

## Melanina – z melanocyta do keratynocyta, czyli jak przebiega transport melaniny w skórze

Melanin – from melanocyte to keratinocyte,  
that is how melanin is transported within the skin

Jakub Rok, Michał Otręba, Ewa Buszman, Dorota Wrześniok

### STRESZCZENIE

Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków  
Wydziału Farmaceutycznego  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach

W artykule przedstawiono podział i funkcje melanin oraz etapy dojrzewania i transportu melanosomów z melanocytów do keratynocytów. Melaniny są wielkocząsteczkowymi barwnikami szeroko rozpowszechnionymi w przyrodzie. Można wśród nich wyróżnić eumelaninę, feomelaninę i allomelaninę. Pełnią one wiele ważnych biologicznych i biochemicznych funkcji. Odpowiadają za kolor oczu, skóry, włosów, a także sierści i piór, ponadto chronią komórki przed szkodliwym wpływem promieniowania UV i wolnych rodników. Mogą także oddziaływać z cząsteczkami leków, wpływając na ich skuteczność i toksyczność. Biosynteza melaniny zachodzi w wyspecjalizowanych komórkach barwnikowych – melanocytach. Za proces melanogenezy odpowiedzialne są melanosomy należące do grupy organelli komórkowych związanych z lizosomami. Powstają one w kilkietapowym procesie z endosomalnych pęcherzyków, które dojrzewając przechodzą przez cztery różne stadia morfologiczne. Dojrzałe melanosomy są transportowane z obszaru okołojądrowego do wypustek dendrytycznych melanocytów kolejno za pośrednictwem mikrotubul, a następnie filamentów aktynowych. Zgromadzone w wypustkach melanocytarnych melanosomy są transportowane do otaczających keratynocytów, gdzie determinują zabarwienie skóry oraz pełnią funkcję ochronną przed promieniowaniem UV.

### ADRES

#### DO KORESPONDENCJI:

Prof. dr hab. n. farm. Ewa Buszman  
Katedra i Zakład Chemii i Analizy Leków  
Wydziału Farmaceutycznego  
z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego  
w Katowicach  
ul. Jagiellońska 4  
41-200 Sosnowiec  
tel. 32 364 16 11  
e-mail: ebuszman@sum.edu.pl

### SŁOWA KLUCZOWE

melanina, melanosom, melanocyt, keratynocyt

### ABSTRACT

The article presents classification, functions of melanins together with maturation stages and transport mechanisms of melanosomes from melanocytes to keratinocytes. Melanins are macromolecular pigments, occurring in the plants, animals and fungi kingdoms. Melanins can be classified into

three groups: eumelanin, pheomelanin and allomelanin. They are widely distributed in organism and are responsible for the colour of eyes, skin, hair, feathers and coats. Protective role of melanins is connected with absorbing of UV radiation and scavenging of free radicals. They can also interact with drugs, influencing therapeutic and toxic effects. Melanins are synthesized in melanocytes, in lysosome-related organelles – melanosomes. Melanosomes mature through four morphologically distinct stages. In melanocytes, they move rapidly firstly along microtubules and secondly along actine filaments to the end of dendrites. Next, melanosomes are transferred to keratinocytes, where determine colour of skin and protect against ultraviolet radiation.

#### KEY WORDS

melanin, melanosome, melanocyte, keratinocyte

#### MELANINY – WYSTĘPOWANIE I PODZIAŁ

Melaniny są to wielkocząsteczkowe barwniki występujące w świecie zwierząt, roślin oraz grzybów. Powstają w wieloetapowym procesie utleniania związków fenolowych, przy czym najczęstszym substratem biosyntezy jest aminokwas tyrozyna. Ze względu na budowę chemiczną melaniny można podzielić na:

- eumelaniny – nierozpuszczalne czarnobrazowe pigmenty, których głównymi podjednostkami są: 5,6-dihydroksyindol oraz kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowy,
- feomelaniny – żółtoczerwone barwniki rozpuszczalne w alkaliach [1], w biosyntezie których udział bierze aminokwas cysteina; składają się głównie z podjednostek benzo-tiazynowych,
- allomelaniny – pigmenty występujące w roślinach [2] syntetyzowane ze związków fenolowych [3].

Choć istnieje hipoteza, że melaniny powstały jako efekt uboczny pojawienia się tlenu w atmosferze, to spełniają one wiele różnych biologicznych funkcji [4].

#### BIOLOGICZNE FUNKCJE MELANIN

Melaniny odpowiadają za najbardziej widoczne cechy fenotypowe – barwę skóry, tęczówki oka, włosów bądź piór i sierści u zwierząt. Rodzaj zabarwienia zależy przede wszystkim od ilościowego stosunku feo- do eumelaniny oraz liczby, aktywności i zawartości melanosomów [5]. Warto zaznaczyć, że ilość melanocytów nie zmienia się w trakcie życia i nie ma bezpośredniego przełożenia na kolor skóry. Uwzględniając pigmentację skóry można wyróżnić trzy główne rasy: celtycką, kaukaską oraz negroidalną. Osoby o bardzo jasnej karnacji (rasa

celtycka) posiadają małą ilość melanosomów i syntetyzują głównie feomelaninę, natomiast przedstawiciele rasy czarnej (rasa negroidalna) mają liczne melanosomy wypełnione tylko eumelaniną. W przypadku rasy kaukaskiej eumelanina syntetyzowana jest w niewielkich ilościach, choć ilość melanosomów jest znaczna [5]. Eumelanina jest dominującym pigmentem znajdującym się w gałkach ocznych [6], z kolei feomelanina występuje jako główny barwnik w wargach, sutkach i zewnętrznych narządach płciowych [2].

Główną funkcją melaniny jest ochrona komórek przed szkodliwym działaniem promieniowania UV oraz eliminacja wolnych rodników, przede wszystkim reaktywnych form tlenu (RFT). Oba wspomniane czynniki powodują uszkodzenie struktury kwasów nukleinowych DNA i RNA oraz białek i lipidów, prowadząc do dysfunkcji tych molekuł i zaburzeń cytofizjologicznych. Do najbardziej szkodliwych skutków działania promieniowania UV na komórki należą mutacje DNA oraz kancerogeneza. Powstałe zmiany struktury DNA dzieli się na uszkodzenia oksydacyjne (powstają utlenione formy zasad purynowych i pirymidynowych) oraz tzw. fotouszkodzenia (powstają głównie fotoprodukty pirymidyno-pirymidonowe oraz dimery pirymidynowe) [7,8]. Zmiany te mogą w dalszej kolejności doprowadzić do powstania mutacji i rozwoju nowotworów, takich jak czerniak, rak podstawnkomórkowy czy płaskokomórkowy skóry [9].

Ochronna rola melaniny wynika z jej zdolności do rozpraszania i absorpcji promieniowania UV oraz zamieniania pochłoniętej energii na mniej toksyczną – termiczną, czyli ciepło. Zdolność absorpcji jest maksymalna w krótkofalowej części promieniowania UV i maleje

stopniowo przy przejściu w kierunku światła widzialnego [10]. Za funkcje ochronne odpowiada głównie eumelanina, natomiast feomelanina oraz produkty pośrednie biosyntezy melanin mogą brać udział w tworzeniu RFT pod wpływem promieniowania UV, prowadząc do uszkodzenia komórek [10,11]. Napromienianie feomelaniny może powodować wytwarzanie rodników hydroksylowych i anionu nadtlenowego, czego skutkiem są oksydacyjne uszkodzenia kwasów nukleinowych, białek i lipidów. Eumelanina odpowiada za usuwanie wolnych rodników m.in. w wyniku redukcji anionorodnika nadtlenkowego do nadtlenu wodoru, czym przypomina właściwości dysmutazy nadtlenkowej [12].

Melaniny mogą ponadto tworzyć kompleksy z wieloma substancjami chemicznymi, także lekami, wpływając przez to na ich skuteczność terapeutyczną [13] oraz toksyczność. Z jednej strony wiązanie substancji leczniczej z pigmentem może osłabiać działania toksyczne leku, z drugiej strony zaś obniża ono właściwości farmakodynamiczne oraz powoduje kumulację leku w komórkach zawierających pigment, zwiększając ryzyko ich uszkodzenia i działań niepożądanych. Dotyczy to szczególnie reakcji fototoksycznych. Wcześniejsze badania modelowe oddziaływania leków wywołujących efekty fototoksyczne z melaniną wykazały zdolność tworzenia takich kompleksów przez antybiotyki tetracyklinowe, sulfonamidy, fluorochinolony, leki miejscowo znieczulające i neuroleptyki [14,15,16,17,18]. Melanina jako czynnik cytoprotekcyjny w odniesieniu do promieniowania UV i RFT wpływa również na efekt radioterapii i terapii fotodynamicznej, obniżając skuteczność tych zabiegów [19].

#### MELANOCYTY – POCHODZENIE I WYSTĘPOWANIE W ORGANIZMIE

Proces biosyntezy melaniny u ludzi zachodzi w melanocytach i nabłonku barwnikowym siatkówki (*retinal pigment epithelium* – RPE), natomiast u ryb, płazów i gadów w komórkach zwanych melanoforami [20,21]. Melanocyty to wyspecjalizowane komórki dendrytyczne wywodzące się z grzebienia nerwowego. Melanoblasty – komórki prekursorowe melanocytów – powstają w drugim miesiącu życia płodowego i migrują przez mezenchymę do miejsc docelowych: skóry, naskórka, mieszków włosowych, jagodówki, prążka naczyniowego, narządu przedsionkowego i worka endolimfatycznego ucha oraz opon miękich

mózgu [22]. Ich wędrówka odbywa się ścieżką grzbietowo-boczną, między ektodermą a powłoką skórno-mięśniową somitów [23]. Dojrzałe melanocyty znajdują się głównie w skórze, włosach i naczyniówce oka, a ponadto w takich tkankach i narządach, jak serce, płuca czy tkanka tłuszczowa [24]. Ich liczba w skórze jest niezależna od rasy, natomiast gęstość rozmieszczenia w poszczególnych częściach skóry jest różna i wynosi od 2000/mm<sup>2</sup> w obrębie głowy i przedramienia do 1000/mm<sup>2</sup> w pozostałych okolicach [9].

Nabłonek barwnikowy siatkówki jest pochodzenia neuroektodermalnego i występuje w postaci monowarstwy znajdującej się za warstwą fotoreceptorów w tylnej części oka, skąd rozciąga się przechodząc w nabłonek barwnikowy tęczówki (*iris pigment epithelium* – IPE). Bierze też udział w fotoabsorpcji oraz rozwoju dróg wzrokowych [20].

Synteza i gromadzenie się melaniny zachodzą w organellach komórkowych, zwanych melanosomami. Należą one do grupy organelli związanych z lizosomami (*lysosome-related organelle* – LRO), o czym może świadczyć niska wartość pH oraz obecność białek błonowych LAMPS (*lysosomal-associated membrane proteins*) i kwaśnej fosfatazy [10,25]. Melanosomy, oprócz tego że zapewniają odpowiednie warunki do syntezy i przechowywania melaniny, chronią pozostałe elementy komórki przed reaktywnymi pochodnymi indolu, powstającymi jako produkty pośrednie w procesie melanogenezy [25].

#### BIOGENEZA I STRUKTURA MELANOSOMÓW

Proces biogenezy i dojrzewania melanosomów jest złożony. W czasie ich powstawania, odpowiednie białka strukturalne i enzymatyczne są dostarczane w różnej kolejności, dzięki czemu można wyróżnić cztery morfologiczne stadia rozwoju melanosomów [3,10,12]:

- stadium I – premelanosomy o kształcie kulistym, pozbawione wewnętrznych składników strukturalnych i nieposiadające tyrozynazy; w tym stadium rozpoczyna się proces organizacji macierzy melanosomalnej,
- stadium II – premelanosomy o wydłużonym kształcie i strukturze włókienkowej, zawierające tyrozynazę; to stadium rozpoczyna się, gdy macierz jest już kompletna; na tym etapie widoczna jest różnica między eu- i feomelanosomami, ponieważ w eumelanosomach proces syntezy melani-

- ny jeszcze się nie rozpoczął, a w feomelanosomach jest już widoczny,
- stadium III – melanosomy, w których eu- i feomelanina są syntetyzowane i odkładane na wewnętrznych włóknkach strukturalnych macierzy melanosomu,
  - stadium IV – melanosomy o niskiej aktywności tyrozynazy, wypełnione pigmentem melaninowym.

Bezpośrednim prekursorem melanosomów są organella endosomalne o charakterze globularnym. Gromadzą one w swoim wnętrzu białka odpowiedzialne za tworzenie szkieletu macierzy melanosomalnej, takie jak: Pmel17 oraz antygen MART-1 (*melanoma-associated antigen recognized by T cells*), a następnie przekształcają się w premelanosomy [25,26].

Do premelanosomów dostarczane są, bezpośrednio z bieguna *trans* aparatu Golgiego, enzymy uczestniczące w melanogenezie, takie jak tyrozynaza czy białko TRP-1 (*tyrosinase-related protein 1*). Kierunkowy transport pęcherzyków *trans* odbywa się przy udziale heterotetramerycznych białek adaptorowych AP-1 i AP-3 [25].

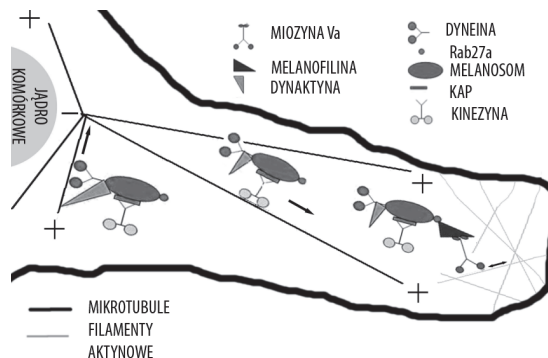
Struktura dojrzałych melanosomów zależy od rodzaju produkowanej melaniny. Eumelanosomy mają eliptyczny kształt i fibrylarną macierz, w której na podłużnych włóknkach odkładana jest melanina. Z kolei feomelanosomy są kuliste, a melanina tworzy ziarnistości w wielopęcherzykowych ciałkach [27].

#### WEWNĄTRZMELANOCYTARNY TRANSPORT MELANOSOMÓW

Dojrzałe melanosomy są transportowane z obszaru okołojądrowego do wypustek dendrytycznych melanocytów, kolejno za pośrednictwem mikrotubul, a następnie filamentów aktynowych [28], co przedstawiono na rycinie 1.

Mikrotubule są strukturami dwubiegunowymi, posiadającymi szybko rosnący koniec dodatni i wolno rosnący koniec ujemny [29]. Transport melanosomów może zachodzić w kierunku dodatnich lub ujemnych końców mikrotubul. Kierunek transportu zależy od rodzaju białka związanego z mikrotubulą – kinezyne lub dyneiny.

Kinezyne jest białkiem uczestniczącym w ATP-zależnym transporcie organelli i kompleksów białkowych oraz w rozdziale chromosomów i organelli komórkowych podczas mitozy i mejozy. Kinezyne jest tetramerycznym białkiem zbudowanym z [28,30]:



Ryc. 1. Wewnątrzkomórkowy transport melanosomów (Źródło: [28] – zmodyfikowany przez autorów).

Fig. 1. Intracellular melanosome transport (Source: [28] – modified by authors).

- dwóch łańcuchów ciężkich o masie 130 kDa tworzących dwie globularne główki,
- dwóch łańcuchów lekkich o masie 65 kDa tworzących strukturę ogonka.

Powstanie kompleksu melanosom-kinezyne jest możliwe dzięki udziałowi białka KAP (*kinesin accessory protein*), które z jednej strony łączy się z lekkimi łańcuchami kinezyne, a z drugiej z błoną melanosomu [28]. W strukturze łańcuchów ciężkich kinezyne można wyróżnić N-końcową domenę napędzającą,  $\alpha$ -helikalną domenę środkową (odpowiedzialną za tworzenie dimerów) oraz C-końcową domenę ogona. Wiązanie kinezyne z mikrotubulą następuje poprzez domenę napędzającą, co umożliwia przemieszczanie się kompleksu w kierunku dodatniego końca mikrotubuli [28,31].

Innym białkiem uczestniczącym w transporcie organelli komórkowych jest dyneina. Ma ona bardzo złożoną budowę, na którą składają się [28,29]:

- dwa łańcuchy ciężkie o masie 550 kDa tworzące dwie globularne główki,
- 3–4 łańcuchy pośrednie o masie około 74 kDa,
- kilka łańcuchów lekkich pośrednich o masie 55 kDa,
- jeden łańcuch lekki o masie 8–22 kDa.

C-koniec ciężkiego łańcucha odpowiada za hydrolizę adenosyno-5'-trifosforanu oraz za wiązanie z mikrotubulą. Z kolei N-końcowa domena ciężkiego łańcucha dyneiny oddziałuje z lekkimi i pośrednimi łańcuchami, tworząc podstawę domeny napędzającej [29]. Transport melanosomów zależy od dyneiny wymaga obecności dynaktyny, która łączy trans-



portowany melanosom z lekkimi łańcuchami dyneiny. Jedną z 10 podjednostek dynaktyny jest białko p150<sup>Glued</sup>, które uczestniczy w wiązaniu mikrotubuli i pośrednich łańcuchów cytoplazmatycznej dyneiny (*intermediate chain of cytoplasmic dynein* – DIC). Wiązanie mikrotubuli zarówno przez C-koniec ciężkiego łańcucha dyneiny, jak i podjednostkę p150<sup>Glued</sup> dynaktyny, umożliwia transport kompleksu w kierunku ujemnego końca mikrotubuli [28]. Kolejny, aktywny transport melanosomów wymaga utworzenia kompleksu melanosom–Rab27a–melanofilina–miozyna Va.

Białko Rab27a jest podobną do białka Ras GTP-azą, pełniącą funkcję łącznika między melanosomem a melanofiliną. Na uwagę zasługuje fakt, że mutacje Rab27a u ludzi powodują wystąpienie syndromu Griscelli typu II, co może być spowodowane m.in. osłabioną zdolnością wiązania melanofiliny [28].

Melanofilina należy do rodziny białek podobnych do synaptotagminy pozbawionych domen C<sub>2</sub> (*synaptotagmin-like protein homologues lacking C<sub>2</sub> domains* – Slac2). Białko to składa się z trzech domen [28,32]:

- N-końcowa domena odpowiadająca za wiązanie białka Rab27a,
- $\alpha$ -helikalna domena środkowa wiążąca się z globularnym ogonkiem miozyny Va,
- C-końcowa domena uczestnicząca w obwodowej dystrybucji melanosomów.

Mutacje melanofiliny u ludzi mogą powodować częściowy albinizm ze srebrnymi włosami, zwany też syndromem Griscelli typu III [28,32].

Miozyna Va jest białkiem motorycznym składającym się z globularnej główki, szyi i ogona. Jej N-końcowa domena tworząca strukturę globularnej główki ma aktywność ATP-azy oraz wiąże się z aktyną, co pozwala na krótkodystansowe przemieszczanie się kompleksu wzdłuż filamentów aktynowych do zakończeń dendrytycznych w melanocytach.  $\alpha$ -helikalna część regionu szyjnego uczestniczy w wiązaniu kalmoduliny oraz reguluje aktywność ATP-azy w globularnej główce. Z kolei ogon uczestniczy w oddziaływaniu z melanofiliną oraz ze względu na obecność  $\alpha$ -helisy, w tworzeniu homodimerów miozyny. U ludzi mutacje miozyny Va mogą powodować syndrom Elejade (zwany też syndromem Griscelli typu I) [28,33].

#### TRANSPORT MELANOSOMÓW DO KERATYNOCYTÓW

W ostatnim etapie melanosomy dostają się do keratynocytów, tworzących z melanocytem

twz. jednostkę melanocytarną (1 melanocyt otoczony jest 30–40 keratynocytami) [9]. Między melanocytami a sąsiadującymi keratynocytami prawdopodobnie istnieje rodzaj synapsy (synapsa pigmentacyjna), która bierze udział w przekazywaniu melanosomów. Transfer może odbywać się na zasadzie: egzocytozy, cytofagocytozy, fuzji błon komórkowych melanocyta i keratynocyta oraz za pomocą błonowych pęcherzyków [12].

W przypadku pierwszego mechanizmu błona melanosomu ulega fuzji z błoną komórkową melanocyta, w następstwie czego melanina ulega egzocytozie do przestrzeni międzykomórkowej, skąd pobierana jest na drodze fagocytozy przez sąsiadujące keratynocyty. Potwierdzeniem mechanizmu egzocytozarnego jest obecność w melanocytach białek SNARE (SNAP23, SNAP25, VAMP2, syntaksyna 4, syntaksyna 6) i GTP-az Rab (Rab3a, Rab27a), które regulują ten proces [34].

Drugim z proponowanych mechanizmów jest cytofagocytoza, która polega na zaabsorbowaniu dendrytycznych zakończeń melanocytów zawierających melanosomy przez otaczające keratynocyty. Jest to proces zależny od aktywacji receptora błonowego keratynocytów (*protease-activated receptor-2* – PAR-2), dzięki któremu dochodzi do miejscowej polimeryzacji aktyny i reorganizacji cytoszkieletu [35].

Trzecim możliwym mechanizmem transferu melanosomów jest fuzja błon komórkowych. W połączeniu błon biorą udział bezpośrednio filopodia wyrastające z zakończeń dendrytycznych melanocytów, które tworzą rodzaj kanałów łączących cytoplazmy obu komórek i umożliwiają międzykomórkowy transfer melanosomów [34]. Wypełniające filopodia melanosomy są transportowane pojedynczo z szybkością 8/25 min [36].

Czwarty proponowany mechanizm transportu opiera się na uwalnianiu przez melanocyt błonowych pęcherzyków zawierających melanosomy, które następnie mogą ulegać fagocytozie lub fuzji z błoną komórkową keratynocytów. Jest on jednak uznawany za najmniej prawdopodobny [34].

Przetransportowane melanosomy, dzięki zawartości melaniny, determinują zabarwienie skóry oraz pełnią funkcję ochronną przed promieniowaniem UV. W skórze ciemnej część melanosomów gromadzi się nad jądrami keratynocytów, tworząc tzw. czapeczki stanowiące rodzaj tarczy ochronnej dla DNA [9]. Dzięki temu nie dochodzi do uszkodzenia struktury

DNA i powstania kancerogennych fotoproduktów. Melanosomy w ciemnej skórze są większe (ok. 0,8  $\mu\text{m}$ ) i odporne na działanie enzymów lizosomalnych. Z kolei melanosomy w jasnej skórze tworzą związane z błoną skupiska (po 4–8 mniejszych melanosomów). Ponadto w górnych warstwach jasnej skóry, w czasie różnicowania keratynocytów, melanosomy są całkowicie degradowane przez enzymy lizosomalne, w wyniku czego tworzy się tzw. pył melaninowy [9,37]. Degradacja melanosomów obniża właściwości ochronne skóry przed promieniowaniem UV, co może prowadzić do wzrostu zawartości fotoproduktów DNA i zwiększonego ryzyka kancerogenezy [8,9].

#### PODSUMOWANIE

Melanina pełni wiele różnych funkcji w organizmach żywych; nie tylko nadaje barwę włosa, skórze i oczom, ale również chroni ko-

mórki przed promieniowaniem UV oraz usuwa wolne rodniki, będące przyczyną uszkodzenia komórki. Synteza tego pigmentu zachodzi w wyspecjalizowanych komórkach dendrytycznych – melanocytach oraz w nabłonku barwnikowym siatkówki. Transport melaniny z obszaru okołojądrowego, od momentu jej syntezy w melanosomach, do wypustek dendrytycznych jest procesem niezwykle złożonym. Wymaga on obecności złożonych kompleksów białkowych umożliwiających przemieszczanie melanosomów kolejno wzdłuż mikrotubul z udziałem kinezyzny lub dyneiny oraz filamentów aktynowych z udziałem białka Rab27a, melanofiliny i miozyny Va. Ostatnim etapem jest transport melanosomów do otaczających melanocyty keratynocytów, który może odbywać się na zasadzie egzocytozy, cytofagocytozy, fuzji błon komórkowych melanocytu i keratynocytu oraz za pomocą błonowych pęcherzyków. Melanosomy w keratynocytach determinują zabarwienie skóry oraz pełnią funkcję fotoprotekcyjną.

#### PIŚMIENNICTWO

- Ito S., Wakamatsu K. Chemistry of mixed melanogenesis – pivotal roles of dopaquinone. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84: 582–592.
- Galus R., Zandecki E., Sajjad E., Józwiak J., Włodarski K. Czynniki modulujące melanogenezę oraz metody identyfikacji zaburzeń barwnikowych. *Pol. Merkuriusz Lek.* 2008; 25: 188–191.
- Chang T.S. An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int. J. Mol. Sci.* 2009; 10: 2440–2475.
- Wolnicka-Głubisz A., Płonka P.M. Rola promieniowania UV w etiopatogenezie czerniaka skóry. *Wsp. Onkol.* 2007; 11: 419–429.
- Martini M.C. Kosmetologia i farmakologia skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 156–160.
- Meredith P., Sarna T. The physical and chemical properties of eumelanin. *Pigment Cell Res.* 2006; 19: 572–594.
- Dębowska R., Bazela K., Eris I. Fotoliza i endonukleaza w ochronie skóry przed fotostarzeniem. *Dermatol. Estet.* 2008; 10: 90–96.
- Sulaimon S.S., Kitchell B.E. The biology of melanocytes. *Vet. Dermatol.* 2003; 14: 57–65.
- Brenner M., Hearing V.J. The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem. Photo-biol.* 2008; 84: 539–549.
- Park H.Y., Kosmadaki M., Yaar M., Gilchrist B.A. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol. Life Sci.* 2009; 66: 1493–1506.
- Nofsinger J.B., Liu Y., Simon J.D. Aggregation of eumelanin mitigates photogeneration of reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 32: 720–730.
- Kadekaro A.L., Kavanagh R.J., Wakamatsu K., Ito S., Pipitone M.A., Abdel Malek Z.A. Cutaneous photobiology. The melanocyte vs the sun: Who will win the final round? *Pigment Cell Res.* 2003; 16: 434–447.
- Lin W.P., Lai H.L., Liu Y.L. i wsp. Effect of melanin produced by a recombinant *Escherichia coli* on antibacterial activity of antibiotics. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2005; 38: 320–326.
- Trzcionka J., Buszman E. Oddziaływanie antybiotyków tetracyklinowych z melaniną w aspekcie ich fototoksycznego działania na skórę. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2003; 54–55: 55–63.
- Trzcionka J., Górna A., Buszman E. Rola melaniny w fotouczulającym działaniu sulfonamidów na skórę. *Ann. Acad. Med. Siles.* 2007; 61: 462–467.
- Beberok A., Buszman E., Zdybel M., Piława B., Wrześniok D. EPR examination of free radical properties of DOPA-melanin complexes with ciprofloxacin, lomefloxacin, norfloxacin and sparfloxacin. *Chem. Phys. Lett.* 2010; 497: 115–122.
- Buszman E., Betlej B., Wrześniok D., Radwańska-Wala B. Effect of metal ions on melanin – local anaesthetic drug complexes. *Bioinorg. Chem. Appl.* 2003; 1: 113–122.
- Buszman E., Beberok A., Różańska R., Orzechowska A. Interaction of chlorpromazine, fluphenazine and trifluoperazine with ocular and synthetic melanin in vitro. *Pharmazie* 2008; 63: 372–376.
- Wen-Lin H., Jing-Min H., Dai-Wei L., Yee-Min J., Chien-Yuan Ch. Is melanin a radioprotector or radiosensitizer? It's implication for radiotherapy. *Therapeut. Radiol. Oncol.* 2003; 10: 237–246.
- Schiaffino M.V. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42: 1094–1104.
- Kawiak J., Krzanowska H., Płytycz B., Zabel M. Słownik Biologii Komórki. Polska Akademia Umiejętności, Kraków 2005: 286.
- Costin G.E., Hearing V.J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.* 2007; 21: 976–994.
- Drukała J., Bobis S., Zabińska-Płazak E., Wojas-Pelc A. Molekularne podłoże zaburzeń pigmentacji w chorobach skóry. *Przegl. Lek.* 2009; 66: 145–149.
- Plonka P.M., Passeron T., Brenner M., Tobin D.J. i wsp. What are melanocytes really doing all day long...? *Exp. Dermatol.* 2009; 18: 799–819.
- Raposo G., Marks M.S. The dark side of lysosome-related organelles: specialization

of the endocytic pathway for melanosome biogenesis. *Traffic* 2002; 3: 237–248.

26. Hoashi T, Watabe H, Muller J, Yamaguchi Y, Vieira W.D., Hearing V.J. MART-1 is required for the function of the melanosomal matrix protein PMEL17/GP100 and the maturation of melanosomes. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 14006–14016.

27. Hirobe T. How are proliferation and differentiation of melanocytes regulated? *Pigment Cell Melanoma Res.* 2011; 24: 462–478.

28. Barral D.C., Seabra M.C. The melanosome as a model to study organelle motility in mammals. *Pigment Cell Res.* 2004; 17: 111–118.

29. Vancoille G., Lambert J., Melder A. i wsp. Cytoplasmic dynein colocalizes with melanosomes in normal human

melanocytes. *Br. J. Dermatol.* 2000; 143: 298–306.

30. Vancoille G., Lambert J., Mulder A. i wsp. Kinesin and kinectin can associate with the melanosomal surface and form a link with microtubules in normal human melanocytes. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 114: 421–429.

31. Vale R.D. The molecular motor toolbox for intracellular transport. *Cell* 2003; 112: 467–480.

32. Menasche G., Feldmann J., Houdusse A. i wsp. Biochemical and functional characterization of Rab27a mutations occurring in Griscelli syndrome patients. *Blood* 2003; 101: 2736–2742.

33. Tuxworth R.I., Titus M.A. Unconventional myosins: anchors in the membrane traffic relay. *Traffic* 2000; 1: 11–18.

34. Van Den Bossche K., Naeyaert J.M., Lambert J. The quest for the mechanism of melanin transfer. *Traffic* 2006; 7: 769–778.

35. Seiberg M. Keratinocyte-melanocyte interactions during melanosome transfer. *Pigment Cell Res.* 2001; 14: 236–242.

36. Singh S.K., Nizard C., Kurfurst R., Bonte F., Schnebert S., Tobin D.J. The silver locus product (Silv/gp100/Pmel17) as a new tool for the analysis of melanosome transfer in human melanocyte-keratinocyte co-culture. *Exp. Dermatol.* 2008; 17: 418–426.

37. Ebanks J.P., Koshoffer A., Wickert R.R. i wsp. Epidermal keratinocytes from light vs. dark skin exhibit differential degradation of melanosomes. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131: 1226–1233.