

Mechanizmy pigmentacji skóry

Mechanisms of skin pigmentation

Patrycja Ata, Sławomir Majewski

Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Sławomir Majewski

Przeł Dermatol 2013, 100, 184–188

SŁOWA KLUCZOWE:

promieniowanie
ultrafioletowe, melanocyty,
melanina, różnice etniczne.

KEY WORDS:

ultraviolet radiation,
melanocytes, melanin, ethnic
differences.

STRESZCZENIE

Za pigmentację skóry odpowiedzialna jest melanina – barwnik produkowany w melanosomach, organellach melanocytów. W skład melaniny wchodzi: żółtoczerwona feomelanina, czarna DHI eumelanina i jasnobrązowa DHICA eumelanina. Barwa skóry i włosów człowieka zależy od proporcji tych trzech komponentów. W skórze przewlekle ekspozowanej na promieniowanie ultrafioletowe istotnie wzrasta poziom DHI. Sygnałem, który zapoczątkowuje melanogenezę po ekspozycji na promieniowanie świetlne/ultrafioletowe, jest uszkodzenie DNA keratynocytów. W odpowiedzi następuje w nich aktywacja p53 – czynnika transkrypcyjnego dla genu proopiomelanokortyny (POMC). Białko, produkt genu POMC, jest następnie posttranslacyjnie cięte na trzy peptydy: kortykotropinę (ACTH), endorfinę i MSH – hormon stymulujący melanocyty. Powodem, dla którego skóra ludzi rasy celtyckiej (typ I według klasyfikacji Fitzpatricka) nie brązowieje, jest brak właściwego receptora MC1R na melanocytach. Istnieją różnice w rozmieszczeniu melanosomów w obrębie melanocytów i keratynocytów, w wielkości ziaren melaniny oraz w składzie tego barwnika pomiędzy różnymi rasami. W skórze rasy orientalnej i negroidalnej melanosomy są rozmieszczone indywidualnie, ziarna są blisko dwukrotnie większe w stosunku do ziaren w melanocytach osób z jasną karnacją, a głównym barwnikiem jest DHI.

ABSTRACT

Skin pigmentation is caused by melanin, which is a dye produced in melanosomes – melanocyte organelles that help transport melanosomes to keratinocytes. Melanin is composed of the following elements: yellow-red pheomelanin, black DHI-eumelanin and light-brown DHICA-eumelanin. The colour of human skin and hair depends on the proportion of these three components in melanin. In skin chronically exposed to ultraviolet radiation the level of DHI increases significantly. The damage of the DNA of keratinocytes initiates the process of melanogenesis after exposure to light/ultraviolet. As a result, p53 – a transcription factor for proopiomelanocortin (POMC) – is activated. The protein, which is the product of the POMC gene, is then cut into three peptides: ACTH, endorphin and MSH – a hormone stimulating melanocytes. The lack of an appropriate MC1R receptor is the reason why the skin of people of the Celtic race (Fitzpatrick type 1) does not tan. There are differences in the location of melanosomes within keratinocytes, the size of melanin grains and the composition of this dye depending on the human race. In the skin of oriental and negroid race melanosomes are located separately, grains are twice as big as in the case of the white skin, and DHI is the dominant dye.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

mgr Patrycja Ata
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail: patrycja.ata@gmail.com

WPROWADZENIE

W ostatnich kilkudziesięciu latach gwałtownie wzrosła liczba zachorowań na różnego typu nowotwory skóry, np. zachorowania na czerniaka zwiększyły się wśród mieszkańców USA w latach 1939–2007 ponad 20-krotnie, z 1 : 1500 w 1939 r. do 1 : 63 w 2007 r. [1]. Czerniak stał się najpospolitszym nowotworem wśród 25–29-latków w USA [2]. Dramatycznie zwiększyła się też zachorowalność na inne typy nowotworów skóry, w 2008 r. w USA zdiagnozowano ponad 1 mln nowych zachorowań. Przeważają zachorowania na raka kolczystokomórkowego (ang. *squamous cell carcinoma* – SCC) oraz podstawnokomórkowego (ang. *basal cell carcinoma* – BCC). Na rozwój nowotworów skóry wpływa wiele czynników, m.in. fenotyp skóry (barwa skóry), odpowiedź immunologiczna, infekcje wirusowe, uwarunkowania genetyczne, jednak decydującym czynnikiem jest ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (ang. *ultraviolet radiation* – UVR). Epidemiolodzy wskazują, że gwałtowny wzrost zachorowań na różnego rodzaju nowotwory skóry wiąże się ze zmianami w sposobie spędzania wolnego czasu. Modne stało się przebywanie na świeżym powietrzu i opalone, brązowe ciało. W 2004 r. 28 mln obywateli USA, wśród których 70% stanowiły nastolatki i kobiety w wieku 16–49 lat, opalało się przy sztucznych źródłach UVR [3]. Powyższe dane dotyczą białej populacji tego kraju, która znacznie częściej choruje na nowotwory skóry niż ludzie rasy czarnej.

W pracy przedstawiono biologiczne podstawy powstawania opalenizny pod wpływem UVR oraz omówiono różnice morfologiczne melanocytów, które decydują o wrodzonym kolorze skóry i podatności na nowotwory skóry.

MELANOCYTY, MELANOSOMY I MELANINA

Docierające do skóry promieniowanie słoneczne i pochodzące ze źródeł sztucznych jest częściowo odbijane od jej powierzchni, jednak w dużej mierze pochłaniane przez chromofory komórkowe, przede wszystkim przez melaninę – barwnik produkowany w melanosomach, organellach melanocytów (komórek barwnikowych skóry).

Melanocyty są rozmieszczone w warstwie podstawnej naskórka na całej skórze z wyjątkiem wewnętrznych powierzchni dłoni i stóp. Ilość melanocytów na jednostkę powierzchni jest podobna i nie zależy od koloru skóry. Melanocyty mają liczne wypustki dendrytyczne. Za ich pomocą melanosomy są transportowane do keratynocytów. Przekazanie melanosomów z melanocytów do keratynocytów zachodzi głównie poprzez fagocytozę zakończenia wypustki melanocytu przez keratynocyt. Wewnątrz keratynocytu melanosomy mogą pozostawać wolne,

mogą też grupować się w otoczone błoną agregaty, zwane kompleksami melanosomowymi [4].

Do czynników pobudzających wzrost melanocytów należą: czynnik pobudzający melanocyty (ang. *melanocyte growth factor* – MGF), fibroblasty (ang. *fibroblast growth factor* – FGF) i hepatocyty (ang. *hepatocyte growth factor* – HGF), natomiast inhibitorami proliferacji są interleukiny 1, 6 (IL-1, IL-6), czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF- α), interferon β (INF- β) i transformujący czynnik wzrostu (*transforming growth factor β* – TGF- β) [5]. Melanocyty odgrywają ważną rolę w układzie odpornościowym skóry [6]. Pobudzone melanocyty prezentują antygeny limfocytom T w kontekście z antygenami głównego układu zgodności tkankowej MHC klasy I i II. Produkują i wydzielają także różnorodne cząsteczki sygnalizacyjne, takie jak: mediatory zapalenia (IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-10 i TNF- α), cytokiny, czynniki chemotaktyczne (aktywujący i chemotaktyczny czynnik monocytów, ang. *monocyte chemotactic and activating factor* – MCAF) oraz czynniki wzrostu, np. TGF- β 1. Syntetyzują też substancje, które uczestniczą w ostrej fazie zapalenia, np. aminy katecholowe, tlenek azotu (NO) oraz α -MSH – hormon stymulujący syntezę melaniny w melanocytach poprzez stymulację tyrozyazy, istotnego enzymu melanogenezy [7, 8].

Melanocyty są podatne na działanie wielu cząsteczek sygnalizacyjnych, w tym cytokin prozapalnych. Mają na powierzchni receptory dla IL-1, IL-6, TNF- α , dla histaminy i prostaglandyn [6]. Cytokiny w melanocytach są także odpowiedzialne za pobudzenie ich do wzmożonej syntezy i wydzielania NO, poprzez pobudzenie jego indukowanej syntetazy (iNOS). Melanocyty nie tylko produkują NO, lecz także są wrażliwe na jego duże stężenia. Uwalniany w nadmiarze NO może wywoływać apoptozę melanocytów i powodować zanikanie barwnika w skórze [9].

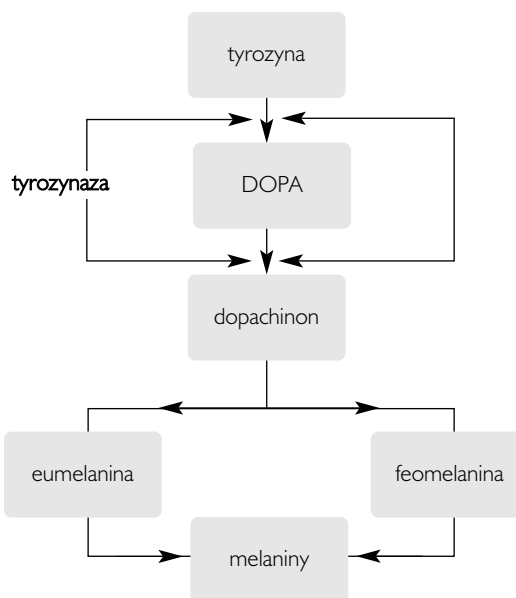
Proces syntezy melaniny – melanogeneza (ryc. 1.), może być regulowany przez cytokiny prozapalne i inne mediatory odpowiedzi immunologicznej. Takie cytokiny zapalenia, jak IL-1, IL-6 i TNF- α , hamują biosyntezę melaniny, natomiast glikokortykosteroidy ją pobudzają. Głównym czynnikiem jest jednak naświetlanie UVB (280–320 nm). To widmo promieniowania pobudza powstawanie w melanocytach diacyloglicerolu, NO, wolnych rodników oraz hormonu α -MSH. Wyzwalają one kaskadę reakcji nasilających aktywność tyrozyazy, a wzmożonej melanogenezie towarzyszy wzrost transferu melanosomów do keratynocytów [6].

Melanina nie jest pigmentem jednorodnym. Składa się z kilku różnych barwników, które mają różne właściwości fizyczne i barwę. Pierwszy etap syntezy tych barwników jest wspólny. Melanogeneza zaczyna się od oksydacji aminokwasu – tyrozyny, przez enzym tyrozyazę. W wyniku tego utlenienia powstaje dopachinon, który jest substratem dla produkcji za-

równy żółtoczerwonej feomelaniny, jak i dwóch form eumelaniny – ciemnobrązowej i czarnej. Produkcja feomelaniny – w przeciwieństwie do eumelaniny – zależy od dostępności cysteiny, która jest aktywnie transportowana do melanosomów i podlega przyłączeniu do pierścienia dopachinonu, tworząc cyst-DOPA. Ta ostatnia podlega cyklizacji, w wyniku czego powstaje alanylohydroksybenzotiazyna. Monomer ten polimeryzuje i powstaje rozpuszczalna w roztworach zasadowych feomelanina [10]. Dopachinon może również ulegać cyklizacji i oksydacji do niestabilnego dopachromu, który może ulegać albo spontanicznej dekarboksylacji do 5,6-dihydroksyindolu (DHI), albo tautomerizacji z utworzeniem kwasu 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowego (DHICA) [11]. Ten etap jest kontrolowany przez specyficzny enzym melanosomów – tautomerazę dopachromową [12, 13].

Kwas 5,6-dihydroksyindolo-2-karboksylowy może jednak powstawać spontanicznie, bez udziału enzymu, w obecności pewnych jonów metali (Cu^{+2} , Ni^{+2} , Co^{+2}) przy pH poniżej 6 [14]. Z chwilą powstania zarówno DHI, jak i DHICA podlegają polimeryzacji. W ten sposób tworzą się dwie formy eumelaniny. Polimer eumelaniny powstały z polimeryzacji DHI ma barwę ciemnobrunatną lub czarną, jest słabo rozpuszczalny, podczas gdy polimer utworzony z DHICA ma barwę jasnobrązową i łatwo rozpuszcza się w roztworach zasadowych [15]. W naturze DHI i DHICA tworzą wspólne polimery, obie formy tworzą eumelaninowy heteropolimer. Jeśli w takim heteropolimerze przeważa DHI, to powstający polimer ma taką samą charakterystykę chemiczną i optyczną (barwę) jak czysty monomer DHI.

Aktywne formy tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS) powodują uszkodzenie DNA w keratynocytach. W odpowiedzi na uszkodzenia DNA w tych komórkach następuje aktywacja p53 – czynnika transkrypcyjnego dla genu proopiomelanokortyny (POMC). Białko, które jest produktem genu POMC, jest następnie posttranslacyjnie cięte na trzy peptydy: hormon adrenokortykotropowy (ACTH), endorfinę i hormon stymulujący melanocyty (MSH). Pochodzący z keratynocytów MSH aktywuje receptor błonowy melanocyty (MC1R), co uruchamia kaskadę procesów biochemicznych prowadzącą poprzez aktywację cAMP do wzrostu ekspresji czynnika transkrypcyjnego MITF (ang. *microphthalmia-associated transcription factor*) w melanocytach (cAMP wiąże się z promotorem genu, uruchamiając jego transkrypcję). Z kolei MITF aktywuje zespół genów, które katalizują przekształcenie tyrozyny w melaninę [16]. Melanina jest następnie pakowana w melanosomy i transportowana do keratynocytów, a następnie umieszczana nad jądrem, co chroni je przed dalszą ekspozycją na UVR [17]. Powodem, dla którego skóra ludzi rasy celtyckiej nie brą-



Rycina 1. Schemat syntezy melaniny
Figure 1. Melanin synthesis scheme

zowieje, jest brak właściwego receptora MC1R. Sygnał od MHS nie jest więc przenoszony przez błonę melanocyty i nie dochodzi do aktywacji syntezy melaniny [18]. Pod wpływem UVR dochodziłoby do fotodegradacji melaniny, a proces ten generowałby ROS [18, 19].

Istnieją dwa typy melanosomów – sferoidalne i elipsoidalne. W melanosomach sferoidalnych występuje barwnik feomelanina i stąd ich nazwa feomelanosomy, natomiast te ostatnie nazywane są także eumelanosomami, ponieważ zawierają barwnik eumelaninę. Feomelanosomy i eumelanosomy mogą występować w obrębie jednego melanocyty [20]. Melanosomy mogą mieć różny stosunek osi długiej do osi krótkiej. I tak, w melanosomach sferoidalnych wynosi on 1,25–1,35, a w melanosomach elipsoidalnych nawet 1–20 [21].

Różnice morfologiczne umożliwiły zastosowanie techniki analizy morfologii melanosomów do badania składu melaniny w skórze ludzkiej. Podstawowa metoda badania składu melaniny polega na oznaczeniu za pomocą chromatografii cieczowej produktów jej degradacji. Metoda ta nie wykrywa jednak DHI eumelaniny. Jej stężenie oblicza się z różnicy pomiędzy całkowitą ilością barwnika a jego dwoma formami rozpuszczalnymi w zasadach [18]. Barwa skóry i włosów człowieka zależą od proporcji w mieszaninie tych trzech komponentów [22, 23].

RÓŻNICE ETNICZNE

Obserwacje oraz wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że chociaż melanocyty osób rasy czarnej starzeją się szybciej niż melanocyty osób rasy białej, to wizualnie skóra ludzi rasy czarnej starzeje się wolniej

niż skóra ludzi rasy białej. Ponadto u ludzi rasy czarnej rzadziej występują zachorowania na czerniaka.

Stwierdzono, że ma to związek z melaniną [24]. Funkcja ochronna tego barwnika jest dobrze udokumentowana u ludzi ras hinduskiej i negroidalnej [18]. Stężenie melaniny w naskórku zależy od typu etnicznego (rasy) oraz od tego, czy była ona przewlekłe ekspozycja na promieniowanie słoneczne. Skóra ludzi rasy kaukaskiej zawiera blisko o połowę mniej melaniny w porównaniu ze skórą ludzi rasy negroidalnej. Niezależnie od przynależności etnicznej, w okolicach narażonych na przewlekłe działanie promieniowania słonecznego stężenie melaniny jest blisko dwukrotnie większe od stężenia na obszarach skóry niepoddanej nasłonecznieniu, odpowiednio 40,1 $\mu\text{g}/\text{mg}$ białek naskórka i 22,0 $\mu\text{g}/\text{mg}$ u rasy negroidalnej oraz 19,9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ i 12,3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ u rasy kaukaskiej. Również melanosomy w partiach skóry ekspozowanej na promieniowanie słoneczne są istotnie większe w porównaniu z melanosomami z obszarów nieekspozowanych [25]. Zmienia się także skład melaniny. W skórze chronicznie ekspozowanej istotnie zwiększa się stężenie DHI, co wskazuje na adaptacyjną, ochronną rolę tego związku wobec UVR [22].

W zależności od pochodzenia etnicznego (przynależności do danej rasy) różne są również stężenie i skład melaniny oraz wielkość melanosomów. Podstawowym czynnikiem, od którego zależy kolor ludzkiej skóry, jest wzór rozmieszczenia melanosomów w obrębie keratynocytów. W keratynocytach ludzi rasy kaukaskiej 88,9% melanosomów występuje w postaci pęczków, natomiast melanosomy w keratynocytach skóry ciemnej (u rasy negroidalnej) są większe i 84,5% z nich występuje pojedynczo. U ludzi rasy żółtej (azjatyckiej) wzór rozmieszczenia melanosomów w keratynocytach w skórze osłoniętej od słońca jest kombinacją wzoru dla rasy kaukaskiej i negroidalnej, tj. występuje tu kombinacja pojedynczych melanosomów i wiązek melanosomów w proporcji 62,6% : 37,4%. Melanosomy rozmieszczone indywidualnie są zwykle większych rozmiarów niż melanosomy w wiązkach. Dokładne pomiary wielkości ziaren u różnych ras wykazały, że największe ziarna są w skórze rasy negroidalnej ($1,44 \pm 0,67 \mu\text{m}^2 \times 10^{-2}$), następnie w skórze rasy żółtej ($1,36 \pm 0,15 \mu\text{m}^2 \times 10^{-2}$), natomiast najmniejsze w skórze rasy celtyckiej ($0,94 \pm 0,48 \mu\text{m}^2 \times 10^{-2}$) [26, 27].

Na zabarwienie ma także wpływ skład melaniny. W badaniach dotyczących składu pigmentowego włosów barwy ciemnobrązowej (rasy kaukaskiej ciemnej – typ IV według skali Fitzpatricka) i barwy czarnej (rasy orientalnej – typ V według skali Fitzpatricka) wykazano, że głównym barwnikiem w obu przypadkach jest eumelanina. Jej stężenie wynosiło 8,1 $\pm 0,5 \mu\text{g}/\text{mg}$ tkanki (rasa kaukaska) i 19,6 $\pm 0,5 \mu\text{g}/\text{mg}$ (rasa orientalna). Stężenie feomelaniny kształtowało się

na poziomie 2,9 $\pm 0,2 \mu\text{g}/\text{mg}$ u rasy kaukaskiej i 3,8 $\pm 0,0 \mu\text{g}/\text{mg}$ u rasy orientalnej. Eumelanina włosów brązowych zawierała 19,2% DHICA, a eumelanina włosów czarnych – 22,9% tego kwasu. Stosunek feomelaniny/eumelaniny wynosił 0,36 dla włosów brązowych i 0,19 dla włosów czarnych, co wskazuje na tendencję, że im ciemniejszy jest kolor włosów, tym mniej feomelaniny znajduje się w składzie pigmentu włosa [13]. W skórze osób o fenotypie V i VI, odpowiednio przedstawicieli grupy etnicznej orientalnej i negroidalnej, najczęściej zachodzi synteza DHI eumelaniny, zarówno w skórze naświetlanej, jak i nienaświetlanej. U przedstawicieli rasy celtyckiej (typ I według skali Fitzpatricka) – o bardzo jasnej cerze i rudych bądź blond włosach – stwierdza się w melanosomach głównie czerwony barwnik, feomelaninę [22].

Ponadto wyniki badań wykazały, że hormon α -MSH i toksyny cholery aktywują melanogenezę oraz indukują procesy prowadzące do zatrzymania podziałów komórkowych (starzenia się) w ludzkich melanocytach [28]. W melanocytach ludzi rasy czarnej pod wpływem toksyn cholery *in vitro* gromadzone są duże ilości barwnika. Jednocześnie dochodzi u nich do zahamowania cyklin – enzymów markerowych dla intensywnie dzielących się komórek. W melanocytach skóry ludzi rasy białej, w tych samych warunkach zewnętrznych, akumulacja melaniny jest znacznie słabsza i co najważniejsze – po zadziałaniu *in vitro* toksynami cholery melanocyty przechodzą jeszcze kilka cykli podziałowych. Tak więc starzenie się melanocytów ludzi rasy białej jest opóźnione w stosunku do melanocytów ludzi rasy czarnej [28].

PODSUMOWANIE

Skóra wystawiona na przewlekłe działanie promieniowania słonecznego jest ciemniejsza w porównaniu ze skórą chronioną przed naświetleniem. Dotyczy to zwłaszcza ludzi z typem skóry od III do VI według klasyfikacji Fitzpatricka, odpowiednio przedstawicieli rasy kaukaskiej o ciemniejszej białej skórze, kaukaskiej o jasnobrązowej skórze, orientalnej (hinduskiej) o brązowej skórze i rasy negroidalnej o skórze czarnej lub ciemnobrązowej. Przedstawiciele rasy celtyckiej o bardzo jasnej skórze, niebieskich oczach i rudych włosach (kaukaska I) oraz rasy kaukaskiej jasnej zawsze lub bardzo łatwo ulegają poparzeniom słonecznym i opalają się bardzo trudno [24]. Brązowanie skóry jest reakcją obronną organizmu przed szkodliwym, destrukcyjnym działaniem UVR.

Postęp w badaniach nad biologią melanocytów i dokładne poznanie mechanizmów pigmentacji stanowi podstawę do opracowania nowych substancji regulujących procesy zabarwienia skóry.

Piśmiennictwo

1. **Riegel D.S.:** Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58, 129-132.
2. **Bleyer A., O'Leary M., Barr R., Ries L.:** Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, 2006.
3. **Levine J.A., Sorace M., Spencer J., Siegel D.M.:** The indoor UV tanning industry: a review of skin risk, health benefits claims, and regulation. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53, 1038-1044.
4. **Ernfors P.:** Cellular origin and developmental during the formation of skin melanocytes. *Exp Cell Res* 2010, 316, 1397-1407.
5. **Krasagakis K., Garbe C., Zouboulis C.C., Orfanos C.E.:** Growth control of melanoma cells and melanocytes by cytokines. *Recent Results Cancer Res* 1995, 139, 169-182.
6. **Tam I., Stepień K.:** Melanocyty - immunokompetentne komórki barwnikowe. *Postep Derm Alergol* 2007, 24, 188-193.
7. **Fisher J.M., Fisher D.E.:** From suntan to skin cancers: molecular pathways and prevention strategies. *Targ Oncol* 2008, 3, 41-44.
8. **Shin Y., Seo Y., Yoon H., Song K., Park J.W.:** Effect of keratinocytes on regulation of melanogenesis in culture of melanocytes. *Biotechnol Bioproc E* 2012, 17, 203-210.
9. **Bowen A.R., Hanks A.N., Allen S.M., Alexander A., Die-drich M.J., Groosman D.:** Apoptotic regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells. *J Invest Dermatol* 2003, 120, 48-55.
10. **Prota G.:** Regulatory mechanisms of melanogenesis: beyond the tyrosinase concept. *J Invest Dermatol* 1993, 100: 1568-1618.
11. **Pawelek M.:** After dopachrome? *Pigment Cell Res* 1991, 4, 53-62.
12. **Aroca P., Garcia-Borrbn J.C., Solano F., Lozano J.A.:** Regulation of mammalian melanogenesis I: partial purification and characterization of a dopachrome converting factor: dopachrome tautomerase. *Biochim Biophys Acta* 1990, 1035, 266-275.
13. **Uyen L.D.P., Wquyen D.H., Kim E.:** Mechanism of skin pigmentation. *Biotechnol Bioproc E* 2008, 13, 383-395.
14. **Pavel S.:** Dopachrome tautomerase is not essential for DHICA formation. *Pigment Cell Res* 1994, 7, 123-127.
15. **Orlow S.J., Osber M.P., Pawelek J.M.:** Synthesis and characterization of melanins from dihydroxyindole-2-carboxylic acid and dihydroxyindole. *Pigment Cell Res* 1992, 5, 113-121.
16. **Levy C., Khaled M., Fisher D.E.:** MITF: master regulator of melanocyte development and melanoma oncogene. *Trends Mol Med* 2006, 12, 406-416.
17. **Tran T., Schuman J., Fisher D.E.:** UV and pigmentation: molecular mechanisms and social controversies. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008, 21, 509-516.
18. **Ito S., Fujita K.:** Microanalysis of eumelanin and pheomelanin in hair and melanomas by chemical degradation and liquid chromatography. *Ann Biochem* 1985, 144, 527-536.
19. **Wenczi E., Van der Schans G.P., Roza L., Kolb R.M., Timmerman A.J., Smit N. i inni:** (Pheo)melanin photosensitizes UVA-induced DNA damage in cultured human melanocytes. *J Invest Dermatol* 1998, 111, 678-682.
20. **Inazu M., Mishima Y.:** Detection of eumelanogenic and pheomelanogenic melanosomes in the same normal human melanocyte. *J Invest Dermatol* 1993, 100, 172S-175S.
21. **Wilczek A., Kondon H., Mishima Y.:** Composition of mammalian eumelanins: analyses of DHICA-derived units in pigment from hair and melanoma cells. *Pigment Cell Res* 1996, 9, 63-67.
22. **Alaluf S., Heath A., Carter N., Atkins D., Mahalingam H., Barrett K. i inni:** Variation in melanin content and composition in type V and VI photoexposed and photoprotected human skin: the dominant role of DHI. *Pigment Cell Res* 2001, 14, 337-347.
23. **Daal A.:** The genetics basis of human pigmentation. *Forencis Sci Int* 2008, 1, 541-543.
24. **Fitzpatrick T.B.:** The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988, 124, 869-781.
25. **Jabłoński N., Chaplin G.:** Barwy ochronne. *Świat Nauki (wydanie specjalne)* 2003, 3, 4-81.
26. **Brenner M., Hearing V.J.:** The protective role of melanin against UV damage in human skin. *Photochem Photobiol* 2008, 84, 539-549.
27. **Thong H.Y., Jee S.H., Sun. C.C, Boissy R.E.:** The patterns of melanosome distribution in keratinocytes of human skin as one determining factor of skin colour. *Br J Dermatol* 2003, 149, 498-505.
28. **Alaluf S., Atkins D., Barret N., Blount M., Carter N., Heath A.:** Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Res* 2002, 15, 112-118.

Otrzymano: 7 V 2013 r.

Zaakceptowano: 6 VI 2013 r.