

МЕЛАНОЦИТ

Физиология меланоцитарной системы

Желонкина А.О. 608 группа



КОЖА

- Обеспечивает защиты от различных вредоносных факторов (UV излучение, механическое, химическое и биологическое повреждение)
- Периферическая «чувствительная» система
- Поддерживает гомеостаз организма: защита от обезвоживания, терморегуляция
- 2м² по площади
- 2,5мм толщиной в среднем
- Составляет 6% от общей массы тела (5-6 кг)
- Защита от UV излучения – поглощение лучей пигментной системой
- Сложная иммуно-регуляторная сеть защиты
- pH нормальной кожи несколько кисловат – в пределах 4,2-5,6

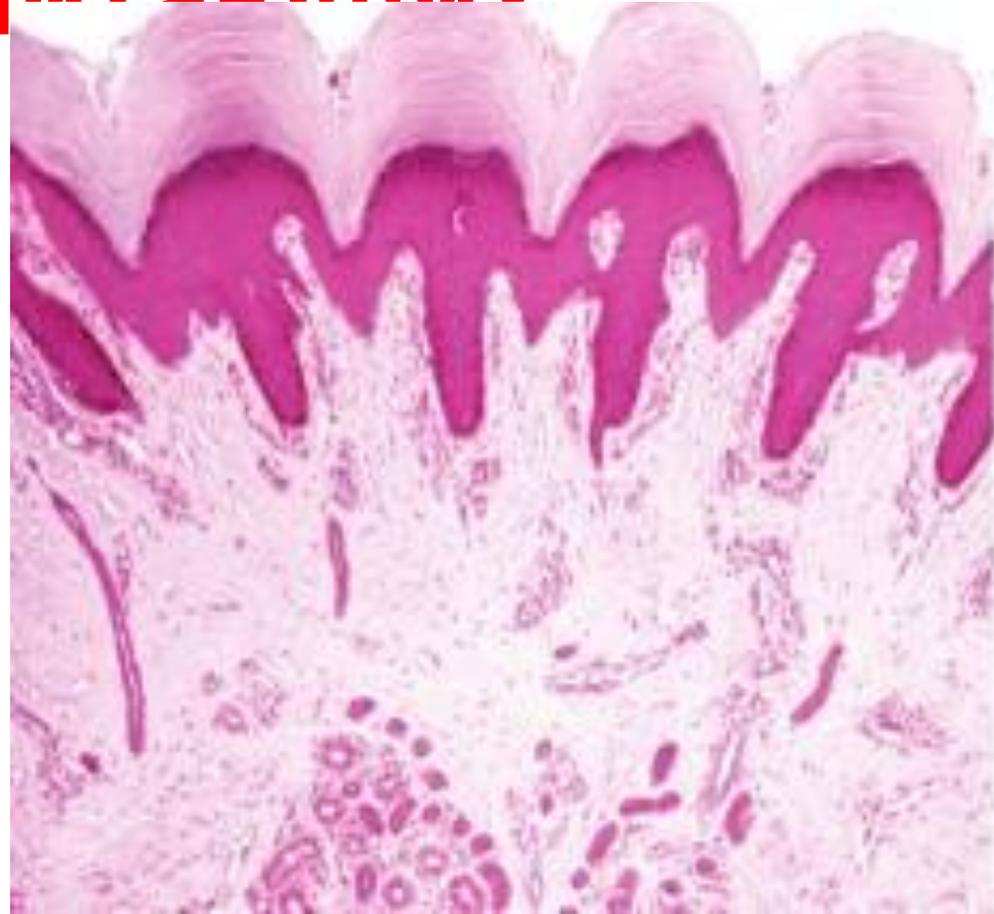
5 главных функций кожи

- Барьерная: клетки Лангерганса + Сальные железы + **Меланоциты** + волосяные фолликулы
- Чувствительная: нервные окончания, клетки Меркеля
- Терморегуляция
- Выведение продуктов обмена и избытка солей
- Синтез витамина D

Придатки кожи: волосы, ногти, потовые железы, сальные железы

2 ОСНОВНЫХ СЛОЯ КОЖИ

МЛЕКОПИТАЮЩИХ

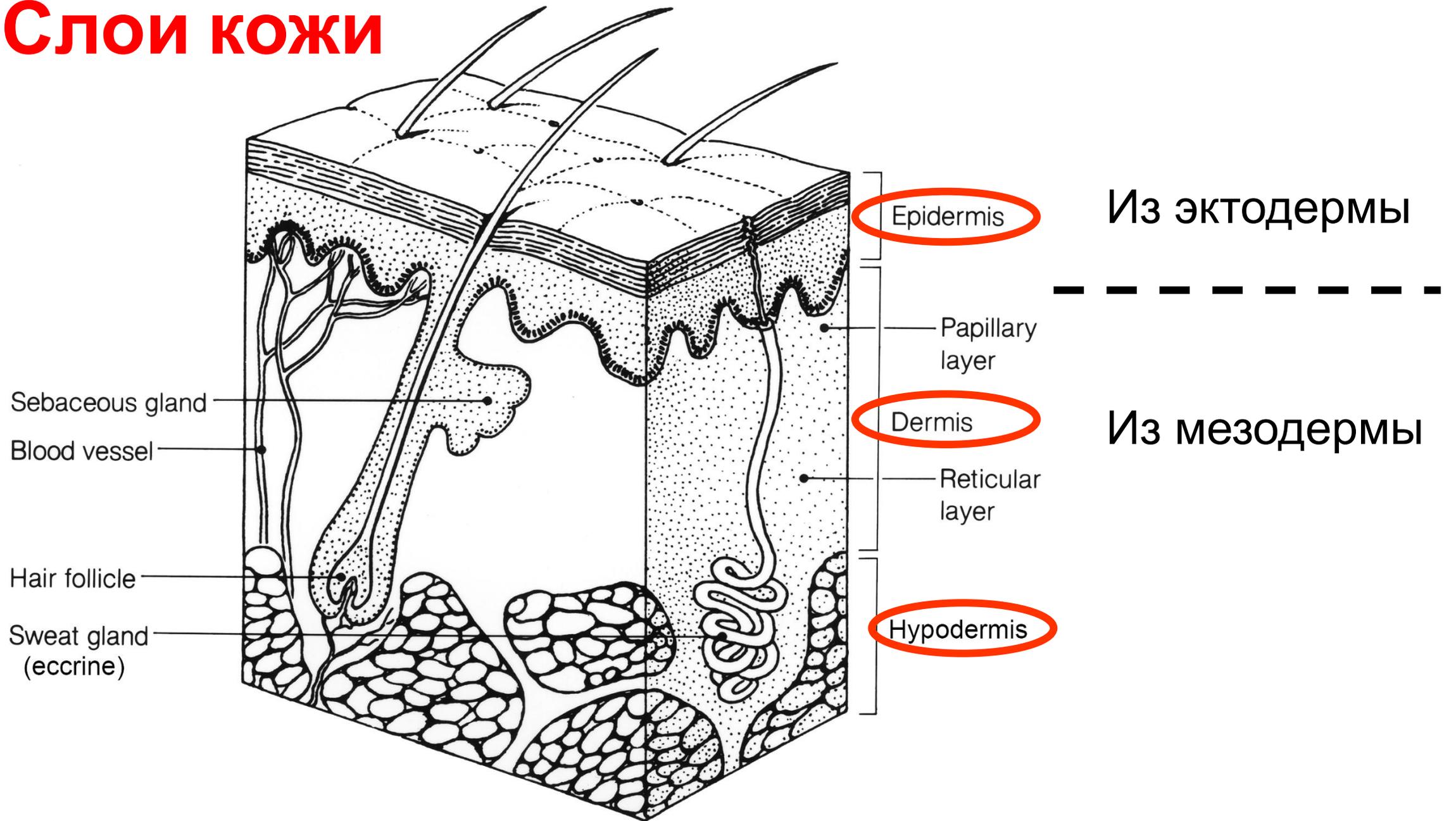


Эпидермис

Дерма

- **Эпидермис** – обеспечивает влагозащиту и служит барьером для инфекций
- **Дерма** – обеспечивает силу натяжения кожи. Основные функции – регуляция температуры и поставка крови, обогащенной

Слои кожи

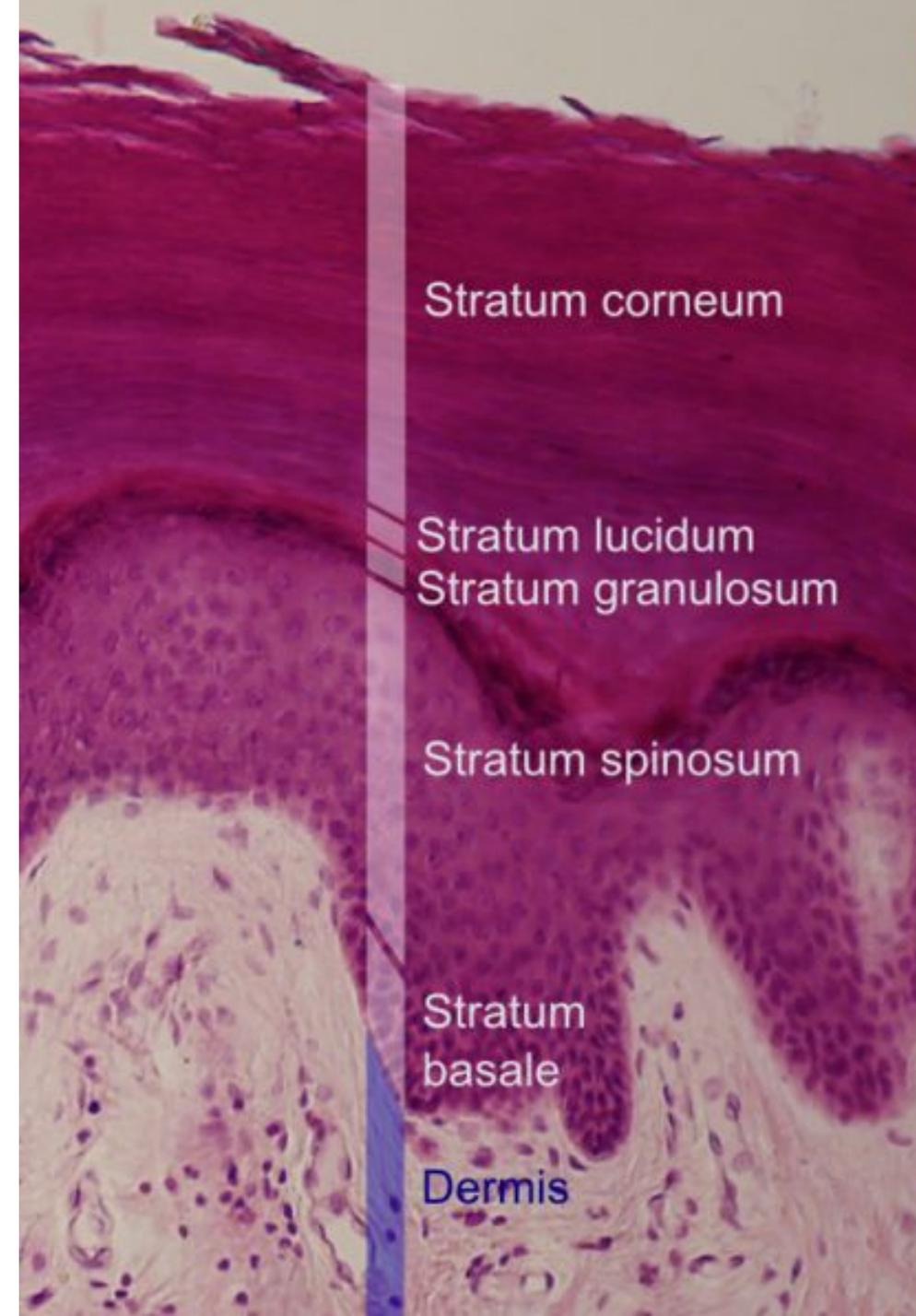


ЭПИДЕРМИС

Эпидермис – наружный многослойный не васкуляризированный эпителий (75-150 мкм толщиной), постоянно претерпевающий процессы кератинизации

- **Роговой слой** – 15-30 слоев нежизнеспособных, но биохимически активных **корнеоцитов** – непроницаемый слой
- **Зернистый слой** – 3-5 слоев неделящихся **кератиноцитов**, продуцирующих *керато-гуалин*
- **Шиповатый слой** – 8-10 слоев кератиноцитов с ограниченным пределом делений, **клетки Лангерганса**
- **Базальный слой** – созревающие кератиноциты, **меланоциты**, **клетки Меркеля** (рецепторные клетки)

Меланоциты составляют 5% от всех клеток



МЕЛАНОЦИТЫ

Меланоциты – меланин-продуцирующие клетки, расположенные в базальном слое

Меланобласт – клетка-предшественник меланоцита

Меланин содержится в **меланосомах**

1 меланоцит контактирует своими отростками с ~40 кератиноцитами («эпидермальная меланиновая единица»)

Меланосомы доставляются в эпидермис по отросткам, которые меланоциты простирают в толщу кератиноцитов

- С кератиноцитами меланоциты **тесно взаимодействуют с помощью отростков**, доставляя к ним меланин в гранулах и получая необходимые для развития факторы роста
- В этом комплексе меланоцит-кератиноциты клетки играют активную роль, не только секретирруя меланин, но и выделяя разнообразные цитокины (ИЛ-1,2,3,6,10, ТФР-бета, катехоламины, эйкозаноиды, и т.д.), влияющие как аутокринно, так и паракринно

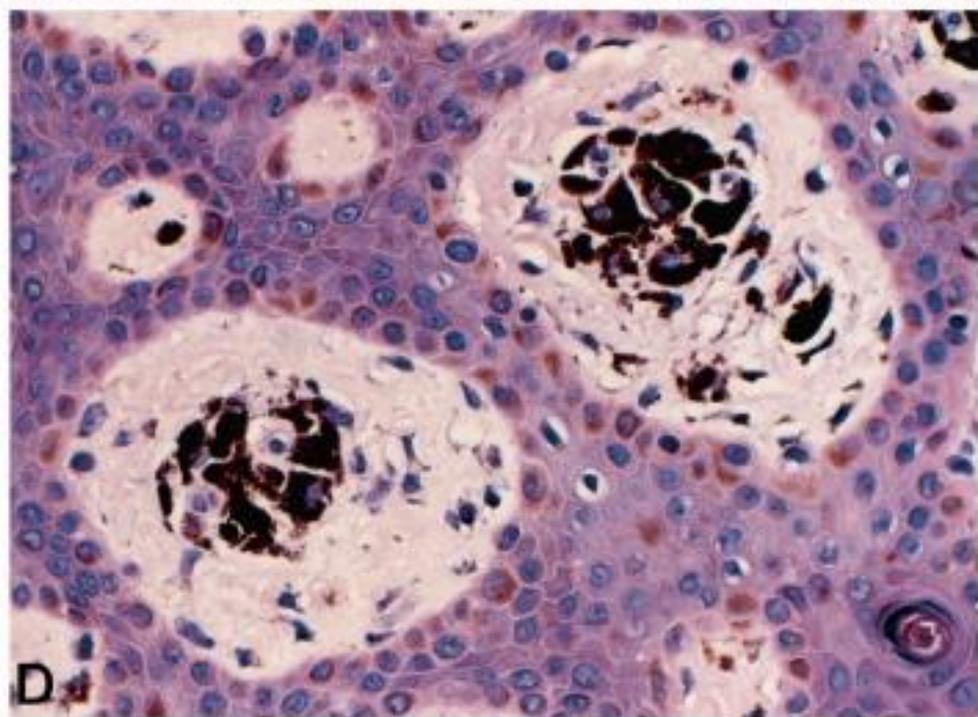
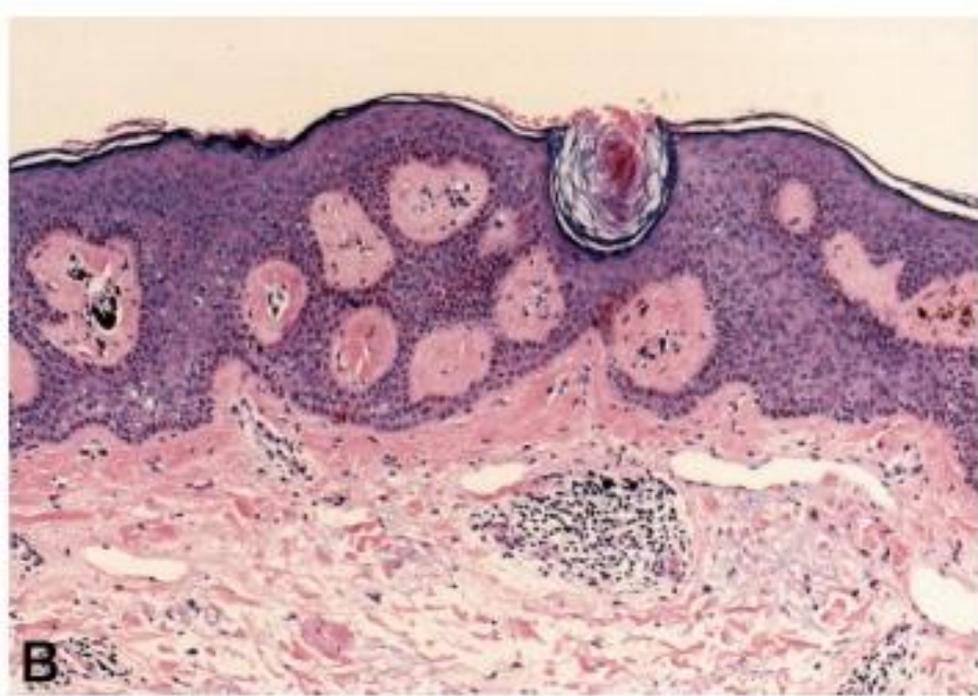
МЕЛАНОФАГИ? КТО ЭТО?

Меланофаги – (меланин-содержащий макрофаг)

Микроскопически – макрофаг, цитоплазма которого набита меланином. Обнаруживают их в местах воспаления или возле меланоцитарных новообразований, т.е. – где много меланина вне клеток.

Их часто находят при доброкачественных и злокачественных новообразованиях в дерме.

Клиническое значение обнаружения в эпидермисе?
Биологическая роль?



ПРОИСХОЖДЕНИЕ МЕЛАНОЦИТА

- **Меланоцит** – специализированная клетка, результат дифференциации **меланобласта** – клетки-предшественницы меланоцита, по сути являющаяся его стволовой клеткой
- **Меланобласты** эмбрионально происходят из клеток нервного гребня (*in vivo эксперименты по абляции и пересадке клеток нервного гребня, которые приводят к изменению пигментации*)
- **Нервный гребень** – временная эмбриональная структура, расположенная на дорзальной поверхности нервной трубки – дает начало целому ряду производных, которые затем мигрируют в периферическом направлении, формируя таким образом анатомически и функционально разнообразные

Происхождение меланоцитов

Различают 4 стадии дифференцировки меланоцитов:

- 1) стадия предшественников меланоцитов в составе нервного гребня;
- 2) стадия перемещения в дерме от нервных гребней к базальной мембране эпидермиса;
- 3) стадия перемещения в эпидермис;
- 4) дендритическая стадия, когда меланоцит занимает свое место в эпидермисе и формирует отростки.

Окончательная дифференцировка меланоцитов происходит под влиянием тканевого окружения и меланотропина гипофиза. Первые меланоциты в эпидермисе человека появляются на 2-м месяце эмбриогенеза, а в дерме - на 2 недели раньше

В последующем меланоциты подвергаются длительной дифференцировке, не заканчивающейся к моменту рождения ребенка. В коже новорожденных содержатся два вида меланоцитов:

- 1) клетки с двумя полюсами и низким содержанием в цитоплазме пигмента - премеланоциты;
- 2) клетки выраженной дендритической формы с большим содержанием меланина - зрелые меланоциты

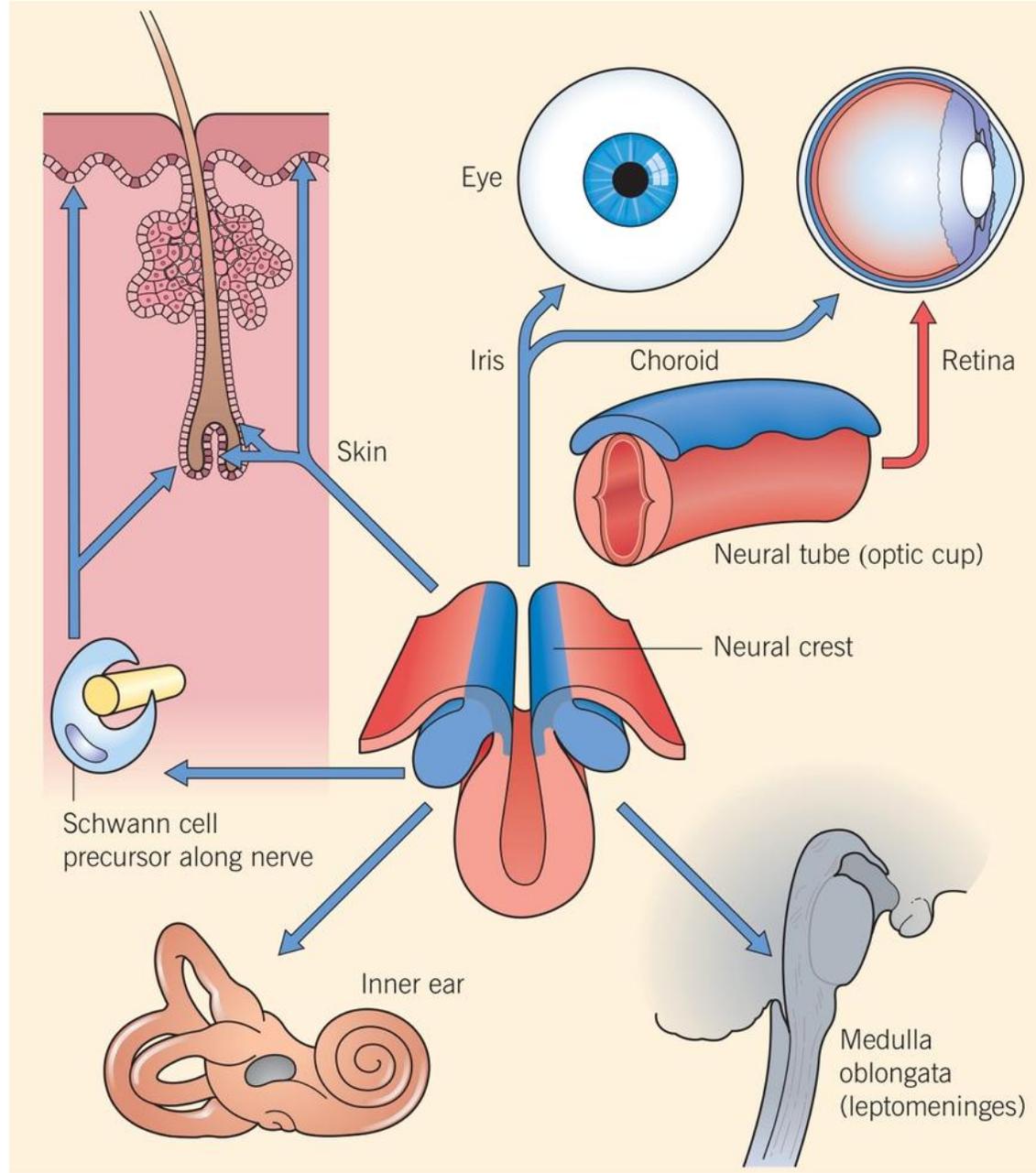
Миграция меланобластов

- Миграция меланобластов – одна из таких запрограммированных линий дифференцировки стволовых клеток, которая начинается в нервном гребне, а заканчивается колонизацией эпидермиса, фолликулярного эпителия, а также частично сетчатки глаза, сердца, центральной нервной системы.

Процесс миграции меланобластов во многом зависит от сохранной цепочки взаимодействия сигнальных молекул, таких как

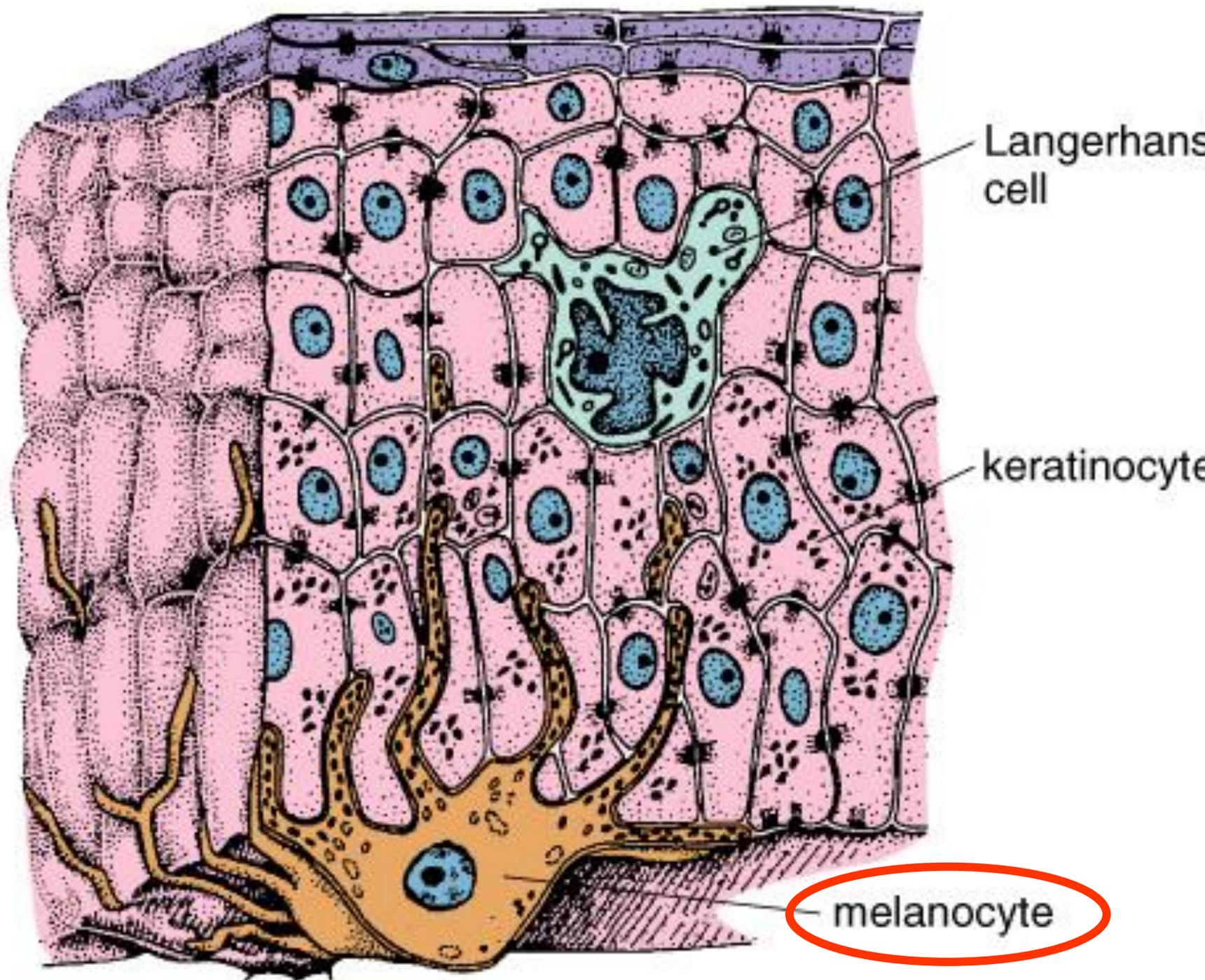
- Tryp-2 (Тирозиназа-зависимый протеин-2), Dct (дофаминохром таутомераза) – маркеры «ранних» меланобластов
- MITF (транскрипционный фактор микрофтальмии)
- Sox10
- ISCF (лиганда фактора стволовых клеток) и его рецептор c-kit

MIGRATION OF MELANOCYTES FROM THE NEURAL CREST



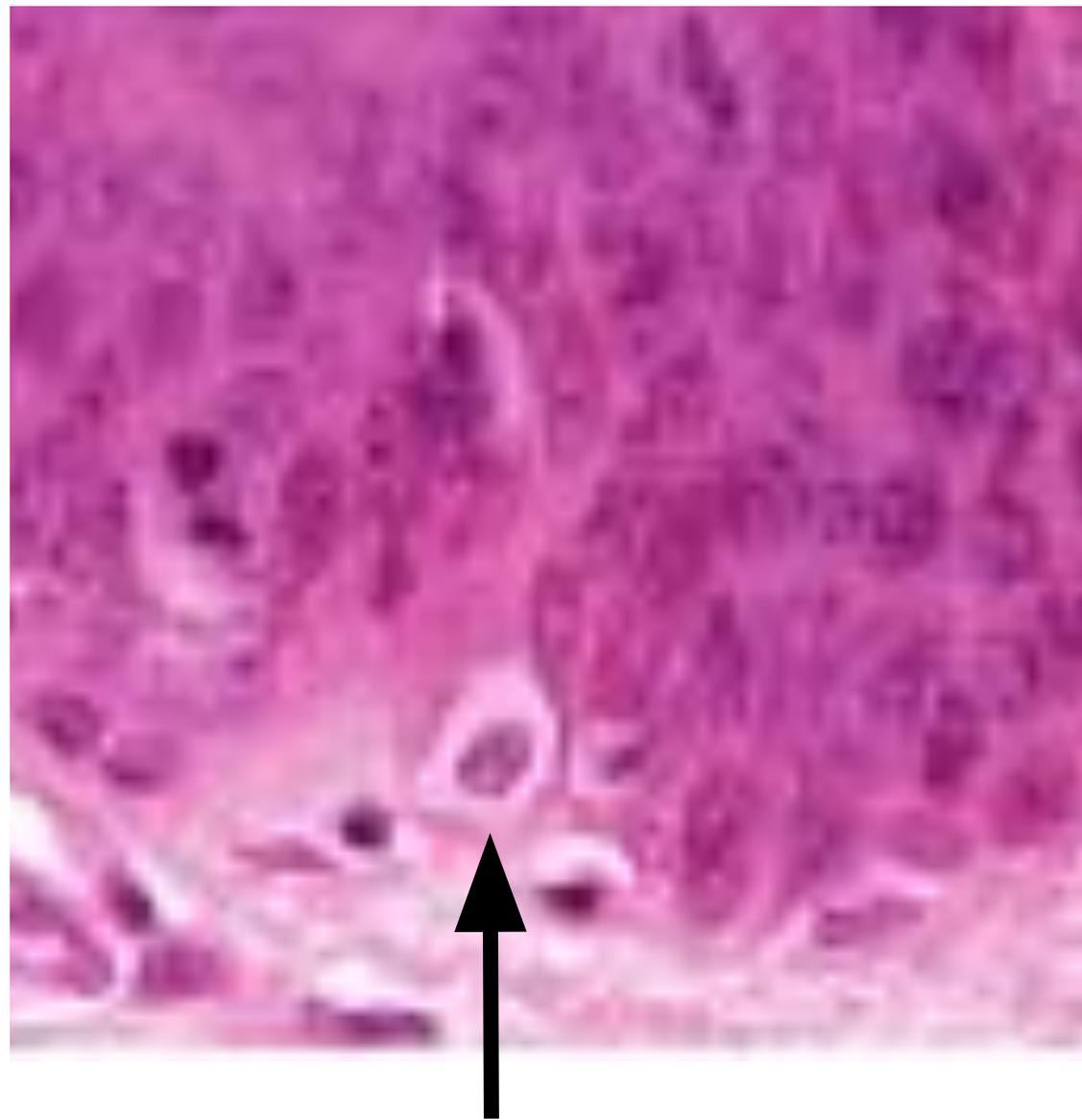
**После
дифференцировки в
меланоците
выделяют:**

- тело (сому)
- отростки, которые располагаются в базальном и шиповатом слоях эпидермиса соответственно.



Меланоцит на гистологии

- Меланоцит можно узнать по “пустоте” вокруг клетки
- Наличие вокруг меланоцита “вакуоли” / “пустоты” – артефакт в результате обработки препарата формальдегидом



Меланоцит на гистологии

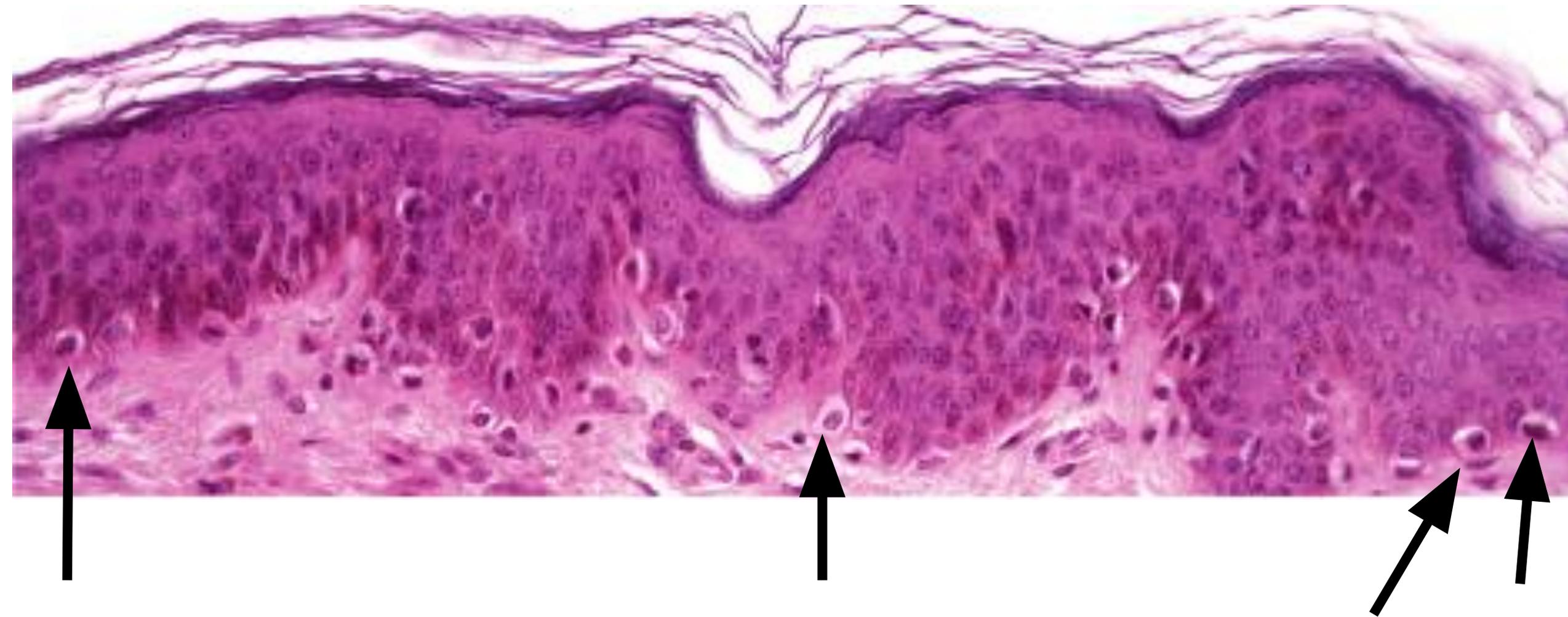
- При обработке препарата клетки сжимаются, цитоплазма поджимается к ядру
- У меланоцитов нет десмосом, которые крепили бы их к соседним клеткам
- При сжатии цитоплазмы вокруг меланоцита формируется “пустотота”



Меланоциты в базальном слое

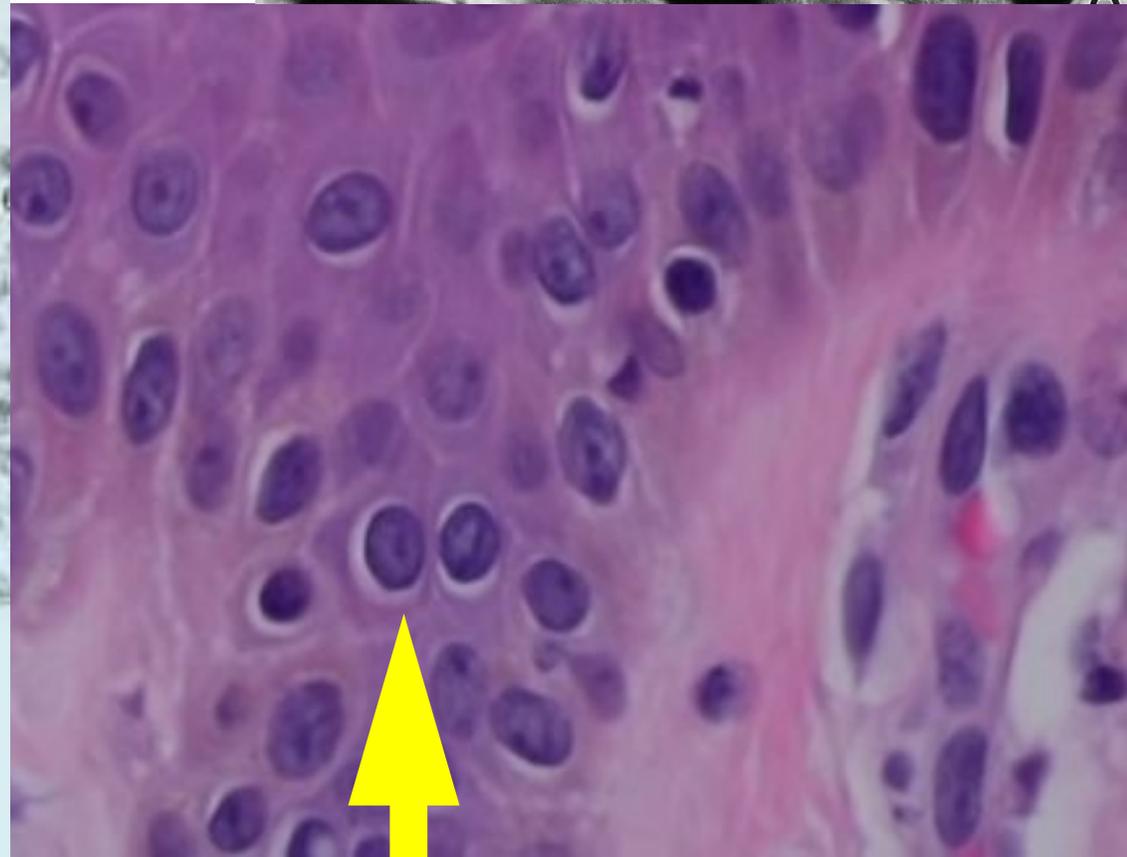
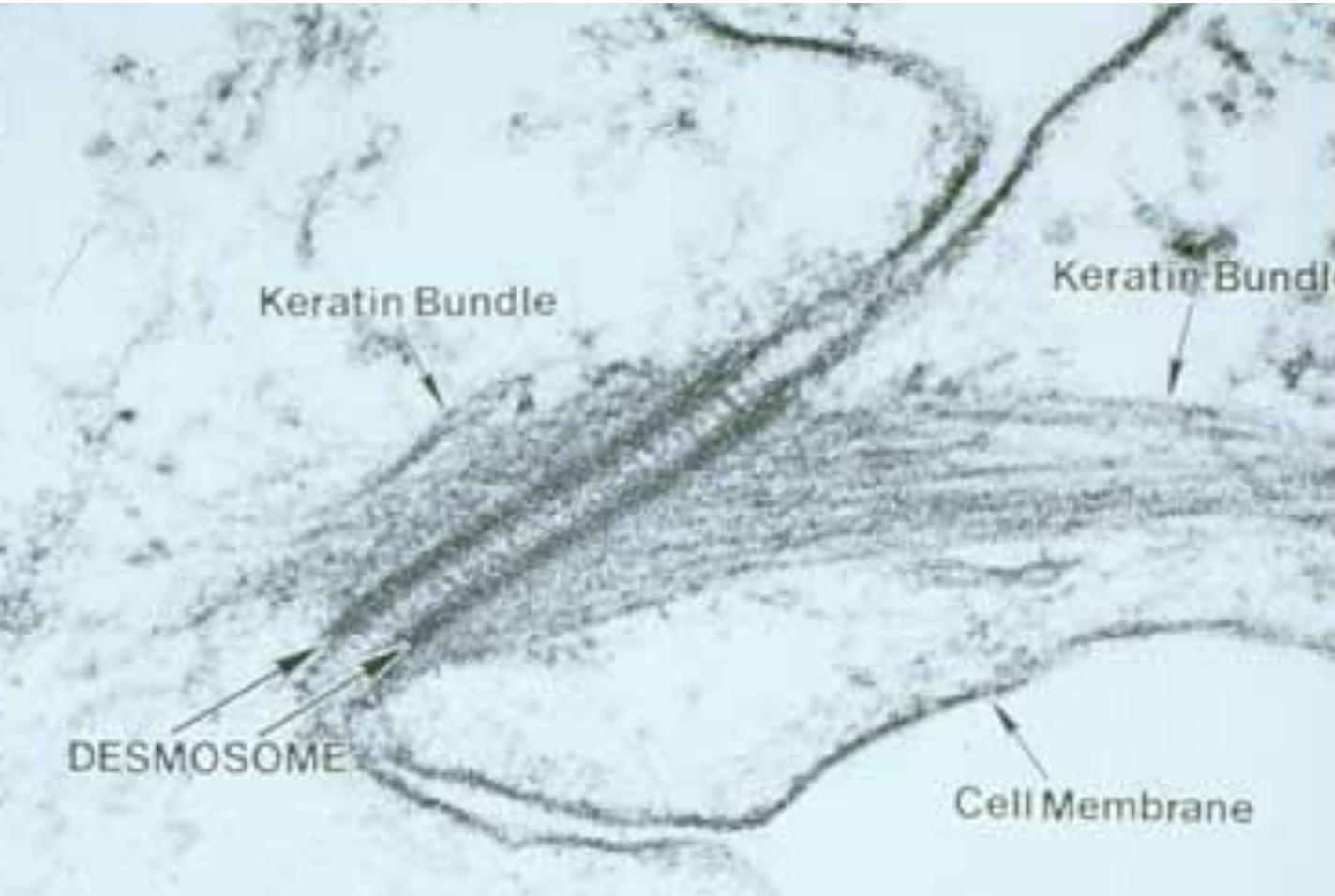
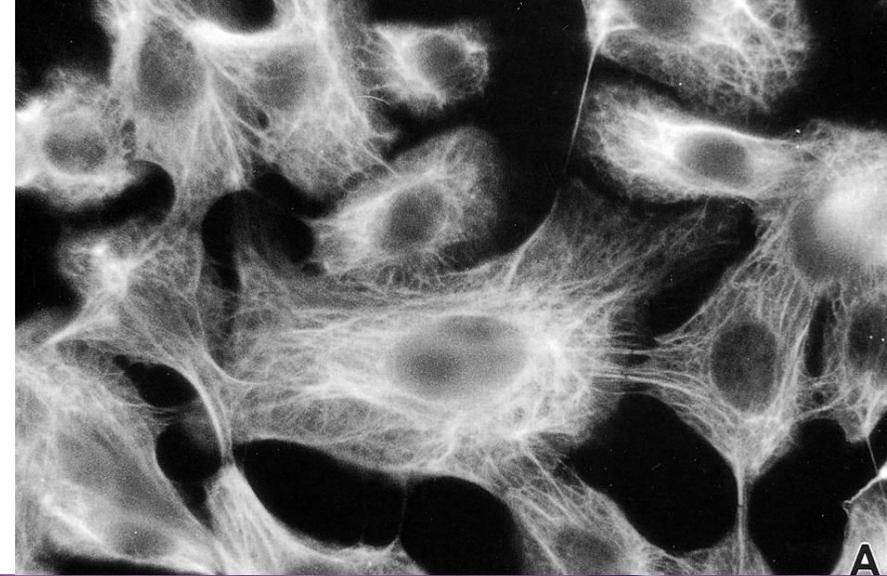


Меланоциты в базальном слое



Кератиноциты

- Кератиноциты прикреплены друг к другу десмосомами – цитоплазме некуда сжиматься



**А ЧТО ЕСЛИ КОЖА
НЕГРОВ**

**ЭТО ПРОСТО ОДНА
СПЛОШНАЯ РОДИНКА**



Черная кожа



Белая кожа

Меланоциты

Одинаковое количество меланоцитов, но синтез меланина более выражен в темной коже

- *Плотность меланоцитов на мм варьирует от 550 до 1200 клеток*
- *Максимальная плотность в коже лица и гениталий*
- *Не зависит от расы*

Пигментация кожи не зависит от количества меланоцитов. Зависит от:

1. Меланогенной активности внутри меланоцитов
2. Количества зрелых меланосом
3. Типа меланина (эу-/феомеланин)
4. Транспорта и распределении меланосом среди кератиноцитов
5. Размера меланосом

МЕЛАНОЦИТ – метка Rab27a ГТФ-азы

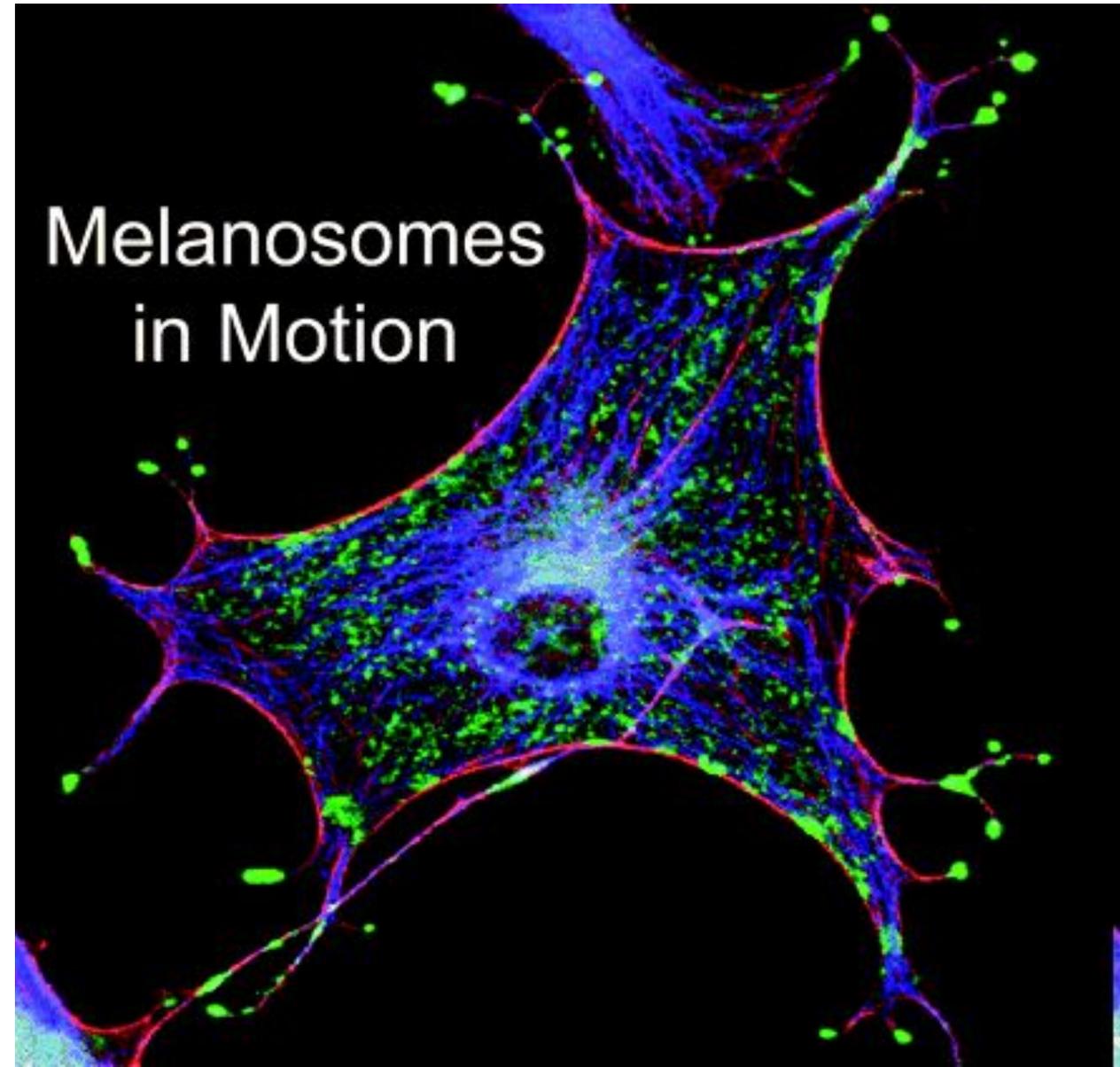
- *Метка ассоциирована с меланосомами*
- *Регулирует транспорт меланосом и задержку по периферии цитоплазмы меланоцита*

В транспорте меланосом также участвуют микротрубочки и актиновый цитоскелет.

На картинке меланоцит из культуры клеток мыши покрашен специальными красителями:

- **Филаментный актин – красный**
- **Микротрубочки – синий**

Rab27a-меченные **Меланосомы**
(зеленый) тесно взаимосвязаны с



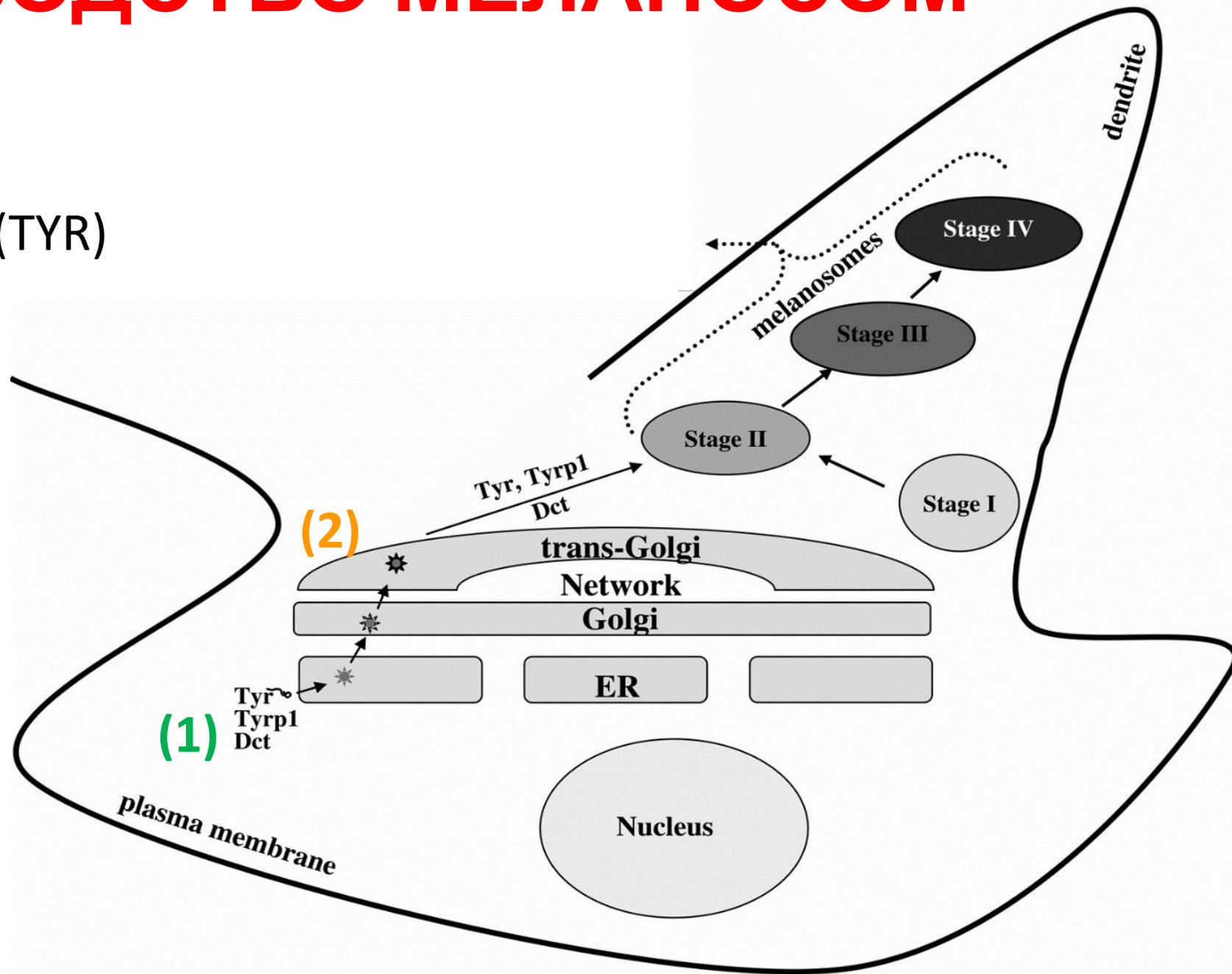
Синтез и распределение меланина в эпидермисе состоит из этапов

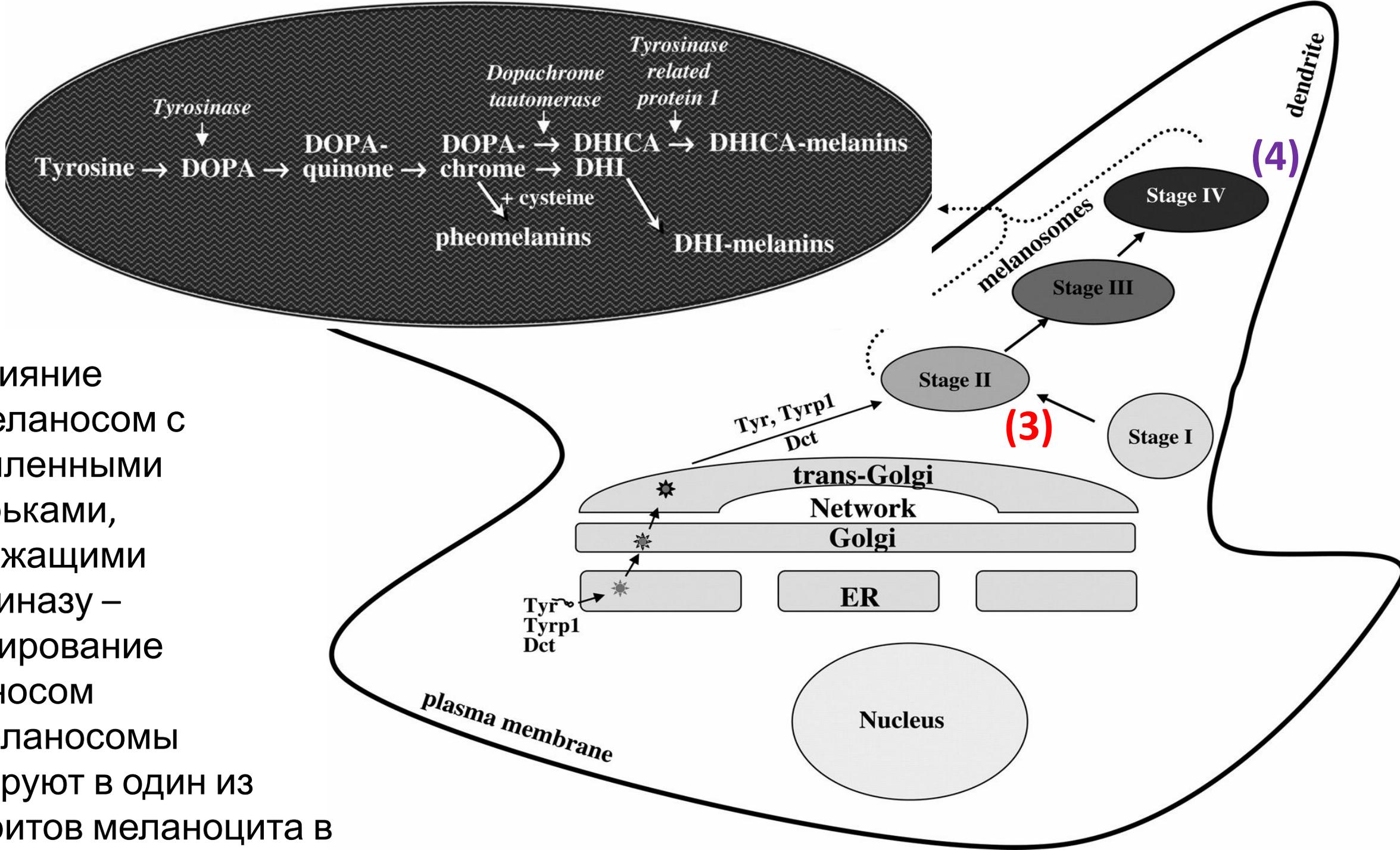
- 1. Синтез матричных протеинов, необходимых для синтеза меланина
- 2. Биогенез меланосом
- 3. Сортировка меланогенных протеинов в меланосомы и начало синтеза меланина в меланосомах
- 4. Транспорт зрелых меланосом по меланоцитарным дендритам
- 5. Транспорт меланосом к кератиноцитам

ПРОИЗВОДСТВО МЕЛАНОСОМ

(1) Синтез матричных протеинов и *тирозиназ* (TYR) на шероховатом ЭПР

(2) TYR претерпевает посттрансляционную модификацию в виде гликозилирования в аппарате Гольджи

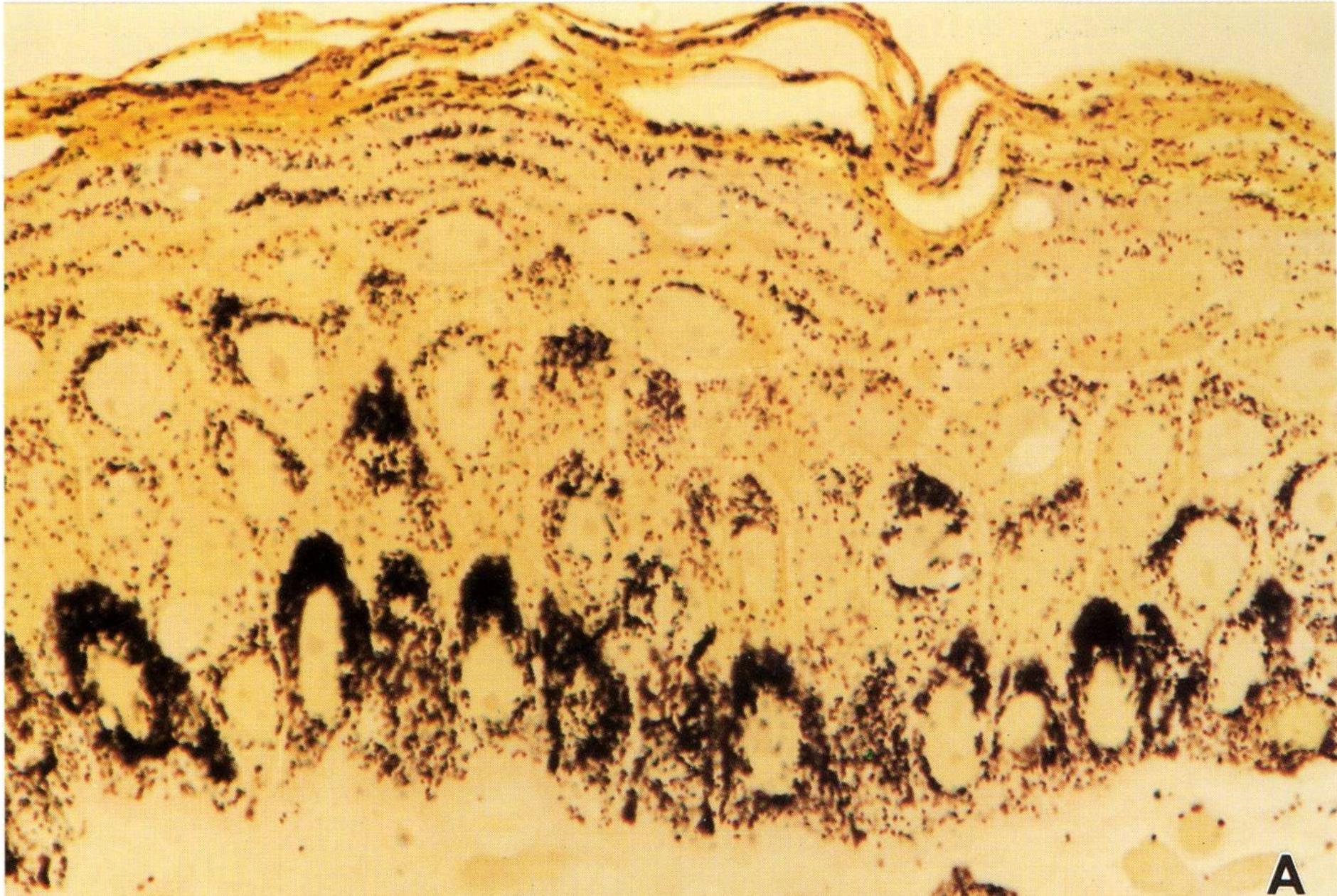




(3) Слияние премеланосом с окаймленными пузырьками, содержащими тирозиназу – формирование меланосом

(4) Меланосомы мигрируют в один из дендритов меланоцита в

Меланосомы в эпидермисе

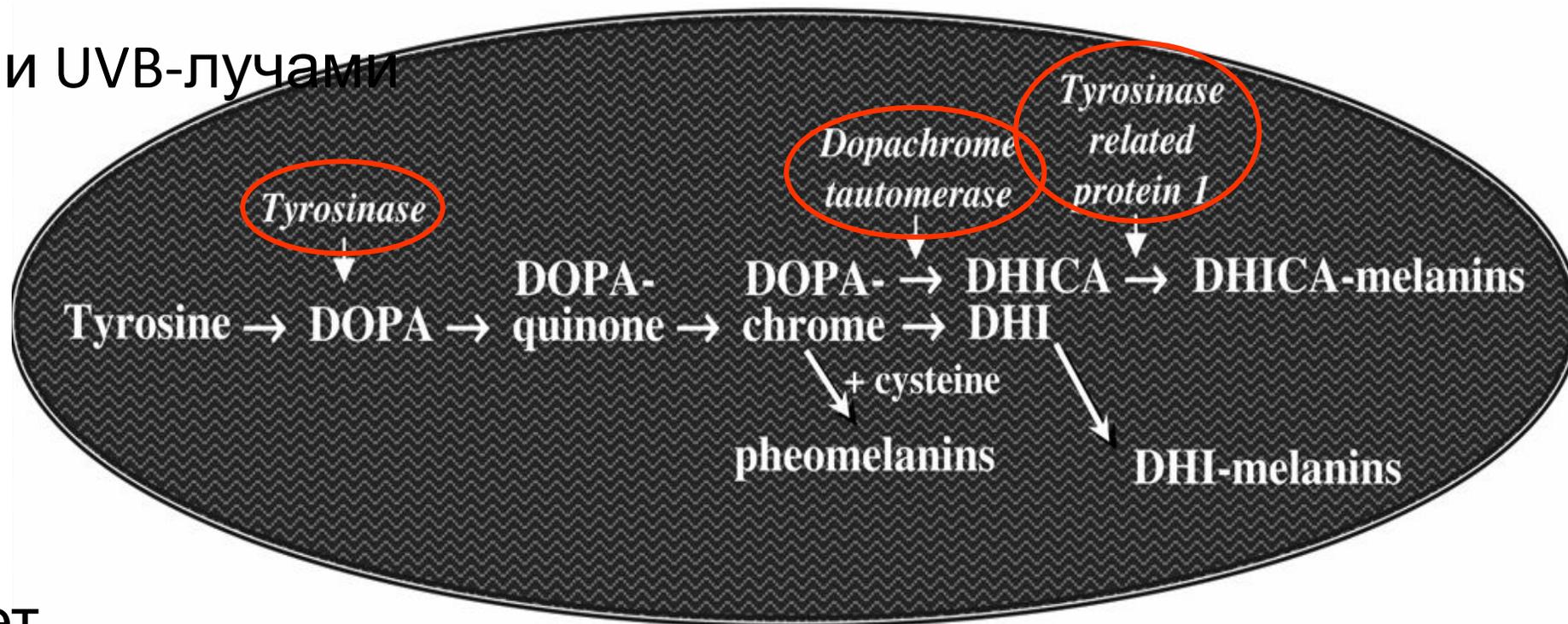


СИНТЕЗ МЕЛАНИНА

Синтез меланина проходит в меланоцитах внутри меланосом

Стимулирует синтез:

- Связывание α -меланоцит-стимулирующего гормона (МСГ) с MC1R рецептором
- При стимуляции UVB-лучами



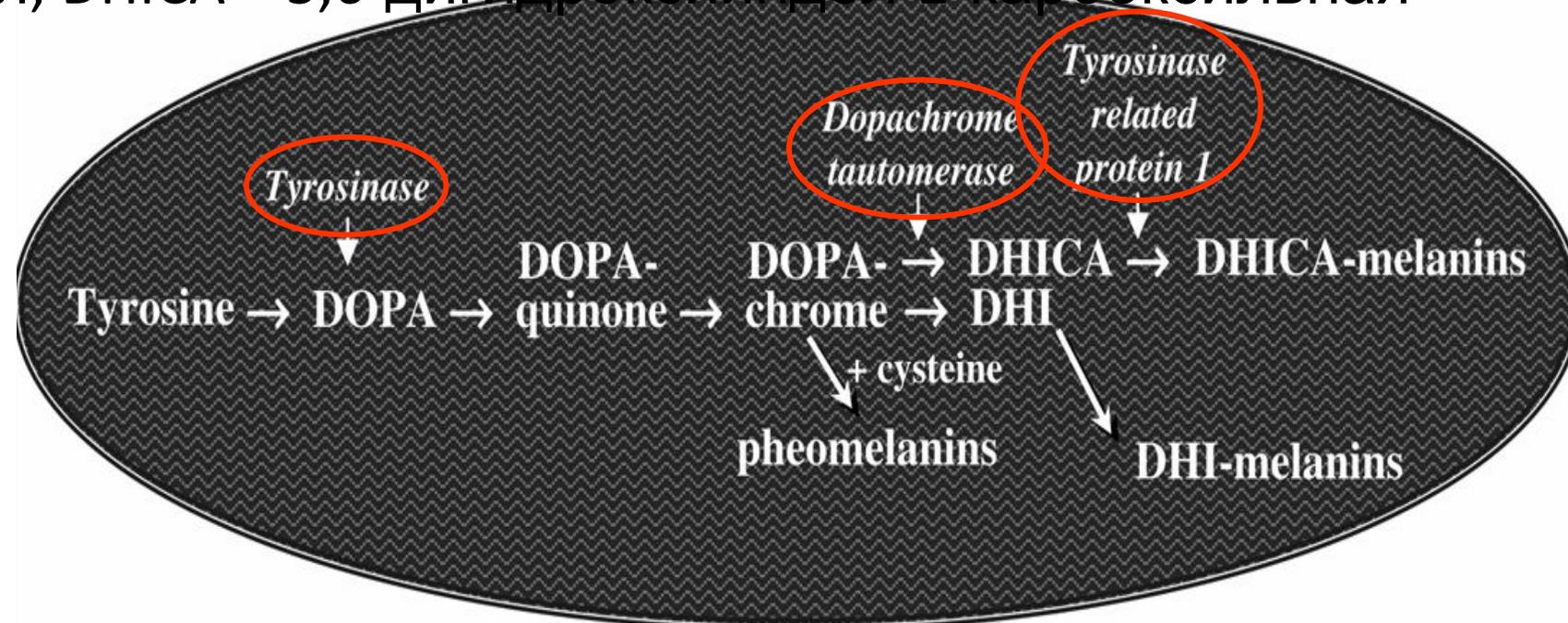
Меланин, в свою очередь, поглощает UV

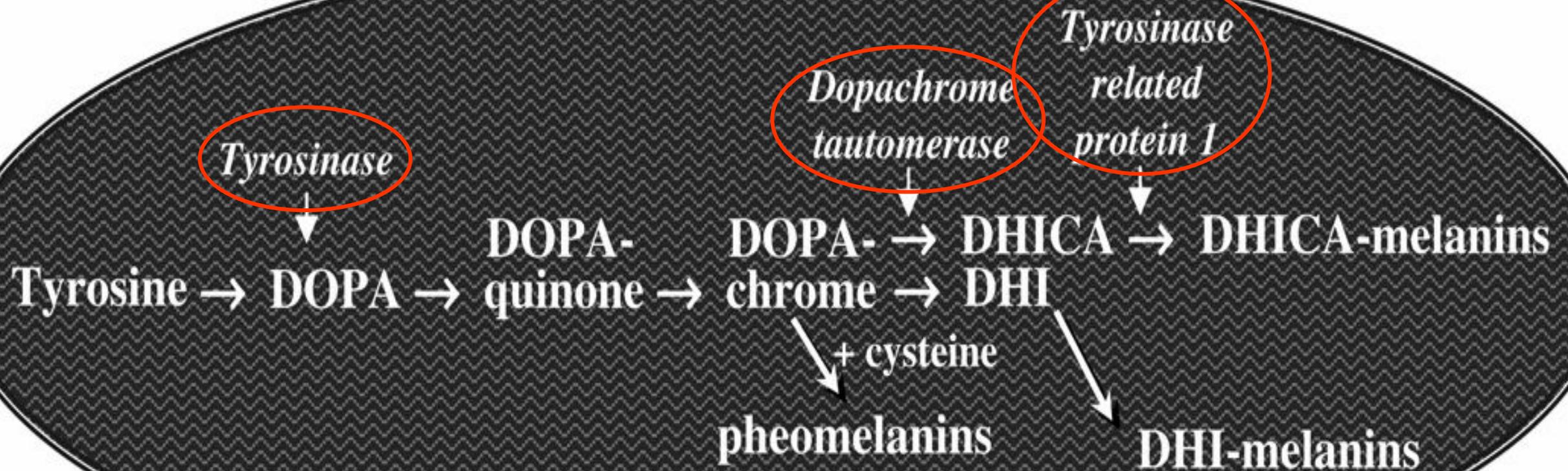
СИНТЕЗ МЕЛАНИНА

3 фермента в меланосомах необходимы для синтеза различного типа меланина

- **Тирозиназа** (TYR) – определяет начало меланогенеза (тирозин гидроксилирование)
- **DOPA-хром таутомераза**
- **Тирозин-зависимый протеин 1** (TYR1)

(DHI = 5,6-дигидроксииндол; DHICA = 5,6-дигидроксииндол 2-карбоксильная кислота)





СИНТЕЗ МЕЛАНИНА

Тирозин

L-DOPA

DOPA-ХИНОН

DOPA-хром

Цистеинил-л-DOPA

DHI

DHI-меланин

DHICA

DHICA-меланин

Окисление
Полимеризация

ФЕОМЕЛАН
ИН

Желтый ->
Красный

ЭУМЕЛАН
ИН

Коричневый
-> Черный

DHI = 5,6-дигидроксииндол;
DHICA = 5,6-дигидроксииндол-2-карбоксильная

УИ07070

Меланины

- **Меланины** – полиморфные и мультифункциональные полимеры эумеланина, феомеланина, смешанного меланина (комбинация двух); и нейромеланина
- Клетки млекопитающих могут производить коричнево-черный эумеланин, желто-красный феомеланин
- **Эумеланин** – высоко гетерогенный полимер, состоящий из DH1 и DH1CA компонентов в восстановленном или окисленном состоянии
- **Феомеланин** – преимущественно серо-содержащие производные бензотиазина

Феомеланин и эумеланин

- Чем больше эумеланина, тем более темная кожа
- У темнокожих – гораздо больше эумеланина и общего меланина в целом

- У светлого фототипа рецепторы к меланоцит-стимулирующему гормону дисфункциональны почти всегда из-за наличия мутации в гене рецептора (MC1-R) – МСГ не запускает рецептор, рецептор не дает команду тирозиназе – активности тирозиназы не хватает для синтеза эумеланина (а для феомеланина хватает)
- Поэтому 1 фототип не может загорать – эумеланин у них практически не вырабатывается

Феомеланин и эумеланин

- При облучении УФ феомеланина образуется гораздо больше свободных радикалов – возможно, одна из причин большей встречаемости меланом у светлокожих?



БИОГЕНЕЗ МЕЛАНОСОМ

Стадия 1

Меланосомы формируются на шЭПР

- Имеют аморфный матрикс

Fe



Э

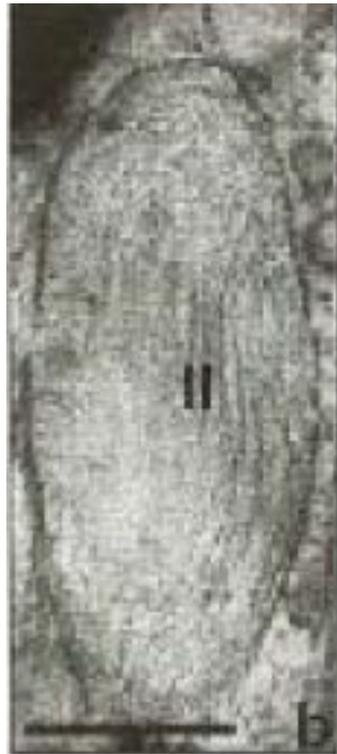


Стадия 2

И эу-, и феомеланосомы имеют организованный фибриллярный (нитчатый) матрикс, но

- Фео: синтез меланина уже начался
- Эу: синтез меланина еще не начался

Фе



Э



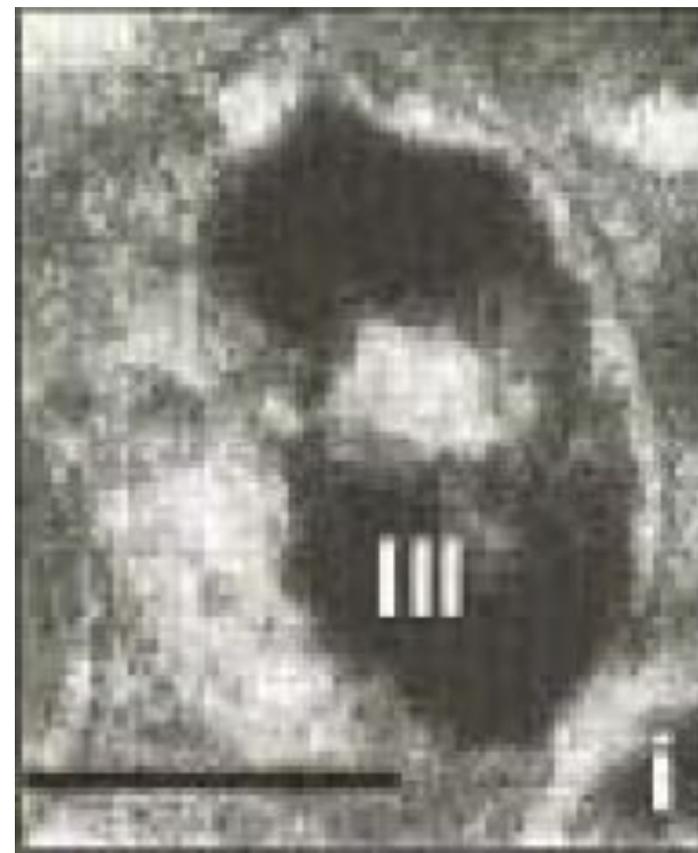
Стадия 3

Фео: продолжение синтеза меланина и его отложение

Эу: начало активного синтеза меланина и начало его отложения



Фе



Э

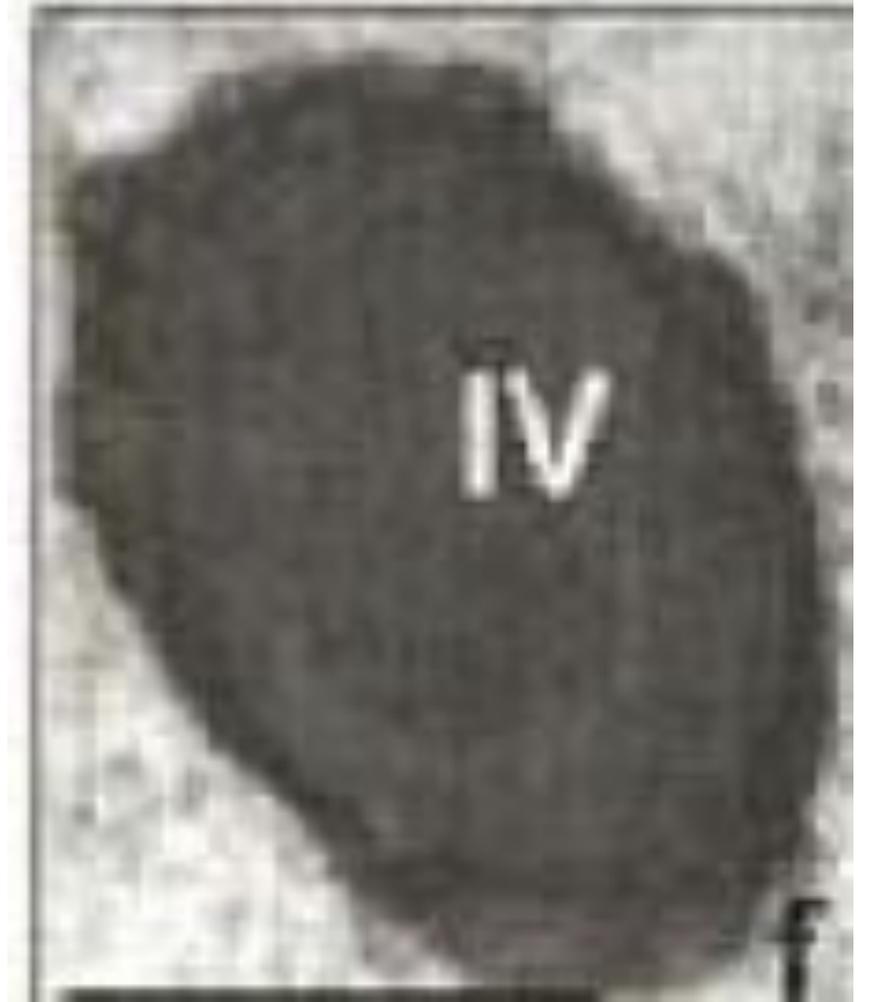
Стадия 4

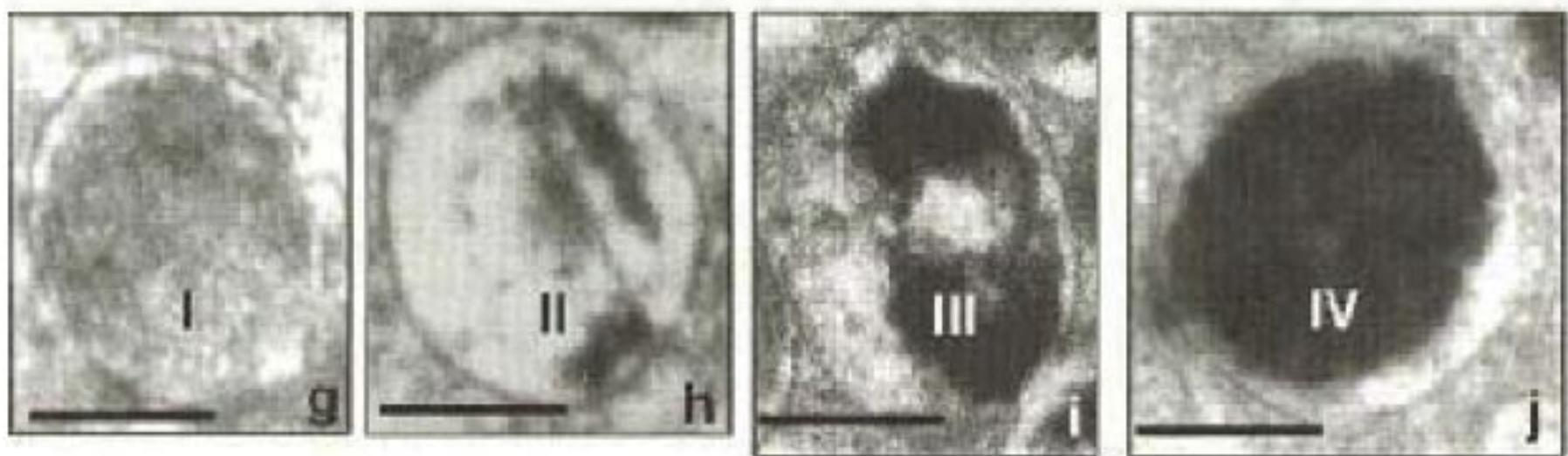
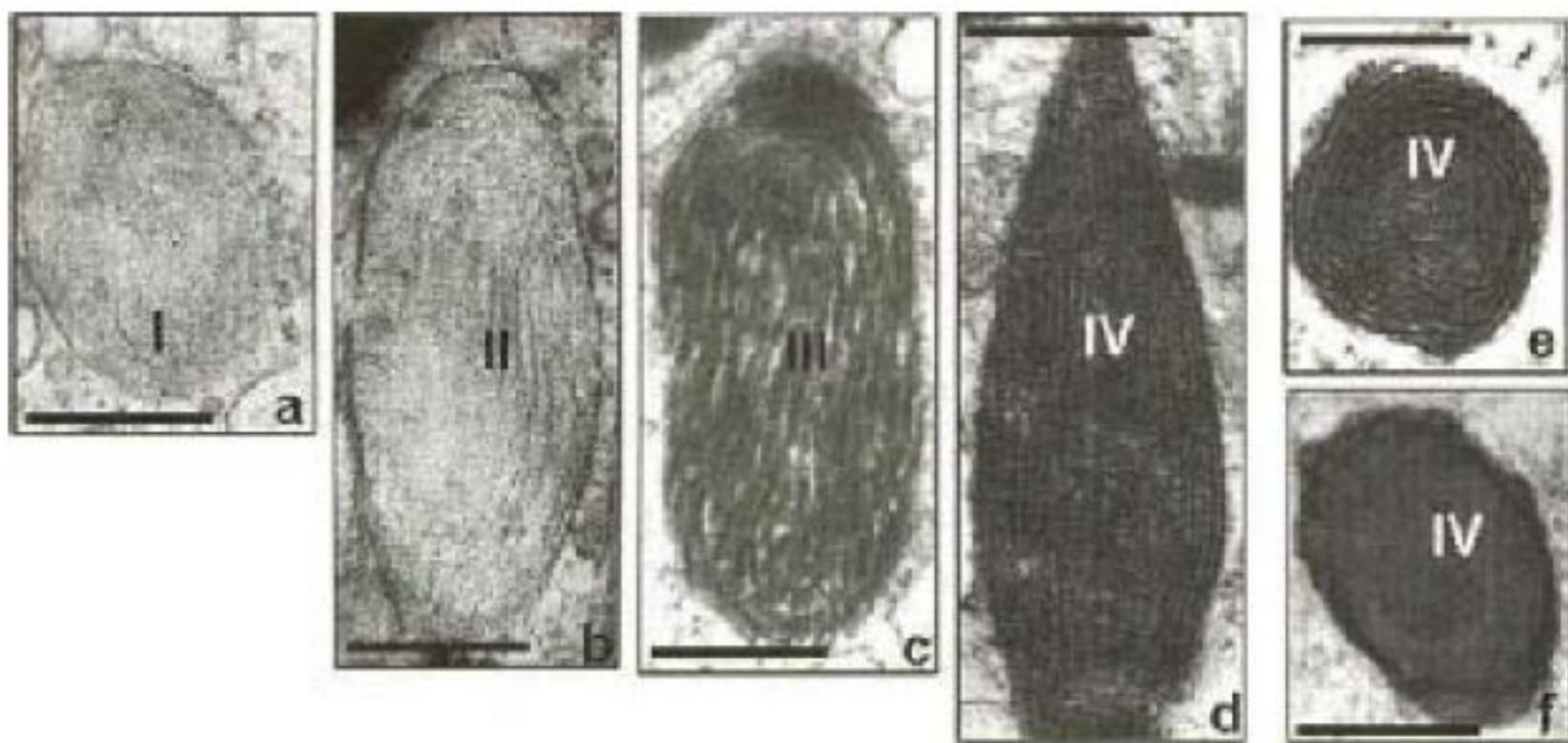
И фео- и эумеланосомы полностью меланизированы

Фе



Э





Происхождение пигментации кожи

- Под действием меланоцитстимулирующих (МСГ) и адренокортикотропного гормонов, а также солнечного света синтезируется меланин, функцией которого является защита ядерного аппарата клетки от повреждения УФ-излучением.
- Синтезированный меланин транспортируется в шиповатый слой эпидермиса по отросткам меланоцита, далее в кератиноциты эпидермиса, придавая коже загар.

Цвет кожи определяется содержанием пигментов в ней.

Эпидермис:

- Эндогенные = Меланин +++++ (коричневый-черный, желтый-красный)
- Экзогенные = Каротиноды (желтый)

Дерма:

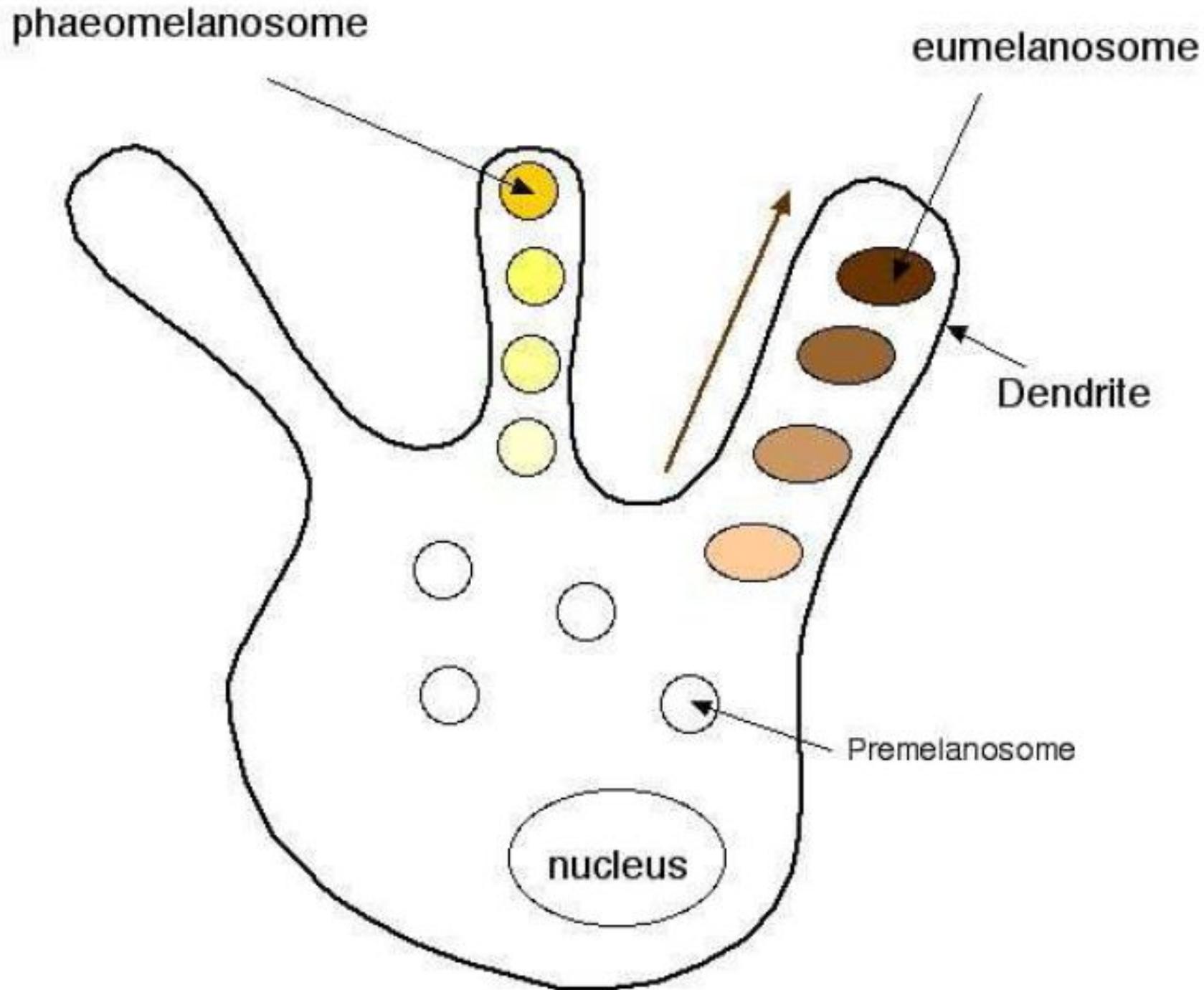
- Окисленный гемоглобин (красный) в капиллярах
- Восстановленный гемоглобин (голубой) в венах

Другие факторы:

- Эпидермальная толщина
- Кровоснабжение

Миграция меланосомы внутри меланоцита

- Созревание (полимеризация)



- Меланин поглощает UV-волны длиной 280-320 nm
- Как эу-, так и феомеланин играют важную защитную роль в связывании катионов, анионов, лекарственных средств, химикатов, *etc.*
- Синтезированный меланин транспортируется в шиповатый слой эпидермиса по отросткам меланоцита, далее в кератиноциты эпидермиса, придавая коже загар.
- Спустя некоторое время данный полимер гидролизуется в лизосомах, а коже возвращается её привычный оттенок.

Факторы, влияющие на продукцию меланина

- Гранулы меланина собираются над ядрами кератиноцитов и поглощают вредные UV-лучи еще до того, как они успеют достичь ядер и повредить ДНК
- Быстрое реагирование меланоцит-кератиноцит комплекса на обширную группу стимулов (паракринных или аутокринных): UV-лучи, **меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ)+++**, эндотелины, факторы роста, цитокины и т.д.
- Воздействие UV-лучей -> меланоциты увеличивают экспрессию пропигомеланокортина (ПОМК – предшественник МСГ) и его рецептора – меланокортинового рецептора 1 типа (МСR-1), TYR и TYR1, протеинкиназ C и других сигнальных факторов

Факторы, влияющие на продукцию меланина

- **Фибробласты (возможно так же другие клетки кожи)** производят цитокины, факторы роста, провоспалительные медиаторы, которые усиливают продукцию меланина и/или стимулируют перенос меланина к кератиноцитам
- Другие факторы связаны с кератиноцитами, которые могут регулировать пролиферацию и/или дифференциацию меланоцитов:
 - α -МСГ, АКТГ, основной фактор роста фибробластов (β -ФРФ), фактор роста нервов (ФРН), эндотелины, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор ингибирования лейкемии (ФИЛ) и фактор роста гепатоцитов (ФРГ)

Меланоциты СОПР

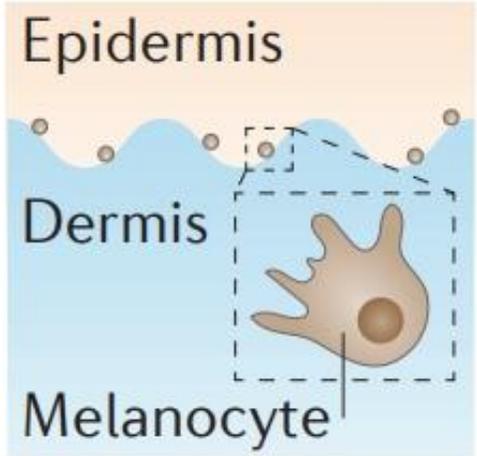
- Меланоциты находятся не только в составе кожи, но и присутствуют в полости рта (а также в среднем слое сосудистой оболочки глаза, внутреннем ухе, эпителии влагалища, менингеальных оболочках, чёрной субстанции и голубом пятне мозга, костях и сердце)
- С точки зрения защиты от солнечных лучей подобную локализацию объяснить затруднительно

Меланоциты СОПР

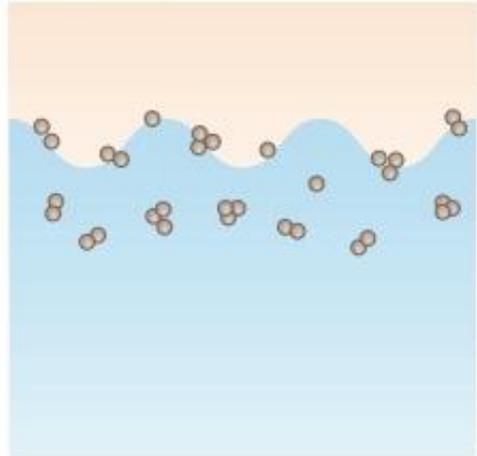
- Возможно, они отвечают за цвет СОПР и защищают от таких стрессорных факторов, как УФ-излучение, активные формы кислорода (АФК) и свободные радикалы.
- Меланины также обладают способностью “отбирать” ионы металлов для связывания некоторых лекарств и органических молекул
- Благодаря наличию лизосомальных ферментов (α -маннозидаза, кислая фосфатаза и др.) в меланосомах, меланин способен нейтрализовать бактериальные ферменты и токсины, а используя свою высокую связывающую способность, он может служить физическим барьером для микроорганизмов
- Также меланоциты способны выполнять роль антигенпредставляющих клеток (АПК), стимулировать Т-клеточную пролиферацию, фагоцитировать микроорганизмы, а также ингибировать рост бактерий и грибковых микроорганизмов.

Распределение меланоцитов

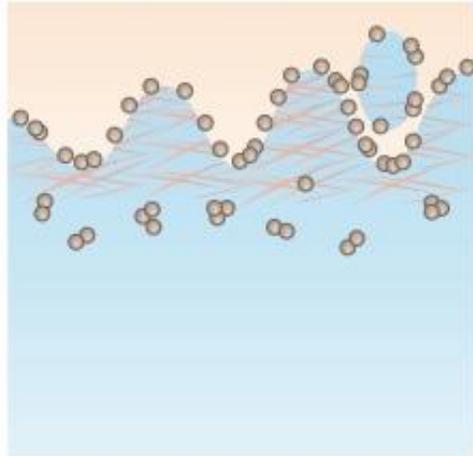
a Normal skin



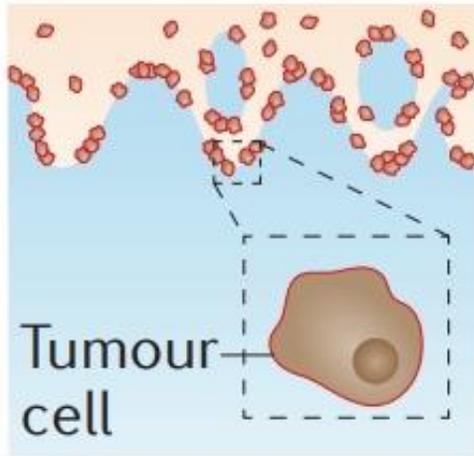
Naevus



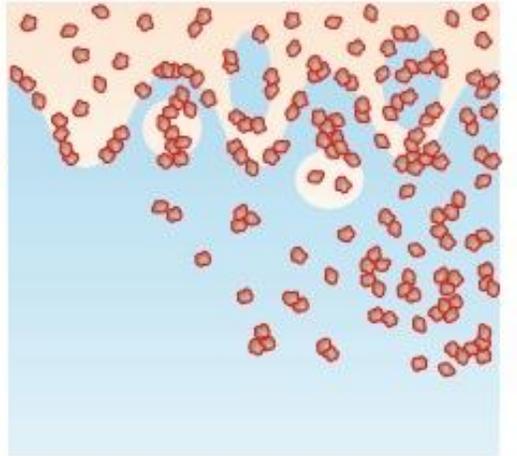
Dysplastic naevus



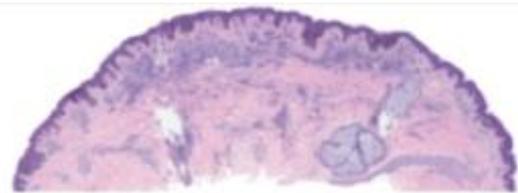
Melanoma *in situ*



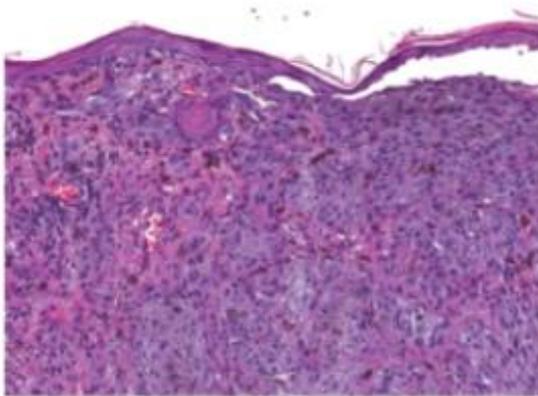
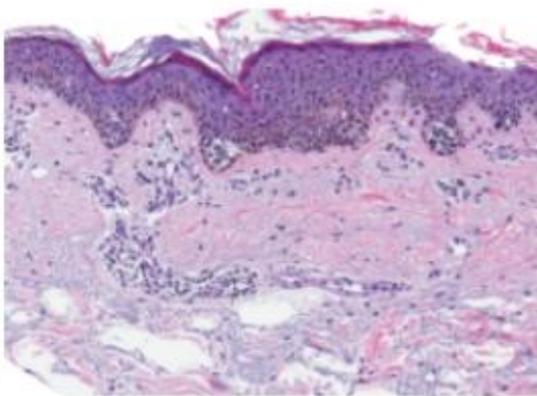
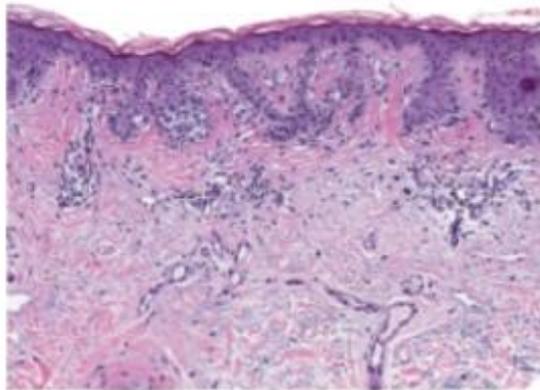
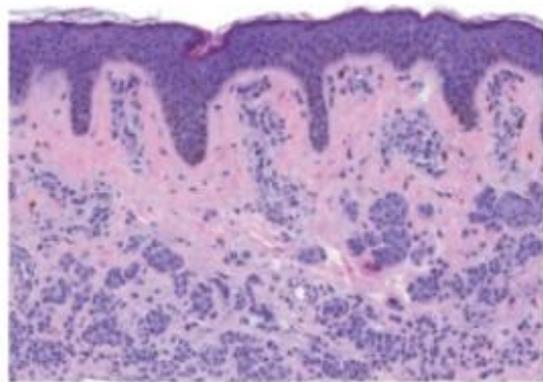
Invasive melanoma



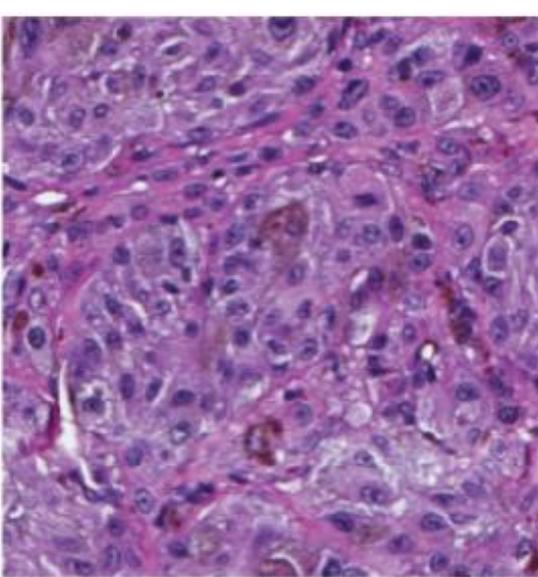
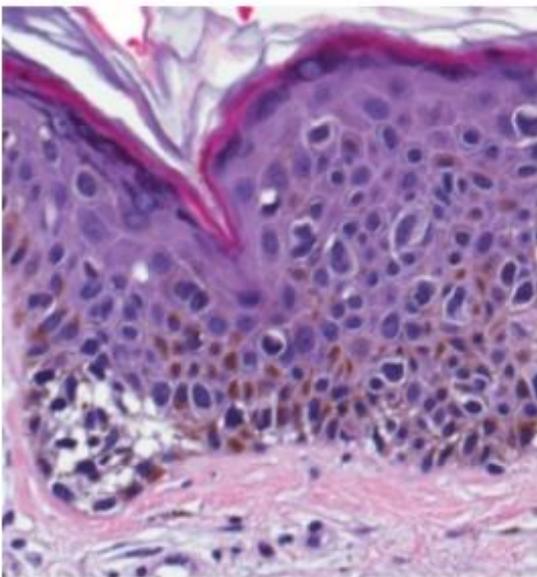
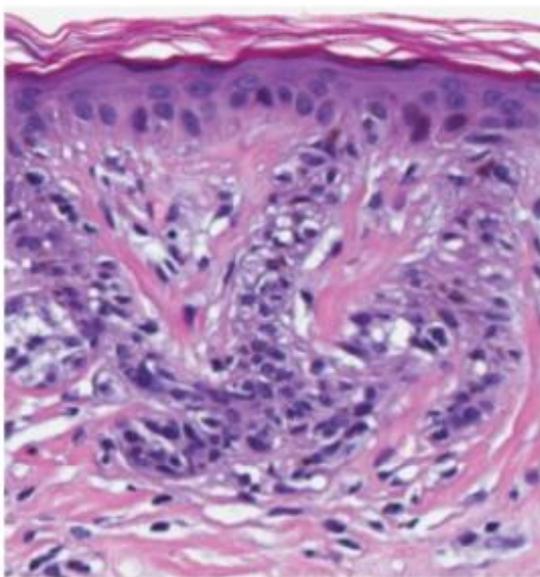
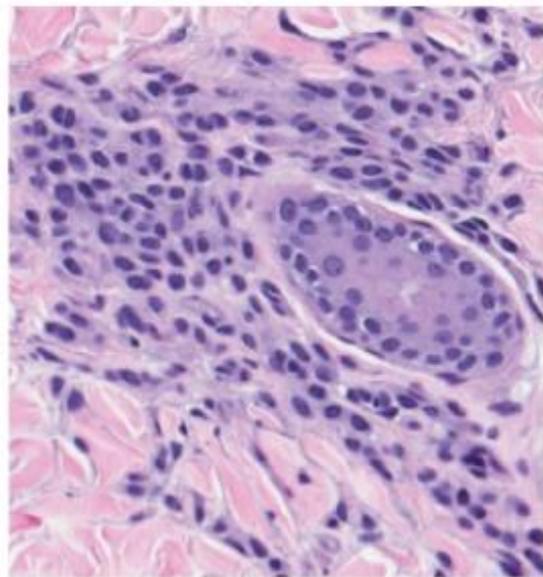
3 mm



400 μ m



50 μ m



Невусы

- **Приобретенные** – меланоциты в глуби дермы, группируются у придатков кожи (допустим, у волосяных фолликулов)
- **Врожденные** – чаще по дермо-эпидермальному соединению



Меланома

Два варианта расположения:

- Восходящий (ассоциировано с BRAF-мутацией) – меланоциты разбросаны во всех слоях в виде гнёзд
- Лентигинозный – отдельные меланоциты вдоль базального слоя эпидермиса. Может существовать много лет, прежде чем станет инвазивным

Список используемой литературы

1. Bologna, Jean., Jorizzo, Joseph L.Schaffer, Julie V. (2012) Dermatology: Elsevier Saunders
2. Kadekaro, Ana & Wakamatsu, Kazumasa & Ito, Shosuke & A Abdel-Malek, Zalfa. (2006). Cutaneous photoprotection and melanoma susceptibility: reaching beyond melanin content to the frontiers of DNA repair. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 11. 2157-73. 10.2741/1958.
3. Guitera P, Li LL, Scolyer RA, Menzies SW. Morphologic Features of Melanophages Under In Vivo Reflectance Confocal Microscopy. *Arch Dermatol*. 2010;146(5):492–498. doi:10.1001/archdermatol.2009.388
4. Weiss J. et al. Melanophages in inflammatory skin disease demonstrate the surface phenotype of OKM5+ antigen-presenting cells and activated macrophages. *Journal of the Am Acad Dermatol*. Vol 19, 4, 633-641
5. Hunter Shain A. and. Bastian Boris C. From melanocytes to melanomas. *Nature Reviews Cancer* vol 16, pages345–358 (2016)
6. Fujimoto M, Basko-Plluska JL, Krausz T, Angelica Selim M, Shea CR. Melanocytic tumors with intraepidermal melanophages: a report of five cases with review of 231 archived cutaneous melanocytic tumors.*J Cutan Pathol* 2015; 42: 394–399

Спасибо за внимание!

