

Variabilita v pigmentaci

Proč zkoumat pigmentaci

Spojitost s

- rakovinou kůže
- reakcí na UV záření
- výživou
- geografickým původem
- metabolismem vitamínu D

....

Pigmentace

Oči

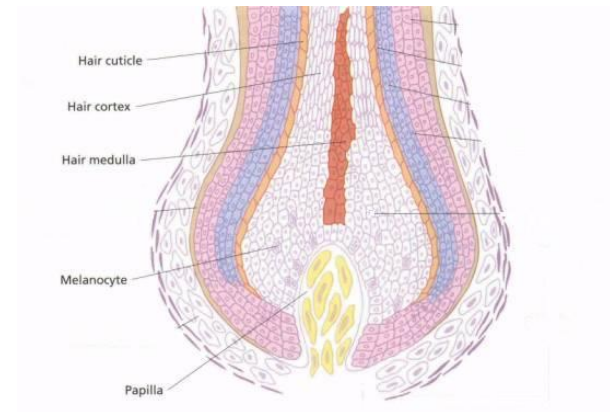
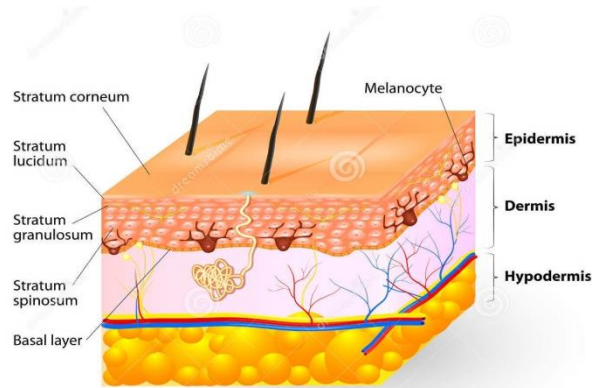
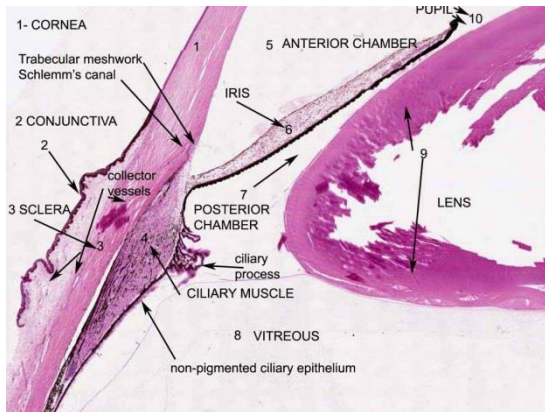
BURNING QUESTION | Can eye color change?



Pokožka



Vlasy

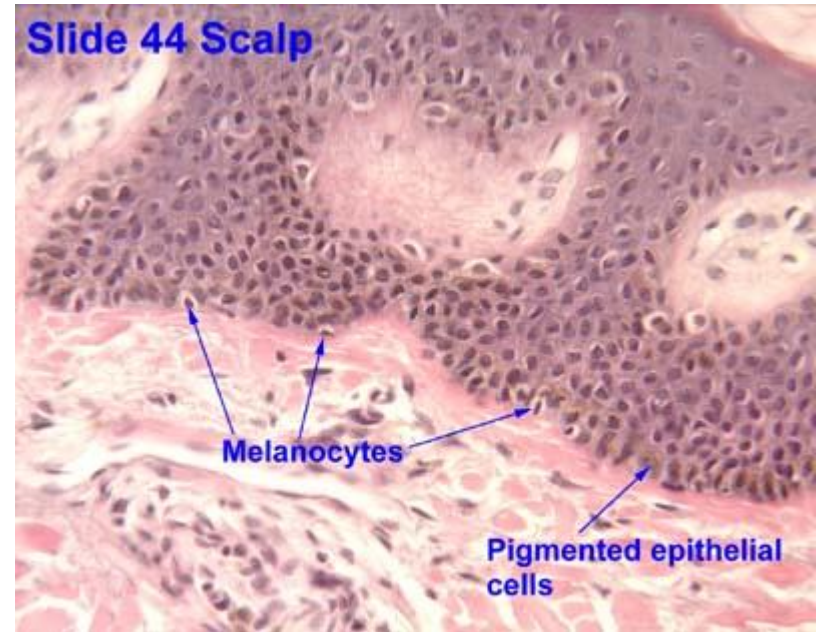
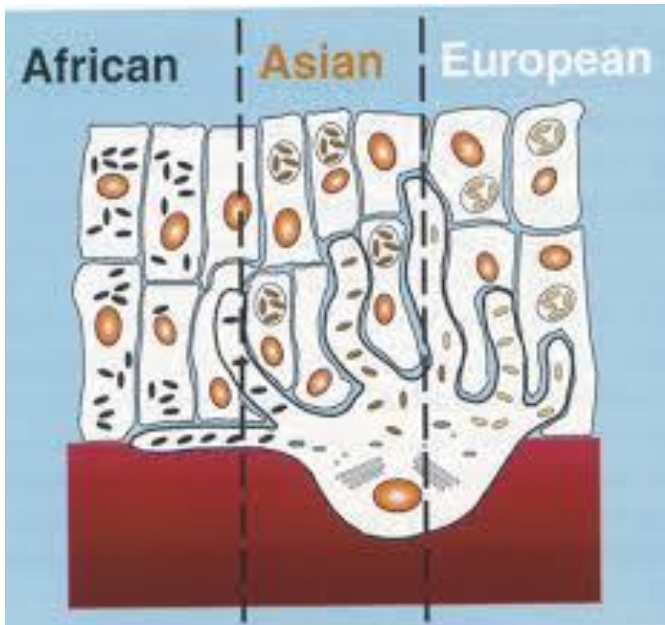


Měření pigmentace

- Neinvazivní
 - Vzorníky
 - Spektrofotometrie
 - Chromometrie
- Invazivní
 - Měření obsahu melaninu (HPLC)

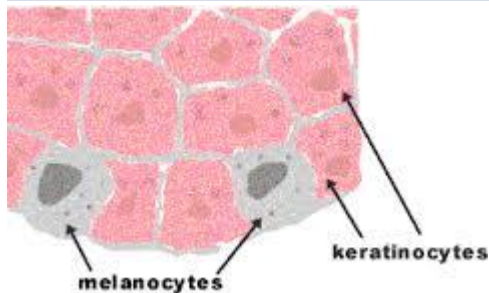
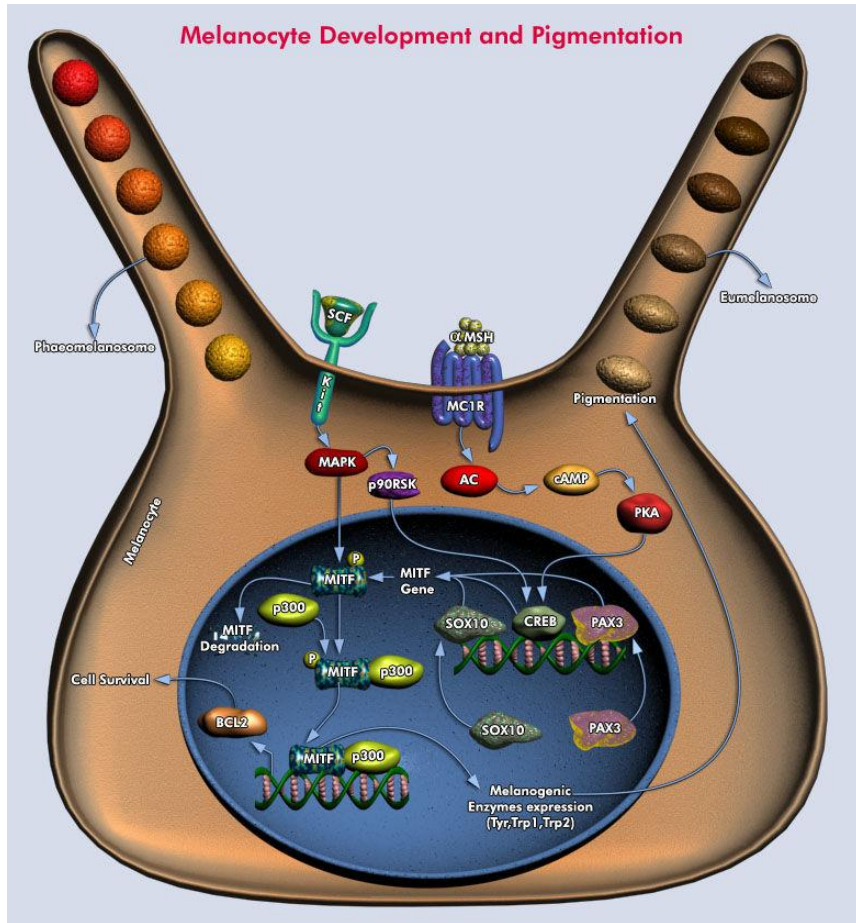


Melanocyty



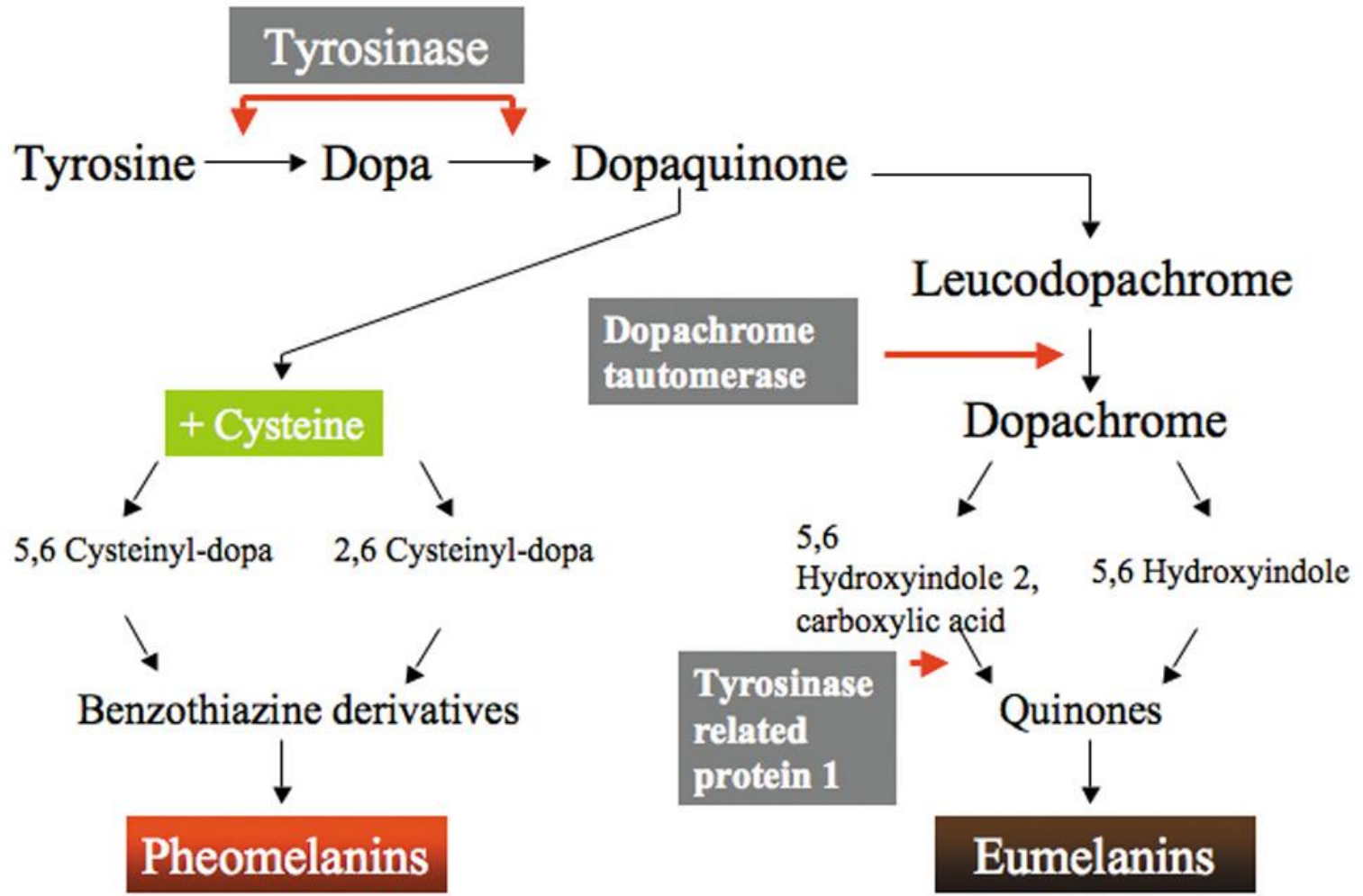
- Lokalizovány ve stratum basale epidermis, kořenných cibulkách a duhovce
 - Jsou zodpovědné za melanogenezi - tvorbu melaninu
 - Dva typy melanogeneze - konstitutivní a indukovaná
- Různá aktivita melanocytů způsobuje barvu kůže, pod hormonální kontrolou MSH
Melanocyty stimulující hormon, které je vylučován hypofýzou

Melanocyty



- Lokalizovány ve stratum basale empidermis, kořenových cibulkách a duhovce
- Jsou zodpovědné za melanogenezi - tvorbu melaninu
- 1000 - 2000 melanocytů na milimetr kůže
- Různá aktivita melanocytů způsobuje barvu kůže
- Pod hormonální kontrolou melocyty stimulující hormon (MSH)
- MSH je vylučován šišinkou
- Melanin je produkován organelami melasomy, které se pohybují ramenovitými strukturami buňky - dendrity
- Zde je balen do vesikulů, které se dostanou do keratinocytů a zde chrání jádro
- 1 melanocyt je v kontaktu se ~ 40 keratinocytů

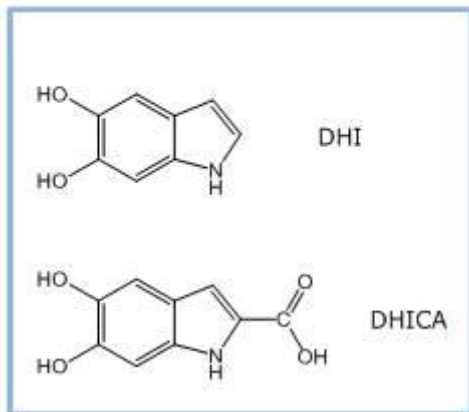
Syntéza melaninu



Eumelanin

- Tmavě hnědá/černá barva
- DHICA bohatý – světle hnědá
- DHI bohatý – tmavě hnědá

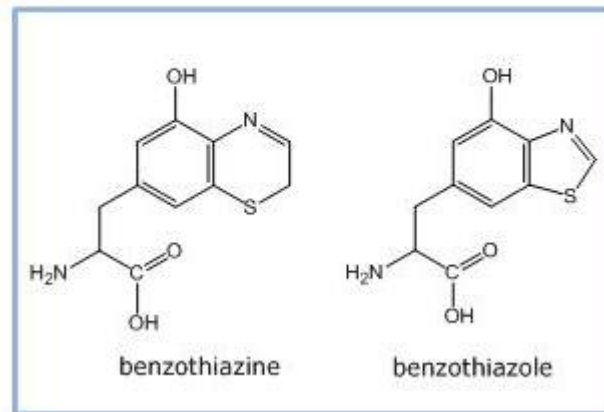
eumelanin



Pheomelanin

- Červená/zrzavá barva
- Náchylnější na poškození UV

pheomelanin



Regulace syntézy melaninu

- Melanogeneze indukovaná a konstitutivní
- Konstitutivní se v průběhu života mění pouze minimálně
- Melanogenezi ovlivňují:
- Parakrinní a/nebo autokrinní faktory:

melanocyty-stimulující hormon (MSH), endotheliny, růstové faktory, cytokiny, atd.

- Keratinocyty:

regulují proliferaci a diferenciaci melanocytů :

α -MSH, ACTH, basic fibroblast growth factor (bFGF), nerve growth factor (NGF), endotheliny, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), leukemia inhibitory factor (LIF) a hepatocyte growth factor (HGF)

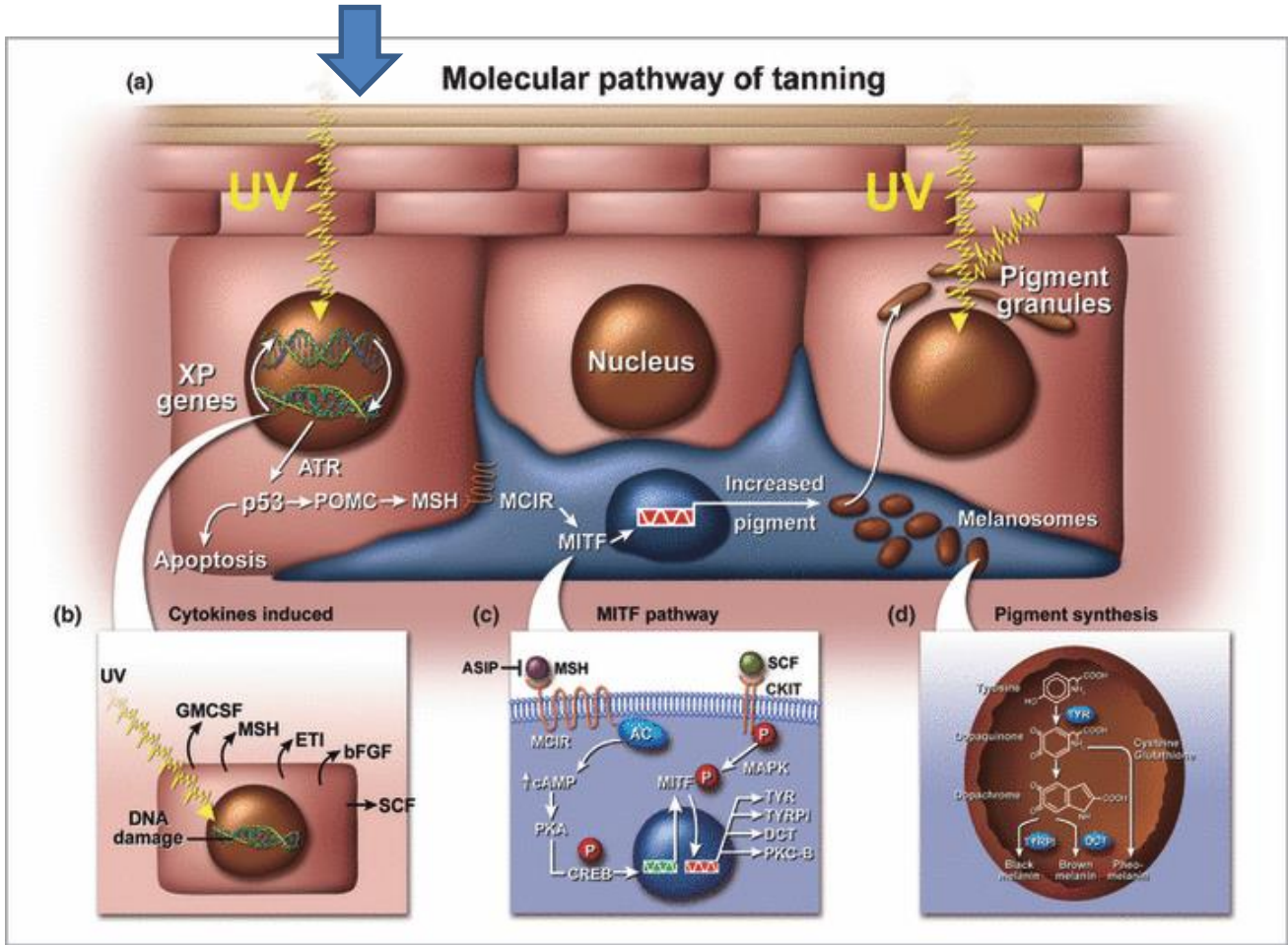
- Fibroblasty kůže

produkují cytokiny, růstové faktory, mediátory zánětu – zvýšení produkce melaninu v melanocytech a stimulace jeho přenosu do keratinocytů

léky, UV záření...



Keratinocyty poškozené UV – apoptóza + POMC
 POMC (prekurzor MSH) – melanocyty stimulující hormon
 Váže se na MC1R receptor – stimuluje přepis genů pro syntézu melaninu – melanosomy putují do keratinocytů a chrání jádro.



Dále se uvolní
 SCF – stem cell factor
 GMCSF – faktor stimulující makrofágy a granulocyty
 ET1 – endotelin
 bFGF – faktor pro růst fibroblastů



Geny zapojené do pigmentace

- MCR1 - <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/MC1R>
- SLC24A5 - <http://www.omim.org/entry/609802>
- MATP (SLC45A2, AIM1) -
<http://www.omim.org/entry/606202>
- OCA2 - <http://www.omim.org/entry/611409>
- ASIP - <http://www.omim.org/entry/600201>
- TYR - <http://www.omim.org/entry/600201>
- TYRP1 - <http://www.omim.org/entry/115501>

Geny zapojené do pigmentace

Table 1. Human pigmentation gene polymorphisms and population allele frequencies

| Mouse coat colour/KO | Human | Protein | Null | Variation | SNP | Amino acid | Population ^a SNP frequencies (allele 1/allele 2) ^b | | | |
|---|---|---|------------------|---|----------------------|------------|--|--------------------|--------------------|--------------------------|
| | | | | | | | European | Chinese | Japanese | African |
| Albino | <i>TYR</i> | Tyrosinase 529 aa | OCA1 | Skin colour Skin colour | rs1042602 C>A | Ser192Tyr | 0.583/0.417 | 1.0/0 | 1.0/0 | 1.0/0 |
| | | | | | rs1800422 G>A | Arg402Gln | 0.604/0.396^c | 1.0/0 ^c | – | 0.935/0.065 ^c |
| | | | | | rs1126809 G>A | Arg402Gln | 0.783/0.217 | 1.0/0 | 1.0/0 | 1.0/0 |
| Brown | <i>TYRP1</i> | TYRP1 537 aa | OCA3 | Eye colour, skin colour | rs1408799 C>T | – | 0.30/0.70 | 0.989/0.011 | 0.978/0.022 | 0.775/0.225 |
| | | | | | rs2733832 C>T | – | 0.367/0.633 | 0.989/0.011 | 0.977/0.023 | 0.933/0.067 |
| Pink-eyed dilution | <i>OCA2</i> | P-protein 838 aa | OCA2 | Eye colour, skin colour | rs1800401 C>T | Arg305Trp | 0.935/0.065 ^d | – | – | 0.979/0.021 ^d |
| | | | | | rs1800407 G>A | Arg419Gln | 0.933/0.067 | 1.0/0 | 1.0/0 | 1.0/0 |
| | | | | | rs1800414 A>G | His615Arg | 1.0/0 | 0.367/0.633 | 0.477/0.523 | 1.0/0 |
| Underwhite | <i>SLC45A2</i> | MATP 530 aa | OCA4 | Brown/blue eye colour Skin colour | rs12913832 T>C | – | 0.208/0.792 | 1.0/0 | 1.0/0 | 1.0/0 |
| | | | | | rs26722 G>A | Glu272Lys | 1.0/0 | 0.611/0.389 | 0.591/0.409 | 0.95/0.05 |
| | | | | | rs16891982 G>C | Leu374Phe | 0.017/0.983 | 0.989/0.011 | 1.0/0 | 1.0/0 |
| Ocular albinism Extension/recessive yellow | <i>SLC24A5</i> <i>MC1R</i> | NCKX5 500 aa MC1R 317 aa | – Red hair | Skin colour r R r R R R R R R | rs1426654 G>A | Ala111Thr | 0/1.0 | 0.989/0.011 | 0.989/0.011 | 0.975/0.025 |
| | | | | | rs1805005 G>T | Val60Leu | 0.122^e | | | |
| | | | | | rs1805006 C>A | Asp84Glu | 0.012^e | | | |
| | | | | | rs2228479 G>A | Val92Met | 0.097^e | | | |
| | | | | | rs11547464 G>A | Arg142His | 0.004^e | | | |
| | | | | | rs1805007 C>T | Arg151Cys | 0.11^e | | | |
| | | | | | rs1110400 T>C | Ile155Thr | 0.009^e | | | |
| | | | | | rs1805008 C>T | Arg160Trp | 0.07^e | | | |
| | | | | | rs885479 G>A | Arg163Gln | 0.047^e | | | |
| | | | | | rs1805009 G>C | Asp294His | 0.027^e | | | |
| | | | | | rs4911442 A>G | – | 0.93/0.07 | 1.0/0 | 1.0/0 | 1.0/0 |
| | | | | | rs6058017 (8818 A>G) | – | 0.758/0.242^d | | | 0.396/0.604 ^d |
| Steel | <i>KITLG</i> <i>IRF4</i> <i>SLC24A4</i> <i>TPCN2</i> | KITLG 273 aa – – SLC24A4 605 aa TPC2 752 aa | – – – – | Skin colour Hair colour Hair colour Hair colour Hair colour, eye colour Hair colour Hair colour | rs1015362 A>G | – | 0.233/0.767 | 0.122/0.878 | 0.261/0.739 | 0.833/0.167 |
| | | | | | rs4911414 G>T | – | 0.725/0.275 | 0.878/0.122 | 0.739/0.261 | 0.867/0.133 |
| | | | | | rs642742 A>G | – | 0.136/0.864 | 0.267/0.733 | 0.114/0.886 | 0.922/0.0778 |
| | | | | | rs12821256 T>C | – | 0.858/0.142 | 1.0/0 | 1.0/0 | 1.0/0 |
| | | | | | rs12203592 C>T | – | 0.167/0.833 | 1.0/0 | 1.0/0 | 1.0/0 |
| | | | | | rs1540771 G>A | – | 0.424/0.576 | 0.756/0.244 | 0.644/0.356 | 0.942/0.058 |
| | | | | | rs12896399 G>T | – | 0.4/0.6 | 0.789/0.211 | 0.42/0.58 | 0.992/0.008 |
| rs35264875 A>T | Met484Leu | 0.825/0.175 | 1.0/0 | 1.0/0 | 1.0/0 | | | | | |
| rs3829241 G>A | Gly734Gln | 0.55/0.45 | 0.822/0.178 | 0.727/0.273 | 0.975/0.025 | | | | | |

^aHapmap population descriptors: CEU: CEPH (Utah residents with ancestry from northern and western Europe); JPT: Japanese in Tokyo, Japan; CHB: Han Chinese in Beijing, China; YRI: Yoruba in Ibadan, Nigeria; <http://www.hapmap.org/>.

^bPopulation allele frequencies that are most divergent are indicated in bold type.

^cPopulation data recorded in Perlegen database <http://genome.perlegen.com/>.

^dPopulation data recorded in SNP500Cancer panel NCI.

^eAllele frequency from (56).

Polymorfismus rs 1426654

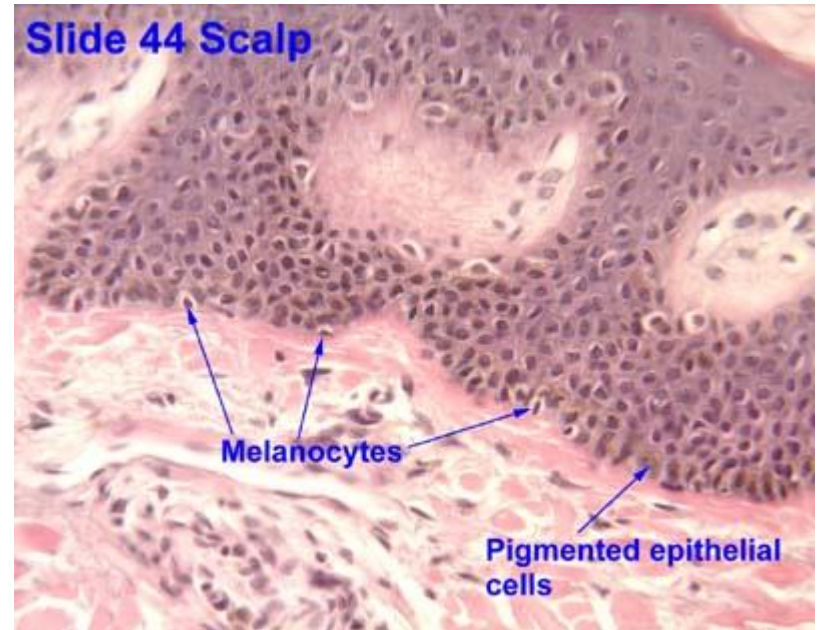
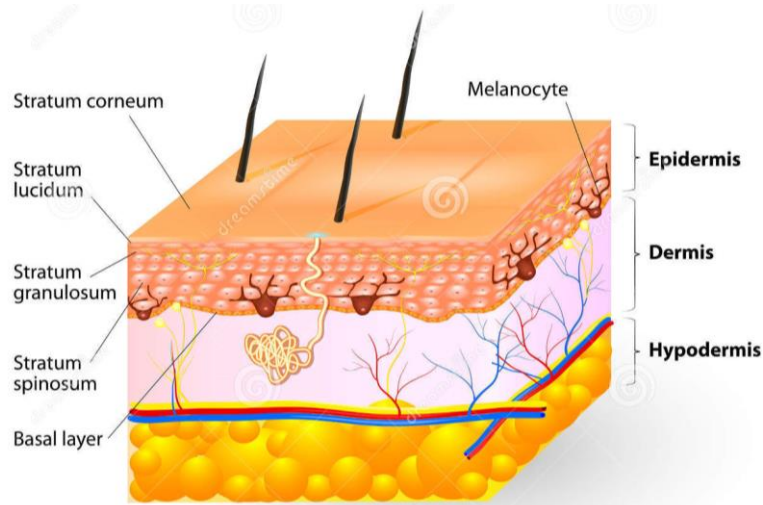
96

E.J. PARRA



Fig. 10. Distribution of the *SLC24A5* A111G polymorphism (rs1426654) in the samples of the CEPH-Diversity panel. The G allele (Ala) is indicated in blue in the online version of the article, and dark gray in the printed version; the A allele (Thr) is indicated in yellow in the online version, and light gray in the printed version. Reproduced from Norton et al., 2007. Genetic evidence for the convergent evolution of light skin in Europeans and East Asians. *Molecular Biology and Evolution* 24:710–722 by permission of Oxford University Press. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

Pigmentace pokožky

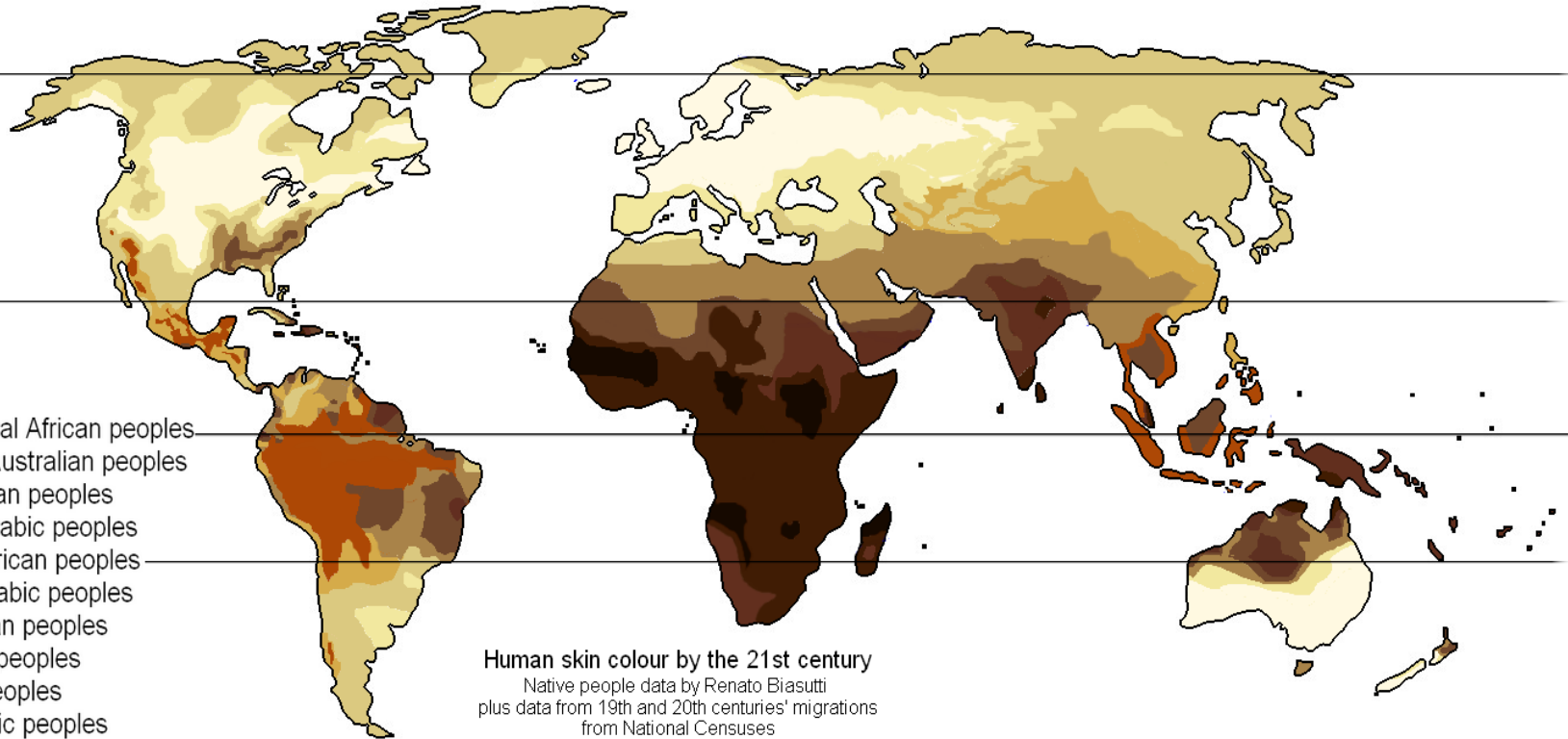


Epidermis – ve stratum basale, 5% melanocytů

Melanocyty + Keratinocyty spojeny hemidespozomy

Distribuce barvy kůže

Kliny



Pigmentace pokožky

- Tmavá (černá, hnědá)

Nejtmavší u rovníku a na jižní polokouli

Austrálie - potomci migrantů 50 000 B.P.

Melanésie - výskyt i blond vlasů

Nový Guinea – stejný etnogeografický původ jako Melanézané

Subsaharská Afrika - největší diverzita barvy kůže, barva kůže je závislá na vzdálenosti od rovníku

Nejtmavší je populace Bantu, Etiopané a Somálci jsou světlejší (příměs i arabských etnik)

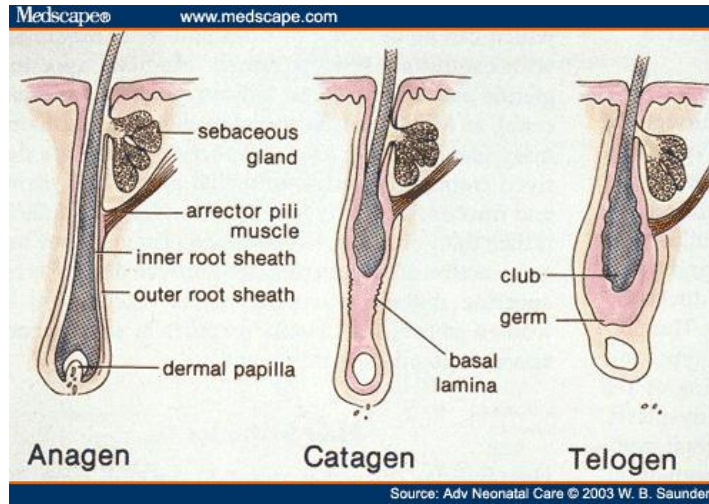
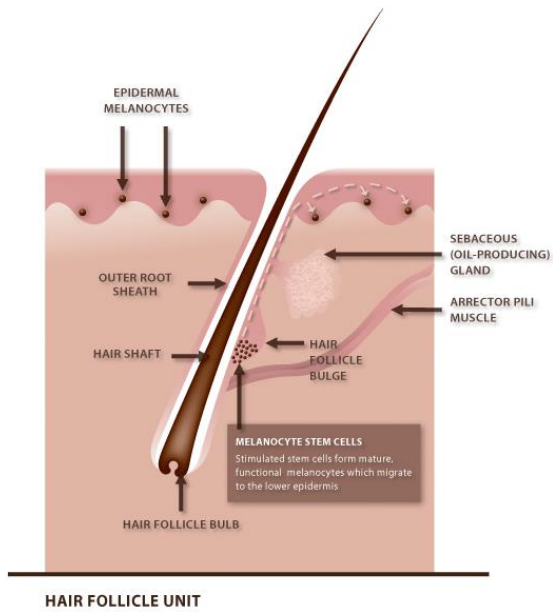
- Světlá – kromě melaninu se na barvě podílí i hemoglobin

46 ° SŠ, na jižní polokouli se nevykytuje

Evropa, Asie, původní severoamerické obyvatelstvo, severní Afrika



Pigmentace vlasů



Složení vlasu:

Medula, kortex, kutikula

Vlasová cibulka

Fáze růstu vlasů:

Anagenní – 3 – 5 let, aktivní růst, 85% vlasů, ukládá se pigment do dřeně a kůry

Katagenní – posledních 14 dní, vlas odumírá

Telogenní – mrtvý vlas těsně před vypadnutím, jedna cibulka vytvoří až 14 vlasů za život

Šedivění:

odumírání zárodečných melanocytů, první výskyt okolo 30. roku, 40 let – 60% lidí má šediny

Podmíněno geneticky – polymorfismy v genech Bcl 2 a Bcl w

Ovlivněno také kouřením, stresem, zdravotním stavem...

Pigmentace vlasů

- **Černé**

Nejčtenější

Vysoké množství eumelaninu

Původní barva Homo sapiens

Největší zastoupení v Africe a Asii a u původního obyvatelstva Ameriky, v Evropě se vyskytují všude i v kombinaci se světlou pletí a modrýma očima

- **Hnědé**

Druhé nejčtenější, široká škála odstínů

Vyšší obsah eumelaninu a nižší pheomelaninu

Typické pro Kavkazskou rasu, Aborigíny a Melanésany

Odstíny jsou spojeny s různou distribucí dvou typů eumelaninu - tmavšího a světlejšího

Tmavý eumelanin je typický pro obyvatele země mimo Evropu, světlý je čtený v Evropě

Pigmentace vlasů

- **Blond**

2% celosvětové populace

Odstín záleží na poměru eumelaninu a pheomelaninu,

Nejvíce rozšířeny v severní Evropě - Skandinávii, Velké Británii a Rusku, směrem na jih

jejich výskyt klesá., v Africe se objevuje u Berberů a u potomků kolonizátorů, Asie na Sibiři , potomci přistěhovalců

Oceánie - Aboridžinci, Šalamounovy ostrovy, Fidži - blond zejména v dětství, málokdy přetrvává do dospělosti

- **Zrzavé / červené vlasy**

1 - 2% populace

Asociace se světlou pletí, vysoký obsah pheomelaninu,

recesivní mutace na 16. chromozomu v genu pro MC1R protein nebo gen *HCL2* (also called *RHC* or *RHA*) na 4 . chromozomu

Evropa - VB, Středomoří - Berberové, Židé Aškanázy

Neandrtálci - také rezavé vlasy, mutace v MCR1, nebyla detekována u recentní populace



Distribuce blond vlasů v Evropě

Pigmentace duhovky

- Melanin je pouze v melanocytech, barva je ovlivněna především jeho distribucí a densitou, tvoří je pouze prenatálně (protein PMEL 17) , novorozenec má modré oči, které postupně tmavnou do konečné barvy

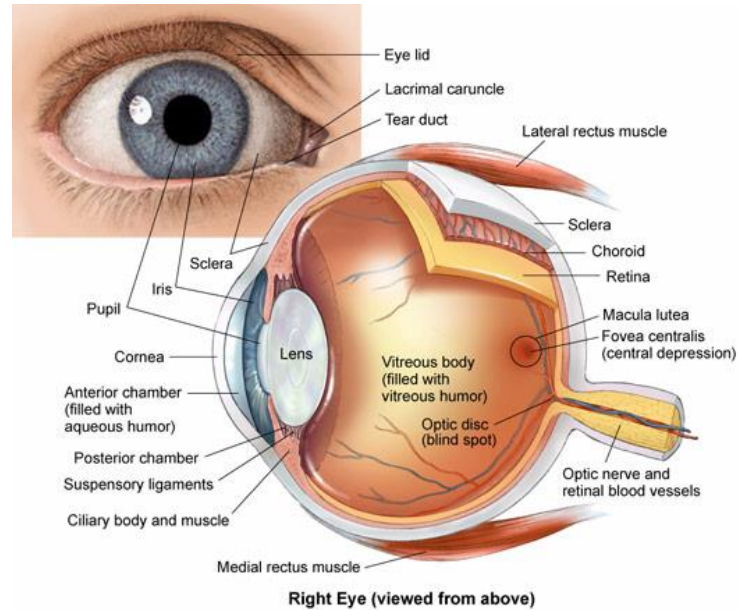
- Dvě vrstvy duhovky:

Přední list - stroma - elastická a kolagenní vlákna

Zadní list - pigmentový epitel

Ovlivňována především OCA2 genem a HERC genem, celkem však 15 genů

- Hnědé – 6 SNP



| Parent 1 | + | Parent 2 | = | Likely baby eye color: | | |
|----------|---|----------|---|------------------------|--|--|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Pigmentace duhovky

- Černé / hnědé

Nejčtenější

- Modré

Dopadající světlo dlouhých vlnových délek je zachycováno stromatem, krátké délky zadní vrstvou, které je pigmentovaná jen velmi málo

- Zelené

Kombinace více polymorfismů v genu OCA2

- Šedé

Vyšší depozit kolagenu

- Oříškové / jantarové – pigment lipochrom



Faktory ovlivňující pigmentaci

- Věk
- Pohlaví
- Zdravotní stav
- Podávaná léčiva

Variabilita pigmentace v současné populaci

- Variabilita pigmentace kůže je z 88% dána geograficky
- Silná korelace se zemskou šířkou
- Barva kůže reflektuje intenzitu dopadajícího UV
- Barva vlasů a duhovky není v silné korelaci se zemskou šířkou
- Barva vlasů a duhovky je často úzce geograficky specifická

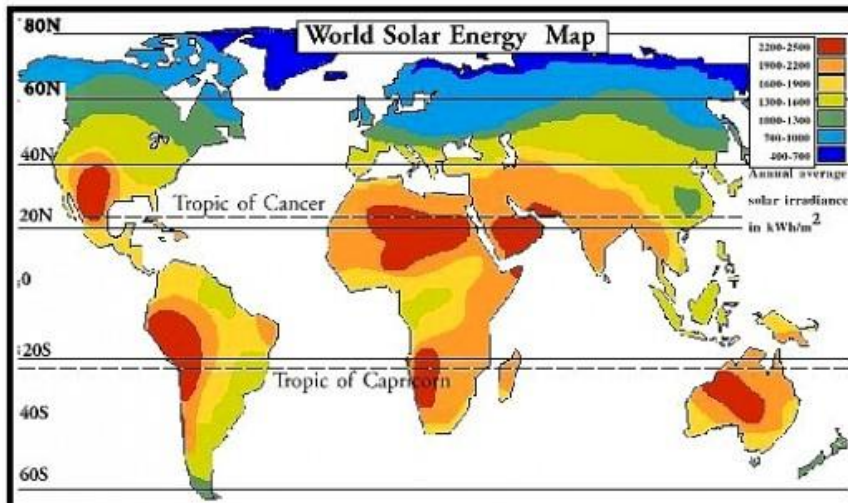


Glogerovo pravidlo

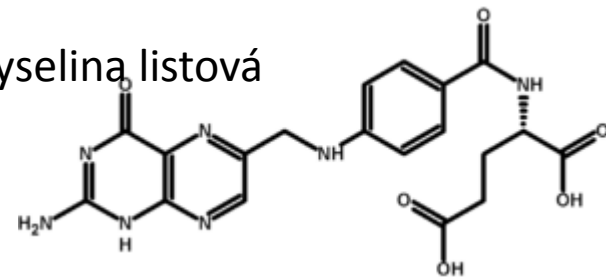
- Glogerovo pravidlo – tmavá barva kůže – teplé a vlhké oblasti
- Ve vlhkých oblastech používají živočichové raději odolný hnědý eumelanin než méně odolný a světlejší feomelanin
- Platí pro člověka?

Evoluční význam pigmentace

- Adaptace na UV záření – ochrana před volnými radikály a dalšími oxidanty
- Ochrana před fotolýzou folátů
- Syntéza vitamínu D
- Pohlavní výběr



Kyselina listová



Evoluční vývoj pigmentace

- Změny v pokožce u předchůdců Homo sapiens termoregulace – potní žlázy

ztráta ochlupení – ochrana před UV – tmavá kůže

Out of Africa (40 000 BP) – adaptace na méně UV záření

Neolit (10000 – 6500 př. n.l.) – adaptace na neolit

Světlá pokožka: mutace v různých genech

– Asie

– Evropa

Modré oči – okolí Černého moře

Blond vlasy – poslední doba ledová (11 000 B.P.)

Patologie spojené s poruchou pigmentace

- Albinismus

Porucha tvorby melaninu

Geneticky recesivně podmíněná choroba

Incidence: celosvětově 1:17 000, subsaharská Afrika 1:5000

Mutace v genech TYR, TRP, OCA3

Poškození zraku, náchylnost k rakovině kůže (jen 77% se dožije 30 let)



Patologie spojené s poruchou pigmentace

- Deficiencie vitamínu D

Tvořen UVB zářením (290 – 315 nm) v kůži, obsažen v tučných rybách

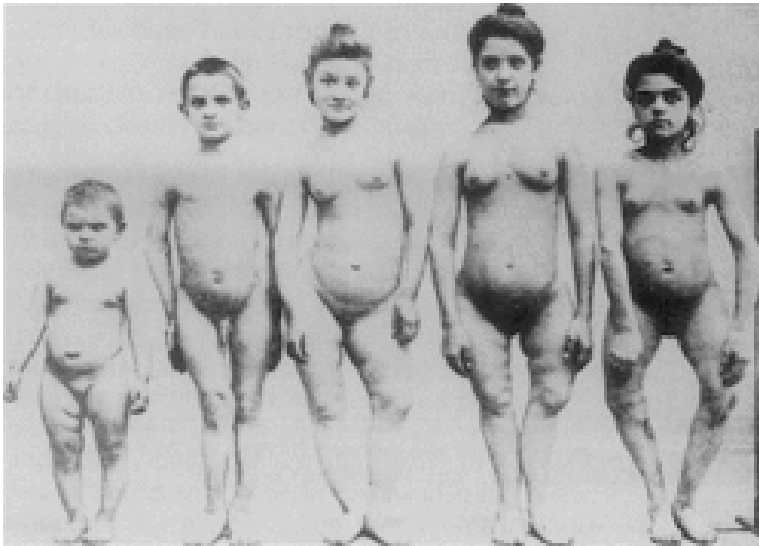
Ovlivňuje 5% genů genomu, vliv zejména na metabolismus vápníku a fosforu

Deficiencie:

Rachitis (Křivice) u dětí

Osteomalacie u dospělých

Problém imigrantů do severních zemí – nesyntetizují dostatek vitamínu D



Patologie spojené s poruchou pigmentace

- Fotopoškození folátů

Foláty = Kyselina listová (vitamín B₉) citlivé na UV!

Koenzym transferáz, syntéza nukleotidů, metabolismus aminokyselin

Zdroj: zelenina, ořechy, játra, kvasnice, vejce, luštěniny

Deficience: anemie, deprese...

Vliv zejména v těhotenství – potraty, poruchy vývoje neurální trubice

Patologie spojené s poruchou pigmentace

- Rakovina kůže

Nejzhoubnější je maligní melanom – rakovina pigmentových buněk

Celosvětový nárůst u bílé populace

ČR: 18,4 mužů a 15,6 žen na 100 000 obyvatel

Kategorie 30 – 34 let ! 2. nejčastější rakovina u žen!

Projevuje se neohrazeným znaménkem na trupu, zádech či bérce

