

DOROTA MARCZYŃSKA, MAŁGORZATA PRZYBYŁO

*Zakład Biochemii Glikokoniugatów  
Instytut Zoologii  
Uniwersytet Jagielloński  
Gronostajowa 9, 30-387 Kraków  
E-mail: malgorzata.przybylo@uj.edu.pl*

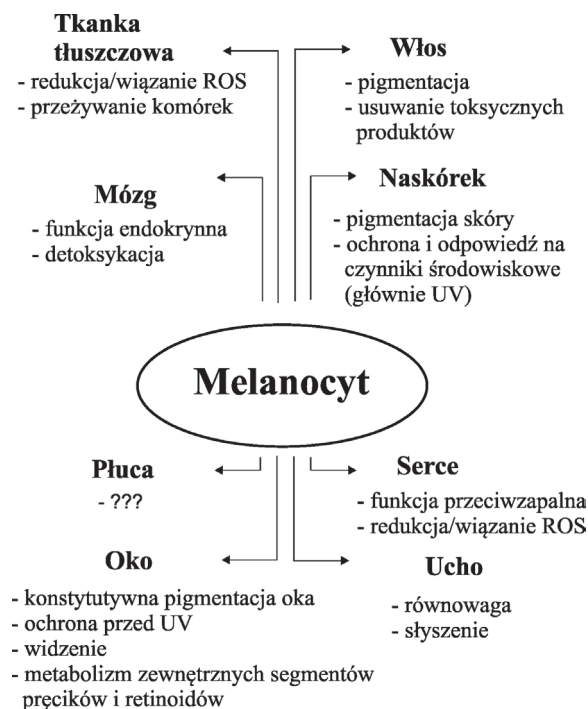
## MELANOCYTY – KOMÓRKI BARWNIKOWE O WIELU OBLICZACH

### WSTĘP

Melanocyty są komórkami pochodzenia neuroektodermalnego, występującymi w organizmach stałocieplnych. Są wyspecjalizowane w syntezie barwnika zwanego melaniną, który zapewnia ochronę przed promieniowaniem ultrafioletowym (UV). Komórkami prekursorowymi melanocytów są melanoblasty. Około 2 miesiąca, podczas rozwoju embrionalnego, melanoblasty wywędrowują z grzebienia nerwowego migrując przez rozwijający się zarodek ścieżką grzbietowo-boczną w kierunku skóry właściwej. Trafiają następnie do naskórka i lokują się w obrębie warstwy podstawnej na błonie podstawnej, gdzie przekształcają się w melanocyty (PARICHY i współaut. 2006, DRUKAŁA i współaut. 2009). W szóstym miesiącu życia płodowego liczba melanocytów w naskórku jest już ustalona (COSTIN i HEARING 2007). Poza skórą, ten rodzaj komórek można znaleźć również w innych organach, np. mózgu, oczach, uszach, płucach, sercu, niektórych błonach śluzowych, oraz we włosach, gdzie pełnią różnorodne, często jeszcze nie do końca poznane, funkcje (Ryc. 1) (PLONKA i współaut. 2009).

Melanocyty ewoluowały prawdopodobnie stopniowo, na bazie struktur zapewniających zabarwienie organizmom powstałym jeszcze przed bezzuchowcami. Zdolność kontrolowania procesu syntezy melaniny posiadały już jednak na etapie bezzuchowców. Therapsida, czyli linia ewolucyjna gadów prowadząca do ssaków, jest grupą organizmów,

u których melanocyty po raz pierwszy zasiedliły warstwę podstawną w skórze (PLONKA i współaut. 2009). U zwierząt zmiennocieplnych stwierdza się obecność analogicznych do melanocytów komórek barwnikowych, tj. melanoforów, ksantoforów lub irydoforów. Syntetyzują one melaninę, jak również inne barwniki (PARICHY i współaut. 2006).



Ryc. 1. Lokalizacje melanocytów w organizmie oraz pełnione przez nie funkcje.

## BUDOWA MELANOCYTÓW I RODZAJE MELANOSOMÓW

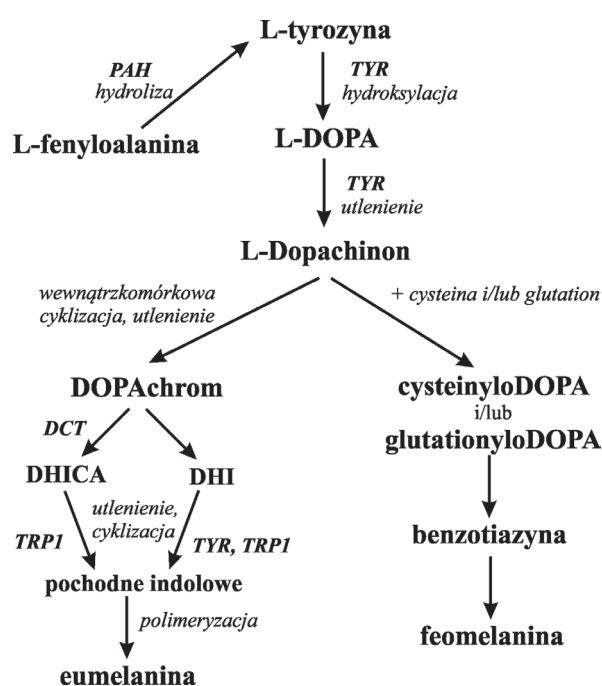
Melanocyty mogą przyjmować kształt dendrytyczny z licznymi wypustkami bądź owalny (SAWICKI 2005). W utrzymaniu dendrytów ważną rolę odgrywają elementy cytoszkieletu, mikrotubule stanowiące część podporową tych wypustek, oraz filamenty aktynowe uczestniczące w ich wzroście (KIPPENBERGER i współaut. 1998). W obszarze jasnej cytoplazmy melanocyty zlokalizowane są struktury takie jak: owalne jądro komórkowe, siateczka śródplazmatyczna szorstka, aparat Golgiego oraz specyficzne pęcherzyki o średnicy ok. 500 nm zwane melanosomami. W pęcherzykach tych melanina jest syntetyzowana i magazynowana, a także, za ich pośrednictwem, transportowana do pobliskich tkanek (SAWICKI 2005).

Wyróżnia się dwa rodzaje melanosomów: eumelanosomy i feomelanosomy (STĘPIEŃ 2010). W elipsoidalnych eumelanosomach (o wymiarach 0,9  $\mu\text{m}$  na 0,3  $\mu\text{m}$ ) syntetyzowana jest bogata w azot i wykazująca działanie fotoprotekcyjne eumelanina. Ma ona charakter polimeru będącego pochodną typu indolowego. W skład eumelaniny wchodzi prawie nierozpuszczalny 5,6-dihydroksyindol (DHI) charakteryzujący się czarną barwą i dużą masą cząsteczkową. Znajduje się tam także

jego karboksylowa pochodna tj. kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowy (DHICA), który cechuje się jeszcze słabszą rozpuszczalnością. Ma on także mniejszą masę cząsteczkową niż DHI i brązowy kolor. Wzajemny stosunek składowych eumelaniny decyduje o ostatecznej intensywności jej barwy (GALUS i współaut. 2008, DRUKAŁA i współaut. 2009). Eumelanina ma zdolność wiązania reaktywnych form tlenu, powstałych w różnorodnych procesach przy udziale światła. Potrafi także, z 99% wydajnością, zamienić zaabsorbowaną energię UV w ciepło (STĘPIEŃ 2010).

Drugi rodzaj melanosomów stanowią sferyczne feomelanosomy o średnicy 0,7  $\mu\text{m}$ . Syntetyzują one żółto-czerwoną feomelaninę bogatą w aminokwasy siarkowe, posiadającą w swojej strukturze podjednostki benzotiazyny i benzotiazolu (DRUKAŁA i współaut. 2009, STĘPIEŃ 2010). Wspomniany barwnik uznawany jest za fotolabilny fotouczulacz, który nie przejawia właściwości ochronnych (DRUKAŁA i współaut. 2009), a nawet może przyczyniać się do karcynogenezy (MARTINI 2007). Należy podkreślić, że w obrębie tej samej ludzkiej komórki mogą występować zarówno eumelanosomy, jak i feomelanosomy (SŁOMIŃSKI i współaut. 2005, GALUS i współaut. 2008).

## MELANOGENEZA



Melanogeneza jest procesem wieloetapowym (Ryc. 2). Wspólny, obligatoryjny etap syntezy eu- i feomelanogenezy rozpoczyna się od katalizowanej przez tyrozinazę (oksydoreduktazę monofenol, *o*-difenol:tlę; EC 1.14.18.1; TYR) hydroksylacji L-tyrozyny do L-3,4 dihydroksyfenylalaniny (DOPA). Następnie ten produkt jest utleniany do L-DOPAchinonu (SŁOMIŃSKI i współaut. 2005, STĘPIEŃ 2010). Na etapie powstania DOPAchinonu dochodzi do rozdzielenia szlaków syntezy eu- i feomelaniny (SŁOMIŃSKI i współaut. 2005, GALUS i współaut. 2008). DOPAchinon, będąc wysokoreaktywnym związkiem, łatwo ulega wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, utlenieniu i przekształceniu do DOPAchromu. DOPAchrom, w reakcji katalizowa-

Ryc. 2. Schemat ilustrujący przebieg melanogenezy.

nej przez tautomerazę DOPachromu (DCT), ulega przemianie do jednej z komponent eumelaniny, kwasu 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksyowego (DHICA). W przypadku braku DCT, DOPachrom ulega procesowi powolnej spontanicznej dekarboksylacji. Wskutek tego procesu powstaje inna składowa eumelaniny, 5,6-dihydroksyindol (DHI). Powstałe indole zostają utlenione do chinonów, a potem poddane cyklizacji prowadzącej do wytworzenia

pochodnych indolowych. Te, polimeryzując, tworzą eumelaninę. Przy niskim stężeniu L-tyrozyny i dużym stężeniu cysteiny lub glutationu w melanocytach, następuje addycja tych dwóch związków do DOPachinonu. Prowadzi to do utworzenia cysteinyloDOPA i/lub glutationyloDOPA. Utlenienie tych związków doprowadza do powstania chinonów przekształcanych kolejno w pochodne benzotiazyny, a ostatecznie w feomelaninę.

## REGULACJA MELANOGENEZY

W błonie komórkowej melanocyty znajduje się receptor dla melanokortyny 1 (MCR1), odgrywający kluczową rolę w regulacji melanogenezy. MCR1 należy do grupy receptorów związanych z białkiem G, a jego fizjologicznymi agonistami są  $\alpha$ -melanokortyna ( $\alpha$ -MSH) i hormon adrenokortykotropowy (ACTH). Pod wpływem promieniowania UV dochodzi w skórze do syntezy prohormonu proopiomelanokortyny (POMC). W wyniku potranslacyjnych przemian (ograniczona proteoliza i chemiczne modyfikacje) powstaje z niego szereg aktywnych hormonów peptydowych, w tym  $\alpha$ -MSH i ACTH. Ekspresję genu *POMC* i obecność białka POMC w skórze wykryto w melanocytach i keratynocytach. Dowodzi to, że lokalnie (a nie w przysadce czy ośrodkowym układzie nerwowym) produkowane  $\alpha$ -MSH i ACTH mogą regulować melanogenezę na drodze auto-, para- i intrakrynej (PŁONKA i współaut. 2009, STĘPIEŃ 2010).

Wiązanie  $\alpha$ -MSH lub ACTH do MCR1 powoduje aktywację cykazy adenylanowej i wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cAMP. Uruchamia to szereg procesów prowadzących do syntezy czynnika transkrypcyjnego, kontrolującego melanogenezę (MITF) (SCHALLREUTER i współaut. 2007, PŁONKA i współaut. 2009, STĘPIEŃ 2010). MITF, z kolei, reguluje ekspresję genu *TYR* oraz genów kodujących dwa inne enzymy: białka 1 pokrewnego tyrozynazie (TYRP1), modulującego aktywność TYR oraz tautomerazy DOPachromowej (DTC, EC 5.3.2.3), czyli enzymu katalizującego przegrupowanie DOPachromu do DHICA, co wpływa na proporcję DHICA i DHI w eumelaninie. Dodatkowo  $\alpha$ -MSH hamuje generowanie przez promienie UV nadtlenku wodoru w melanocytach i podwyższa poziom katalazy, enzymu odpowiedzialnego za rozkład nadtlenku wodoru. MITF reguluje odpowiedź komórkową na reaktywne formy tlenu (ROS), dzięki transkrypcyjnej regulacji

wielofunkcyjnego białka APE-1/REF-1, zaangażowanego w naprawę oksydacyjnych uszkodzeń DNA (SCHALLREUTER i współaut. 2007). Działanie promieniowania UV zwiększa również dendrytyczność melanocytów, transfer melanosomów do keratynocytów i dystrybucję melaniny w naskórku (STĘPIEŃ 2010). Wykazano ponadto, że po ekspozycji na promienie UV, supresorowe białko p53 (regulujące działanie szeregu genów zaangażowanych w kontrolę cyklu komórkowego, naprawę DNA, ochronę antyoksydacyjną czy apoptozę), stymuluje również melanogenezę. Robi to przez bezpośrednią kontrolę transkrypcyjną aktywności promotora genu *POMC*. Indukcja *POMC* zachodzi głównie w keratynocytach, a w niewielkim stopniu w melanocytach. Zwiększone wydzielanie  $\alpha$ -MSH przez keratynocyty, stymuluje MCR1 na melanocytach. Prowadzi to do wzrostu produkcji melaniny (SCHALLREUTER i współaut., 2007, PŁONKA i współaut. 2009, STĘPIEŃ 2010).

W błonie melanocyty stwierdzono również obecność innych receptorów. Ich połączenie z odpowiednią cząsteczką sygnalizacyjną, prowadzi do wzrostu stężenia cAMP. Stymuluje to melanogenezę, niezależnie od indukcji przez MCR1/ $\alpha$ -MSH, wywołaną przez promienie UV. Są to między innymi: receptory  $\alpha$  i  $\beta$  estrogenowe,  $\beta_2$  adrenergiczne, muskarynowe (M1, M3 i M5), kolejny receptor melanokortynowy MCR4 wraz ze swoim ligandem  $\beta$ -MSH powstającym również z POMC (SCHALLREUTER i współaut. 2007). Na proces melanogenezy stymulująco wpływają także, między innymi: witamina D<sub>3</sub>, histamina,  $\beta$ -endorfiny (również powstające z POMC), interleukiny (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), prostaglandyny E<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, leukotrieny i niektóre metale (złoto, srebro, miedź, żelazo). Czynnikiem hamującym są natomiast: melatonina, kortykosterydy, interferon gamma (INF- $\gamma$ ), czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF $\alpha$ , transformu-

jący czynnik wzrostu  $\beta$  (TGF $\beta$ ), kwas askorbinowy i naturalne melaniny roślinne (SŁOMINSKI i współaut. 2005, MARTINI 2007, SCHALL-

REUTER i współaut. 2007, GALUS i współaut. 2008, DRUKAŁA i współaut. 2009; PŁONKA i współaut. 2009, STĘPIEŃ 2010).

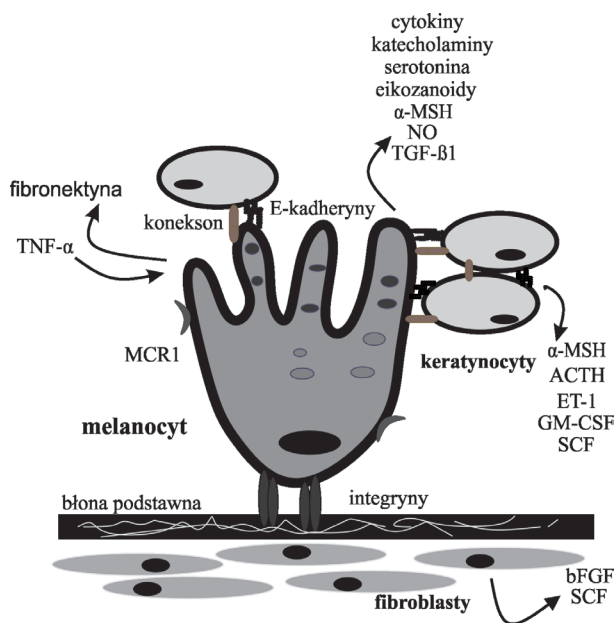
## MELANOCYTY SKÓRNE

Naskórek ma charakter wielowarstwowego płaskiego nabłonka, spoczywającego na błonie podstawnej, oddzielającej go od skóry właściwej. Głównymi komórkami tworzącymi naskórek są keratynocyty występujące w całej jego objętości. Sporadycznie spotykane są dendrytyczne komórki Langerhansa oraz, spoczywające na błonie podstawnej, pojedyncze melanocyty i komórki Merkla (STEVENS i LOWE 2000, SAWICKI 2005). Melanocyty stanowią tylko 1% komórek w skórze, ale każdy melanocyt może wejść w kontakt z 36 keratynocytami tworząc tzw. naskórkową jednostkę melaninową (STĘPIEŃ 2010).

Cytoplazmatyczne wypustki melanocytów stanowią drogę przekazu dojrzałych melanosomów, bez aktywnej tyrozynazy (ziaren melaniny), do pobliskich keratynocytów. Proces ten odbywa się najprawdopodobniej bezpośrednio z komórki do komórki, co nosi nazwę cytokrynii (SAWICKI 2005). Istnieją trzy koncepcje tłumaczące zjawisko cytokrynii. Pierwsza z nich zakłada, że zakończenia wypustek melanocytów, wraz ze znajdującymi się tam melanosomami, są fagocytowane przez keratynocyty. Kolejna postuluje uwolnienia melanosomów z melanocytu do przestrzeni międzykomórkowej i ich wychwyt przez keratynocyty. Ostatnia zaś, mówi o fuzji obu komórek (MARTINI 2007, WASMEIER i współaut. 2008). Prawdopodobnie, istotny wpływ na regulację przekazu melanosomów wywiera, znajdujący się w błonie keratynocytu, receptor 2 aktywowany przez proteazę (PAR2) oraz wiele czynników wydzielanych przez obie komórki na drodze parakrynej. Samą wędrówkę melanosomów, w obrębie melanocytu, z obszaru perinuklearnego do dendrytów, umożliwiają elementy jego cytoszkieletu. Początkowo transport melanosomu zachodzi dzięki mikrotubulom, a jego dwukierunkowość umożliwia obecność dwóch białek motorycznych: kinezy i dyneiny. W części szczytowej wypustki melanocytu, transport melanosomów odbywa się dzięki obecności F-aktyny i kompleksowi niezbędnych ku temu białek (WASMEIER i współaut. 2008, DRUKAŁA i współaut. 2009). W keratynocytach melanosomy układają się nad jądrami komórkowymi tworząc tzw. pa-

rasol (czapeczkę), ochraniający materiał genetyczny przed działaniem promieniowania UV. Melanina działa jak swego rodzaju lustro, odbijając i rozpraszając promienie docierające do naskórka (PŁONKA i współaut. 2009, STĘPIEŃ 2010).

Utrzymanie pigmentacji wymaga obecności wielu cząsteczek sygnalizacyjnych oraz interakcji melanocytów z keratynocytami i fibroblastami (Ryc. 3) (DRUKAŁA i współaut. 2009, PŁONKA i współaut. 2009). Ponadto, istotną rolę w ich funkcjonowaniu odgrywają też komórki śródbłonki oraz Langerhansa (PŁONKA i współaut. 2009). Mówiąc o utrzymaniu homeostazy melanocytu, za-



Ryc. 3. Mikrośrodowisko melanocytu skórniego.

Czynniki wydzielane przez keratynocyty, wpływają na proliferację, różnicowanie, stopień rozgałęzienia melanocytu, ekspresję białek na powierzchni melanocytu i proces melanogenezy: ET-1,  $\alpha$ -MSH, GM-CSF, ACTH, SCF. Fibroblasty wydzielają czynniki, które wpływają na proliferację i migrację melanocytów: bFGF i SCF. Czynniki sygnalizacyjne, produkowane przez melanocyty, wpływają na keratynocyty, fibroblasty, mastocyty, limfocyty i komórki śródbłonki: TGF- $\beta$ 1, NO,  $\alpha$ -MSH i inne. W odpowiedzi na TNF- $\alpha$  melanocyty produkują fibronektynę.

zwyczaj skupia się na roli keratynocytów w tym procesie. Keratynocyty wydzielają szereg czynników, które wpływają na proliferację, różnicowanie, stopień rozgałęzienia melanocytów, ekspresję na ich powierzchni receptorów oraz na sam proces melanogenezy. Są to między innymi: endotelina (ET-1), czynnik stymulujący kolonie granulocytno-makrofagowe (GM-CSF), czynnik wzrostu komórek pnia (SCF), zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF),  $\alpha$ -MSH i ACTH (PLONKA 2009, SANTIAGO-WALKER i współaut. 2009). Melanocyt łączy się z keratynocytom za pomocą E-kadheryny, która umożliwia mu też wchodzenie w interakcje z komórkami Langerhansa (SANTIAGO-WALKER i współaut. 2009). Zanik ekspresji E-kadheryny powoduje, że melanocyty zostają wyzwolone spod kontroli keratynocytów. Mogą wtedy wchodzić w interakcje z fibroblastami, komórkami śródbłonna, bądź same ze sobą (TOLLESON 2005, SANTIAGO-WALKER i współaut. 2009). Towarzyszy temu pojawienie się N-kadheryny, co obserwuje się przy czerniaku złośli-

wym (nowotworze wywodzącym się z transformowanych melanocytów). Umożliwia to komórkom czerniaka penetrację błony podstawnej i inwazję w kierunku skóry właściwej. Fibroblasty, oprócz udziału w migracji komórek czerniaka, wytwarzają bFGF i SCF. Czynniki te wpływają na proliferację melanocytów oraz fagocytozę ziaren melaniny, które dostały się na teren skóry właściwej. Należy podkreślić, że potencjał proliferacyjny melanocytów jest niewielki i w dorosłym organizmie ich podziały zachodzą niezwykle rzadko (SANTIAGO-WALKER i współaut. 2009). Wspomniane wcześniej komórki Langerhansa wywierają wpływ na proces melanizacji i keratynizacji. Ich wypustki dendrytyczne stanowią swego rodzaju sieć, dzięki której wyłapują mikroorganizmy i tym samym chronią poniżej umieszczone melanocyty. Ponadto, dzięki rozgałęzieniom, wraz z melanocytami mogą tworzyć w obrębie naskórka pozbawionego unaczynienia swego rodzaju zastępczą formę obiegu (PLONKA i współaut. 2009).

#### ROLA MELANOCYTÓW W PROCESACH ODPORNOŚCIOWYCH

Melanocyty wydzielają szereg czynników, które oddziałują na keratynocyty, fibroblasty, mastocyty, limfocyty, komórki śródbłonna i przez co wpływają na ich funkcje (TAM i STĘPIEŃ 2007). Melanocyty uczestniczą w procesach zapalnych, wspomagając działalność komórek odpornościowych, jako komórki przynależące do układu immunologicznego skóry (ang. skin immune system, SIS). Na ich powierzchni zlokalizowane są antygeny głównego układu zgodności tkankowej klasy MHC II, dzięki którym mają zdolność do prezentowania antygenów limfocytom T (TAM i STĘPIEŃ 2007, PLONKA i współaut. 2009). Melanocyty mają także działanie immunostymulujące lub immunosupresyjne. Wydzielają np. liczne

cytokiny, czynniki chemotaktyczne, TGF $\beta$ , katecholaminy, eikozanoidy, serotoninę,  $\alpha$ -MSH i tlenek azotu (NO). Na powierzchni tych komórek znajdują się receptory dla cytokin zapalnych, histaminy, leukotrienów i prostaglandyn. Z uwagi na bliskie sąsiedztwo anatomiczne między melanocytami a zakończeniami nerwowymi w skórze oraz ze względu na wydzielanie przez nie acetylocholino, sformułowana została hipoteza, że melanocyty stanowią element łączący skórę z centralnym układem nerwowym (TAM i STĘPIEŃ 2007). Melanocyty mogą ponadto fagocytować mikroorganizmy chorobotwórcze i syntetyzować fibronektynę pod wpływem TNF $\alpha$  (TAM i STĘPIEŃ 2007, PLONKA 2009).

#### BARWA SKÓRY

Na zabarwienie skóry, a tym samym na aktywność melanocytów, ma wpływ wiele czynników. Oprócz wcześniej omówionych, np.: działalność przysadki, nadnerczy, tarczycy i gruczołów płciowych, dieta i metabolizm białek (ZABEL 2000, SAWICKI 2005). Gęstość melanocytów w skórze osób pochodzących z różnych ras jest porównywalna, natomiast ich rozmieszczenie i trwałość w

skórze nie jest równomierna (MARTINI 2007, SAWICKI 2005). Na dłoniach i podeszwach stóp melanocyty w ogóle nie występują, podobnie w niektórych błonach śluzowych. Ich liczba wzrasta w miejscach ekspozowanych na słońce (YOUNG i współaut. 2006, MARTINI 2007, STĘPIEŃ 2010). Wiadomo, że znaczący wpływ na odcień skóry ma proporcja eumelaniny do feomelaniny. W skórze jasnej me-

lanosomy są niewielkie, nieliczne, ubogie w barwnik i tworzą skupiska. U ludzi z ciemną karnacją dominują, wzbogacone w znaczne ilości pigmentu eumelanosomy, które rozmieszczone są pojedynczo (STĘPIEŃ 2010). WzmóŜona pigmentacja moŜe zachodzić nie-

zaleŜnie od promieniowania słonecznego. StęŜenie feomelaniny, na przykłał, w brodawce sutka czy w zewnętrznym narządach płciowych wzrasta, odpowiednio w czasie ciąży lub w czasie dojrzewania (STEVENS i LOWE 2000, SAWICKI 2005).

#### MELANOCYTY WE WŁOSACH

Pula melanocytów zasiedlających włosy wywodzi się od melanocytów skórnych (SŁOMINSKI i współaut. 2005). Przyjmuje się, Ŝe stanowią one rezerwę komórek macierzystych dla znajdujących się w skórze komórek barwnikowych. Produkowana przez nie melanina ma za zadanie ochraniać włos przed związkami toksycznymi (PŁONKA i współaut. 2009). W cebulce włosa, pomiędzy komórkami rozrodczymi, występują poroŝrzucane melanocyty wytwarzające melanosomy. Zopatrują one warstwę korową włosa (STEVENS i LOWE 2000, SAWICKI 2005). W zaleŜności od aktywności melanocytów kora moŜe zawierać zmienne ilości melanosomów. Przekłada się to na barwę włosów (SAWICKI 2005).

Ciemne włosy, w części podstawnej cebulki, mają nieco większą ilość melanocytów i zawierają znaczne ilości eumelanosomów z ciemną eumelaniną (STEVENS i LOWE 2000). Kolor brązowy włosów, z kolei, charakteryzują melanosomy nieco mniejsze od powyŜszych, podczas gdy kolor blond jest efektem słabej melanizacji. Osoby rudowłose posiadają głównie feomelanosomy z czerwono-ŝółtą feomelaniną (SŁOMINSKI i współaut. 2005, GALUS i współaut. 2008). Na koniec, siwienie spowodowane jest spadkiem aktywności melanocytów (MARTINI 2007). Osoby rasy białej tracą barwę włosów około 35-ego, Azjaci – około 40-ego, a Afrykanie – około 45 roku Ŝycia (SŁOMINSKI i współaut. 2005).

#### MELANOCYTY OCZNE

W oku znajdują się dwie niezaleŜnie powstające populacje melanocytów. Pierwszą z nich są mające neuroektodermalne pochodzenie melanocyty zasiedlające w błonie naczyniowej ciało rzęskowe, naczyniówkę i tęczówkę. Drugą populację stanowi swoisty nabłonek barwnikowy siatkówki (ang. retinal pigment epithelium, RPE) (PŁONKA i współaut. 2009). Komórki te, w przeciwieństwie do melanocytów zlokalizowanych w skórze, nie oddają melanosomów sąsiadującym komórkom. Wręcz przeciwnie, gromadzą je w obrębie swojej cytoplazmy i są dojrzałe juŜ w okresie embrionalnym (TOLLENSON 2005, WASMEIER i współaut. 2008). Poza tym, do melanocytów ocznych dociera zakres fal światła widzialnego. Świadczy to o innej roli tych komórek, niŜ omawianych komórek skórnych, które specjalizowały się w protekcji przed promieniowaniem UV (PŁONKA i współaut., 2009).

RPE to jednowarstwowy nabłonek sześcienny, utworzony przez komórki posiadające jądro zlokalizowane u podstawy komórek. Charakteryzuje się czarną barwą, którą zapewniają mu, obecne w jego komórkach,

liczne ziarna melaniny (SAWICKI 2005). W odróŜnieniu od melanocytów pochodzenia neuroektodermalnego, RPE rozwija się z tak zwanego kielicha ocznego. Produkowana przez niego melanina ma za zadanie ochraniać część nerwową siatkówki przed reaktywnymi formami tlenu (ROS). MoŜe takŜe wiązać niebezpieczne toksyny bakteryjne takie jak botulina A. Aktywność tego nabłonka przejawia się takŜe w zdolności do fagocytozy zewnętrznym segmentów niepotrzebnych fotoreceptorów (pręcików i czopków) (SAWICKI 2005, WASMEIER i współaut. 2008, PŁONKA i współaut. 2009). Poza powyŜszym, w RPE ma miejsce estryfikacja witaminy A (SAWICKI 2005). RPE pełni ponadto kluczową rolę w procesie widzenia. Podczas ekspozycji na światło, melanosomy migrują do wypustek melanocytów otaczających pręciki i czopki. Zwiększają tym samym rozdzielczość komórek receptorowych, przy równoczesnym zmniejszeniu ich czułości. W ciemności ziarna melaniny znajdują się w częściach szczytowych komórek nabłonka barwnikowego. Nie osiagają jednak jego wypustek, co powoduje zwiększenie czułości receptorów kosz-

tem zmniejszenia ich rozdzielczości (SAWICKI 2005).

Melanocyty zlokalizowane w naczyniówce nadają jej ciemne zabarwienie oraz przeciwdziałają zniszczeniom wywołanym przez ROS (SAWICKI 2005, PLONKA i współaut. 2009). Co ciekawe, komórki te, w przeciwieństwie do melanocytów skórnych, kontaktują się ze sobą i tworzą połączenia (TOLLESON 2005).

Z przodu oka, patrząc od soczewki, przedłużenie naczyniówki stanowi tęczówka. Jej budowa ma charakter warstwowy. Składa się ona z warstwy granicznej zewnętrznej, zrębu tęczówki i tylnej powierzchni tęczówki (SAWICKI 2005). Ilość melaniny w warstwie zewnętrznej granicznej i zrębie tęczówki decyduje o kolorze oczu. Oczy brązowe są bogate w duże ilości melaniny zlokalizowanej w licznych eumelanosomach. Oczy niebieskie cechuje obecność znacznie mniejszej liczby melanosomów i niewielkie stężenie mela-

niny. Przyjmuje się, że barwa niebieska jest efektem rozproszenia krótkich fali niebieskich na cząsteczkach tworzących tęczówkę. Tymczasem kolor zielono-piwny uwarunkowany jest pośrednią ilością melanosomów i średnią zawartością barwnika. Utrata barwnika w oczach występuje u albinosów, u których oczy przybierają różową barwę (STURM i FRUDAKIS 2004).

Kolor oczu jest powiązany z ryzykiem wystąpienia czerniaka oka i związaną z wiekiem, postępującą degradacją plamki żółtej. Najbardziej narażeni na te schorzenia są ludzie rasy kaukaskiej, następnie Azjaci, a najmniej osoby o czarnej skórze. Tłumaczy się to antyoksydacyjnym działaniem melaniny (PLONKA i współaut. 2009). Poza powyższymi omówionymi warstwami, tylną powierzchnię tęczówki także wzbogacają ziarna melaniny tworząc nabłonek barwnikowy tęczówki (IPE) (SAWICKI 2005, STURM i FRUDAKIS 2004).

#### MELANOCYTY USZNE

Melanocyty w uchu wewnętrznym spotkać można na obszarze prążka naczyniowego oraz jako komórki ciemne w narządzie przedsionkowym. Pęcherzyki melaniny, produkowane w uchu wewnętrznym, biorą udział w utrzymaniu równowagi (PLONKA i współaut. 2009). Melanocyty zlokalizowane w prążku naczyniowym i występujące pod nazwą komórek pośrednich, uczestniczą w procesie prawidłowego słyszenia, poprzez wywoływanie potencjału czynnościowego z udziałem endolimfy (TOLLESON 2005, PLONKA i współaut. 2009). Komórki te, poprzez kanały jonoselektywne, są zdolne do transportowania niezbędnych w procesie słyszenia jonów potasowych, gromadzonych w endolimfie (TOLLESON 2005).

Synteza melaniny w komórkach barwnikowych prążka naczyniowego nie przekła-

da się na proces słyszenia. Prawdopodobnie feomelanina, pod wpływem hałasu i niektórych leków, może generować wolne rodniki tlenowe, które wzmacniają działanie wymienionych szkodliwych czynników. Uszkadzają one narząd słuchu poprzez niszczenie komórek rzęsatych. Eumelanina, w przeciwieństwie do feomelaniny, pełni funkcję protekcyjną, zapobiegając działaniu wolnych rodników. Prawdopodobnie istnieje zależność między fenotypem a podatnością narządu słuchu na uszkodzenia wywołane hałasem (NOWAK i BLISKI 2003). Co za tym idzie, ludzie o rudym kolorze włosów i niebieskiej barwie oczu będą prawdopodobnie najbardziej narażeni na defekty słuchu.

#### MELANOCYTY W MÓZGU

Komórek barwnikowych nie brakuje również w mózgu. Zasiedlają podpajęczynówkę, istotę czarną oraz miejsce sinawe. Podobnie jak melanocyty z innych partii ciała, również i te produkują melaninę zwaną tutaj neuromelaniną. Neuromelanina charakteryzuje się specyficzną budową, gdyż stanowi kompleks eumelaniny nawiniętej na rdzeń utworzony z feomelaniny. W jej skład często wcho-

dzą także inne białka i związki alifatyczne. Neuromelanina odkłada się głównie w neuronach dopaminergicznym istoty czarnej, nadając jej ciemną barwę, a jej brak powoduje chorobę Parkinsona (PLONKA i współaut. 2009). Neuromelanina, prawdopodobnie usuwa z tkanki mózgowej jony organiczne i nieorganiczne, a także chroni przed szkodliwymi wolnymi rodnikami (TOLLESON 2005,

PLONKA i współaut. 2009). Potwierdzeniem detoksykacyjnych właściwości neuromelaniny jest fakt gromadzenia się melanocytów w niektórych partiach mózgu – wokół naczyń krwionośnych. Prawdopodobnie chroni tym samym tkanki przed toksycznymi związkami

pochodzącymi z krwioobiegu (TOLLENSON 2005). Melanocytom mózgowia przypisuje się także zdolność regulowania snu, poprzez ich udział w syntezie prostaglandyny  $D_2$ , oraz regulowanie rytmiki oddychania (PLONKA i współaut. 2009).

#### MELANOCYTY W INNYCH PARTIACH CIAŁA

Melanocyty zlokalizowane w innych partiach ciała, np. w zastawkach czy przegrodzie serca, pochodzą z tych samych komórek prekursorowych, co melanocyty skóry. Identyfikuje się je dzięki ekspresji specyficznych dla melanocytów białek t.j. TYR, TYRP1, DCT, MITF czy Pmel17/gp100 (białka macierzy melanosomu odpowiadającego za proces dojrzewania tego organellum). Produkowana w sercu melanina prawdopodobnie wiąże reaktywne formy tlenu. Z kolei, synteza melaniny

w tkance tłuszczowej patologicznie otyłych osób stanowi prawdopodobnie mechanizm zapobiegający sekrecji prozapalnych cytokin. Jest też czynnikiem ograniczającym uszkodzenia oksydacyjne spowodowane przez ROS (PLONKA i współaut. 2009). Produkcja melaniny nie zawsze jest korzystna. W płucach, w jednej z rzadkich chorób, dochodzi do odróżnicowania komórek mięśniowych i produkcji w nich melaniny, co ma skutek letalny (PLONKA i współaut. 2009).

#### PODSUMOWANIE

Melanocyty są zadziwiającymi komórkami. Chociaż powszechnie kojarzone są głównie z produkcją melaniny, to nie można ich dłużej traktować jedynie jako fabryk barwnika, nadającego kolor skórze, włosom, oczom czy niektórym obszarom mózgu. Obecnie wiadomo, że melanocyty ochraniają materiał genetyczny przed działaniem promieniowania UV i powstającymi pod jego wpływem reaktywnymi formami tlenu. Uczestniczą w

procesach odpornościowych, wspomagając działalność komórek immunologicznych. Biorą udział w utrzymaniu równowagi oraz procesie prawidłowego widzenia i słyszenia. Tajemniczy i fascynujący świat melanocytów powoli ujawnia nam swoje sekrety. Otwarte pozostaje jednak pytanie, czy kiedykolwiek uda nam się poznać wszystkie aspekty, jakimi zajmują się te intrygujące komórki przez cały, długi dzień?

#### MELANOCYTY – KOMÓRKI BARWNIKOWE O WIELU OBLCZACH

##### Streszczenie

Melanocyty to komórki wyspecjalizowane w produkcji melaniny z aminokwasu, tyrozyny, w wieloetapowym procesie zwanym melanogenezą. Melanoblasty, prekursorowe komórki melanocytów, wywędrowują z grzebienia nerwowego i migrują przez rozwijający się zarodek w kierunku warstwy podstawnej naskórka. Trafiają do włosów, oka, ucha wewnętrznego, różnych partii mózgu, a także serca, gdzie różnicują się w melanocyty. Melanocyty posiadają specyficzne organelle, zwane melanosomami, w których syntetyzowana i odkładana jest brązowo-czarna eumelanina lub żółto-czerwona feomelanina.

Melanocyty, choć kojarzone są głównie z produkcją melaniny w skórze, jako odpowiedź na promieniowanie UV, mogą pełnić różnorakie funkcje. Nadają one barwę skórze, włosom, tęczęwce a także niektórym obszarom mózgu. W skórze, sercu, mózgu, oraz włosach chronią tkanki przed reaktywnymi formami tlenu. Biorą udział w procesach zapalnych, utrzymaniu równowagi, a także procesach widzenia i słyszenia. Czasem aktywność melanocytów ujawnia się w stanach patologicznych np. czerniaku złośliwym czy chorobie Parkinsona.

## MELANOCYTES – MULTIFACE PIGMENTED CELLS

## Summary

Melanocytes are the pigment-cells, which through a multistage process called melanogenesis produce melanin from the amino acid tyrosine. Melanocyte precursors, known as melanoblasts, derive from the neural crest and migrate throughout the developing embryo to the basal layer of the skin's epidermis, the hair follicles, the eye, the inner ear, and the different parts of the brain and the heart, where they differentiate into melanocytes. Melanocytes contain a unique intracytoplasmic organelle, the melanosomes, in which two major forms of melanin, brown to black eumelanin and yellow to red pheomelanin, are produced and deposited. Although

melanocytes are predominantly associated with the production of melanin in the skin in response to UV radiation, they can perform different functions in living organisms. They give the color to the skin, the hair, iris and certain areas of the brain; they protect tissue of the skin, the heart, the brain, and the hair against reactive oxygen species; they are involved in inflammatory processes, maintaining body balance and in the processes of seeing and hearing. Melanocytes are also involved in pathological processes such as malignant melanoma and Parkinson's disease.

## LITERATURA

- COSTIN G. E., HEARING V. J., 2007. *Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress*. *FASEB J.* 21, 976–994.
- DRUKAŁA J., BOBIS S., ŻABIŃSKA-PLAZAK E., WOJAS-PEŁC A., 2009. *Molekularne podłoże zaburzeń pigmentacji w chorobach skóry*. *Przegl. Lek.* 66, 145–149.
- GALUS R., ZANDECKI Ł., SAJJAD E., JÓŹWIĄK J., WŁODARSKI K., 2008. *Czynniki modulujące melanogenezę oraz metody identyfikacji zaburzeń barwnikowych*. *Pol. Merk. Lek.* XXV 188–191.
- KIPPENBERGER S., BERND A., BEREITEN-HAHN J., RAMIREZ-BOSKA A., KAUFMANN R., 1998. *The mechanism of melanocyte dendrite formation: the impact of differentiating keratinocytes*. *Pigment. Cell Res.* 11, 35–37.
- MARTINI M. C., 2007. *Zabarwienie skóry i produkty przeciwsłoneczne*. [W:] *Kosmetologia i farmakologia skóry*. PLACEK W. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 157–163.
- NOWAK J., BLISKI B., 2003. *Czynniki modyfikujące podatność na uszkodzenie słuchu spowodowane hałasem*. *Med. Pracy* 54, 81–86.
- PARICHY D. M., REEDY M. V., ERICSON C. A., 2006. *Regulation of melanoblast migration and differentiation*. [W:] *The Pigmentary System and its disorders*. NORDLAND J. J., BOISSY R. E., HEARING V. J., KING R. A., ORTONNE J. P. (red.). Oxford University Press, 108–127.
- PLONKA P. M., PASSERON T., BRENNER M., TOBIN D. J., SHIBAHARA S., THOMAS A., SLOMINSKI A., KADEKARO A. L., HERSHKOVITZ D., PETERS E., NORDLUND J. J., ABDEL-MALEK Z., TAKEDA K., PAUS R., ORTONNE P., HEARING V. J., SCHALLREUTER K. U., 2009. *What are melanocytes really doing all day long?* *Exp. Dermatol.* 18, 799–819.
- SANTIAGO-WALKER A., LI L., HAASS N. K., HERLYN M., 2009. *Melanocytes: from morphology to application*. *Skin Pharmacol. Physiol.* 22, 114–121.
- SAWICKI W., 2005. *Skóra*. [W:] *Histologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 406–603.
- SCHALLREUTER K. U., KOTHARI S., CHAVAN B., SPENCER J. D., 2007. *Regulation of melanogenesis - controversies and new concepts*. *Exp. Dermatol.* 17, 395–404.
- SLOMINSKI A., WORTSMAN J., PLONKA P. M., SCHALLREUTER K. U., PAUS R., TOBIN D. J., 2005. *Hair follicle pigmentation*. *Invest. Dermatol.* 124, 13–21.
- STEVENS A., LOWE J. S., 2000. [W:] *Histologia człowieka*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 327, 355–376.
- STĘPIEŃ K., 2010. *Udział melanocytów w ochronie przed stresem fotooksydacyjnym*. *Post. Bioch.* 56, 290–295.
- STURM R. A., FRUDAKIS T. N., 2004. *Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry*. *Trends Genet.* 20, 327–332.
- TAM I., STĘPIEŃ K., 2007. *Melanocyty - immunokompetentne komórki barwnikowe*. *Post. Dermatol. Arelgol.* XXIV, 188–193.
- TOLLESON W. H., 2005. *Human melanocyte biology, toxicology, and pathology*. *J. Env. Sci. Health* 23, 105–161.
- WASMEIER C., HUME A. N., BOLASCO G., SEABRA M. C., 2008. *Melanosomes at a glance*. *J. Cell Sci.* 121, 3995–3999.
- YOUNG B., LOWE S.J., STEVENS A., HEATH J. W., 2006. [W:] *Wheater. Histologia. Podręcznik i atlas*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław, 172–173.
- ZABEL M., 2000. [W:] *Histologia. Podręcznik dla studentów medycyny i stomatologii*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 143–146.