

BENEFITS OF TREATMENTS WITH MELATONIN ON THE PLANTS AND HUMAN ORGANISMS

Elena Camelia FLORESCU, Ana-Maria Gabriela PINTE*, Simona CLEMINTE, Ramona SZASZ, Nicoleta IANOVICI

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

*Corresponding author e-mail: ana.pinte98@e-uvv.ro

Received 2 May 2020; accepted 5 June 2020

ABSTRACT

Melatonin is a widespread molecule among living organisms involved in multiple biological, hormonal, and physiological processes at cellular, tissue, and organic levels. In all organisms, the primary function of melatonin is to act as a free radical's scavenger and detoxifying agent. In contrast with other antioxidants, melatonin is effective in protecting organisms against oxidative stress, even in small doses. It is well-known for its ability to cross the blood-brain barrier and antioxidant effects: acceleration of antioxidant enzymes activity, protection against oxidative damage and synergistic effects with other antioxidants. Plant generative organs, and especially seeds, have been proposed as having the highest melatonin concentrations, higher than those found in vertebrate tissues. Melatonin treatments has the role of protecting plants from the negative effects that these factors like salinity, extreme temperatures, drought or heavy metals can cause.

KEYWORDS: melatonin, stress factors, antioxidant effects

INTRODUCERE

Melatonina este o indolamină substituită, derivată din triptofan, ce se găsește în organismele vii. Melatonina este o moleculă filogenetică veche. Omniprezența melatoninei indică faptul că aceasta trebuie să aibă proprietăți valoroase (Manchester et al, 2000; Kul et al, 2019; Salehi et al, 2019; Raziye et al, 2019).

Această moleculă a fost izolată de Lerner în anul 1958 din glanda pineală bovină (Lerner et al, 1958). Timp de mai multe decenii, melatonina a fost considerată un neurohormon animal cu rol în reglarea ritmului circadian, a ciclurilor de reproducere sezoniere și de modulare a sistemului imunitar la mamifere (Reiter & Fraschini, 1969; Conti et al, 2002). După 1980, melatonina a fost descoperită și la nevertebrate (moluște, insecte, crustacee) (Vivien-Roels & Pevet, 1993; Hardeland, 1996). În 1989 a fost detectată la dinoflagelata *Gonyaulax polyedra* (sin. *Lingulodinium polyedrum*) (Poeggeler et al. 1989). Ulterior, melatonina a fost descoperită și în alcătuirea unor plante

(Dubbels et al, 1995; Hattori et al, 1995). În anii 1990 a fost descoperită o nouă și esențială funcție a acestei molecule, anume de luptător împotriva radicalilor liberi de tip hidroxil (Tan et al, 1993). Această descoperire a dus la începerea studierii amănunțite a rolului său antioxidant (Reiter et al. 2003; Reiter et al. 2016). La magnoliifite, prezența melatoninei este documentată în mod amplu și a fost revizuită în mod repetat pe baza listelor cuprinzătoare de specii sau cu accent pe aspectele funcționale (Hardeland, 2019). Acest compus a fost demonstrat la mai mulți taxoni bacterieni, cum ar fi α proteobacterii (*Rhodospirillum rubrum*, *Erythrobacter longus*), γ -proteobacterii (*Escherichia coli*) și cianobacterii (*Spirulina platensis*). O enzimă cheie a formării melatoninei, serotonina N acetiltransferaza (SNAT) din *Oryza sativa* are o omologie substanțială cu cea a cianobacteriei *Synechocystis* și este, în special, localizată plastidial (Byeon et al, 2013; Byeon et al, 2014). Până în prezent, toate izoenzimele SNAT ale plantelor *sensu stricto* au fost raportate ca fiind localizate în cloroplaste (Back et al, 2016). Deși s-au găsit și alte enzime ale căii sintetice ale melatoninei în diferite compartimente celulare, este foarte probabilă o origine cianobacteriană a formării melatoninei vegetale. Cu toate acestea, trebuie menționată contribuția suplimentară a celei de-a doua surse bacteriene derivate din melatonină. α -proteobacteriile. Acestea sunt considerate strămoșii mitocondriilor și formarea melatoninei în acest grup (Manchester et al, 1995; Tilden et al, 1997) indică faptul că eucariotele au moștenit melatonina de la aceste microorganisme (Tan et al, 2013; Tan et al, 2014). Prezența melatoninei a fost documentată la ciliate heterotrofe, cum ar fi *Tetrahymena thermophila*, *Tetrahymena pyriformis*, *Eufolliculina*, *Paramecium caudatum*, *Paramecium bursaria*. De asemenea, sunt studii care confirmă prezența la alte dinoflagelate (*Alexandrium lusitanicum*, *Ceratium horridum*, *Amphidinium carterae*, *Pyrocystis lunula* și *Noctiluca scintillans*), alge rosii (*Chondrus crispus*, *Gracilaria tenuistipitata*, *Palmaria palmata*, *Porphyra umbilicalis*, *Kappaphycus alvarezii*, *Pyropia yezoensis*), alge verzi (*Dunaliella tertiolecta*, *Chlamydomonas reinhardtii*, *Acetabularia acetabulum*), characee (*Chara australis*). Melatonina a fost confirmată și la alge brune: *Pterygophora californica*, *Laminaria saccharina*, *Laminaria digitata*, *Petalonia fascia* (Hardeland & Fuhrberg, 1996; Hardeland & Poeggeler, 2003).

1. MELATONINA ÎN PLANTE

În zilele noastre melatonina este binecunoscută ca fiind o moleculă amfifilică antioxidantă universală, capabilă să pătrundă în toate compartimentele unei celule datorită dimensiunilor reduse și a solubilității în apă cât și în lipide. Observăm astfel că melatonina are următoarele proprietăți antioxidante:

- lupta directă împotriva speciilor de radicali liberi reactivi la oxigen (ROS) și la azot (RNS) (Allegra et al, 2003),
- accelerarea activității antioxidante ale enzimelor (Balabusta et al, 2016),
- protejare împotriva daunelor oxidative (Fischer et al, 2013),
- efect sinergic cu alți antioxidanți (Gitto et al, 2001)
- îmbunătățirea eficienței de transport al electronilor în lanțul respirator mitocondrial prin limitarea producerii exagerate de radicali liberi prin reducerea pierderii de electroni (Wang et al, 2012; Szafranska & Posmyk, 2016).

În 1995, două lucrări independente au confirmat prezența melatoninei în plantele superioare (Dubbels et al. 1995; Hattori et al. 1995) și de atunci a fost raportată prezența acesteia în multe alte plante medicinale și comestibile (Tabel 1) (Ravishankar & Ramakrishna, 2016). Sunt diferențe considerabile de concentrații de melatonină între diverse organisme și organe vegetale. Nivelurile de melatonină variază de la nedetectabil la, uneori, la câteva sute de $\mu\text{g/g}$.

Un aspect bazal al funcțiilor sale la plante se referă la contracararea stresului, cu transmiterea frecventă a rezistenței la stres. Aceasta include protecția împotriva daunelor cauzate de căldură, frig, secetă, stres de sare și toxicitate pentru metale grele. Toate aceste funcții ar fi putut evolua din proprietatea de bază ca antioxidant, deoarece toate aceste forme de stres sunt asociate cu deteriorarea oxidativă. În cursul evoluției, această funcție s-a putut extinde de la eliminarea radicalilor liberi, la reglarea mecanismelor enzimatică și controlul transcripțional al genelor protectoare. Deși dovezile directe pentru un astfel de proces evolutiv lipsesc, această presupunere este foarte sugestivă, în special, deoarece aceeași situație este prezentă și la vertebratele filogenetic îndepărtate (Hardeland, 2005; Hardeland et al, 2011).

Considerații similare pot fi făcute în ceea ce privește efectele anti-îmbătrânire ale melatoninei, care au fost studiate în special în senescența frunzelor, poate și în cazul stresului biotic de către agenții patogeni ai plantei (Lee et al, 2014).

Relația cu răspunsurile la stres poate oferi, de asemenea, un indiciu către originea interacțiunilor melatoninei cu diferiți fitohormoni. Majoritatea dintre aceștia sunt implicați în gestionarea stresului indus de diferite provocări ale mediului sau infecții patogene. În diferite forme de stres, răspunsurile sunt, cel puțin parțial, similare și implică cel mai adesea etilena, acidul abscisic, iasmonații, salicilații, auxinele, giberelinele, citokininele și brassinosteroizii (Ku et al, 2018). S-a dovedit că toți au participat la răspunsurile la stres la secetă (Ullah et al, 2018). Utilizarea melatoninei de către plante pentru a combate daunele provocate de stres, la început probabil limitată la acțiuni antioxidante,

poate a fost o forță motrice evolutivă pentru a promova interacțiunile dintre melatonină și acești fitohormoni. La final, melatonina a atins un rol în controlul numeroaselor gene reglate de fitohormoni (Weeda et al, 2014). Mai mult decât atât, unii fitohormoni s-au dovedit a fi modulați de melatonină (Erland et al, 2018). După ce a devenit un jucător în cadrul rețelei fitohormonale, este posibil să fi fost doar un scurt pas pentru melatonină să contribuie, de asemenea, la controlul creșterii, a proceselor morfogenetice și de maturare a fructelor.

Una dintre funcțiile bazate pe niveluri ridicate de melatonină poate fi fotoprotecția. Interesant, s-au găsit concentrații deosebit de mari la speciile sau soiurile regionale care sunt expuse la radiații ultraviolete la lumină și UV, precum plantele tropicale alpine, mediteraneene și complet expuse la lumină (Conti et al, 2002; Hardeland, 2016). La mai multe plante, formarea melatoninei este inductibilă de lumină, ceea ce indică și un rol fotoprotector. Evoluția către specii cu melatonină înaltă sau joasă, nu reflectă trăsăturile anumitor clade, ci mai degrabă o adaptare la anumite habitate.

În literatura de specialitate apare termenul de fitomelatonină, care se aplică îndeosebi pentru a diferenția melatonina endogenă sintetizată de plante, de cea exogenă. Din punct de vedere chimic ele sunt identice. Un fapt interesant este că la anumite plante medicinale cum ar fi *Tanacetum parthenium* și la *Hypericum perforatum*, nivelul de melatonină este mult mai mare decât la animale (Murch et al, 1997). Totodată plantele, spre deosebire de animale, sunt capabile să sintetizeze și un precursor al melatoninei, triptofan, un aminoacid aromatic. Deci este în mod constant disponibil în plante pentru transformări ulterioare, în timp ce la animale poate fi prezent doar prin ingerare. Pe lângă endogeneza de melatonină, plantele mai au capacitatea de a o absorbi din mediul înconjurător, putând astfel să o acumuleze în mari cantități (Tan et al, 2007).

Cu privire la căile de sinteză a melatoninei, acestea sunt similare atât la animale (oameni) cât și la plante (Fig. 1). Ele au același precursor, triptofanul, și două derivații comune, anume serotonina și N-acetil-serotonina. La animale, conversia triptofanului la serotonină se face cu 5-acetil-triptofan, iar la plante cu triptamina. Ulterior, serotonina poate fi transformată în melatonină prin N-acetil-serotonina (la fel ca la animale) și prin 5-metoxi-triptamina (Hardeland, 2014; Back et al, 2016; Szafranska & Posmyk, 2016). Așadar se poate presupune că transformările la plante sunt mai bogate ca număr și multidirecționale, în comparație cu animalele.

TABEL 1. Conținutul de melatonină la unele specii vegetale (DW= greutate uscată, FW=greutate proaspătă) (modificat după Salehi et al, 2019).

Denumire științifică	Melatonină[ng g ⁻¹ DW](or FW*)
<i>Coffea canephora</i> Pierr.	5800
<i>Coffea arabica</i> (L.)	6800
<i>Piper nigrum</i> (L.)	1093
<i>Lycium barbarum</i> (L.)	530
<i>Raphanus sativus</i> (L.)	485
<i>Sinapis alba</i> (L.)	189
<i>Brassica nigra</i> (L.)	129
<i>Curcuma aeruginosa</i> Roxb.	120
<i>Lycium barbarum</i>	103
<i>Baccaurea ramiflora</i> Lour.	43.2
<i>Trigonella foenum-graecum</i> (L.)	43
<i>Prunus amygdalus</i> (Batsch)	39
<i>Helianthus annuus</i> (L.)	29
<i>Foeniculum vulgare</i> (Gilib.)	28
<i>Sesbania glandiflora</i> (L.) Desv.	26.3
<i>Momordica charantia</i> (L.)	21.4
<i>Medicago sativum</i> (L.)	16
<i>Elettaria cardamomum</i> (White et Maton)	15
<i>Linum usitatissimum</i> (L.)	12
<i>Linum usitatissimum</i> (L.)	12
<i>Senna tora</i> (L.) Roxb.	10.5
<i>Sesbania sesban</i> (L.) Merr.	8.7
<i>Pimpinella anisum</i> (L.)	7
<i>Apium graveolens</i> (L.)	7
<i>Coriandrum sativum</i> (L.)	7
<i>Papaver somniferum</i> (L.)	6
<i>Juglans regia</i> (L.)	3.5
<i>Silybum marianum</i> (L.)	2
<i>Prunus avium</i> (L.)	120*
<i>Prunus cerasus</i> (L.)	19.5*
<i>Vitis vinifera</i> (L.)	18*
<i>Prunus cerasus</i> (L.)	18*
<i>Zea mays</i> (L)	14-53*
<i>Cucumis sativus</i> (L)	11-80*
<i>Fragaria x ananassa</i> (Duch.)	11.3*
<i>Punica granatum</i> (L.)	5.5*
<i>Festuca arundinacea</i>	5.3*
<i>Hypericum perforatum</i> (L.)	4*
<i>Lupinus albus</i> (L.)	3.8*
<i>Solanum lycopersicum</i> (L.)	2.5*
<i>Tanacetum parthenium</i> (L.)	2*
<i>Hypericum perforatum</i> (L.)	2*
<i>Avena sativa</i> (L.)	1.8*
<i>Zea mays</i> (L.)	1.4*
<i>Vitis vinifera</i> (L.)	1.2*
<i>Oryza sativa japonica</i> (L.)	1*

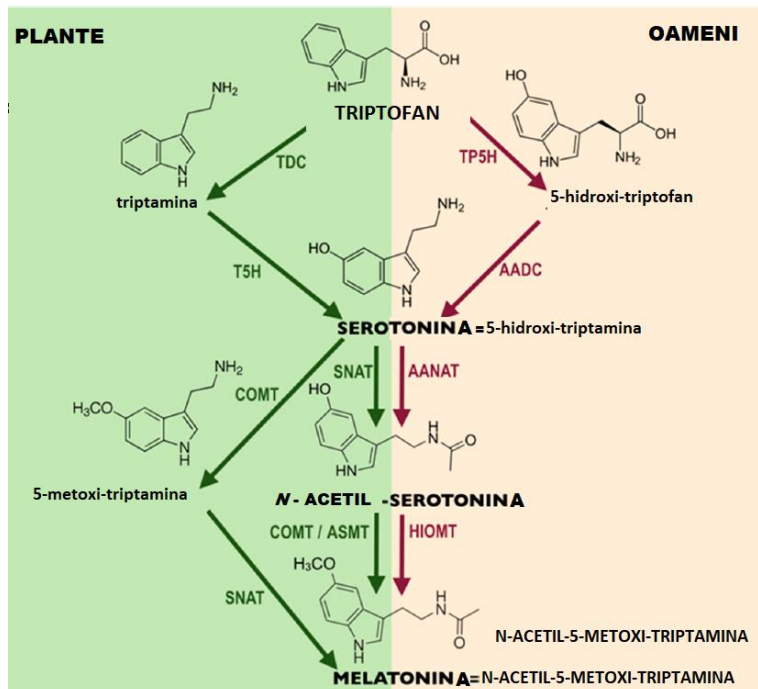


FIG.1 Compararea căilor de biosinteză la plante și om. (modificat după Zhao et al.2019; AADC, aromatic-l-aminoacid decarboxilaza; AANAT, arilalchilamin N-acetiltransferaza; ASMT, N-acetilserotonin metiltransferaza; COMT, cafeic acid O-metiltransferaza; HIOMT, hidroxindol-O-metiltransferaza; SNAT, serotonin-N-acetiltransferaza; T5H, triptamin 5-hidroxi-laza; TDC, triptofan decarboxilaza; TP5H, triptofan 5-hidroilaza)

Efectele tratamentelor cu melatonină asupra plantelor aflate sub stres abiotic

Plantele sunt expuse la diverse condiții nefavorabile care le limitează creșterea. Aceste condiții sunt definite printr-un singur cuvânt, și anume stres (Gürel & Avcioglu, 2001). Datorită continuării schimbărilor climatice, se consideră că impactul negativ al factorilor de stres asupra producției plantelor va crește în multe regiuni ale lumii (Denby & Gehring, 2005). Factorii de stres își pot arăta simultan efectele asupra plantelor (Kalefetoğlu & Ekmekçi, 2005).

A fost raportat faptul că, factorii de stres abiotic sunt principalii factori limitanți ai producției în lume și determină reducerea cu peste 50% a capacității de producție (Mahajan & Tuteja, 2005). În ultimul deceniu, diferite tehnici de irigare, de îmbunătățire a solului și utilizare a îngrășămintelor adecvate, au fost folosite pentru a reduce impactul major provocat de factorii de stres. Ca o abordare diferită, în ultimii ani s-a demonstrat că utilizarea melatoninei poate avea un efect de creștere a toleranței la stres.

Majoritatea studiilor, care furnizează informații despre rolul melatoninei în creșterea și dezvoltarea plantelor, se bazează pe analize analitice pentru determinarea conținutului intern de melatonină, ca răspuns la un stimul, tratament sau mutație, în timp ce administrarea necesită de obicei o expunere prelungită sau tratarea plantelor în condiții *in vitro* sau de seră (Erland et al, 2015). Mai multe studii au raportat că melatonina poate fi considerată un reglator de creștere deoarece joacă un rol în evenimentele fiziologice specifice la plante. Într-adevăr, melatonina reglează creșterea frunzelor, lăstarilor și senescența frunzelor. Melatonina este o moleculă produsă endogen la toate speciile de plante care au fost cercetate. Melatonina, triptofanul, triptamina și serotonina sunt neurotransmițători din clasa indolaminelor, foarte importanți în fiziologia plantelor (Murch et al, 2000). Într-un alt studiu s-au utilizat auxină, serotonină și inhibitori ai melatoninei, pentru a demonstra rolul melatoninei în creșterea plantei și s-a constatat că această concentrație mare intrinsecă de melatonină favorizează creșterea rădăcinilor la *Hypericum perforatum L.* (Murch et al, 1997)

Plantele pot sintetiza melatonina care joacă un rol de antioxidant sau modulator al creșterii și dezvoltării lor (Fleta-Soriano et al, 2017).

Efecte similare ale melatoninei au fost determinate la monocotiledonate (Hernandez-Ruiz et al, 2005). Potrivit altui studiu, acoperirea semințelor de soia cu melatonină, a înregistrat creșterea plantelor și creșterea producției semințelor (Wei et al, 2014).

S-a raportat că melatonina afectează formarea rădăcinilor laterale la lupin și acest efect este foarte similar cu efectul IAA (acid indol-3-acetic) (Arnao & Hernandez-Ruiz, 2007). Tratamentele cu melatonină cresc activitatea enzimei antioxidante în condiții de stres abiotic.

S-a sugerat că, melatonina are un efect semnificativ asupra metabolismului azotului și carbohidraților (Shi et al, 2015).

Salinitatea extremă de la nivelul solului este factorul de stres abiotic major care limitează productivitatea culturilor de la nivel mondial. Salinitatea afectează peste 100 de milioane de hectare din zonele aride și semi-aride ale lumii. Salinitatea cauzează stres osmotic prin reducerea potențialului de apă și creșterea energiei necesare aportului de apă și nutrienți. Concentrațiile mari de sare (în special NaCl) din soluri sau apa de irigație perturbă procesele morfologice și fiziologice la plante și împiedică creșterea (Cirillo et al, 2016). În plus, condițiile de salinitate pot duce la tulburări de nutriție și deficiențe (Parida & Das, 2005). În ultima perioadă, rolurile pozitive ale melatoninei asupra rezistenței plantelor la stresul cauzat de salinitate au fost evaluate progresiv prin două moduri: aplicarea exogenă a melatoninei sau modificarea genetică a enzimelor implicate în sinteza melatoninei (Kanwar et al, 2018).

Într-adevăr, aplicarea de melatonină exogenă a îmbunătățit creșterea, capacitatea fotosintetică, activitatea antioxidantă, și conținutul de clorofilă, dar a scăzut nivelul speciilor reactive de oxigen în cazul castraveților cultivați în condiții de stres salin (Wang et al, 2016).

Într-un alt studiu s-au investigat influențele tratamentelor cu melatonină asupra activității la tomate în condiții de salinitate. S-a ajuns la concluzia că tratamentele cu melatonină au atenuat efectele dăunătoare ale salinității asupra creșterii și capacității fotosintetice (Zhou et al, 2016).

Rezultatele altui studiu, au arătat că tratamentele cu melatonină exogenă la plantele de porumb aflate sub stres salin au dus la o îmbunătățire notabilă a creșterii, a capacității fotosintetice și a activității enzimei antioxidante (Jiang et al, 2016).

Lipsa de apă a devenit o problemă majoră la nivel mondial din cauza populației în creștere și a dezvoltării socio-economice. Peste 100 de țări se confruntă cu lipsa de apă, și aproximativ două treimi din populația lumii va fi expusă la pierderile de apă până în 2025. Studiile arată că în următorii ani, efectul secetei va crește în continuare și această situație va afecta negativ producțiile agricole (Kijne, 2006). Condițiile aride au un efect negativ asupra activității fotosintetice, provoacă modificări în conținutul și componentele clorofilei din celulă și deteriorează părțile fotosintetice (Escuredo et al, 1998). De asemenea, inhibă activitatea fotochimică și reduce activitatea enzimelor din ciclul Calvin (Li et al, 2016). Studii anterioare au subliniat că tratamentele cu melatonină exogenă au îmbunătățit toleranța plantelor la stresul provocat de deficitul de apă. Într-un studiu realizat pe *Brassica napus* s-a determinat faptul că tratamentele cu melatonină exogenă au atenuat efectele deficitului de apă asupra creșterii plantei. Tot aceste tratamente au dus și la scăderea cantității de peroxid de hidrogen și creșterea activității enzimelor antioxidante și a soluțiilor osmotice (Cui et al, 2018).

Metalele sunt elementele necesare supraviețuirii normale a plantelor. Cu toate acestea, prezența unor metale în regiunea rădăcinii prezintă un efect toxic asupra plantelor. Aceste metale, care au un efect negativ asupra creșterii și randamentului plantelor, sunt în mare parte cadmiul (Cd), cromul (Cr), zincul (Zn), cuprul (Cu), plumbul (Pb) și nichelul (Ni) (Prasad & Strazalka, 2002). Acestea se acumulează cu ușurință în plante și împiedică creșterea plantelor și absorbția nutrienților (Brune et al, 1995).

Cadmiul (Cd), unul dintre cei mai periculoși poluanți, este toxic pentru animale și plante. O creștere semnificativă a activității enzimelor antioxidante și scădere a conținutul speciilor reactive de oxigen, a fost înregistrată la tratamentul cu melatonină la tomate. Tratamentele cu melatonină induc sechestrarea cadmiului și transferul său din citosol în vacuole și peretele

celular (Hasan et al, 2015). În mod similar, aplicațiile de melatonină au atenuat stimularea cadmiului în stresul oxidativ prin creșterea nivelului de antioxidanți nonenzimatici și enzimatici. Într-un alt studiu recent s-a demonstrat că melatonina exogenă a atenuat toxicitatea cadmiului asupra creșterii plantelor și creșterea peroxidazei ascorbate (APX) și superoxid dismutazei (SOD) (Ni et al, 2018).

Într-un studiu recent s-a demonstrat că tratamentele cu melatonină exogenă au eliminat simptomele de toxicitate vizibile, datorate prezenței borului și anume, absorbția de nutrienți, activitatea fotosintetică, capacitatea antioxidantă și acumularea de carbohidrați și scăderea speciilor reactive de oxigen și a permeabilității membranei (Sarafi et al, 2017).

În cadrul unui alt studiu s-a testat dacă tratamentele cu melatonină exogenă ar putea atenua fitotoxicitatea indusă de aluminiu la *Glycine max* (Zhang et al, 2017) S-a subliniat că efectul melatoninei la stresul provocat de prezența aluminiului a fost dependentă de doză. În timp ce dozele de melatonină de 0,1 și 1 mM îmbunătățesc creșterea rădăcinilor și reduce conținutul de H₂O₂, doze de 100 și 200 mM au avut efecte negative. Aplicarea de 1 mM de melatonină la nivelul rădăcinii a crescut activitatea enzimelor antioxidante în condiții de stres provocat de aluminiu.

Plantele necesită o temperatură optimă pentru fiecare etapă de creștere și această cerință poate varia în funcție de specii, ba chiar și soiuri. Temperaturile sub temperatura optimă afectează negativ creșterea plantelor și în cele din urmă, randamentul. Temperaturile scăzute și ridicate încetinesc germinarea semințelor, limitează aportul de apă și nutrienți, crește daunele produse de boli, afectează negativ înflorirea, semințele și formarea fructelor și, în final, provoacă moartea plantei (Pierce, 1987). Temperaturile ridicate pot deteriora stabilitatea membranei, rezultând pete necrotice similare cu simptomele stresului provocat de secetă, ducând în cele din urmă la decese premature (Hall, 2001). S-a arătat că temperaturile extreme cresc biosinteza melatoninei. Mai mult, s-a raportat că tratamentele cu melatonină exogenă au ajutat la protejarea plantelor de temperatură extremă (Tan et al, 2000).

Aplicarea melatoninei la răsadurile de ardei a scăzut conținutul de peroxid de hidrogen, dar a crescut activitățile enzimaticice la ardeii aflați sub stres provocat de temperaturi scăzute. Scăderea peroxidării lipidelor din țesuturi a determinat o creștere a nivelurilor activităților enzimelor antioxidante, crescând astfel germinarea și performanța (Korkmaz et al, 2017). S-a concluzionat faptul că aplicarea externă de melatonină la castraveți a determinat o creștere semnificativă a antioxidanților enzimatici, cum ar fi superoxid dismutaza, ascorbat peroxidaza și antioxidanți neenzimatici (acid ascorbic și vitamina E), rezultând o scădere a nivelului de specii reactive de

oxigen și peroxidarea lipidelor sub stresul provocat de temperaturi ridicate (Xu et al, 2010). Procentul de germinare a crescut la 50–60% la 15°C și adăugarea de 25–100 μM melatonină. În urma acestora rezultate, s-a raportat că melatonina tratează membranele celulare împotriva peroxidării semințelor de castraveți în timpul stresului de răcire, dar niveluri ridicate de melatonină cauzează modificări oxidative ale proteinelor (Posmyk et al, 2009).

2. MELATONINA LA OM

Ceasurile circadiene au fost dezvoltate să adapteze funcțiile biologice la momente specifice din zi sau noapte (Pfeffer et al, 2018). Acest ceas controlează somnul diurn, ciclurile de trezire, temperatura corpului și secreția de hormoni. Celulele nucleilor suprachiasmatici (SCN) primesc impulsuri de la retina și trimit informația fotoperiodică la glanda pineală, care sintetizează și eliberează melatonină, distribuind astfel semnalul către restul corpului (Alberts et al, 2008).

Sinteza de melatonină are loc 24 de ore din 24. Cu toate acestea o cantitate mai mare este produsă și eliberată în sânge în timpul nopții. Un om adult sintetizează aproximativ 30μg de melatonină pe zi iar concentrația maximă din sânge este atinsă la jumătatea nopții. Glanda pineală nu stochează melatonina, ea este eliberată în sânge și apoi descompusă de ficat (Pandi-Perumal et al, 2005). Ficatul hidroxilează melatonina în poziția C6 sub acțiunea citocrom P450 monooxigenazei A2 și A1, care apoi este transformată într-un sulfat, 6-sulfatoximelatonina, ce se elimină prin urină (Cardinali et al, 2013).

În sistemul circulator, melatonina se poate lega de albumină sau hemoglobină (Pandi-Perumal et al, 2005) dar este în principal transportată de albumina serică. Natura amfifilă a melatoninei îi permite să treacă cu ușurință prin bariere celulare sau morfofiziologice, inclusiv bariera sânge-creier (Cruz et al, 2014). S-a demonstrat, folosind măsuratori bidimensionale cu difracție de raze X, că melatonina poate reorganiza membranele lipidelor, efectele depinzând doar de concentrație. Ca urmare, în cazul unor concentrații scăzute, au fost observate în membrana celulei, zone neregulate amorfe cu melatonină, iar în cazul unor concentrații mari, s-a observat o structură organizată de melatonină, în toată membrana. Acest fenomen ar putea explica baza acțiunii moleculare a melatoninei, cum ar fi efectul anti-amiloidogenic la pacienții cu Alzheimer (Shen et al, 2002) și acțiunea antioxidantă și fotoprotectoare, precum și faptul că melatonina pătrunde cu ușurință în diferite compartimente celulare (Dies et al, 2015). Totodată, în sistemele de transport celular al mamiferelor, GLUT/SLC2A și PEPT1/2 au demonstrat un rol activ în

pătrunderea melatoninei prin membrane, în special la mitocondrii (Reiter et al, 2018).

Fiind o indolamină endogenă, melatonina are funcții fiziologice importante, precum reglarea somnului, ritmului circadian, starea de spirit, acțiuni de modulare imunitară, efecte neuroprotective, creșterea oaselor, reglarea hormonilor, regresia tumorilor, apărare împotriva stresului oxidativ și rol antiinflamator. Poate fi considerată și ca o alternativă terapeutică împotriva infecțiilor virale, bacteriene și parazitare (Vielma et al, 2014). În general, melatonina nu este toxică nici la doze extreme. Au fost înregistrate la anumiți subiecți efecte adverse minore cum ar fi amețală, greață, dureri de cap sau stare de somnolență (Andersen et al, 2016). Foarte important de menționat este că producerea melatoninei tinde să scadă cu vârsta (este scăzută la femeile la menopauză) și este încetinită în special în cazul anumitor afecțiuni cum ar fi boala Alzheimer, disfuncții cardiovasculare și anumite afecțiuni maligne. În plus, secreția scăzută de melatonină are legătură și cu insomnia la pacienții vârstnici și cu predispoziția la cancer (Pandi-Perumal, 2008).

Din moment ce nu este nicio diferență între melatonina endogenă și cea exogenă, este foarte dificil de apreciat contribuția alimentară la organismele umane (Bahare et al, 2019).

2.1. Reglarea ritmului circadian, ceasului biologic și a ciclului somn/trezire.

Una dintre primele funcții descoperite a fost impactul asupra reglării ritmului circadian. Factorul de mediu care influențează în principal secreția de melatonină este lumina. Melatonina acționează în mod direct asupra celulelor nucleilor suprachiasmatici și reglează ceasul biologic. Semnalele circadiene sunt transmise către glanda pineală pe cale multisinaptică, care include: proiecții neuronale de la celulele nucleilor suprachiasmatici către nucleul paraventricular (PVN), coloana celulară intermediolaterală a măduvei spinării (IML), ganglionul cervical superior (SCG) și astfel ajunge la glanda pineală (SCN→PVN→IML→SCG→glanda pineală) (Borjigin et al, 2012). Glanda pineală este localizată în mijlocul creierului și transmite informații despre lumină și întuneric întregului corp, în momentul când eliberează melatonina (Arendt & Broadway, 1987). Efectul acestei informații asupra comportamentului diferă de la o specie la alta. În cazul oamenilor, noaptea este timpul pentru dormit și melatonina promovează această acțiune și scade temperatura corpului, în timp ce la alte specii (lup sau bufniță) apogeul nocturn al melatoninei este asociat cu o stare foarte active (Sallinen et al, 2008).

2.2. Receptorii de melatonină

Melatonina are receptori specifici și ținte intracelulare pentru a regla o multitudine de funcții fiziologice prin modificarea ciclazelor adenilate, ciclazelor guanilate și a activităților C fosfolipazelor, iar canalele membranare pentru calciu și potasiu mediază semnalele acesteia (Singh & Jadhav, 2014). În mod specific, MT1 (afinitate ridicată) și MT2 (afinitate scăzută) sunt receptori ai melatoninei legați de proteina G (Turek & Gillette, 2004) și afectează kinaza proteică prin inhibiția ciclazei adenilil (cAMP) și guanilil (cGMP). Acești receptori prin activarea fosfolipazei reglează fluxul de ioni în interiorul celulei. Receptorul 3 (MT3) de melatonină este cel mai probabil o reductază de quinonă (QR2). Această enzimă are un rol foarte important în neutralizarea radicalilor liberi din organism (Lamont et al, 2015). Receptorii de tip MT3 nu au fost detectați la oameni dar sunt prezenți în țesuturile hamsterilor și a iepurilor (Slominski et al, 2012).

Receptorii de melatonină sunt distribuiți în întreg corpul, existând în sistemele cardiovasculare, endocrine și imunitare, în țesuturi reproducătoare și chiar și în piele și tractul gastrointestinal (Slominski et al, 2012). Receptorul GPR50 a fost identificat la oameni și în diverse structuri ale creierului și în țesuturi periferice (Frew et al, 2001; Ekmekcioglu, 2006).

Studiile anterioare au arătat că melatonina îmbunătățește proliferarea și diferențierea celulelor stem pluripotente și transformarea în neuroni prin activarea căii de semnal a kinazelor 3 fosfatidilinositide (PI3K)/AKT, prin modularea membranei receptorilor MT1 și MT2 (Shu et al, 2016). Melatonina este eficientă și în tratarea periodontitei, mucozitei și a unor tipuri de cancer. Melatonina are un potențial promițător antineoplazic datorită efectelor antiproliferative, antimetastatice, citostatice și proapoptotice împotriva celulelor tumorale (Favero et al, 2018). Îmbunătățește osteointegrarea și regenerarea osoasă (Najeeb et al, 2016).

Melatonina, fiind o moleculă omniprezentă, mai reglează și eliberarea de hormoni, în mod special hormonii reproducători sezonieri și asigură calitatea gameților. În perioada reproducătoare, melatonina inhibă eliberarea prolactinei și a hormonului luteizant și stimulează hormonii foliculari. Dovezile oferite de studii ample denotă faptul că melatonina are efecte benefice cu privire la reproducerea atât masculină cât și feminină. La reproducerea masculină, reglează următoarele: secreția hormonului gonadotrop (GnRH) și luteinic (LH) prin asocierea cu receptori specifici și inhibarea acestora; sintetizarea de testosteron și maturizarea testiculară; prevenirea daunelor testiculare datorate toxinelor sau inflamației (Li & Zhou, 2015). În plus, datele experimentale arată că melatonina îmbunătățește exprimarea genelor transmise de la mamă la zigot, în oocite fecundate în vitro (Zhang et al, 2016).

Recent, unele studii arată prezența receptorilor MT1 și MT2 în diferite regiuni ale creierului și ale retinei. Aceasta a dus la manipularea acestor situri anatomice în moduri specifice, conform proceselor pe care le afectează (Gupta et al, 2017). Receptorii MT1 și MT2 au fost observați în toate structurile retinei neurale și în epiteliul retinal pigmentat. Melatonina protejează pielea împotriva acțiunii dăunătoare a razelor UV și reglează pigmentarea pielii. Are și rol protector asupra celulelor epiteliale ale retinei pigmentate, a fotoreceptorilor și a celulelor ganglionare. Când aceasta interacționează cu calmodulin, se opune în mod direct la atașarea ionilor de calciu de acesta (Ekmekcioglu, 2006).

Melatonina este un compus cu multe beneficii în prevenirea bolilor cardiovasculare. Contribuie la efectul cardioprotector datorat afecțiunilor ischemice letale (Dominguez-Rodriguez et al, 2017) și acest efect este parțial mediat de activarea factorului de necroză tumorală (TNF α); precum și de transmiterea și activarea semnalului de transcripție 3 (STAT3), amândouă având un rol important în activarea factorului pentru cardioprotecție.

Melatonina poate fi benefică și în tratarea afecțiunilor legate de dopamină. Dovezile sugerează că aceasta modulează căile dopaminice implicate în coordonarea disfuncțiilor motorii umane (Zisapel, 2001). Aceasta mai inhibă și eliberarea insulinei din celulele β ale pancreasului. S-a observat și o interrelaționare între melatonină și insulină în cazurile de diabet tip 1 sau tip 2, la oameni și la șobolani. Efectele melatoninei asupra secreției de insulină pot implica receptorii MT1 și MT2, inhibând funcționarea sistemului ciclic de ciclaze adenilil (Peschke & Muhlbauer, 2010). Așadar melatonina, conform celor de mai sus, poate fi folosită cu succes în controlarea diabetului.

Melatonina protejează creierul prin intermediul sistemului imunitar și are rol protector împotriva daunelor create de radicalii liberi. Are efecte benefice împotriva disfuncțiilor mitocondriale (Coto-Montes et al, 2012) care sunt cunoscute ca factor cauzator al bolilor neurodegenerative cum ar fi Alzheimer, boala Huntington și Parkinson (Mack et al, 2016; Sanchez-Barcelo et al, 2017). Unele studii arată că melatonina în concentrație de 50-100 mg pe zi reduce disfuncțiile oxidative ale mitocondriilor la modelele experimentale de Alzheimer, Huntington și Parkinson. Este eficientă atât in vivo cât și in vitro în prevenirea disfuncțiilor mitocondriale induse de stresul oxidativ (Cardinali et al. 2013). Ținând cont că peroxidarea lipidelor și generarea de ROS/RNS în neuroni duce la disfuncții neuropsihice și neurodegenerative, acțiunea antioxidantă și pleiotropică a melatoninei joacă un rol important ca factor neuroprotector (Mahmood et al, 2016).

Melatonina mai are și proprietăți antiinflamatoare și antipoptotice. Protejează celulele împotriva distrugerii și îmbunătățește proliferarea lor și asigură supraviețuirea (Fan et al, 2015). Datorită toxicității reduse și a

eficacității de reducere a distrugerilor oxidative, melatonina este recomandată ca și factor protector împotriva armelor chimice (Pita et al, 2013) și chiar și ca terapie în cazul mușcăturilor de șerpi (Sharma et al, 2017).

Fiind o moleculă cu rol antiinflamator, melatonina modulează enzimele proinflamatorii, controlează producerea de mediatori inflamatori cum ar fi citokine sau leucotriene, și prin implicarea în procesele apoptotice, reglează durata de viață a leucocitelor. Inhibă inflamația prin stimularea mediatorilor proinflamatori cum ar fi acizii arahidonici și 5-hidroxicicosatetraenoic, prin activarea fosfolipazei A2 și respectiv 5-lipoxigenazei (Radogna et al, 2010).

Dovezile experimentale au arătat rezultate promițătoare cu privire la rolul melatoninei ca și agent anti-carcinogenic (Favero et al, 2018). Este benefică în prevenirea și tratarea diverselor tipuri de cancer. S-a demonstrat că aceasta duce la moartea apoptotică a unor celule canceroase în timp ce protejează celulele normale (Li & Zhou, 2015). Melatonina are proprietăți citoprotectoare în cadrul sistemului reproducător reducând apoptoza în celulele granuloase și oocite (Cruz et al, 2014). Aceasta mai inhibă și factorul 1 alfa inducător de hipoxie și gena lui corespunzătoare (Vriend & Reiter, 2016).

Datorită multitudinii de implicații fiziologice și proprietăți farmacologice unice, melatonina a atras atenția multor cercetători științifici. În ultimul deceniu s-au înregistrat sute de publicații cu privire la melatonină. Beneficiile melatoninei legate de acțiunile ei în cadrul diverselor afecțiuni îi susțin nomenclatura de „moleculă bună la toate” (Tordjman et al, 2017). Este folosită pe întreg mapamondul pentru potențialul de a preveni sau întârzia instalarea bolilor geriatrice, îmbunătățește calitatea somnului, ameliorează simptomele diferențelor de fus orar și tratarea depresiei (Tosini et al, 2012).

2.3. Melatonina și inflamația

Melatonina inhibă cicloxigenaza-2, enzimă responsabilă pentru procesul inflamator. Totodată scade percepția de durere din timpul inflamației și îmbunătățește efectul analgezic al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene cum ar fi ibuprofenul (Esposito & Cuzzocrea, 2010). În anul 2002, El-Shenawy și colaboratorii au reușit să determine efectele melatoninei asupra mecanismelor antiinflamatoare și antinociceptive. Pentru a observa acest lucru, autorii au injectat carragenan (1%) în lăbuța unui șobolan pentru a genera o inflamație. Șobolanii au primit fie un compus diluat sau melatonina concentrată cu 30 de minute înainte de injecție și apoi s-a analizat labuța la 1, 2, 3 și 4 ore postinjecție, pentru a detecta potențiale edeme. Grosimea labuței a ajutat la calibrarea și măsurarea gradului de inflamație. Nocicepția a fost testată bazându-se pe reacția vocală a șobolanilor în urma aplicării stimulilor electrici pe coadă. Melatonina administrată intraperitoneal cu 30 de minute

Înainte de injectare a dus la scăderea severității inflamației induse de toxină. În cazul unor doze de 0.5 și 1mg/kg, melatonina a inhibat acțiunea toxinei între 20,5% și 29,6%, comparativ cu subiecții de control, la 4 ore după administrarea acesteia. Când melatonina a fost administrată în combinație cu un inhibitor COX1 și COX2, indometacin (5mg/kg) cu 30 de minute înainte de injecția cu agentul inflamator, s-a înregistrat o îmbunătățire a efectului antiinflamator cu 23%. O doză mai ridicată de melatonină (5mg/kg) a crescut exponențial efectul antinociceptic al indometacinei. Efectele antiinflamatorii și antinociceptive ale inhibitorului COX au crescut în cazul dozei de 0,5 g/kg de melatonină (El-Shenawy et al, 2002).

2.4. Melatonina și vindecarea rănilor

Melatonina promovează răspunsul timpuriu al sistemului imunitar în procesul de vindecare al rănilor și ajută și la cicatrizare. În studiul efectuat de Pugazhenti și colaboratorii (2008) pe șobolani masculi, s-a descoperit că aplicarea superficială a melatoninei ajută la procesul de cicatrizare. Melatonina se comportă ca un antiinflamator puternic dar are și, în anumite condiții, efecte pozitive imunomodulatoare. Tratamentul cu melatonină îmbunătățește calitatea cicatricilor, prin modularea ratei de maturizare și a orientării fibrelor de colagen. În plus melatonina a dus la scăderea sintezei de acid nitric (NO) în timpul procesului inflamator, care este dăunător în momentul inflamației, dar extrem de folositor în timpul formării de țesuturi noi (Pugazhenti et al, 2008). Injecția subdermică de melatonină a mai accelerat și procesul angiogenic prin intensificarea formării de noi vase sanguine și creșterea activității proteinei de creștere endotelială vasculară. O creștere a nivelurilor de arginază au mai fost observate, o enzimă care are un rol important în biosintetizarea prolinei (Pugazhenti et al, 2008). Acest aminoacid determină structura cuaternară a unei proteine și este foarte folositor în timpul sintezei de colagen. Acest studiu atestă faptul ca, melatonina introdusă sub epiderma, poate contribui la vindecarea inciziilor și la reducerea formării de cicatrici.

CONCLUZII

Folosirea melatoninei din alimente poate fi foarte folositoare pentru a maximiza efectele benefice pentru sănătate, a plantelor medicinale și a alimentelor sănătoase. Este ieftină, naturală și disponibilă. La oameni funcționează chiar și sinergic cu alți compuși fitochimici bioactive, cum ar fi polifenolii care sunt ingerați zilnic. Totuși, lipsa de informații precise cu privire la biodisponibilitatea orală a melatoninei din dieta umană, indică faptul că este nevoie de studii clinice amănunțite, și anume luarea în considerare a variațiilor

circadiene și sezoniere a melatoninei endogene, lucru care ar permite estimarea cantității ingerate.

Melatonina îmbunătățește creșterea plantelor, cum ar fi biomasa de lăstari și rădăcini, induce formarea de rădăcini și crește germinarea semințelor în condiții nefavorabile. Aceste atribute pozitive ar putea fi cauzate de: îmbunătățirea capacității fotosintetice, reducerea stresului oxidativ, îmbunătățirea activității antioxidante și creșterea metabolitelor osmotice. Mecanismele prin care se produce melatonina în plante sunt încă în mare parte nesoluționate și trebuie elucidate.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. 2008. *Molecular Biology of the Cell*, 5th ed.; Garland Science: New York, NY, USA
- Allegra M., Reiter R., Tan D.X., Gentile C., Tesoriere L., Livrea M. 2003. The chemistry of melatonin's interaction with reactive species. *J. Pineal Res.* 34, 1–10.
- Andersen L.P., Gogenur I., Rosenberg J., Reiter R.J. 2016. The Safety of Melatonin in Humans. *Clin. Drug Investig.* 36, 169–175.
- Arendt J., Broadway J. 1987. Light and melatonin as zeitgeber in man. *Chronobiol. Int.* 4, 273–282.
- Arnao M.B., Hernandez-Ruiz J. 2007. Melatonin in plants. *Plant Signaling & Behavior.* 2(5):381–382
- Back K, Tan D-X, Reiter R.J. 2016. Melatonin biosynthesis in plants: multiple pathways catalyze tryptophan to melatonin in the cytoplasm or chloroplasts. *J. Pineal Res.* 61: 426–437.
- Bałabusta M., Szafranska K., Posmyk M.M. 2016. Exogenous melatonin improves antioxidant defense in cucumber seeds (*Cucumis sativus* L.) germinated under chilling stress. *Front. Plant Sci.* 7, 575.
- Borjigin J., Zhang L.S., Calinescu A.A. 2012. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol. Cell. Endocrinol.* 349, 13–19.
- Brune A., Urbach W., Dietz K.J. 1995. Differential toxicity of heavy metals is partly related to a loss of preferential extraplasmic compartmentation: A comparison of Cd-, Mo-, Ni-, and Zn-stress. *New Phytologist.* 129:404–409
- Byeon Y, Lee HY, Lee K. et al. 2014. Cellular localization and kinetics of the rice melatonin biosynthetic enzymes SNAT and ASMT. *J. Pineal Res.* 56: 107–114
- Byeon Y, Lee K, Park Y-I. et al. 2013. Molecular cloning and functional analysis of serotonin N-acetyltransferase from the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803. *J. Pineal Res.* 55: 371–376
- Cardinali D.P.; Pagano E.S.; Bernasconi P.S.; Reynoso R.; Scacchi P. 2013. Melatonin and mitochondrial dysfunction in the central nervous system. *Horm. Behav.* 63, 322–330.
- Cirillo C., Roupheal Y., Caputo R., Raimondi G., Sifola M.I., De Pascale S. 2016. Effects of high salinity and the exogenous application of an osmolyte on growth, photosynthesis, and mineral composition in two ornamental shrubs. *The Journal of Horticultural Science and Biotechnology.* 91:14–22. DOI:10.1080/14620316.2015.1110988
- Conti A, Tettamanti C, Singaravel M. et al. 2002. Melatonin: an ubiquitous and evolutionary hormone. In: *Treatise on Pineal Gland and Melatonin* (Haldar C, Singaravel M, Maitra SK, eds.), Science Publishers, Enfield – Plymouth, pp. 105 – 143.
- Conti A.; Tettamanti C.; Singaravel M.; Haldar C.; Pandi-Perumal R.; Maestroni G. 2002. Melatonin: An ubiquitous and evolutionary hormone. In *Treatise Pineal Gland Melatonin*; Science Publishers: Boca Raton, FL, USA, pp. 105–143.

- Coto-Montes A.; Antonio Boga J.; Rosales-Corral S.; Fuentes-Broto L.; Tan D.-X.; Reiter R.J. 2012. Role of melatonin in the regulation of autophagy and mitophagy: A review. *Mol. Cell. Endocrinol.* 361, 12–23.
- Cruz M.H.C.; Leal C.L.V.; Cruz J.F.; Tan D.-X.; Reiter R.J. 2014. Essential actions of melatonin in protecting the ovary from oxidative damage. *Theriogenology.* 82, 925–932.
- Denby K., Gehring C. 2005. Engineering drought and salinity tolerance in plants: Lessons from genome-wide expression profiling in Arabidopsis. *Trends in Biotechnology*;23(11):547-552.DOI: 10.1016/j.tibtech.2005.09.001
- Dies H.;Cheung B.;Tang J.;Rheinstädter,M.C. 2015. The organization of melatonin in lipid membranes. *Biochim. Biophys. Acta.* 1848, 1032–1040.
- Dominguez-Rodriguez, A.; Abreu-Gonzalez P.; Jose M.; Consuegra-Sanchez L.; Piccolo R.; Gonzalez-Gonzalez J.;Garcia-Camarero T.; delMarGarcia-Saiz M.; Aldea Perona A.; Reiter R.J. 2017. Usefulness of early treatment with melatonin to reduce infarct Size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention (from the Melatonin Adjunctin the Acute Myocardial Infarction Treated With Angioplasty Trial). *Am. J. Cardiol.* 120, 522–526.
- Drew J.E.; Barrett P.;Mercer J.G.;Moar K.M.;Canet E.;Delagrance P. 2001. Localizationofthemelatonin-related receptor in the rodent brain and peripheral tissues. *J. Neuroendocr.* 13, 453–458.
- Dubbels R.;Reiter R.;Klenke E.;Goebel A.;Schnakenberg E.;Ehlers C.;Schiwara H.;Schloot W. 1995. Melatonin in edible plants identified by radioimmunoassay and by high performance liquid chromatography-mass spectrometry. *J. Pineal Res.* 18, 28–31.
- Ekmekcioglu C. 2006. Melatonin receptors in humans: Biological role and clinical relevance. *Biomed. Pharmacother.* 60, 97–108.
- El-Shenawy S.M.; Abdel-Salam O.M.; Baiuomy A.R.; El-Batran S.; Arbid M.S. 2002. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacol. Res.* 46, 235–243.
- Erland L.A., Murch S.J., Reiter R.J., Saxena P.K. 2015. A new balancing act: The many roles of melatonin and serotonin in plant growth and development. *Plant Signaling & Behavior*;10:e1096469. DOI:10.1080/15592324.2015.1096469
- Erland LAE, Shukla MR, Singh AS. et al. 2018. Melatonin and serotonin: Mediators in the symphony of plant morphogenesis. *J. Pineal Res.* 64: e12452. doi: 10.1111/jpi.12452.
- Escuredo I.P., Arrese-Igor C., Becana M. 1998. Oxidative damage in pea plants exposed to water deficit or paraquat. *Plant Physiology.* 116:173-181
- Esposito E.; Cuzzocrea S. 2010. Antiinflammatory Activity of Melatonin in Central Nervous System. *Curr. Neuropharmacol.* 8, 228–242.
- Fan C.; Pan Y.; Yang Y.; Di S.; Jiang S.; Ma Z.; Li T.; Zhang Z.; Li W.; Li X. et al. 2015. HDAC1 inhibition by melatonin leads to suppression of lung adenocarcinoma cells via induction of oxidative stress and activation of apoptotic pathways. *J. Pineal Res.* 59, 321–333.
- Favero G.; Moretti E.; Bonomini F.; Reiter R.J.; Rodella L.F.; Rezzani R. Promising Antineoplastic Actions of Melatonin. *Front. Pharmacol.* 2018, 9, 1086.
- Fischer T.W.; Kleszczynski, K.; Hardkop L.H.; Kruse N.; Zillikens D. 2013. Melatonin enhances antioxidative enzyme gene expression (CAT, GPx, SOD), prevents their UVR-induced depletion, and protects against the formation of DNA damage (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) in ex vivo human skin. *J. Pineal Res.* 54, 303–312.
- Fieta-Soriano E., Diaz L., Bonet E., Munne-Bosch S. 2017. Melatonin may exert a protective role against drought stress in maize. *Journal of Agronomy and Crop Science.* 203:286-294. DOI: 10.1111/jac.12201
- Gitto E.;Tan D.X.;Reiter R.J.;Karbownik M.; Manchester L.C.; Cuzzocrea S.; Fulia F.; Barberi I. 2001. Individual and synergistic antioxidative actions of melatonin: Studies with vitamin E, vitamin

- C, glutathione and desferrioxamine (desferoxamine) in rat liver homogenates. *J. Pharm. Pharmacol.* 2001, 53, 1393–1401.
- Gupta T.; Sahni D.; Gupta R.; Gupta S.K. 2017. Expanding the horizons of melatonin use: An immunohistochemical neuroanatomic distribution of MT1 and MT2 receptors in human brain and retina. *J. Anat. Soc. India.* 192, 9–18
 - Gürel A., Avcioğlu R. 2001. Bitkilerde strese dayanıklılık fiziolojisi. In: Özcan S., Gürel E., Babaoğlu M., editors. *Bitki Biyoteknolojisi II, Genetik Mühendisliği ve Uygulamaları*, 21. Bölüm. Konya: Selçuk University Foundation; pp. 308-313
 - Hall A.E. 2001. *Crop Responses to Environment*. Boca Raton, Florida: CRC Press LLC;
 - Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V. et al. 2011. Melatonin – A pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog. Neurobiol.* 93: 350-384.
 - Hardeland R, Fuhrberg B. 1996. Ubiquitous melatonin – Presence and effects in unicells, plants and animals. *Trends Comp. Biochem. Physiol.* 2: 25-45
 - Hardeland R, Poeggeler B. 2003. Non-vertebrate melatonin. *J. Pineal Res.* 34: 233-241
 - Hardeland R. 2005. Antioxidative protection by melatonin – Multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance. *Endocrine* 27: 119-130.
 - Hardeland R. 2016. Melatonin in plants - diversity of levels and multiplicity of functions. *Front. Plant Sci.* 7: 198. doi: 10.3389/fpls.2016.00198
 - Hardeland R. 2019. Melatonin in the evolution of plants and other phototrophs. *Melatonin Res.* 2019, Vol 2 (3) 10-36; doi: 10.32794/mr11250029
 - Hardeland R. 2014. Melatonin in plants and other phototrophs: Advances and gaps concerning the diversity of functions. *J. Exp. Bot.* 66, 627–646.
 - Hardeland R. Ubiquitous melatonin-presence and effects in unicells, plants and animals. *Trends Comp. Biochem. Physiol.* 1996, 2, 25–45.
 - Hasan M.K., Ahammed G.J., Yin L., Shi K., Xia X., Zhou Y. et al. 2015. Melatonin mitigates cadmium phytotoxicity through modulation of phytochelatins biosynthesis, vacuolar sequestration, and antioxidant potential in *Solanum lycopersicum* L. *Frontiers in Plant Science.* 6:601. DOI: 10.3389/fpls.2015.00601
 - Hattori A.; Migitaka H.; Iigo M.; Yamamoto K.; Ohtani-Kaneko R.; Hara M.; Suzuki T.; Reiter R.J. 1995. Identification of melatonin in plants and its effects on plasma melatonin levels and binding to melatonin receptors in vertebrates. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 35, 627–634.
 - Hernandez-Ruiz J., Cano A., Arnao M.B. 2005. Melatonin acts as a growth stimulating compound in some monocot species. *Journal of Pineal Research.* 39:137-142. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2005.00226.x
 - Jiang J., Cui Q., Feng K., Xu D., Li C., Zheng Q. 2016. Melatonin improves antioxidant capacity and ion homeostasis and enhances salt tolerance in maize seedlings. *Acta Physiologiae Plantarum.* 38:82. 1-9. DOI: 10.1007/s11738-016-2101-2
 - Kalefetoğlu T., Ekmekçi Y. 2005. The effects on drought on plants and tolerance mechanisms. *Gazi University Journal of Science.* 18:723-740
 - Kanwar M.K., Yu J., Zhou J. 2018. Phytomelatonin: Recent advances and future prospects. *J Pineal Res.* 65:e12526. Available from: <https://doi.org/10.1111/jpi.12526>
 - Kijne J.W. 2006. Abiotic stress and water scarcity: Identifying and resolving conflicts from plant level to global level. *Field Crops Research.* 97:3-18
 - Korkmaz A., Karaca A., Kocacinar F., Cuci Y. 2017. The effects of seed treatment with melatonin on germination and emergence performance of pepper seeds under chilling stress. *Tarım Bilimleri Dergisi.* 23:167-176
 - Ku YS, Sintaha M, Cheung MY. et al. 2018. Plant hormone signaling crosstalks between biotic and abiotic stress responses. *Int. J. Mol. Sci.* 19: E3206. doi: 10.3390/ijms19103206.
 - Kul R., Esringü A., Dadasoglu E., Sahin Ü, Turan M., Örs S., Ekinci M., Agar G., Yildirim E. 2019. Melatonin: Role in Increasing Plant Tolerance in Abiotic Stress Conditions. In *Abiotic and Biotic Stress in Plants*. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.82590>

- Lamont K.; Nduhirabandi F.; Adam T.; Thomas D.P.; Opie L.H.; Lecour S. 2015. Role of melatonin, melatonin receptors and STAT3 in the cardioprotective effect of chronic and moderate consumption of red wine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 465, 719–724.
- Lee HY, Byeon Y, Back K. 2014. Melatonin as a signal molecule triggering defense responses against pathogen attack in *Arabidopsis* and tobacco. *J. Pineal Res.* 57: 262-268.
- Lerner A.B.; Case J.D.; Takahashi Y.; Lee T.H.; Mori W. 1958. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocyteS1. *J. Am. Chem. Soc.* 80, 2587.
- Li H., He J., Yang X., Li X., Luo D., Wei C. 2016. Glutathione-dependent induction of local and systemic defense against oxidative stress by exogenous melatonin in cucumber (*Cucumis sativus* L.). *Journal of Pineal Research.* 60:206-216. DOI: 10.1111/jpi.12304
- Li C.; Zhou X. 2015. Melatonin and male reproduction. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* 446, 175–180
- Mack J.M.; Schamne M.G.; Sampaio T.B.; Pertile R.A.; Fernandes P.A.; Markus R.P.; Prediger R.D. 2016. Melatonergic System in Parkinson's Disease: From Neuroprotection to the Management of Motor and Nonmotor Symptoms. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2016, 3472032.
- Mahajan S., Tuteja N. 2005. Cold, salinity ve drought stres: An overwiev. *Archives of Biochemistry and Biophysics*;444:139-158. DOI: 10.1016/jaabb.10.018
- Mahmood D.; Muhammad B.Y.; Alghani M.; Anwar J.; el-Lebban N.; Haider M. 2016. Advancing role of melatonin in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Egypt. J. Basic Appl. Sci.* 3, 203–218
- Manchester LC, Poeggeler B, Alvares FL, et al. 1995. Melatonin immunoreactivity in the photosynthetic prokaryote *Rhodospirillum rubrum*: Implications for an ancient antioxidant system. *Cell. Mol. Biol. Res.* 41: 391-395
- Manchester L.C.; Tan D.-X.; Reiter R.J.; Park W.; Monis K.; Qi W. 2000. High levels of melatonin in the seeds of edible plants: Possible function in germ tissue protection. *Life Sci.* 67, 3023–3029.
- Murch S.J., KrishnaRaj S., Saxena P.K. 2000. Tryptophan is a precursor for melatonin and serotonin biosynthesis in in vitro regenerated *St. John's Wort* (*Hypericum perforatum* L. Cv. *Anthos*) plants. *Plant Cell Reports*;19:698-704
- Murch S.J.; Simmons C.B.; Saxena P.K. Melatonin in feverfew and other medicinal plants. *Lancet* 1997, 350, 1598–1599
- Najeeb S.; Khurshid Z.; Zohaib S.; Zafar M.S. 2016. Therapeutic potential of melatonin in oral medicine and periodontology. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 32, 391–396.
- Ni J., Wang Q., Shah F.A., Liu W., Wang D., Huang S., et al. 2018. Exogenous melatonin confers cadmium tolerance by counterbalancing the hydrogen peroxide homeostasis in wheat seedlings. *Molecules.* 23:799. DOI:10.3390/molecules23040799
- Pandi-Perumal S.R.; Trakht I.; Srinivasan V.; Spence D.; Maestroni G.; Zisapel N.; Cardinali D.P. 2008. Physiological effects of melatonin: Role of melatonin receptors and signal transduction pathways. *Prog. Neurobiol.* 85, 335–353.
- Pandi-Perumal S.R.; Zisapel N.; Srinivasan V.; Cardinali D.P. 2005. Melatonin and sleep in aging population. *Exp. Gerontol.* 40, 911–925.
- Parida A.K., Das A.B. 2004. Salt tolerance and salinity effects on plants: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 2005;60:324-349. DOI: 10.1016/j. ecoenv.06.010
- Peschke E.; Mühlbauer E. 2010. New evidence for a role of melatonin in glucose regulation. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 24, 829–841
- Pfeffer M.; Korf H.W.; Wicht H. 2018. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen. Comp. Endocrinol.* 258, 215–221.
- Pierce L.C. 1987. *Vegetables. Characteristics, Production and Marketing.* USA: John Willey and Sons Inc.. 433 p
- Pita, R.; Marco-Contelles, J.; Ramos, E.; Pino, J.; Romero, A. Toxicity induced by chemical warfare agents: Insights on the protective role of melatonin. *Chem.-Biol. Interact.* 2013, 206, 134–142.

- Poeggeler, B.; Balzer, I.; Fischer, J.; Behrmann, G.; Hardeland, R. A role of melatonin in diatoms? *Eur. J. Endocrinol.* 1989, 120, S97.
- Posmyk M.M., Balabusta M., Wieczorek M., Sliwinska E., Jana K.M. 2009. Melatonin applied to cucumber (*Cucumis sativus* L.) seeds improves germination during chilling stress. *Journal of Pineal Research.* 46:214-223. DOI: 10.1111/j.1600-079X.2008.00652.x
- Prasad M.N.V., Strazalka K. 2002. *Physiology and Biochemistry of Metal Toxicity and Tolerance in Plants.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 432 p. ISBN 1-40-200468-0
- Pugazhenthir K.; Kapoor M.; Clarkson A.N.; Hall I.; Appleton I. 2008. Melatonin accelerates the process of wound repair in full-thickness incisional wounds. *J. Pineal Res.* 44, 387–396.
- Radogna F.; Diederich M.; Ghibelli L. 2010. Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem. Pharmacol.* 80, 1844–1852.
- Ravishankar G.A.; Ramakrishna A. 2016. *Serotonin and Melatonin: Their Functional Role in Plants, Food, Phytomedicine, and Human Health;* CRC Press: Boca Raton, FL, USA
- Raziye K., Aslihan E., Esin D., Üstün S., Metin T., Selda Ö., Melek E., Guleray A., Ertan Y. 2019. Melatonin: Role in Increasing Plant Tolerance in Abiotic Stress Conditions. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.82590>
- Reiter R.; Tan D.; Mayo J.; Sainz R.; Leon J.; Czarnocki Z. 2003. Melatonin as an antioxidant: Biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochim. Pol.* 50, 1129–1146.
- Reiter R.; Tan D.; Rosales-Corral S.; Galano A.; Zhou X.; Xu B. 2018. Mitochondria: Central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules.* 23, 509
- Reiter R.J.; Fraschini F. 1969. Endocrine Aspects of the Mammalian Pineal Gland: A Review. *Neuroendocrinology.* 5, 219–255.
- Reiter R.J.; Mayo J.C.; Tan D.X.; Sainz R.M.; Alatorre-Jimenez M.; Qin L. 2016. Melatonin as an antioxidant: Under promises but over delivers. *J. Pineal Res.* 61, 253–278.
- Salehi B., Sharopov F., Fokou P.V.T., Kobylinska A., de Jonge L., Tadio K., Sharifi-Rad J., Malgorzata M. Posmyk M.M, Martorell M., Martins N., Iriti M. 2019. Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. *Cells,* 8, 681; doi:10.3390/cells8070681
- Sallinen P.; Mänttari S.; Leskinen H.; Vakkuri O.; Ruskoaho H.; Saarela S. 2008. Long-term postinfarction melatonin administration alters the expression of DHPR, RyR2, SERCA2, and MT2 and elevates the ANP level in the rat left ventricle. *J. Pineal Res.* 45, 61–69.
- Sanchez-Barcelo E.J.; Rueda N.; Mediavilla M.D.; Martinez-Cue C.; Reiter R.J. 2017. Clinical Uses of Melatonin in Neurological Diseases and Mental and Behavioural Disorders. *Curr. Med. Chem.* 24, 3851–3878.
- Sarafi E., Tsouvaltzis P., Chatzissavvidis C., Siomos A., Therios I. 2017. Melatonin and resveratrol reverse the toxic effect of high boron (B) and modulate biochemical parameters in pepper plants (*Capsicum annuum* L.). *Plant Physiology and Biochemistry.* 112:173-182. DOI: 10.1016/j.plaphy.2016.12.018
- Sharma R.D.; Katkar G.D.; Sundaram M.S.; Swethakuma B.; Girish K.S.; Kemparaju K. 2017. Melatonin inhibits snake venom and antivenom induced oxidative stress and augments treatment efficacy. *Acta Trop.* 169, 14–25.
- Shen Y.X.; Xu S.Y.; Wei W.; Sun X.X.; Liu L.H.; Yang J.; Dong C. 2002. The protective effects of melatonin from oxidative damage induced by amyloid beta-peptide 25–35 in middle-aged rats. *J. Pineal Res.* 32, 85–89.
- Shi H., Tan D.X., Reiter R.J., Ye T., Yang F., Chan Z. 2015. Melatonin induces class A1 heat shock factors (HSFA1s) and their possible involvement of thermotolerance in *Arabidopsis*. *Journal of Pineal Research.* 58:335-342. DOI: 10.1111/jpi.12219
- Shu T.; Wu T.; Pang M.; Liu C.; Wang X.; Wang J.; Liu B.; Rong L. 2016. Effects and mechanisms of melatonin on neural differentiation of induced pluripotent stem cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 474, 566–571.

- Singh M.;Jadhav H.R. 2014. Melatonin: Functions and ligands. *DrugDiscov. Today.* 19,1411–1418.
- Slominski R.M.; Reiter R.J.; Schlabritz-Loutsevitch N.; Ostrom R.S.; Slominski A.T. 2012. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: Distribution and functions. *Mol. Cell. Endocrinol.* 351, 152–166.
- Szafranska K.; Posmyk M.M. 2016. Phytomelatonin physiological functions (Ch 5). In *Serotonin and Melatonin: Their Functional Role in Plants, Food,Phytomedicine, and Human Health*; Ravishankar, G.A., Ramakrishna, A., Eds.; CRC Press Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, pp. 61–72.
- Tan D.X., Manchester L.C., Reiter R.J., Qi W.B., Karbownik M., Calvo J.R. 2000. Significance of melatonin in antioxidative defense system: Reactions and products. *Biological Signals and Receptors.* 9:137-159
- Tan D-X, Manchester LC, Liu X. et al. 2013. Mitochondria and chloroplasts as the original sites of melatonin synthesis: a hypothesis related to melatonin's primary function and evolution in eukaryotes. *J. Pineal Res.* 54: 127-138
- Tan D-X, Zheng X, Kong J. et al. 2014. Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. *Int. J. Mol. Sci.* 15: 15858-15890
- Tan D.-X.; Manchester L.C.; Helton P.; Reiter R.J. 2007. Phytoremediative capacity of plants enriched with melatonin. *Plant. Signal. Behav.* 2, 514–516.
- Tan D.-X.; Chen L.D.; Poeggeler B.; Manchester L.C.; Reiter R.J. 1993. Melatonin: Apotent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J.* 1, 57–60.
- Tilden AR, Becker MA, Amma LL. et al. 1997. Melatonin production in an aerobic photosynthetic bacterium: an evolutionarily early association with darkness. *J. Pineal Res.* 22: 102-106
- Tordjman S.; Chokron S.; Delorme R.; Charrier A.; Bellissant E.; Jaafari N.; Fougerou C. 2017. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr. Neuropharmacol.* 15, 434–443.
- Tosini G.; Baba K.; Hwang C.K.; Iuvone P.M. 2012. Melatonin: An under appreciated player in retinal physiology and pathophysiology. *Exp. Eye Res.* 103, 82–89.
- Turek F.W.; Gillette M.U. 2004. Melatonin, sleep, and circadian rhythms: Rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med.* 5, 523–532.
- Ullah A, Manghwar H, Shaban M. et al 2018. Phytohormones enhanced drought tolerance in plants: a coping strategy. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 25: 33103-33118.
- Vielma J.R.; Bonilla E.; Bonilla L.C.; Mora M.; Leendertz S.M.; Bravoa Y. 2014. Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: A review. *Acta Trop.* 137, 31–38.
- Vivien-Roels B.; Pévet P. 1993. Melatonin: Presence and formation in invertebrates. *Experientia.* 49, 642–647.
- Vriend J.; Reiter R.J. 2016. Melatonin and the von Hippel–Lindau/HIF-1 oxygen sensing mechanism: A review. *Biochim. Biophys. Acta.* 1865, 176–183.
- Wang L.Y., Liu J.L., Wang W.X., Sun Y. 2016. Exogenous melatonin improves growth and photosynthetic capacity of cucumber under salinity-induced stress. *Photosynthetica.* 54:19-27. DOI: 10.1007/s11099-015-0140-
- Wang P.; Yin L.; Liang D.; Li C.; Ma F.; Yue Z. 2012. Delayed senescence of apple leaves by exogenous melatonin treatment: Toward regulating the ascorbate–glutathione cycle. *J. Pineal Res.* 2012, 53, 11–20.
- Weeda S, Zhang N, Zhao X, et al. 2014. Arabidopsis transcriptome analysis reveals key roles of melatonin in plant defense systems. *PLoS One* 9: e93462. doi: 10.1371/journal.pone.0093462.
- Wei W., Li Q-T, Chu Y-N, Reiter R.J., Yu X-M, Zhu D-H, et al. 2014. Melatonin enhances plant growth and abiotic stress tolerance in soybean plants. *Journal of Experimental Botany.* 66:695-707. DOI: 10.1093/jxb/eru392

FLORESCU et al. : Benefits of treatments with melatonin on the plants and human organisms

- Xu X.D., Sun Y., Sun B., Zhang J., Guo X.Q. 2010. Effects of exogenous melatonin on active oxygen metabolism of cucumber seedlings under high temperature stress. *Ying Yong Sheng Tai Xue Bao.* 21:1295-1300. DOI:10.1155/2012/490647
- Zhang J., Zeng B., Mao Y., Kong X., Wang X., Yang Y., et al. 2017. Melatonin alleviates aluminum toxicity through modulating antioxidative enzymes and enhancing organic acid anion exudation in soybean. *Functional Plant Biology.* 44:961-968. DOI: 10.1071/FP17003
- Zhang Y., Shen Y. 2017. Wastewater irrigation: Past, present, and future. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Water.* e1234. DOI: 10.1002/wat2.1234
- Zhao D.; Yu Y.; Shen Y.; Liu Q.; Zhao Z.; Sharma R.; Reiter R.J. 2019. Melatonin Synthesis and Function: Evolutionary History in Animals and Plants. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 10, 249
- Zhou X., Zhao H., Cao K., Hu L., Du T., Baluška F. et al. 2016. Beneficial roles of melatonin on redox regulation of photosynthetic electron transport and synthesis of D1 protein in tomato seedlings under salt stress. *Frontiers in Plant Science.* 7:1-10.