

# MELANİN VE KİMYASALLAR

M. Kemal IRMAK\*,\*\*  
İsmail TEMEL\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya  
\*\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim  
Dalı, Malatya

**Yazışma Adresi:**  
Dr. İsmail TEMEL  
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Biyokimya Anabilim Dalı  
MALATYA  
Tel: 0 422 341 0660 / 3301

Kabul tarihi / Accepted date:  
07.10.2000

*Melanin, hayvan ve bitki aleminde yaygın olarak bulunan, kinon ve hidrokinon monomerlerinden oluşmuş bir polimerdir. Hayvanlarda pigmentasyon işlevinden başka, çeşitli ilaç ve kimyasal maddeleri kendisine bağlamaktadır. Melanin bu şekilde zararlı maddeleri absorbe etmekte ve sonradan toksik olmayan konsantrasyonlarda yavaş olarak etrafa bırakarak, hem pigment hücrelerini hem de çevre dokuları korumaktadır. Diğer yandan, yüksek miktarda zararlı kimyasal birikimi, melanin içeren hücrelerde ve çevre dokularda hasara yol açmaktadır. Örneğin gözde ve iç kulakta bulunan pigment hücreleri, duyu hücrelerine yakın yerleşmiş ve melanine bağlanma bazı oküler ve iç kulak lezyonlarının gelişmesinde önemli bir faktör olabilmektedir. Beyinde ise, çeşitli nörotoksik ajanların ekstrapiramidal sistemdeki sinir hücrelerinde bulunan nöromelanine bağlanması, parkinsonizm ve tardiv diskinezi gelişimine neden olmaktadır. Ayrıca, hayvanların pigment hücrelerinde biriken bazı karsinojenik bileşiklerin malign melanoma gelişimine de neden olduğu düşünülmektedir.*

**Anahtar kelimeler :** Melanin, kimyasal maddeler, toksisite

## **Melanin and chemicals**

*Melanin is a polymer of quinone and hydroquinone monomer units found throughout the animal and plant kingdoms. In addition to its function in pigmentation, melanin also binds various drugs and chemicals in animals. With this function, melanin protects the pigmented cells and adjacent tissues by absorbing harmful substances, which then are slowly released in nontoxic concentrations. Long-term exposure, on the other hand, builds up high levels of noxious chemicals, stored on the melanin, which ultimately causes degeneration in the melanin-containing cells, and secondary lesions in surrounding tissues. In the eye and in the inner ear, the pigmented cells are located close to the receptor cells, and melanin binding may be an important factor in the development of some ocular and inner ear lesions. In the brain, neuromelanin is present in nerve cells in the extrapyramidal system, and melanin affinity of certain neurotoxic agents may be involved in the development of parkinsonism and tardive dyskinesia. There also seems to be a correlation between the induction of melanoma and melanin affinity of carcinogenic compounds found in the pigment cells of animals.*

**Key words :** Melanin, chemicals, toxicity

Melanin, memeli hücrelerinin başlıca pigmentidir ve deri, saç, gözdeki koroid, silier cisimcik ve iris ile beyindeki leptomeninks ve substansia nigra da bulunur. Melanin, başlıca melanosit isimli özel hücrelerde sentezlenir. Dallanan, uzun uzantılı hücreler olan melanositler, embriyoda nöral kristadan köken alarak deriye ve yukarıda bahsedilen diğer vücut bölümlerine göç ederler<sup>1</sup>. Melanositler tirozinaz aktivitesine sahip hücrelerdir. Bu enzimin yardımıyla melanosit sitoplazmasına kan akımı yoluyla ulaşan tirozin, melanine dönüşür<sup>2</sup> (Şekil 1) ve bu ürün Golgi bileşiminden köken alan zarla çevrili granüllerde, yani melanozomlarda depolanır. Olgunlaşan melanozomlar deride melanositlerin sitoplazmik uzantılarına doğru ilerler ve buradan keratinositlere geçerler (Şekil 2). Bu geçiş keratinositlerin granülleri fagosite etmesiyle olur. Keratinositlere geçen melanin granülleri,

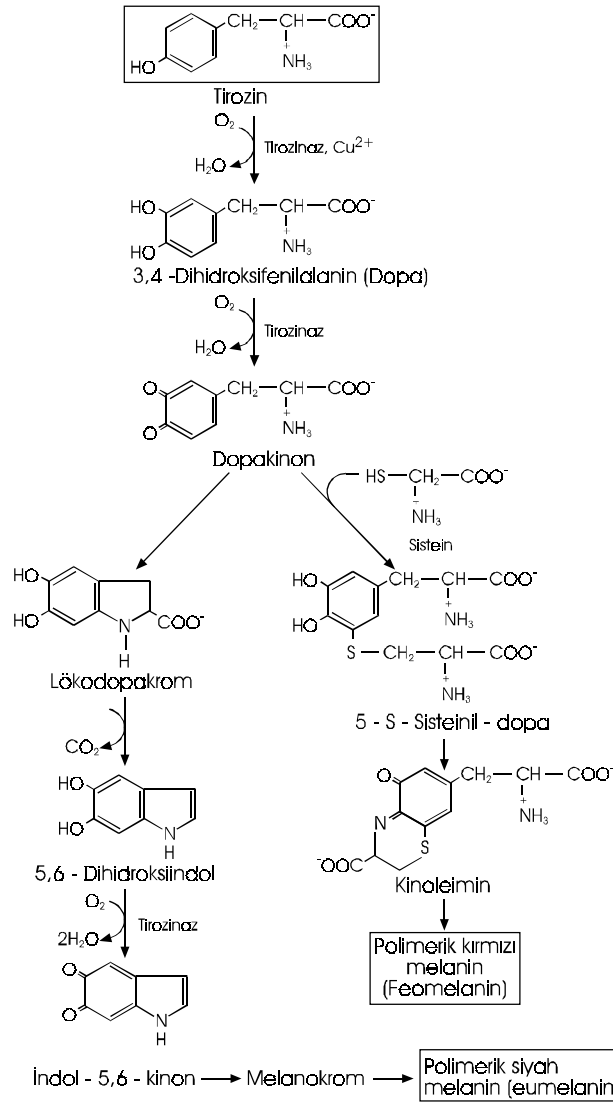
bu hücrelerin çekirdeklerinin üzerinde toplanarak keratinositleri ultraviyole ışınların zararlı etkilerinden korurlar. Leptomeninkslerde melanositler, daha çok üst servikal omurilik ve serebral korteksin orta hat bazalindeki bölgelelerinde yerleşmişlerdir<sup>3</sup>. Leptomeningeal melanositler gerçek melanositlerdir; substansia nigradaki nöromelanin içeren katekolaminerjik nöronlar ise melanositlerden farklı olan sinir hücreleridir<sup>4</sup>.

## **MELANİNE BAĞLANMA**

Çeşitli kimyasalların pigmentli dokularda melanin afinitesine bağlı birikimi vücudun ilginç bir depolama mekanizmasıdır. Günümüzde, çok sayıda maddenin melanine bağlandığı ortaya konmuştur. Fenotiyazin, klorpromazin, klorokin, lokal anestezipler ve aminoglikozid antibi-

yotikler ile herbisitler, boyalar, alkaloidler, metaller gibi birçok kimyasal melanine bağlanır<sup>5,6</sup>. Maddelerin melanine bağlanması değişkendir. En kuvvetli bağlananlar, organik aminler ve metal iyonlardır<sup>7</sup>. Melaninler, yüksek oranda negatif yüklü karboksil gruplar ve semikinonlar içeren polianyonlardır<sup>8</sup>. Bu nedenle, amin ve

metaller gibi kationik maddeler, melanine iyonik etkileşimle bağlanır<sup>9</sup>. İyonik bağlanma, bileşenlerin aromatik halkası ile melanin yapısı arasındaki van der Waal's etkileşimi gibi kuvvetler tarafından artırılmaktadır. Bazı durumlarda hidrofobik etkileşimler de oldukça belirgindir<sup>10</sup>.



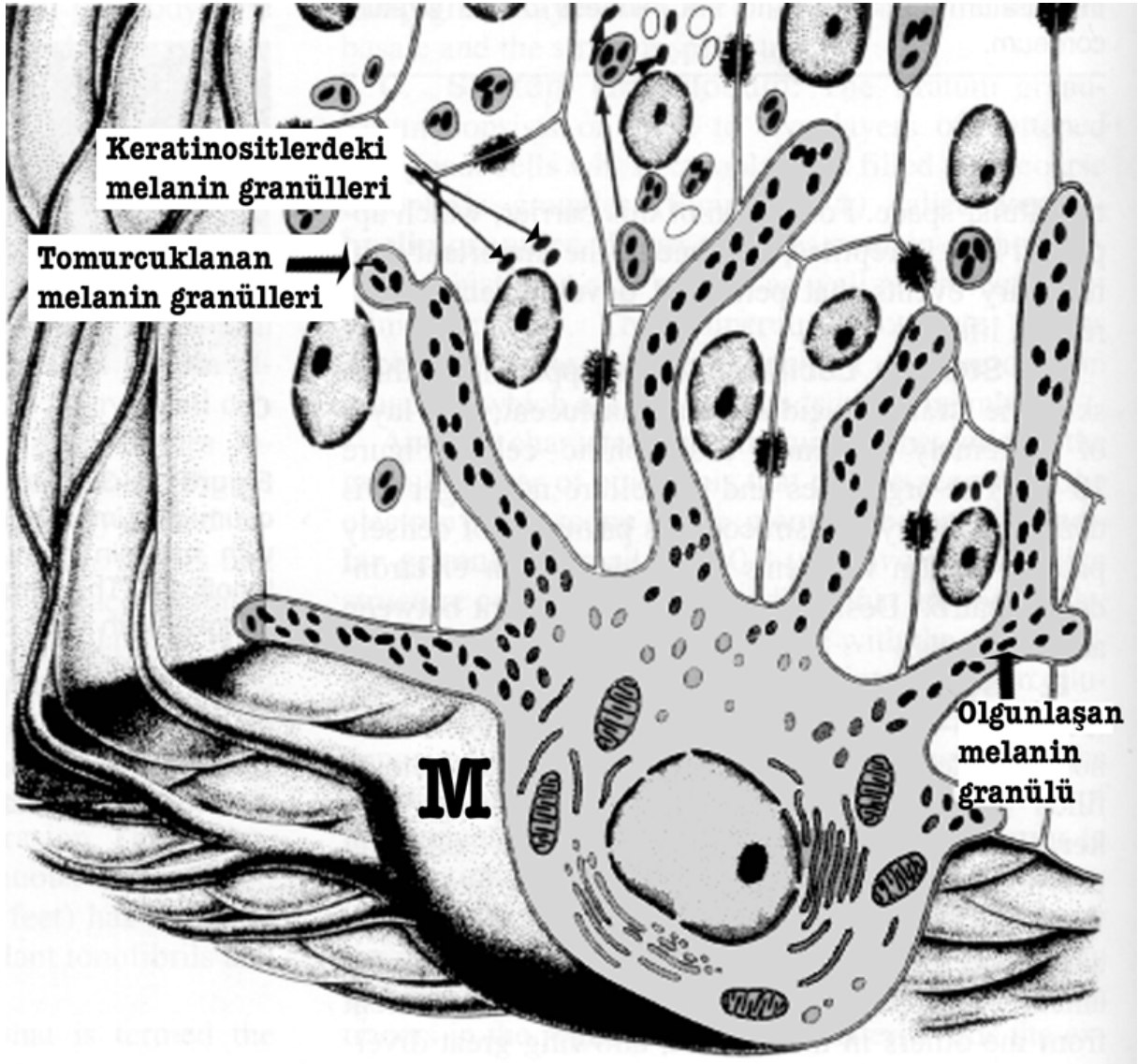
**Şekil 1.** Melanin biyosentezinde bilinen ara metabolitler ve reaksiyonlar. Derideki pigmentasyon derecesi, tirozinaz aktivitesine ve kırmızı-siyah melaninlerin oranlarına göre değişmektedir. Tirozinaz aktivitesinin genetik olarak yokluğu, albinizme yol açmaktadır.

İn vitro melanin afinitesiyle ilgili çalışmalar genellikle, in vivo çalışma sonuçları ile farklı olabilmektedir. Bu farklılık, başlıca metabolizma ve kinetik faktörlere bağlıdır. Örneğin aminoglikozid antibiyotiklerin in vitro olarak belirgin

bir melanin afiniteleri vardır. Fakat yüksek moleküler ağırlıkları nedeniyle in vivo olarak melanine ulaşamazlar<sup>11</sup>. Metal iyonlar da in vitro yüksek melanin afinitesi gösterirken, canlı organizmada oldukça az sayıda metal, tek bir

enjeksiyondan sonra pigmentli dokuda birikir<sup>12</sup>. Bu durum, membran bariyerlerinden veya olasılıkla melanin ve proteinler arasında metalleri bağlama yarışmasından kaynaklanmaktadır. Diğer yandan, bakır, mangan, molibden, ve çinko gibi çeşitli metaller, anlamlı miktarlarda pigmentli dokularda birikmektedir<sup>13</sup>. Ayrıca, metallerle kompleks oluşturan lipofilik maddeler, metallerin biyodağılımında kayda değer bir

değişiklik meydana getirirler. Örneğin kurşun, farelere tek bir enjeksiyondan sonra pigmentli dokularda birikmezken, ditiokarbamatlarla birlikte verildiğinde, fetal ve yetişkin göz dokularında belirgin bir melanin bağlanması görülür<sup>14</sup>. Lipofilik metal kompleksler, kan beyin engelini rahatlıkla geçerek metallerin nöromelanine bağlanma ve santral yan etkileri oluşturma risklerini de artırır.



**Şekil 2.** Kolları keratinositlerin arasına uzanan bir melanosit (M) görülmektedir. Melanin granülleri (melanozomlar), melanositte sentezlenmekte ve keratinositlere aktarılmaktadır.

Kimyasalların, melanine olan bu bağlanma şekline ilave olarak, birkaç maddenin sadece yeni sentezlenmekte olan melanine bağlandığı gös-

terilmiştir<sup>6</sup>. Bu açıdan en çok çalışılan madde olan tiyourasil, melanin sentez hızının yüksek olduğu fetal gözlerdeki pigmentli dokularda yo-

ğun olarak birikirken, melanin sentezinin yavaş olduğu yetişkin göz dokusunda sadece düşük miktarlarda birirmektedir<sup>15</sup>. Tiyourasilin melanine katılımı, melanin sentezi sırasında oluşan dopakinona kovalent bağlanma şeklindedir. Tiyourasil-dopakinon çifti, sentez sırasında melanin polimeri içine aşamalı olarak dahil olur<sup>16</sup>. Bu maddelerin, deri ve fetal gözler gibi yüksek melanin üretimi olan normal pigmentli dokulardaki ters etki oluşturma riski, şu ana kadar tam olarak değerlendirilmemiştir. Fakat, tiyourasilin insan saçlarında depigmentasyona neden olduğu bilinmektedir.

Melanine bağlanmanın fizyolojik önemi henüz tam olarak anlaşılammıştır. Melanini koruyucu bir kimyasal filtre olarak düşünmek daha anlamlıdır. Melaninin bazı çok hassas dokularda bulunması, böyle bir hipotezin lehinedir. Melanin, potansiyel olarak zararlı maddeleri kendisine bağlayarak ve düşük, toksik olmayan konsantrasyonlarda bu ajanları yavaşça salarak dokuları koruyor olabilir. Örneğin, gözde melanin, duyu hücrelerine oldukça yakın yerleşmiştir ve koroidin kılcal damarlarından gelen besleyici maddeler, retinal reseptörlere ulaşmadan önce koroidal melanositlerde ve pigment epitelinde süzülürler. Benzer bir durum, iç kulakta da söz konusudur; reseptör tüy hücreleri kohlea ve vestibüler ampullada, melanine yakın yerleşmiştir. Beyinde ise, nöromelanin ekstrapiramidal sistemde başlıca substansia nigrada bulunur. Nöromelanin de kimyasal korunmada rol alabilir.

## HÜCRE VE DOKU HASARI

Bazı şartlar altında, koruma mekanizması pigment hücreleri için bir tehdit oluşturmaktadır. En göze çarpan olay, belki de kıl köklerindeki melanositlerin bozulmasına bağlı gelişen saçın erken ağarmasıdır. Diğer örnekler, göz ve iç kulaktaki melaninli yapılarda oluşan senil dejenerasyondur. Burada, retinal pigment epitelindeki dejenerasyona bağlı olarak çeşitli katarakt ve retinopati tipleri ile strial atrofiye bağlı işitme kayıpları söz konusudur. Etkiler başlıca yüksek doz ve uzun süreli ilaç kullanımı ile ilgilidir. Bu mekanizma, fenotiyazin türevleri ve klorokin gibi kimyasal maddelerin etkisiyle oluşmuş lezyonların gelişiminde önemli gözükmektedir<sup>17</sup>. Lezyonların belirgin bir özelliği, histolojik değişikliklerin başlangıçta melanin

içeren hücrelerde, sonradan duyu hücreleri gibi komşu dokularda izlenmesidir. Bazen, lezyonların belirti vermesi, maddenin kesilmesinden yıllar sonra bile ortaya çıkabilmektedir<sup>18</sup>. Histopatolojik değişiklikler öncelikle hücrelerde büyüme ve melanozom sayısında belirgin bir artışla karakterlidir<sup>17</sup>. Sonradan, melanozomların ve diğer hücrel artıkların çevre dokulara yayılmasıyla hasar meydana gelir. Örneğin retinada pigment birikimleri, fotoreseptörlerde atrofiye neden olur. İrisin melanin içeren hücrelerindeki hasar, pigment granüllerinin hümor aköz içine salınmasına yol açar. Bu granüller de, korneal endotelde ve lensin ön yüzünde birikir. Ciddi vakalarda, lens içine geçerek katarakta neden olabilirler. İç kulaktaki pigmentli hücrelerde hasar gelişimi de benzer bir yol takip eder. Melanozomların aşırı üretimi pigment hücrelerinde dejenerasyona neden olur. Bu da işitme ve denge fonksiyonlarında bozulmalara yol açar<sup>19</sup>.

Substansia nigrada, pigmentli sinir hücrelerinin sayısı normalde 55-65 yaşlarında ekstrapiramidal sistemde bir bozukluğa yol açmadan azalır, fakat nöromelaninde birikmiş kimyasalların kötü etkilerine bağlı olarak gelişen ilave nöron kayıpları sonuçta Parkinson hastalığına yol açabilir<sup>20</sup>. Klorpromazin ve fenotiyazinlerle tedavinin parkinsonizm ve tardiv diskinezi gibi ekstrapiramidal bozukluklara neden olduğu bilinmektedir<sup>21</sup>. Manganez gibi metallerin de, seçici olarak substansia nigradaki pigmentli sinir hücrelerinde hasar yaptığı ve parkinsonizme benzer ekstrapiramidal bozukluklara yol açtığı bilinmektedir<sup>22</sup>. Zararlı maddelere bağlı nörotoksitesite derecesi, substansia nigrada bulunan nöromelanin miktarı ile ilişkili görülmektedir. Substansia nigradaki nöromelanin oranı yaşla birlikte artmakta ve bu birikim toksik etki oluşturmaktadır<sup>23,24</sup>. İnsan ve diğer primatlar, kobay, rat<sup>25</sup> ve fareye<sup>26</sup> göre daha hassastırlar. Bu laboratuvar hayvanlarında nöromelanin neredeyse hiç yoktur<sup>27</sup>. Bir çok çalışmada, nöromelaninin elektron mikroskop düzeyde lizozomal orijinli artık materyal olan lipofuskine benzediği gösterilmiş ve nöromelaninin melanize lipofuskine olarak değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>28-30</sup>.

Pigment hücrelerindeki lezyonların gelişmesinin altında yatan mekanizma, belki de melanin afinitesinden kaynaklanan seçici bağlanma ve toksitesitedir. Çünkü, düşük toksitesiteye sahip

maddeler, yüksek melanin afinitelerine rağmen, nadiren lezyon oluşturmaktadır<sup>31</sup>, diğer yandan daha belirgin ve spesifik toksisiteye sahip olanlar kötü etkiler meydana getirebilmektedirler. Yani, melanin, kimyasal bir depo olarak görev yapmakta, depolanan madde, melaninden ayrılmakta ve yavaş olarak sitoplazmaya geçmektedir. Hücre hasarı ise, serbest kalan her bir maddenin intrinsik toksisitesi tarafından belirlenmektedir. Örn. klorokin, protein sentezi<sup>32</sup> ve lizozomların sindirim aktivitesi<sup>33</sup> dahil çeşitli biyokimyasal reaksiyonları inhibe ederek koryoretinopati ve işitme kaybına neden olmaktadır.

## MELANOMA OLUŞUMU

Güneş ışığı ve malign melanoma arasındaki sebep-sonuç ilişkisi bilinmektedir<sup>34</sup>. Mor ötesi ışınlar, nevüs sayısı, bronzlaşma kabiliyeti, deri rengi gibi çeşitli bireysel özelliklere ilave olarak kimyasal karsinogenesis de malign melanoma sebebi olarak önerilmiştir<sup>35</sup>. Bu hipotez, kimya sanayinde çalışan işçiler arasında melanoma sıklığı ile ilgili birkaç çalışmayla desteklenmektedir<sup>36,37</sup>. Deneysel hayvanlarda, çeşitli karsinojenik bileşenlerin dağılımı ile ilgili yapılan otoradyografik çalışmalarda, melanin içeren hücrelerde, belirgin olarak benzin ve benzo-pren gibi polisiklik hidrokarbonların biriktiği gösterilmiştir<sup>38</sup>. Fakat, deneysel hayvanlardaki melanomada kimyasal indüksiyonla ilgili çok az çalışma mevcuttur<sup>39</sup>. Ayrıca, bu açıdan ortaya çıkan problem, kimyasal karsinogenesisle ilgili çalışmaların çoğunun rutin olarak albino hayvanlarda yapılıyor olmasıdır<sup>40</sup>. Melanin pigmentinden yoksun olan bu hayvanlar, melaninle ilgili risklere direnç göstermektedirler.

## KAYNAKLAR

- Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji; 6ncı baskı. Ankara: Palme Yayıncılık. 1993: 62-3.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al. Harper's Biochemistry. 24<sup>th</sup> ed. Connecticut: Appleton&Lange. 1996: 339-40.
- Goldgeier MH, Klein LE, Klein-Angerer S, Moellmann G, Nordlung JJ. The distribution of melanocytes in the leptomeninges of the human brain. J Invest Dermatol 1984; 82: 235-8.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic Histology. 9<sup>th</sup> ed. Connecticut: Appleton&Lange. 1998: 350-2.
- Tammela M. Tissue localisation of some organic and inorganic cautions. Binding to melanin and cartilage. Acta Universitatis Upsaliensis 1985; 111: 1-42.
- Larsson B. Interaction between chemicals and melanin. Pigment Cell Res 1993; 6: 127-33.
- Larsson B, Tjalwe H. Studies on the melanin affinity of metal ions. Acta Physiol Scand 1978; 104: 479-84.
- Prota G. Melanins and melanogenesis. New York: Academic Press. 1992: 1-290.
- Larsson B, Tjalwe H. Studies on the mechanism of drug-binding to melanin. Biochem Pharmacol 1979; 28: 1181-87.
- Stepien KB, Wilczok T. Studies of the mechanism of chloroquine binding to synthetic dopa-melanin. Biochem Pharmacol 1982; 31: 3359-65.
- Larsson B, Nilsson M, Tjalwe H. The tissue deposition of gentamicin in rats. Acta Pharmacol Toxicol 1981; 48: 269-78.
- Lyden-Sokolowski A, Larsson B, Lindquist NG. Melanin affinity of manganese. Acta Pharmacol Toxicol 1984; 55: 133-8.
- Larsson B, Lindquist NG, Johansson E, et al. Analysis of metals in skin melanin. Abstract. 3<sup>rd</sup> Annual Meeting of the ESPCR, Amsterdam 1991, 62.
- Danielsson BRG, Oskarsson A, Dencker L. Placental transfer and fetal distribution of lead in mice after treatment with dithiocarbamates. Arch Toxicol 1984; 55: 27-33.
- Dencker L, Larsson B, Olander K, et al. False precursors of melanin as selective melanoma seekers. Br J Cancer 1979; 39: 449-52.
- Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, et al. Selective uptake of 2-thiouracil into melanin-producing systems depends on chemical binding to enzymatically generated dopaquinone. Biochim Biophys Acta 1990; 1036: 221-7.
- Lindquist NG. Accumulation of drugs on melanin. Acta Radiol 1973; (Suppl.325): 1-92.
- Burns RP. Delayed onset of chloroquine retinopathy. New Engl J Med 1966; 275: 693-6.
- Dencker L, Lindquist NG, Ullberg S. Mechanism of drug-induced chronic otic lesions. Role of drug accumulation on the melanin of the inner ear. Experientia 1973; 29: 1362-3.
- Kordysh EA, Herishanu Y, Goldsmith JR. Chemical exposures and Parkinson's disease in residents of three Negev kibbutzim. Environ Res 1997; 73: 162-5.
- Richardson MA, Craig TJ. The coexistence of parkinsonism-like symptoms and tardive dyskinesia. Am J Psychiatry 1982; 139: 341-3.
- Gupta SK, Murthy RC, Chandra SV. Neuromelanin in manganese-exposed primates. Toxicol Lett 1980; 6: 17-20.
- Faraldi F, Reyes MG, Alfieri E, et al. The aging substantia nigra: quantitative histologic study. Panminerva Med 1994; 36: 103-8.
- Lindquist NG, Larsson B, Lyden-Sokolowski A. Neuromelanin and its possible protective and destructive properties. Pigment Cell Res 1987; 1: 133-6.
- Chiueh CC, Markey SP, Burns RS, et al. N-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine, a parkinsonian syndrome causing agent in man and monkey, produces different effects in guinea pig and rat. Pharmacologist 1983; 25: 131.
- Heikkilä RE, Hess A, Duvoisin RC. Dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine in mice. Science 1984; 224: 1451-3.
- Barden H, Levin S. Histochemical observations on rodent brain melanin. Brain Res Bull 1983; 10: 847-51.
- Merighi A, Peirone SM. Histochemical and ultrastructural features of neuronal pigment in some encephalic nuclei of ruminants. Exp Biol 1985; 44: 109-21.
- Barden H. The intragranular location of carboxyl groups in neuromelanin and lipofuscin in human brain and in meningeal melanosomes in mouse brain. J Histochem Cytochem 1986; 34: 1271-9.
- Cozzi B, Pellegrini M, Droghi A. Neuromelanin in the substantia nigra of adult horses. Anat Anz 1988; 166: 53-61.
- Leblanc B, Jezequel S, Davies T, et al. Binding of drugs to eye melanin is not predictive of ocular toxicity. Regul Toxicol Pharmacol 1998; 28: 124-32.
- Roskoski JR, Jaskunas SR. Chloroquine and primaquine inhibition of rat liver cell-free polynucleotide-dependent polypeptide synthesis. Biochem Pharmacol 1972; 21: 391-9.
- Homewood CA, Warhurst DC, Peters W, et al. Lysosomes, pH, and the antimalarial action of chloroquine. Nature 1972; 235: 50-2.
- Koh HK, Kliger BE, Lew RA. Sunlight and cutaneous malignant melanoma: Evidence for and against causation. Photochem Photobiol 1990; 51: 765-79.
- Evans RD, Kopf AW, Lew RA, et al. Risk factors for the development of malignant melanoma. J Dermatol Surg Oncol 1988; 14: 393-408.
- Austin DF, Reynolds P. Occupation and malignant melanoma of the skin. Recent Results Canc Res 1986; 102: 98-107.
- Magnani C, Coggon D, Osmond C, et al. Occupation and five cancers: A case control study using death certificates. Br J Ind Med 1987; 44: 769-76.
- Roberto A, Larsson BS, Tjalwe H. Uptake of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and benzo(a)pyrene in melanin-containing tissues. Pharmacol Toxicol 1996; 79: 92-9.
- Berkelhammer J, Oxenhandler RW, Hook RR, et al. Development of a new melanoma model in C57BL/6 mice. Cancer Res 1982; 42: 3157-63.
- Creel D. Inappropriate use of albino animals as models in research. Pharmacol Biochem Behav 1980; 12: 969-70.