



AlbinismoNews
-  *Albus* -

ALBINISMO

Fenotipo pigmentario



www.albinismo.it

I principali geni della pigmentazione.

L'analisi delle **mutazioni del colore del mantello murino** ha fornito molte informazioni sulla genetica e la biologia della pigmentazione umana.

Attraverso l'analisi di alcuni geni murini della pigmentazione e dei loro omologhi umani, è possibile tracciare le linee guida del processo che porta alla formazione, al trasporto e alla distribuzione della melanina, come determinante del colore della cute, dei capelli e dell'uvea oculare.

Biogenesi dei melanosomi.

L'apparato biochimico necessario alla produzione della melanina si trova nei melanociti, confinato all'interno di organelli delimitati da membrana, detti **melanosomi**.

La **melanosomogenesi** avviene in 4 stadi morfologicamente distinti, attraverso una via endosomale/melanosomale/lisosomale ancora non completamente chiara, portando alla formazione di **eumelanosomi**, contenenti un pigmento nero-marrone, l'eumelanina, o **feomelanosomi**, contenenti un pigmento rosso-giallo, la feomelanina.

Biochimica della sintesi della melanina

Il **flusso melanogenico** è regolato da:

enzimi melanogenici (tirosinasi, TRP1, TRP2),

disponibilità di substrato,

cationi metallici bivalenti,

attivatori ed inibitori, endogeni ai melanociti,

ed altri fattori di regolazione.

La tirosinasi controlla la reazione limitante (idrossilazione dell'L-tirosina a DOPA),

gli altri **determinanti melanogenici** controllano la qualità e la di quantità di melanina formata.

A partire da un amminoacido, la **tirosina**, per azione dell'enzima tirosinasi, attraverso la formazione di dopa, dopachinone, leucodopacromo, dopacromo, 5,6-diidrossiindolo (decarbossilato e/o carbossilato), indolo5,6-chinone (non carbossilato e/o carbossilato) e polimerizzazione di quest'ultimo, si formano le **eumelanine**.

In una via alternativa, il dopachinone reagisce con la cisteina per formare cisteinildopa, che successivamente viene ossidata a cisteinilchinone; questo ciclizza formando la benzotiazina, la cui polimerizzazione dà origine alle **feomelanine** e ai tricocromi.

Durante il processo di maturazione (melanosomogenesi e melanogenesi),

i melanosomi si spostano dalla regione perinucleare ai processi dendritici dei melanociti, lungo binari microtubulari, con l'ausilio di diverse proteine, tra cui **Rab27a** e **MiosinaVa**, che, dai microtubuli, li trasferiscono sui filamenti di actina delle estremità dendritiche, dove vengono trattenuti, per poi essere, eventualmente, trasferiti ai cheratinociti.

I melanociti epidermici e follicolari riversano i loro melanosomi nei cheratinociti circostanti, rispettivamente dell'epidermide e degli assi piliferi nascenti, dove vengono degradati e ridistribuiti, conferendo alla cute e ai capelli un determinato colore.

I diversi e distinti modelli di distribuzione melanosomale (numero, dimensioni ed impacchettamento dei melanosomi nei cheratinociti) sono presenti alla nascita e rappresentano, insieme al grado di melanizzazione e alle differenze chimiche nei pigmenti melanici (proporzione DHI/DHICA-eumelanine e feomelanine/eumelanine: mixed-melanina), i **fattori determinanti la gradazione visibile del colore della cute e dei capelli nella specie umana**, mentre il numero e la distribuzione dei melanociti sono essenzialmente costanti.

I melanociti oculari uveali che danno il colore alla corioide e all'iride, trattengono i loro melanosomi all'interno del citoplasma (lo stesso accade per i melanociti oculari retinici).

Regolazione della melanogenesi.

La **regolazione subcellulare** della melanogenesi (il flusso della via biosintetica, in relazione all'ambiente melanosomale) è coordinata ed integrata da una più complessa **regolazione cellulare**, la quale si avvale di **svariati fattori**, che esercitano il loro controllo a livello trascrizionale, traduzionale e post-traduzionale, positivamente o negativamente, disponendosi in sequenze non lineari, bensì in una rete multidimensionale, in cui agiscono ed interagiscono in un modo nonrandom, determinato dal contesto genetico-biochimico-fisico. Risultato finale di tale “**fine tuning**” è il **livello basale costitutivo** della melanogenesi: continua nei melanociti epidermici, ciclica nei melanociti follicolari, quasi assente, dopo lo sviluppo fetale, nei melanociti oculari.

Un ruolo positivo nella regolazione della melanogenesi (tipo e grado di melanizzazione), a livello trascrizionale, è svolto nell'uomo, come nel topo, dal **sistema “recettore MC1R-agonisti α MSH/ACTH”**, attraverso la **via del cAMP**.

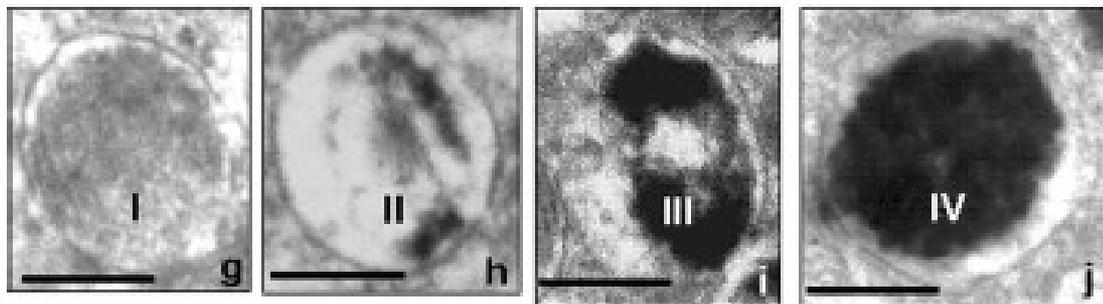
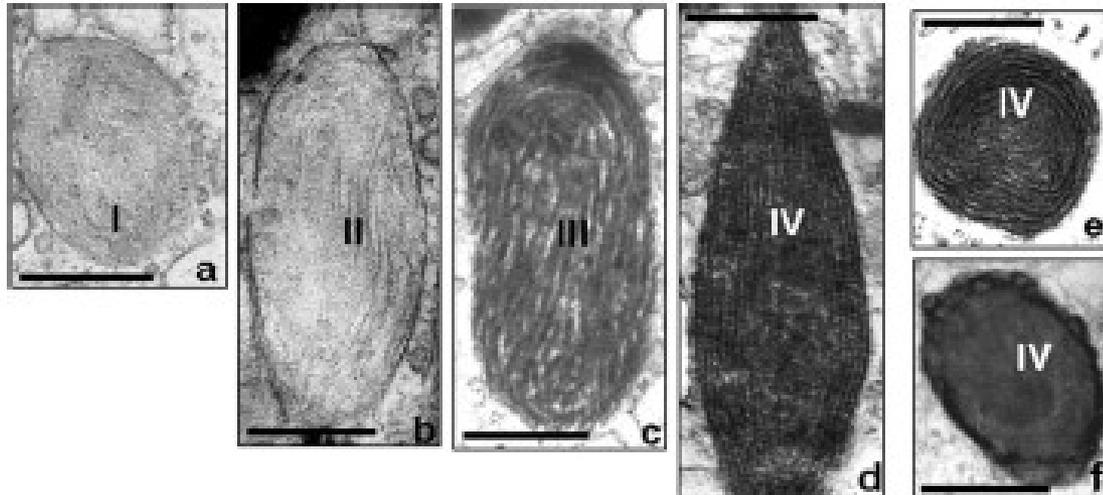
Un ruolo negativo nella regolazione della melanogenesi è sicuramente assunto, nel topo, dalla proteina del segnale aguti (**ASP**), che ostacola, antagonizzando i peptidi melanocortini, la via eumelanogenica, inibendo leggermente l'espressione e l'attività della tirosinasi, e quasi totalmente l'espressione e l'attività delle altre proteine melanosomali e di MC1R, e induce lo switching eumelanina→feomelanina.

Il suo ruolo nella **pigmentazione umana** non è ancora chiaro, anche se nei melanociti umani coltivati, ASP inibisce la sintesi dell'eumelanina e l'attività della tirosinasi, e riduce il livello di espressione di TRP1 e tirosinasi.

Abbronzatura.

In condizioni fisiologiche, **le radiazioni ultraviolette** (UV) della luce solare, agendo, sia direttamente che indirettamente, sui melanociti, stimolano la melanogenesi, determinando un **incurimento della cute**, la cosiddetta **abbronzatura**, che gioca un **ruolo fotoprotettivo** chiave contro gli effetti carcinogeni degli UV.

Melanosomogenesi

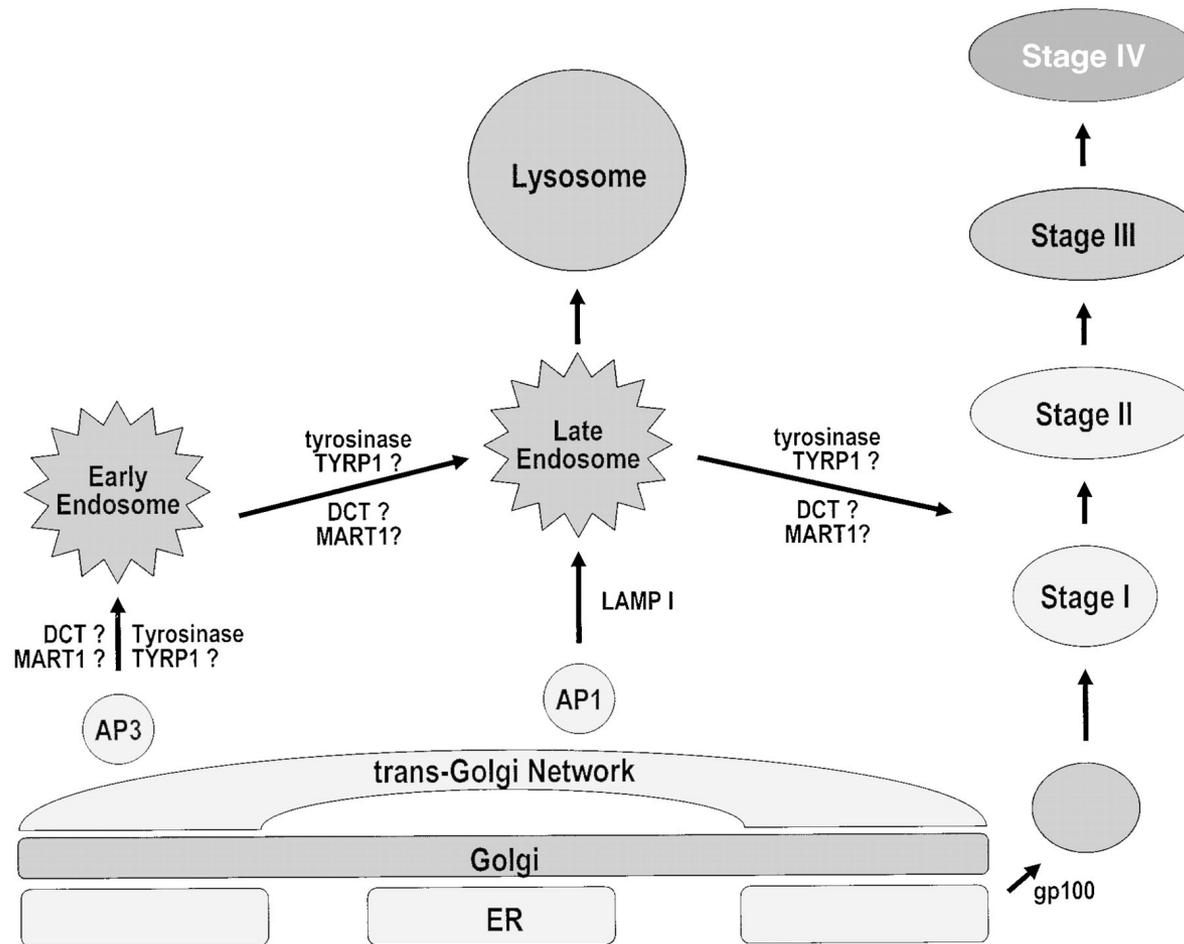


Sviluppo dei melanosomi durante l'**eumelanosomogenesi** (a - f) e la **feomelanosomogenesi** (g – j) nei melanociti normali.

Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#melanosomogenesi>

Biogenesi dei melanosomi/endosomi/lisosomi - modello due -

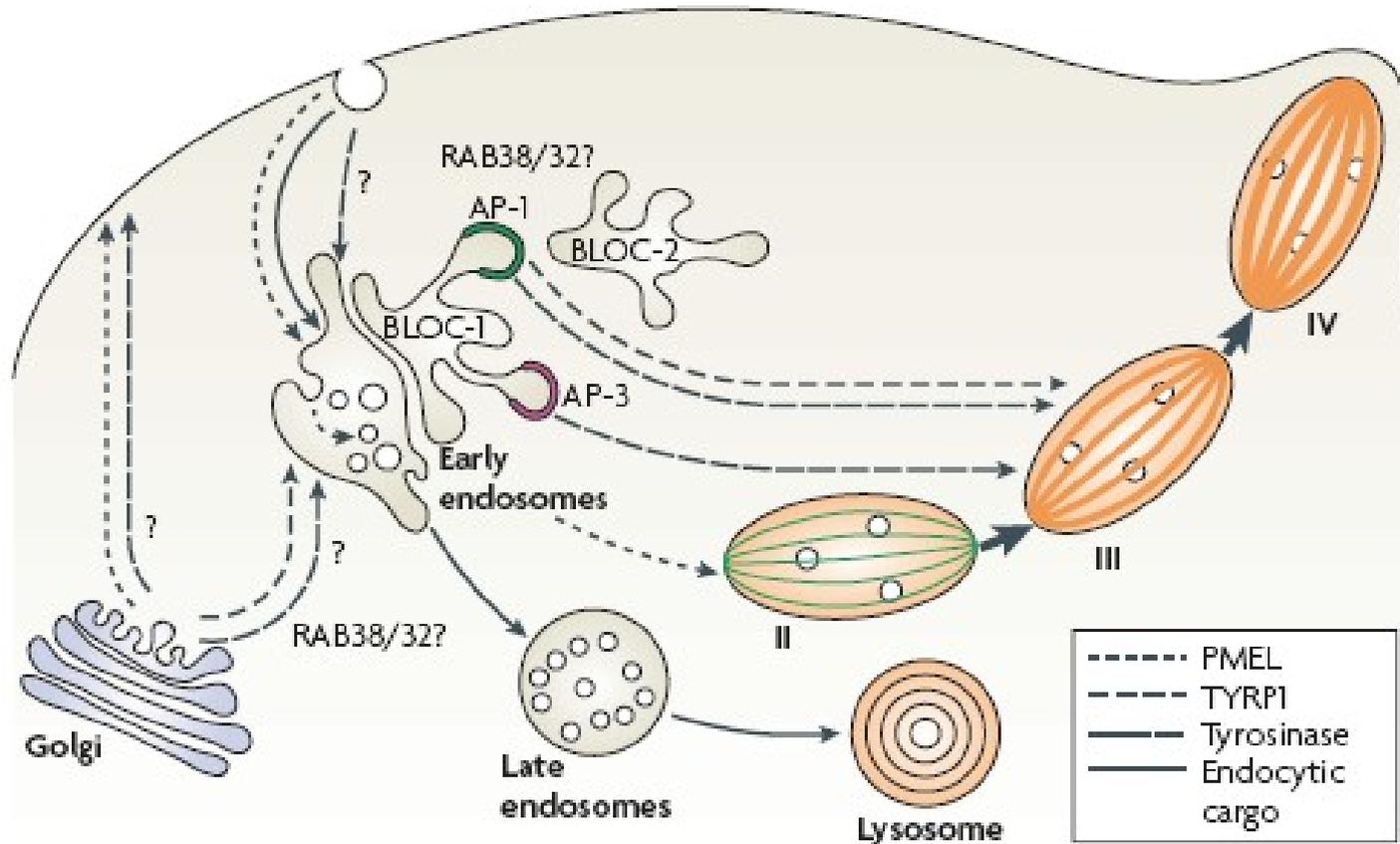


Modello per la biogenesi dei melanosomi e per la localizzazione delle proteine. Sono illustrate le principali tappe della biogenesi degli endosomi/lisosomi/melanosomi.

Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#melanosomogenesi>

Biogenesi dei melanosomi/endosomi/lisosomi - modello tre -

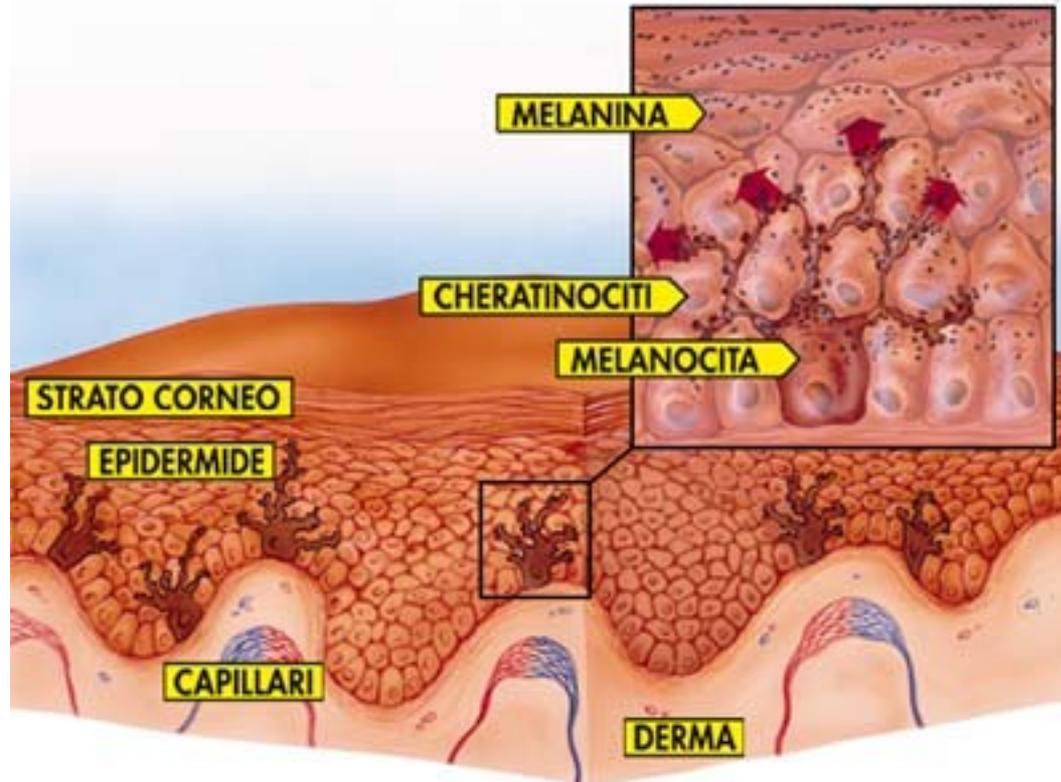


Modello per la biogenesi dei melanosomi.
Domini vacuolari e tubulari endosomali.

Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#melanosomogenesi>

Epidermide e melanociti epidermici



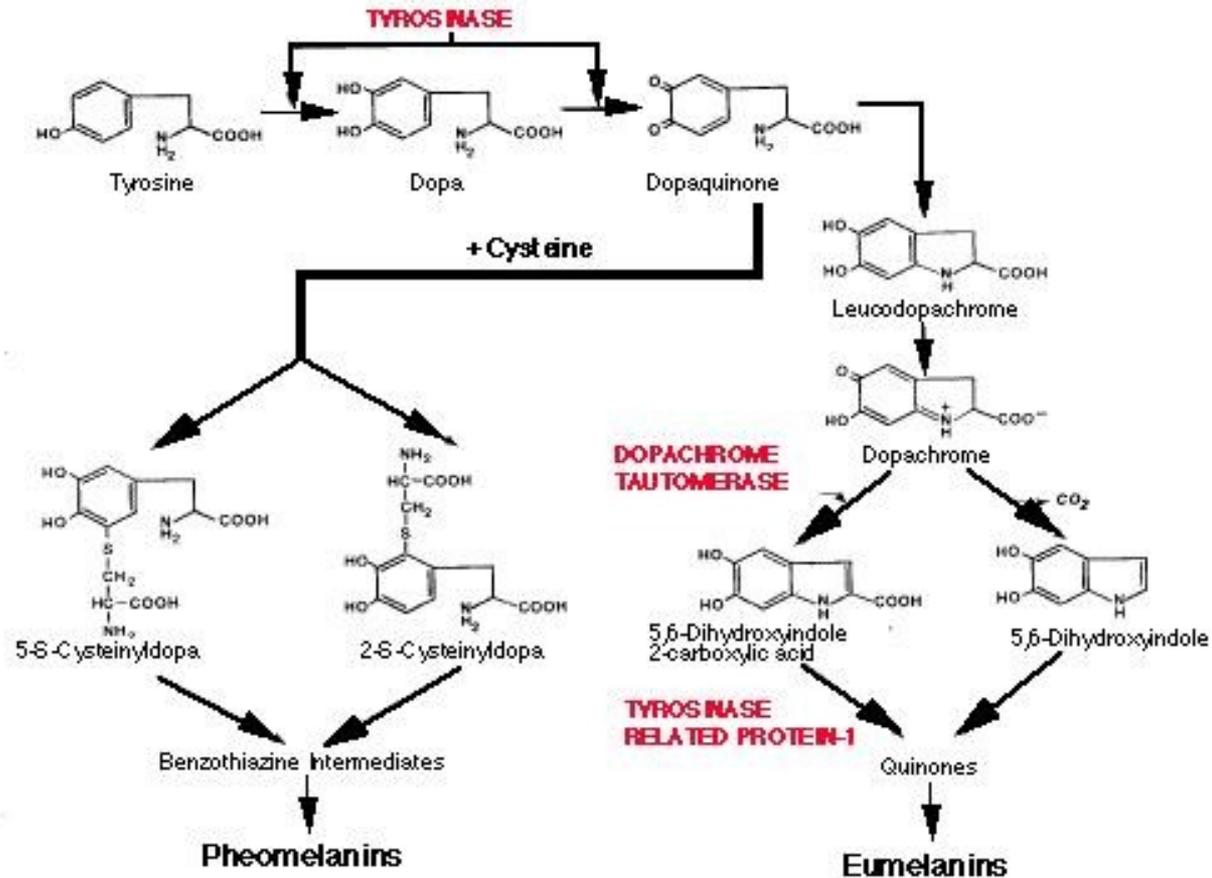
I **melanociti** risiedono, come cellule dendritiche sparse, nello **strato basale dell'epidermide**. Dal corpo cellulare di ognuno di essi si dipartono processi citoplasmatici che si insinuano tra i **cheratinociti dello strato malpighiano** (strato basale e strato spinoso), ai quali vengono ceduti i melanosomi.

La cute è colorata per la presenza di pigmento nello strato malpighiano, mentre lo **strato corneo** è incolore e trasparente perché la melanina degenera e scompare al momento della cheratinizzazione massiva.

Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#melanosomogenesi>

Via della biosintesi della melanina

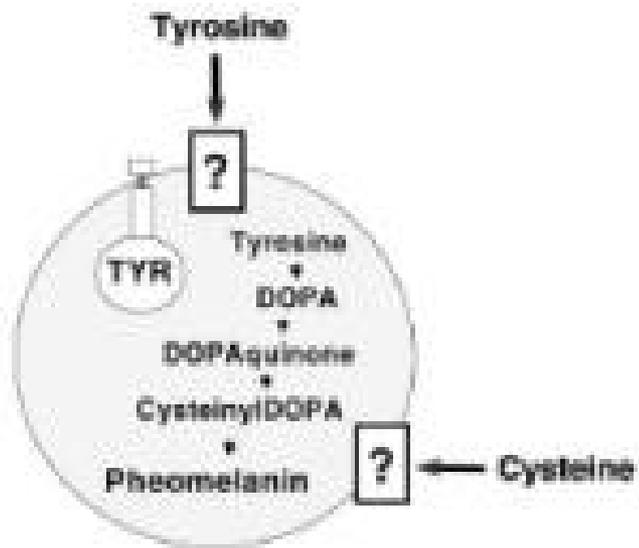


Le prime due tappe, tappe rate-limiting, richiedono la presenza dell'enzima tirosinasi. Il DOPAchinone e il DOPAcromo rappresentano due punti regolatori chiave nella via biosintetica: dal primo si forma la feomelanina o l'eumelanina, dal secondo si formano l'eumelanina decarbossilata e/o carbossilata. Il risultato finale è generalmente una mixed-melanina.

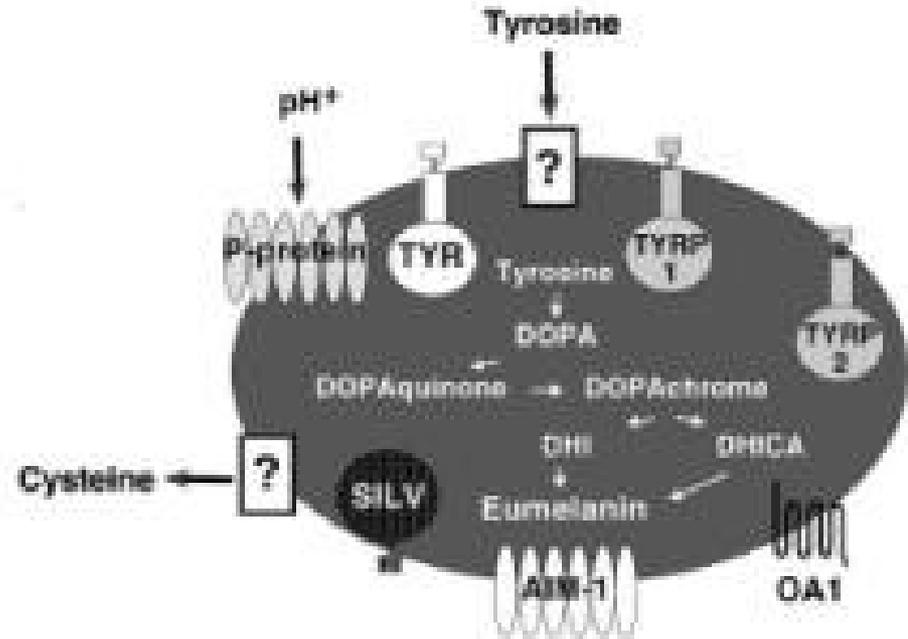
Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#biochimica>

Apparato melanosomale



Feomelanosoma



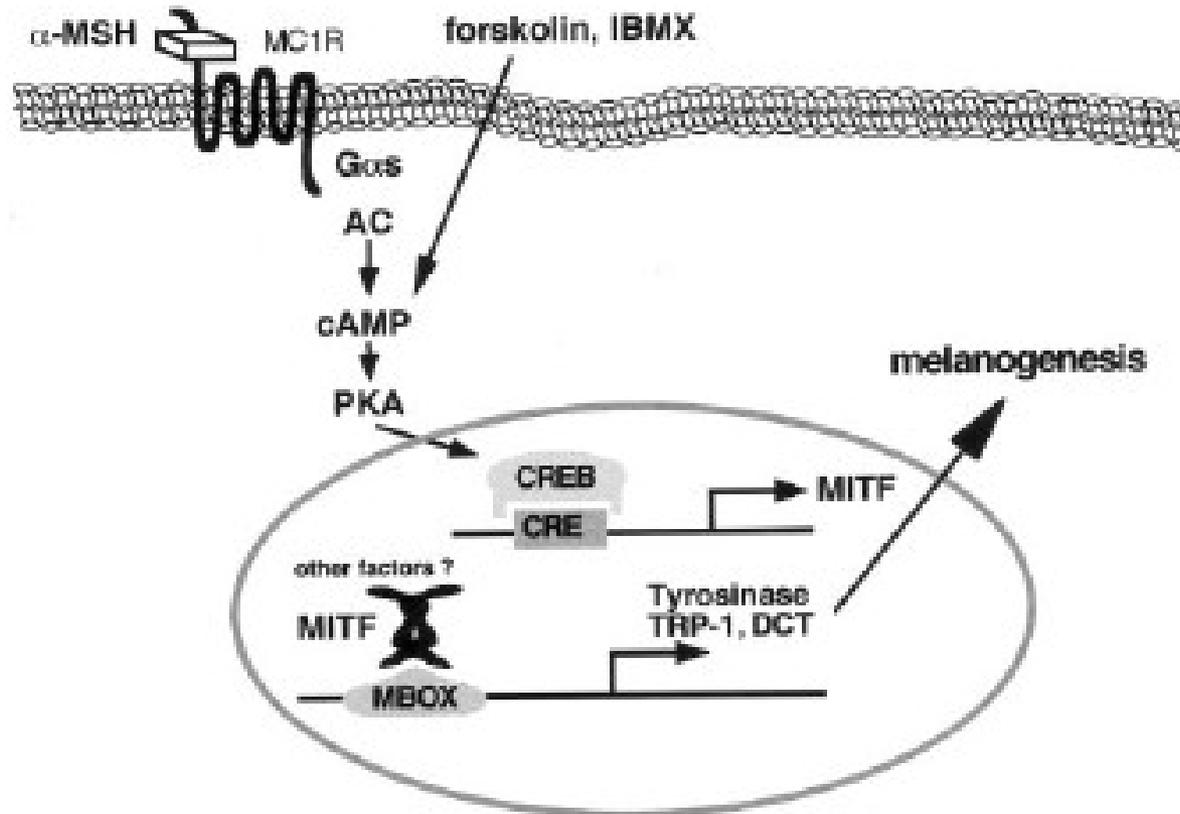
Eumelanosoma

Feomelanosomi e feomelanogenesi.
Eumelanosomi ed eumelanogenesi.

Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#biochimica>

La via cAMP/PKA

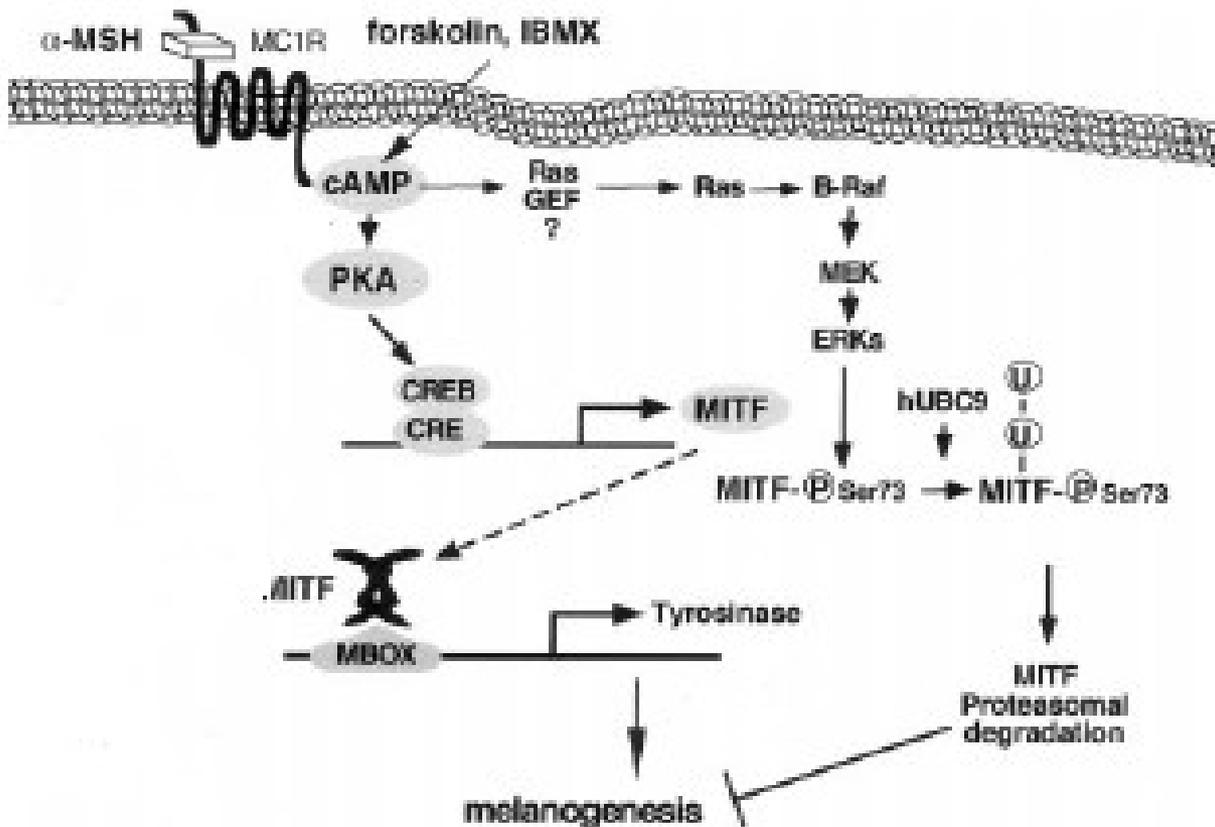


Il meccanismo di regolazione della melanogenesi indotto dal cAMP coinvolge il fattore di trascrizione associato alla Microftalmia (MTF) come trasduttore del segnale.

Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#regolazione>

Le vie cAMP/PKA e cAMP/MAPK

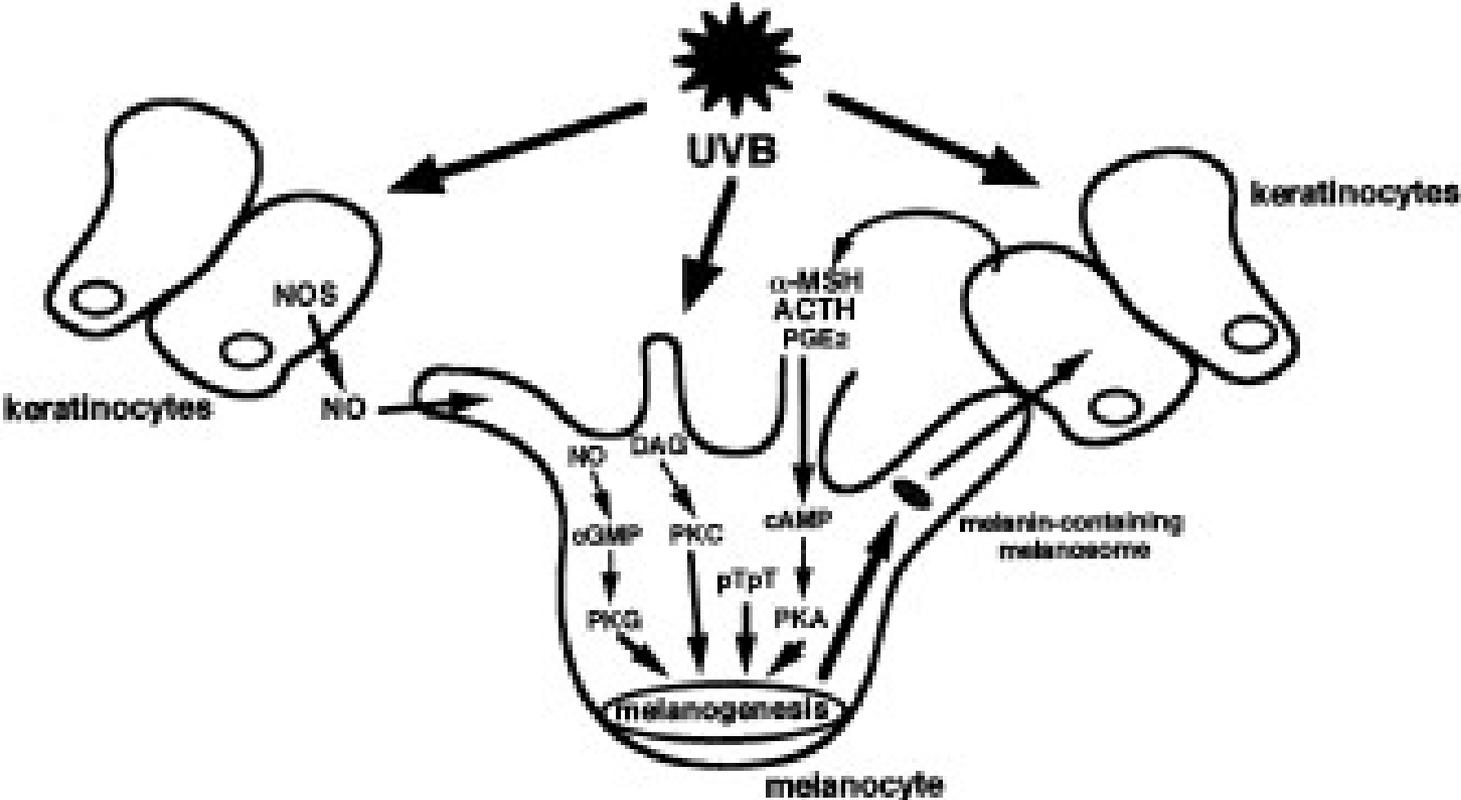


Controllo trascrizionale di MITF, attraverso la via cAMP/PKA.
Controllo post-traduzionale di MITF, attraverso la via cAMP/MAPK

Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#regolazione>

Abbronzatura



La melanogenesi risulta da un insieme complesso di processi regolatori che coinvolgono gli effetti diretti delle radiazioni UV sui melanociti e gli effetti indiretti delle stesse, attraverso il rilascio di fattori secreti dai cheratinociti.

Spiegazione nel testo:

<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#regolazione>

Informazioni utili

- Albinismo. Fenotipo pigmentario
<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#sommario>
- Autore:
Rosa Pellegrino
divulgatrice scientifica
science web writer
e-mail: aspettigenetici@albinismo.it
- Bibliografia:
<http://www.albinismo.it/content/view/29/35/#bibliografia>
- Link:
<http://www.espcr.org/micemut/>