

O gene *MC1R* e a pigmentação dos animais

Josmael Corso¹, Diego Hepp^{1,2}

¹ Doutorandos no Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Técnico de Laboratório no Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul – IFRS Campus Porto Alegre

Autor para correspondência: josmaelcorso@gmail.com

Palavras-chave: Gene *MC1R*, melanismo, coloração da pelagem, ruivos, melanocortina, polimorfismo

As cores observadas nos animais são resultantes da presença de pigmentos nos tecidos biológicos. Por ser uma característica de grande variabilidade, a coloração dos animais é alvo de estudos que buscam a compreensão a respeito dos mecanismos responsáveis por seu controle e diversidade. O mais estudado dos pigmentos, a melanina - sintetizada nos melanócitos - desempenha papéis importantes na proteção contra a radiação UV, na camuflagem e na seleção sexual. O gene *MC1R* (*receptor da melanocortina-1*) apresenta um papel central na regulação da produção de melanina em diversos animais, incluindo os humanos.

A MELANINA E A COLORAÇÃO DOS ORGANISMOS

Desde o surgimento da genética clássica com os estudos de Gregor Mendel (1822-1884) com ervilhas, seus principais avanços foram motivados pela observação de características diversificadas e notáveis nos indivíduos das populações. A partir dessas observações, buscou-se compreender o papel do material genético na morfologia, na fisiologia e no comportamento dos seres, ou seja, nas manifestações fenotípicas. Entretanto, por muito tempo, estudos relacionando o genótipo com o fenótipo dos organismos foram escassos, principalmente devido à dificuldade em identificar o gene ou genes responsáveis por variações fenotípicas. Soma-se a isto o fato da maioria dos fenótipos ser multifatorial, ou seja, resultam da interação entre diversos genes e fatores ambientais, além de fatores socioculturais, o que dificulta estudos relativos a eles.

A coloração da pele, dos cabelos e dos olhos dos animais é determinada principalmente pela presença do pigmento melanina. A via de síntese da melanina ocorre em células especializadas, denominadas melanócitos, a partir de um precursor, o aminoácido tirosina envolvendo uma série de reações enzimáticas, com a participação chave da enzima tirosinase. O pigmento é formado em organelas especializadas denominadas **melanossomas** (Figura 1) e, a seguir, ele é transferido para células adjacentes ao melanócito, tais como os queratinócitos da pele ou as células do folículo piloso, que determinarão a pigmentação observada nesses tecidos.

Melanossomas são organelas especializadas das células conhecidas como melanócitos, que contêm o pigmento melanina. Apresentam colorações e estruturas internas diferentes, dependendo do tipo de pigmento presente.

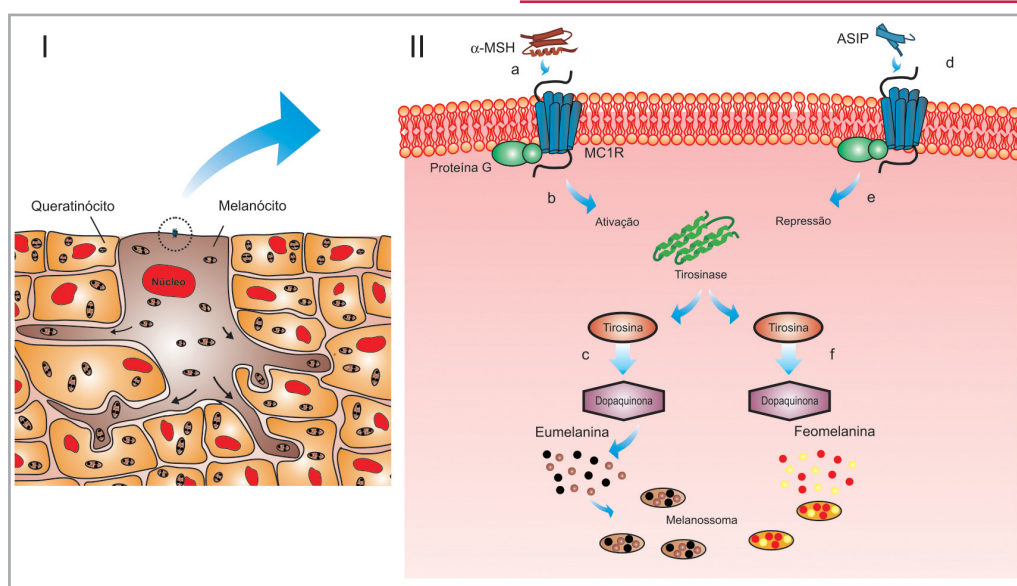


Figura 1. Mecanismo de pigmentação: **(I)** - Esquema da interação entre as células do tipo melanócitos e os queratinócitos circundantes. A melanina produzida pelos melanócitos e armazenada nas organelas melanossomas é movida até prolongamentos da célula, sendo transferida através de exocitose para as células vizinhas, conferindo pigmentação ao tecido; **(II)** - Representação simplificada da melanogênese demonstrando os mecanismos de produção dos dois tipos de pigmentos de melanina: **(a)** ligação do hormônio estimulante de melanócitos (α -MSH) ao receptor de melanocortina-1 (MC1R) faz com que **(b)** a proteína G acoplada ao receptor MC1R desencadeie a ativação da enzima tirosinase; **(c)** aminoácido tirosina é oxidado pela tirosinase à dopaquinona que pela ação de outras enzimas produz pigmentos eumelanina. **(d)** proteína sinalizadora agouti (ASIP) se liga ao receptor MC1R; **(e)** redução da atividade da enzima TYR; **(f)** ação reduzida das enzimas resulta na produção de pigmentos feomelanina.

Dois tipos de melanina podem ser produzidos nos melanócitos: a eumelanina - de coloração marrom ou preta; e a feomelanina - de coloração creme, amarela ou vermelha. A quantidade relativa desses dois tipos de pigmentos sintetizada pelos melanócitos determina a coloração do corpo de todos os vertebrados conhecidos desde o menor dos peixes, o *guppy*, a um dos mais robustos ma-

míferos, os elefantes, incluindo a coloração da pele e dos cabelos dos seres humanos.

O controle da produção dos dois tipos de melanina, tanto no que se refere ao tipo de pigmento quanto à sua quantidade, envolve diversos genes. Variações nesses genes resultam em diferentes fenótipos existentes entre as espécies e mesmo entre indivíduos de uma mesma espécie.

Êxons são segmentos de DNA de um gene eucariótico cujas sequências nucleotídicas correspondentes permanecem no RNA mensageiro maduro. Durante o *splicing* do RNA mensageiro, segmentos denominados íntrons são removidos e os êxons são covalentemente ligados uns aos outros gerando o RNA mensageiro maduro.

Proteínas G são proteínas formadas por três subunidades (alfa - α , beta - β , e gama - γ), localizadas no interior da membrana plasmática e acopladas a receptores de membrana. Após serem ativadas pelos receptores, as proteínas G realizam transdução do sinal, ou seja, estimulam outras enzimas a realizar uma resposta intracelular ao estímulo.

Domínios transmembrânicos

são regiões das proteínas que atravessam a membrana plasmática das células, ligando o meio extracelular ao intracelular.

O estudo da rota metabólica da produção dos pigmentos demonstrou que os mecanismos envolvidos são altamente conservados nos diferentes grupos de vertebrados, tornando essa característica muito importante para estudos genéticos. A variação existente na coloração dos animais possibilita uma oportunidade para o estudo da base genética da diversidade fenotípica e do modo como mudanças nos fenótipos podem afetar a evolução dos organismos. A coloração é uma característica de fácil observação, permitindo avaliar as mudanças causadas por mutações e a distinção entre os diferentes alelos presentes nos indivíduos.

O GENE MC1R

Recentemente foram identificados diversos genes que contribuem significativamente para a variação na pigmentação dos animais. Além do gene *TYR*, responsável pela produção da enzima tirosinase, estão envolvidos na pigmentação os genes *MC1R*, *ASIP*, *OCA2*, *TYRP1* e *DCT*, entre outros, cada um possuindo funções em diferentes etapas do me-

tabolismo e com influência no fenótipo da pigmentação do organismo.

O gene receptor de *melanocortina-1* (*MC1R*) é o mais amplamente estudado. Na espécie humana, o gene está localizado no cromossomo 16, na região q24.3. Este gene possui apenas um **êxon**, transcrito em um RNA mensageiro de 3099 pares de bases, destes, 951 nucleotídeos correspondem à região que codifica para os 317 aminoácidos que compõem a proteína *MC1R*. As sequências restantes correspondem às regiões 5' e 3' não traduzidas do gene.

A proteína codificada pelo gene *MC1R* é um receptor presente na membrana plasmática dos melanócitos. Este receptor é um receptor de membrana que se acopla à **proteína G**. O *MC1R* atua como um importante agente na pigmentação dos animais, em especial dos vertebrados. A proteína *MC1R* promove a conexão entre os meios intracelular e extracelular e apresenta um domínio N-terminal, sete **domínios transmembrânicos** e um domínio carboxi-terminal (Quadro 1).

Quadro 1.

Gene: *Receptor de melanocortina-1*

Símbolo: *MC1R*

Proteína: codifica a síntese da proteína *MC1R*

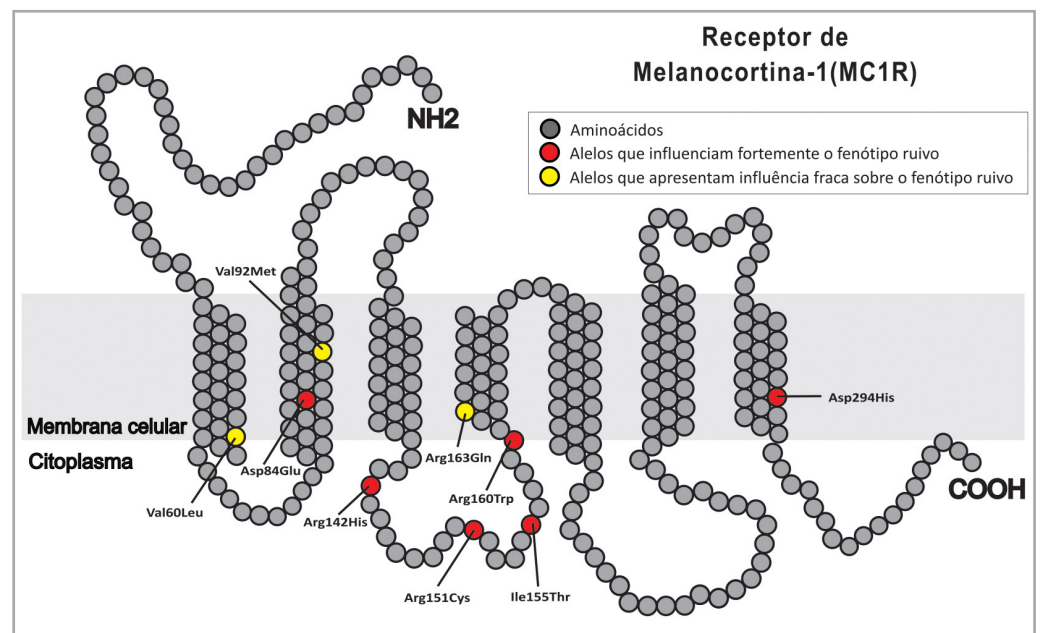
Organização: **um êxon**

Família: **Receptores de membrana acoplados a proteína G, com sete domínios transmembrânicos**

Tamanho: 3.099 nucleotídeos, com uma região codificadora de 951 nucleotídeos

Proteína: **317 aminoácidos**

Localização: na espécie humana, cromossomo 16, região **q24.3**



O *MC1R* ATUA COMO UM INTERRUPTOR NA SÍNTESE DE MELANINA

A síntese de melanina ocorre por meio de uma série de eventos nos quais o *MC1R* representa um papel fundamental. A regulação da produção de melanina é iniciada com a ligação de uma molécula **ligante** no receptor *MC1R*. Dois tipos de ligantes antagônicos podem interagir com *MC1R*: o hormônio estimulante de melanócitos (α -MSH), se-

cretado pela glândula pituitária, e a proteína sinalizadora agouti (*ASIP*) sintetizada pelo gene *ASIP*. Quando o hormônio α -MSH se liga ao receptor *MC1R*, a proteína G, que está fisicamente acoplada ao receptor, localizada na superfície interna da membrana da célula, desencadeia uma **cascata de sinais** que resulta na ativação da tirosinase e de outras enzimas e na produção de eumelanina. A tirosinase é essencial para a síntese de melanina, pois realiza a **oxidação** do aminoácido tirosina em dopaquinona e, após

Cascatas de sinais são mecanismos celulares nos quais a ligação de um ligante a um receptor induz a produção de mensageiros secundários que ativam diversas outras proteínas, resultando na ampliação da resposta ao estímulo.

Ligantes são moléculas, geralmente pequenas, que interagem com sítios de ligação de proteínas receptoras a fim de transmitir um sinal biológico. Exemplos: inibidores, ativadores, hormônios e neurotransmissores.

Oxidação é a reação química em que uma molécula sofre a perda de elétrons e aumenta sua reatividade.



Polimerização é a produção de grandes moléculas repetitivas (polímeros) por meio de reações de adição de unidades básicas menores ou monômeros.

Alelo dominante é a versão do gene que se manifesta fenotipicamente no heterozigoto, ocultando por completo o fenótipo correspondente ao alelo recessivo.

uma sequência de reações químicas, ocorre a **polimerização** do pigmento escuro eumelanina (Figura 1 a-c). Se a proteína ASIP se ligar ao receptor MC1R, a atividade da tirosinase é diminuída, a produção do pigmento eumelanina reprimida e a de feomelanina é ativada (Figura 1 d-f).

Investigações do papel do gene *MC1R* na pigmentação de diferentes espécies demonstraram que modificações neste gene podem causar alterações estruturais na proteína receptora que interferem no seu funcionamento regular. Determinadas mutações provocam o aumento da produção de pigmentos escuros, do tipo eumelanina, devido à ativação constante do receptor. Tais mutações originam **alelos dominantes**, ou seja, os animais que possuem pelo menos uma cópia do alelo com estas mutações terão o fenótipo escuro. Outras alterações na sequência do gene *MC1R* produzem receptores não funcionais levando à redução da produção de eumelanina com aumento da produção de feomelanina, o que resulta em fenótipos de cor clara. Os alelos que contêm essas modificações normalmente são recessivos em relação aos demais, pois são necessárias duas cópias para que o fenótipo associado a eles se manifeste.

MC1R E A VARIAÇÃO NA PIGMENTAÇÃO HUMANA. E OS RUIVOS COM ISSO?

Ao caminharmos pelas ruas observamos pessoas com variados tons de pele e de cabelos, algumas com cabelos loiros e outras com diversas tonalidades de castanho a preto. As pessoas com pele morena ou negra produzem principalmente pigmento do tipo eumelanina, possuindo também uma maior capacidade de bronzeamento quando expostas ao sol. Já as pessoas com cabelos ruivos, loiros, pele clara ou com sardas produzem em maior proporção feomelanina e tendem a bronzear-se com menor facilidade. A pigmentação é importante na proteção da pele contra danos causados pela radiação ultravioleta (UV) do sol, um dos principais causadores de tumores de pele. Uma vez que o pigmento feomelanina não protege a pele contra a UV, as pessoas

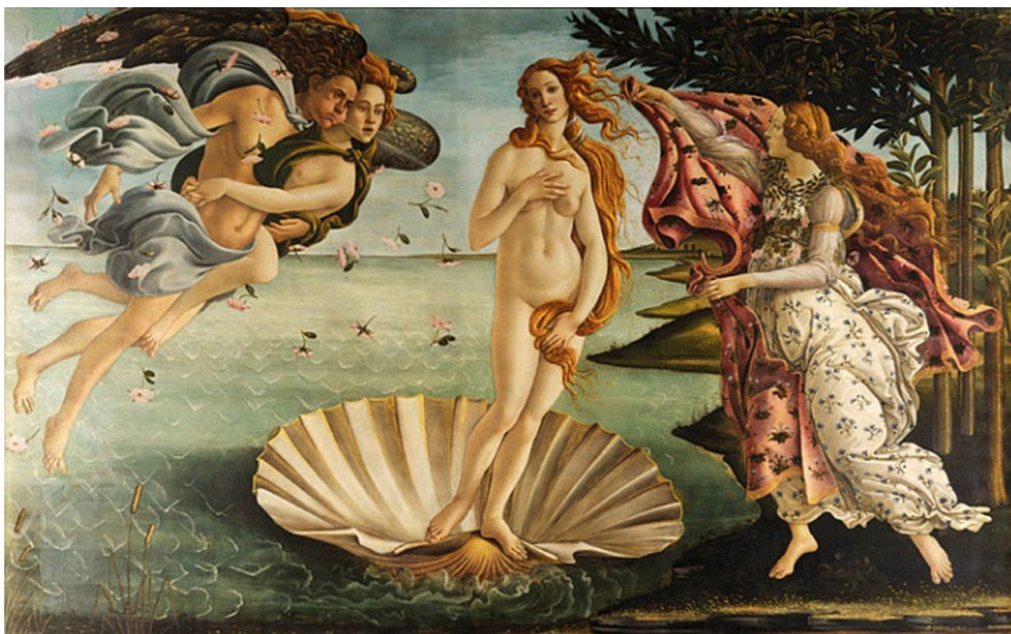
com mais feomelanina têm um risco aumentado de danos na pele causada pela exposição solar devem se proteger ainda mais.

Nas populações humanas foram identificadas diversas variantes para o gene *MC1R* e várias delas foram associadas ao aumento do risco de câncer de pele, por codificarem proteínas não funcionais que aumentam os efeitos citotóxicos causados pela radiação UV. Esses alelos apresentam em suas sequências de bases alterações que causam as substituições do aminoácido arginina por cisteína no códon 151 (Arg151Cys), da arginina por triptofano no códon 160 (Arg160Trp) e da asparagina por histidina no códon 294 (Asp294His). Estudos recentes demonstraram que algumas combinações de variações do gene *MC1R* e dos genes causadores de câncer, *CDKN2A* e *BRAF* (nos quais 40 e 60%, respectivamente, dos pacientes com melanoma possuem mutação), resultam em maior risco para desenvolvimento de melanomas, independente do tom de pele clara ou escura. Assim sendo, o risco pode estar aumentado tanto em pessoas com a produção elevada de eumelanina ou de feomelanina. Além disso, os estudos sugerem que as variações no gene *MC1R* que produzem pigmento feomelanina quando associadas à mutação no gene *BRAF* podem aumentar o risco de câncer de pele mesmo na ausência de fatores ambientais, como a exposição à UV, devido a mecanismos de danos oxidativos inerentes à produção desse pigmento.

O fenótipo ruivo ocorre em cerca de 2% da população mundial, e está presente em maior frequência na Irlanda, país em que ocorre em 12% das pessoas. Historicamente, as pessoas que apresentavam traços físicos de ruivos foram cercadas por mitos. Na Europa já foram temidas, discriminadas e consideradas predestinadas à agressividade. Entretanto, foram também admiradas, como no caso da rainha Elizabeth I (1533–1603) (Figura 2a), e retratadas pela arte como na pintura 'O nascimento de Vênus' (Nascita di Venere - 1486) (Figura 2b) do famoso artista Sandro Botticelli (1445-1510). Na atualidade, ainda são lembradas e notadas, especialmente no caso de celebridades como Nicole Kidman.



Figura 2.
(a) Rainha Elizabeth I (“Darnley Portrait”, cerca de 1575);



(b) O nascimento de Vênus (Sandro Botticelli, cerca de 1486). Fontes: National Portrait Gallery, London: NPG 2082; http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sandro_Botticelli_-_La_nascita_di_Venere_-_Google_Art_Project.jpg.

Há pouco mais de uma década, pesquisas genéticas revelaram que o fenótipo dos ruivos está associado a alguns alelos do gene *MC1R*. Apesar de ser considerada uma característica recessiva em relação aos demais tipos de pigmentação humana, não existe apenas um alelo responsável pelo fenótipo

ruivo. Dentre as variações do gene *MC1R*, encontradas na espécie humana, nove diferentes alelos foram associados à ocorrência de cabelos ruivos e pele clara, sendo que seis desses (*Asp84Glu*, *Arg142His*, *Arg151Cys*, *Ile155Thr*, *Arg160Trp* e *Asp294His*) influenciam fortemente o fenótipo, enquanto

outros três alelos (Val60Leu, Val92Met e Arg163Gln) influenciam fracamente o fenótipo (Quadro 1). Esses alelos provocam diferentes alterações estruturais no receptor, podendo afetar sua resposta ao hormônio α -MSH, alterando a atividade do receptor e gerando um extenso gradiente de pigmentação nos ruivos, como é possível visualizar pela diversidade de tons de cabelos e pele observada entre os indivíduos com esse fenótipo.

Os aspectos aqui abordados demonstram que o *MC1R* é um gene de extrema importância para o estudo da genética da pigmentação. Por estar presente em diversos grupos de organismos torna possível a realização de análises genéticas comparativas auxiliando no entendimento da regulação dos fenótipos, além de possibilitar a descoberta de novas interações deste gene com outras características genéticas.

PARA SABER MAIS

DESSINIOTI, C.; ANTONIOU, C.; KATSAMBAS, A.; STRATIGOS, A.J. Melanocortin-1 receptor variants: functional role and pigmentary associations. *Photochemistry and Photobiology*, v. 87, p. 978–987, 2011.

HOEKSTRA, H.E. Genetics, development and evolution of adaptive pigmentation in vertebrates. *Heredity*, v. 97, p. 222–34, 2006.

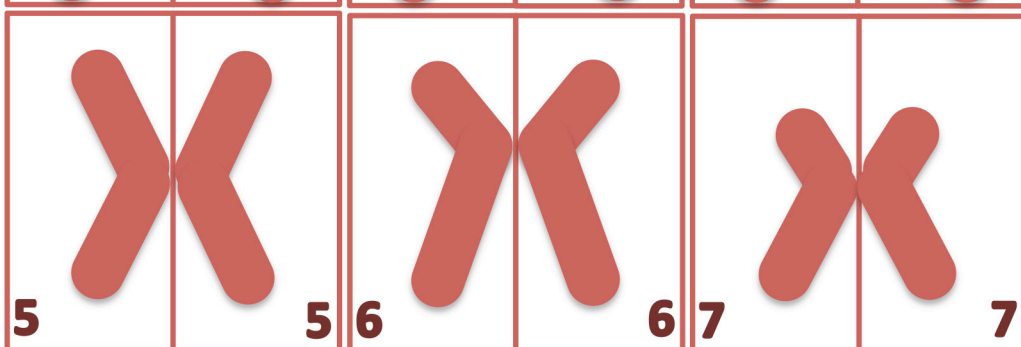
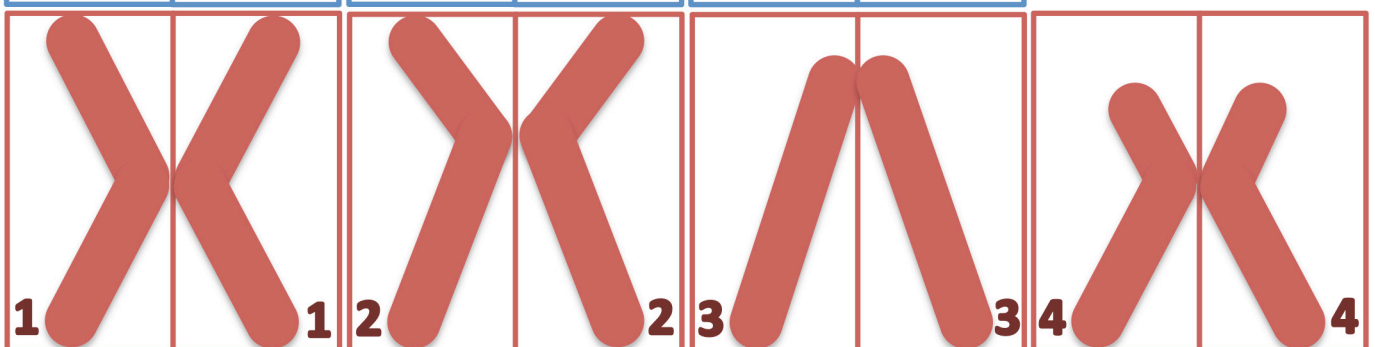
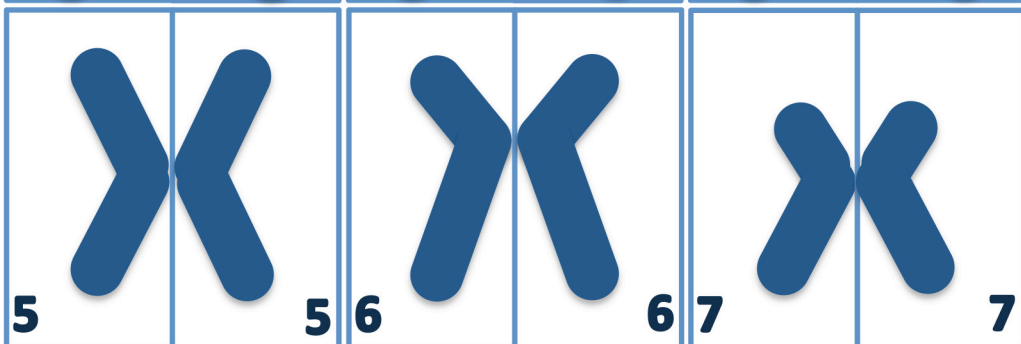
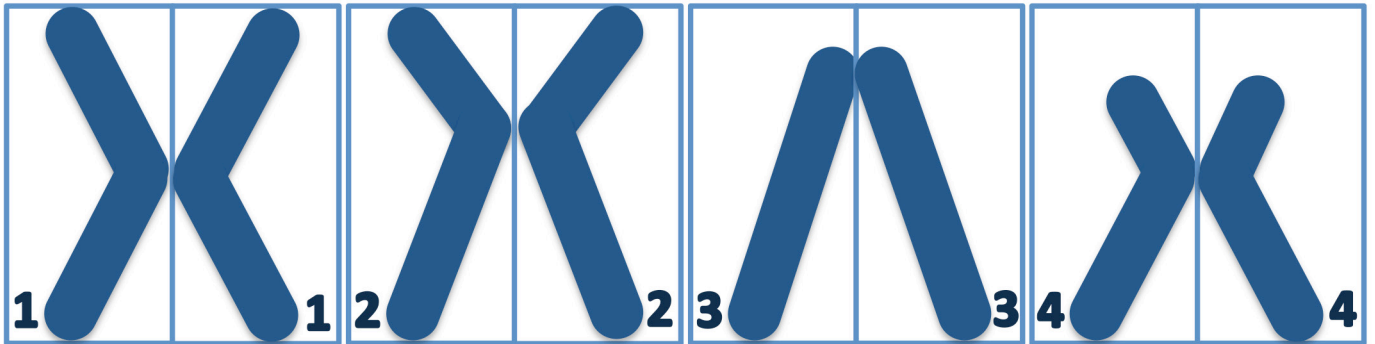
HUBBARD, J.K.; UY, J.A.C.; HAUBER, M.E.; HOEKSTRA, H.E.; SAFRAN, R.J. Vertebrate pigmentation: from underlying genes to adaptive function. *Trends in Genetics*, v.26, p.231-239, 2010.

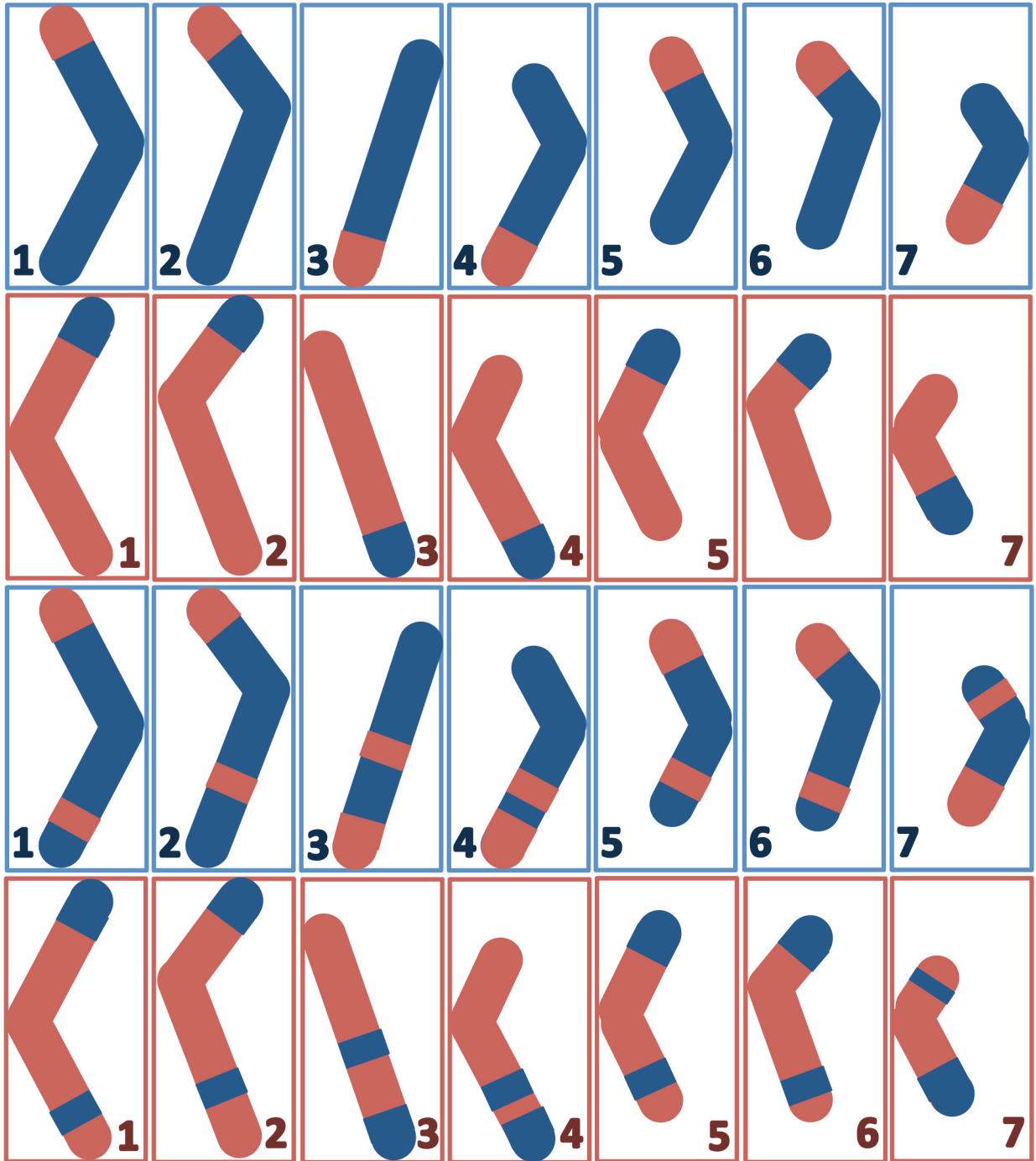
MITRA, D.; LUO, X.; MORGAN, A.; WANG, J.; HOANG, M.P.; LO, J.; GUERRERO, C.R.; LENNERZ, J.K.; MIHM, M.C.; WARGO, J.A.; An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature*, v. 491(7424), p. 449-453, 2012.

NETTO, R.C.M. Dominante ou recessivo. *Genética na Escola*, v.7(2), p.28-33, 2012.

VALENZUELA, R.K.; HENDERSON, M.S.; WALSH, M.H.; GARRISON, N.A.; KELCH, J.T.; COHENBARAK, O.; ERICKSON, D.T.; JOHN MEANEY, F.; BRUCE WALSH, J.; CHENG, K.C.; ITO, S.; et al. Predicting phenotype from genotype: normal pigmentation. *Journal of Forensic Sciences*, v. 55(2), p. 315-22, 2010.







I^B	I^B	I^A	I^A	i	i	F	F
f	f	D	D	d	d	S	S
A	A	C	C	I^B	I^B	I^A	I^A
i	i	F	F	f	f	D	D
d	d	S	S	A	A	C	C