016, Vol. 45, no. 2, pp. 165-174.*
12. Liu L., Labani N., Cecon E., Jockers, R. Melatonin Target Proteins: Too Many or Not Enough? *Front. Endocrinol. (Lausanne), 2019, Vol. 10, 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. *Eur. J. Biochem., 2003, Vol. 270, no. 5, pp. 832–840.*
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. *J. Pineal. Res., 2013, Vol. 54, no. 4, pp. 398-405.*
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. *Mol. Cell. Endocrinol., 2012, Vol. 351, no. 2, pp. 152-166.*

Автор:

Глебездина Н.С. *— к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия*

Author:

Glebezdina N.S., *PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Perm Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation*

Поступила 19.03.2025
Принята к печати 25.05.2025

Received 19.03.2025
Accepted 25.05.2025