

# Fellhaarfarbe

Die Farbe der Haut, des Fellhaars und der Augen von Säugetieren wird durch das Vorhandensein von Melanin-Pigmenten, bzw. durch das Zusammenspiel der Pigmenttypen Eumelanin (dunkelbraun oder schwarz) und Phäomelanin (rot oder gelb) bestimmt, deren Biosynthese im Inneren von reifen Pigmentzellen erfolgt.

## Melanozyten

Pigmentzellen ([Melanozyten](#); Abbildung 1, A) der Haut entstehen bei Säugetieren aus Zellen der embryonalen Neuralleiste. Während der Entwicklung des Embryos (Embryogenese) wandern Melanozyten-Vorläuferzellen (Melanoblasten) entlang der dorsolateralen Bahn nach außen in Richtung ihres Zielgewebes: Haut und Haarfollikel. Die Migration wird durch verschiedene Signale aus der intrinsischen und extrazellulären Umgebung gesteuert – beteiligt sind neben anderen die Rezeptor-Tyrosinkinase [KIT](#) mit ihrem Liganden KITL (Synonym SCF) und der Transkriptionsfaktor MITF. Die Melanoblasten differenzieren schließlich zu Melanozyten um Pigment zu produzieren. Einige der Melanoblasten verweilen als Melanozyten-Stammzellen im oberen Teil der Haarfollikel, im sogenannten Haarwulst, um während des zyklischen Haarwachstums zur Neubildung von Melanozyten beizutragen. Ausgereifte Melanozyten exprimieren neben weiteren Genen [TYR](#) und [TYRP1](#), wobei KITL/KIT und MITF weiterhin als wichtige Vermittler dienen.<sup>1)2)3)</sup>

Melanozyten der Haut können indirekt auch aus nervenassoziierten Schwann-Zell-Vorläuferzellen entstehen.<sup>4)</sup>

Während auch die vordere Schicht der Iris und die Aderhaut der Augen mit Melanozyten besiedelt sind, die aus der Neuralleiste stammen, werden Melanozyten des retinalen Pigmentepithels (RPE) direkt aus dem optischen Neuroepithel, bzw. dem Augenbecher im Bereich des Vorderhirns gebildet; Melanozyten des RPE sind in Folge an der Bildung des Iripigmentepithels (hintere Schicht der Iris) beteiligt.<sup>5)</sup>

## Haarzyklus und Melanintransfer

Die Haarfollikel durchlaufen nach der Geburt zahlreiche Wachstumszyklen, die sich in eine hochaktive Wachstumsphase (Anagen), eine Übergangs- oder Rückbildungsphase (Katagen) und eine Ruhephase (Telogen) gliedern lassen.<sup>6)</sup>

Im Anagen wird das Haarwachstum durch Teilung von Epithel-Stammzellen an der Basis der Haarfollikel, der sogenannten Haarzwiebel, eingeleitet. Die Stammzellen ummanteln die dermale Papille, welche das wachsende Haar mit Nährstoffen versorgt und ebenfalls eine maßgebliche Rolle als Signalgeber spielt. Aus dem Haarwulst werden Melanozyten-Stammzellen aktiviert, die sich schnell teilen und zu Melanozyten heranreifen. Die Melanozyten produzieren Melanin, welches sie als Pigmentkörnchen über ihre verästelten Ausläufer (Dendriten) an die reifen, hornbildenden Epithelzellen (Keratinocyten), bzw. an das wachsende Haar abgeben. Beendet wird der Wachstumsprozess eines Haars mit dem Eintritt ins Katagen: Die Aktivität der Zellen in der Haarzwiebel wird reduziert, der untere Teil des Haarfollikels bildet sich zurück (Apoptose der Matrixzellen), und das Haar wird von der Papille abgestoßen. Im abschließenden Telogen verhornt das

Haar, während es zunächst im oberen Teil des Follikels verbleibt. Die Haarzwiebel regeneriert sich, um eine neue Runde des Haarwachstums einzuleiten. Das vollständig ausgebildete Haar kann unabhängig von dem im darunter liegenden Follikel stattfindenden Zyklus ruhen, d.h. neues Haar kann bereits wachsen, bevor altes ausfällt (Exogen).<sup>7)8)9)</sup>

Die Dauer der einzelnen Phasen, die Länge und die Beschaffenheit der Haare können je nach anatomischer Lage, Ernährungs- und Hormonstatus oder Alter variieren.<sup>10)</sup>

In der Arbeit von Ding *et al.*, 2019<sup>11)</sup> verblieben Haarfollikel von langhaarigen (Angora-)Kaninchen ( $n = 3$ ) während der gesamten Beobachtungszeit von acht Wochen im Anagen, während die Haarfollikel kurzhaariger (Rex-)Kaninchen ( $n = 3$ ) bereits nach sechs Wochen schrumpften (Katagen) und nach 8 Wochen verkümmert waren (Telogen). In Ding *et al.*, 2020<sup>12)</sup> verblieben Haarfollikel bei 1,5-jährigen Angora (*Wan Strain*) sogar für eine Dauer von 20 Wochen im Anagen.

Bei Mäusen wurde gezeigt, dass die KITL/**KIT**-Signalgebung, nach der Embryogenese, für die Proliferation und Differenzierung der Melanozyten im Rahmen des postnatalen Haarzyklus erforderlich ist.<sup>13)</sup>

Passend dazu ergab eine Untersuchung von Hautproben verschiedenfarbiger Rexkaninchen (4x *black*, 4x *white*, 4x *chinchilla*, 4x *brown*, 4x *gray* und 4x *gray-yellow*), dass die Expression von KIT die Melanozyten-Proliferation fördert und deren Apoptose hemmt (Hu *et al.*, 2020<sup>14)</sup>; Tabelle 1).

## Melanogenese

Die Biosynthese von Haarpigmenten (Melanogenese) während der Anagenphase des Haarzyklus findet in speziellen Organellen der Melanozyten, den Melanosomen, und über mehrere Stoffwechselschritte statt. Eine zentrale Rolle spielt dabei das kupferhaltige Enzym **Tyrosinase**; zwei konservierte Sequenzmotive, die als CuA und CuB bezeichnet werden, sind entscheidend für seine katalytische Aktivität.

Die Melanogenese von Eumelanin und Phäomelanin unterscheidet sich durch einige Schritte, und auch die Struktur der jeweiligen Melanosomen ist unterschiedlich: Eumelanosomen sind oval und enthalten eine faserige Matrix, während Phäomelanosomen überwiegend rund sind und eine kugelförmige Matrix enthalten.

## Pigmenttyp-Umschaltung - Agouti-Melanocortin-Signalweg

Die Melanogenese wird in erster Linie durch die beiden Genorte „Extension“ und „Agouti“ gesteuert, deren Genprodukte miteinander wechselwirken. „Extension“ codiert den **Melanocortin-1-Rezeptor**, der sich an der Außenwand der Pigmentzellen befindet und als „Türschloss“ dient. Dockt ein passender Schlüssel (Agonist) an, so wird der Rezeptor aktiviert und die Pigmentproduktion im Inneren der Zelle gestartet. Im Falle des Agonisten  $\alpha$ -MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) wird dunkles Eumelanin gebildet. Wird  $\alpha$ -MSH durch den Antagonisten **Agouti-Signal-Protein** am Andocken gehindert und die  $\alpha$ -MSH/MC1R-Signalübertragung gestört, resultiert eine verminderte Produktion von Eumelanin, d.h. es wird vorrangig Phäomelanin produziert.

Das ASIP-Gen wird neben der Haut (Transkripte 1A und 1C) auch in anderen Geweben exprimiert, wie Gehirn, Herz, Lunge, Niere, Leber, Milz oder Muskeln (Transkripte 1dv und 2Long), dort allerdings mit bislang nicht vollständig geklärter Funktion.<sup>15)16)</sup>

Melanin-Synthese in den Melanosomen

Die Anfangsphase des Melanin-Stoffwechsels ist für Eumelanine und Phäomelanine gleich: Die Aminosäure L-Tyrosin wird durch Tyrosinase in zwei aufeinanderfolgenden Schritten über L-Dihydroxy-Phenylalanin (DOPA) zu L-Dopachinon umgewandelt. In weiterer Folge werden über verschiedene Zwischenprodukte entweder – mittels Tyrosinase-verwandter Enzyme (TYRP1 oder TYRP2/ Synonym DCT, Dopachrom-Tautomerase) – Eumelanine oder – unter Einbezug der schwefelhaltigen Aminosäure Cystein – Phäomelanine produziert. (Abbildung 1, B)

Auch die Melanogenese wird von KITL/KIT und MITF beeinflusst. Hu et al., 2020<sup>17)</sup> stellten bei den untersuchten Hautproben verschiedenfarbiger Rexkaninchen weiters unterschiedliche Expressionslevel für KIT (mRNA und Protein) fest, wobei das höchste Level bei schwarzem, und das niedrigste bei weißem Fellhaar beobachtet wurde. Außerdem fanden sie signifikant positive Korrelationen zwischen der Transkription von KIT und der Transkription von Genen wie TYR, MITF, PMEL oder TYRP2/ DCT sowie dem Melaningehalt in den Melanozyten. MITF dient bei Säugetieren als Transkriptionsfaktor für TYR und seine Verwandten (DCT, TYRP1) und ist an der Reifung der Melanosomen beteiligt.<sup>18)19)</sup> (Tabelle 1)

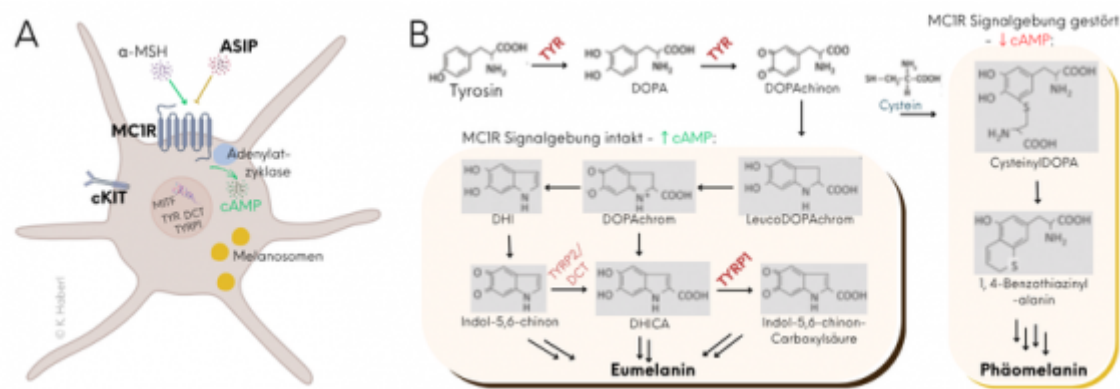


Abb. 1: Schematische Darstellung der Melanogenese (B verändert nach Wolf Horell et al., 2016<sup>20)</sup>)

Regulatoren der Melanogenese

Die Morphogenese und zyklische Regeneration der Haarfollikel sowie die Melanogenese werden durch mehrere Signalwege reguliert. Eine Zusammenstellung bekannter Regulatoren findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Regulatoren der Melanogenese

| Gen                                         | Allgemeine Funktion(en)                                                                                       | Einfluss auf die Melaninsynthese                                                                                                | Einfluss auf die Expression von Melanin-verwandten Genen                       | Einfluss auf Proliferation/ Apoptose der Melanozyten             | Sonstiges                                                                                                     |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SLC7A11 (Solute carrier family 7 member 11) | Codiert xCT (Cystin/Glutamat xCT Transporter), Transport von extrazellulärem Cystin in Zellen wie Melanozyten | Förderung der (Phäo-)Melaninsynthese (höchstes SLC7A11-Expressionslevel bei gelbem, „protein yellow“ Rückenfell) <sup>21)</sup> | Veränderung der Expression von MITF, TYR, TYRP1, CREB1 und ASIP <sup>22)</sup> | Förderung der Proliferation, Hemmung der Apoptose <sup>23)</sup> | POU2F1 kann spezifisch an den SLC7A11 Promoter binden und die Transkription des SLC7A11 hemmen <sup>24)</sup> |

| Gen                                                                                       | Allgemeine Funktion(en)                                            | Einfluss auf die Melaninsynthese                                                                               | Einfluss auf die Expression von Melanin-verwandten Genen                                       | Einfluss auf Proliferation/ Apoptose der Melanozyten             | Sonstiges                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| POU2F1 ( <i>POU class 2 homeobox 1</i> )/ Oct-1 ( <i>Octamer Transcription factor-1</i> ) | Transkriptionsfaktor                                               | Höchstes Expressionslevel bei braunem, „brown“, gefolgt von gelbem, „protein yellow“ Rückenfell <sup>25)</sup> | Negative Regulation von SLC7A11, SLC24A5 und MITF; positive Regulation von ASIP <sup>26)</sup> |                                                                  | Hohes Expressionslevel in der Lunge <sup>27)</sup>                                                                                                                   |
| KIT ( <i>v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog</i> )              | Tyrosinkinase-Rezeptor, Signalübertragung                          | Förderung der Melaninsynthese <sup>28)</sup>                                                                   | Förderung der Expression von TYR, MITF, PMEL und DCT <sup>29)</sup>                            | Förderung der Proliferation, Hemmung der Apoptose <sup>30)</sup> | Ligand: KITL (Synonym SCF, <i>stem cell factor</i> )                                                                                                                 |
| <b>MITF</b> -M ( <i>Microphthalmia-associated transcription factor-M</i> ) *              | Transkriptionsfaktor, <b>Hauptregulator</b> der Melanogenese       | Förderung der Melaninsynthese <sup>31)</sup>                                                                   | Förderung der Expression von TYR, DCT, GPNMB und PMEL <sup>32)</sup>                           | Förderung der Proliferation, Hemmung der Apoptose <sup>33)</sup> | Post-translationale Modifikationen spielen eine entscheidende Rolle für die MITF-M-Aktivität; wichtiger Regulator/ Stabilisator: Deubiquitinase USP13 <sup>34)</sup> |
| GNAI2 ( <i>G protein subunit alpha i2</i> )                                               | Intrazelluläre Signalübertragung                                   | Förderung der Melaninsynthese <sup>35)</sup>                                                                   | Förderung der Expression von TYR, DCT, GPNMB und PMEL <sup>36)</sup>                           | Förderung der Proliferation, Hemmung der Apoptose <sup>37)</sup> |                                                                                                                                                                      |
| NRAS ( <i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog</i> )                                  | Intrinsische GTPase-Aktivität, Signalübertragung im MAPK-Signalweg | Förderung der Melaninsynthese <sup>38)</sup>                                                                   | Förderung der Expression von MITF, TYR, DCT, PMEL und CREB <sup>39)</sup>                      | Förderung der Proliferation, Hemmung der Apoptose <sup>40)</sup> |                                                                                                                                                                      |
| CDK1 ( <i>Cyclin-dependent kinase 1</i> )                                                 |                                                                    |                                                                                                                |                                                                                                |                                                                  | [ <sup>41)</sup> ]                                                                                                                                                   |
| CREB ( <i>cAMP response element-binding protein</i> )                                     |                                                                    |                                                                                                                |                                                                                                |                                                                  |                                                                                                                                                                      |
| PMEL ( <i>Premelanosome protein</i> )                                                     | Glykoprotein; Reifung und Transport der Melanosomen                | Förderung der Melaninsynthese <sup>42)</sup>                                                                   | Förderung der Expression von MITF, TYR, TYRP1 und GPNMB <sup>43)</sup>                         | Förderung der Proliferation, Hemmung der Apoptose <sup>44)</sup> |                                                                                                                                                                      |
| GPNMB ( <i>Glycoprotein nmb</i> )                                                         |                                                                    |                                                                                                                |                                                                                                |                                                                  |                                                                                                                                                                      |
| SOX10 ( <i>sex determining region Y-box 10</i> )                                          | Regulation der Melanozyten-Proliferation                           |                                                                                                                |                                                                                                | <sup>45)</sup>                                                   |                                                                                                                                                                      |

\*: Melanozyten exprimieren verschiedene **MITF**-Isoformen, z.B. „MITF-A“ oder „MITF-M“ (mit spezifischen **Promotoren**), die sich unterschiedlich auf die Entwicklung von Organen wie Haut oder Augen – und damit auf deren Pigmentierung – auswirken können. Ergebnisse von Versuchen mit MITF-A- und MITF-M-Knockout-Mäusen: • MITF-A-Null-Mäuse wiesen nur geringfügige Veränderungen in der Melaninansammlung im Fell und eine verminderte **TYR**-Expression im Auge auf. • Dagegen fehlten MITF-M-Null-Mäusen aus der Neuralleiste stammende Melanozyten in der Haut, der Aderhaut und dem Irisstroma, während die Pigmentierung im RPE und im Iripigmentepithel des Auges erhalten blieb.<sup>46)</sup>

## Weißscheckung und Leuzismus

Gene oder Regulationsmechanismen, die weiße Abzeichen verursachen, sind direkt oder indirekt an der Entwicklung, Migration oder Differenzierung der pigmentbildenden Zellen beteiligt. Beim Kaninchen sind das unter anderem **Dominante Weißscheckung (KIT)**, **Plattenscheckung** oder **Vienna White**.

# Epistatische Wechselwirkungen

Fontanesi *et al.*, 2010<sup>47)</sup> wiesen, mittels Kreuzung zwischen einem *Champagne d'Argent*-Rammler (*EEaa*, deutsch: BBgg) und einer Thüringer-Häsin (*eeaa*, bbgg), epistatische Wechselwirkungen für die Loci MC1R und ASIP nach.

Zur tiefergehenden Charakterisierung von Genen, welche zur phänotypischen Variabilität bei russenfarbigen Kaninchen beitragen, sequenzierten Demars *et al.*, 2022<sup>48)</sup> das Genom von Kalifornierkaninchen, die sie in sechs verschiedene Gruppen sortierten (P1 bis P6, von vollständig weiß bis intensiv dunkler Färbung der Ohren und der Nase; insgesamt 686 Kaninchen; Referenzgenom OryCun2.0).

Am epistatischen Netzwerk, welches sich auf die Intensität und Ausbreitung der Farbe bei Kaliforniern auswirkte, waren beteiligt: Varianten auf Chromosom 1 (einschließlich TYR), KIT (beeinflusst durch eine *copy number variation*, CNV), MC1R(/-ANKRD11), ASIP, prozessierte ribosomale Pseudogene (RPS14, RPS20) oder auch Regionen, welche die Gene HPS5, POT1, TTC8, SPATA7 oder CERKL umfassen.

2 3 1064

1) 4) 6) 18)

Cui, Y. Z., & Man, X. Y. 2023. Biology of melanocytes in mammals. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1309557.

2) 14) 17) 28) 29) 30)

Hu, S., Chen, Y., Zhao, B., Yang, N., Chen, S., Shen, J., ... & Wu, X. 2020. KIT is involved in melanocyte proliferation, apoptosis and melanogenesis in the Rex Rabbit. *PeerJ*, 8, e9402.

3) 19) 31) 32) 33) 34)

Hu, S., Bai, S., Dai, Y., Yang, N., Li, J., Zhang, X., ... & Wu, X. 2021. Deubiquitination of MITF-M regulates melanocytes proliferation and apoptosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 692724.

Bharti, K., Nguyen, M. T. T., Skuntz, S., Bertuzzi, S., & Arnheiter, H. 2006. The other pigment cell: specification and development of the pigmented epithelium of the vertebrate eye. *Pigment cell research*, 19(5), 380-394.

Schneider, M. R., Schmidt-Ullrich, R., & Paus, R. 2009. The hair follicle as a dynamic miniorgan. *Current biology*, 19(3), R132-R142.

Slominski, A., Wortsman, J., Plonka, P.M., Schallreuter, K.U., Paus, R., and Tobin, D.J. 2005. Hair follicle pigmentation. *J. Invest Dermatol.* 124, 13-21.

9) 10)

Stenn, K. S., & Paus, R. 2001. Controls of hair follicle cycling. *Physiological reviews*.

11)

Ding, H., Zhao, H., Cheng, G., Yang, Y., Wang, X., Zhao, X., ... & Huang, D. 2019. Analyses of histological and transcriptome differences in the skin of short-hair and long-hair rabbits. *Bmc Genomics*, 20, 1-12.

12)

Ding, H., Cheng, G., Leng, J., Yang, Y., Zhao, X., Wang, X., ... & Zhao, H. 2020. Analysis of histological and microRNA profiles changes in rabbit skin development. *Scientific Reports*, 10(1), 454.

13)

Botchkareva, N. V., Khlgatian, M., Jack Longley, B., Botchkarev, V. A., & Gilchrist, B. A. 2001. SCF/c-kit

signaling is required for cyclic regeneration of the hair pigmentation unit. The FASEB Journal, 15(3), 645-658.

[15\)](#) [47\)](#)

Fontanesi, L., Forestier, L., Allain, D., Scotti, E., Beretti, F., Deretz-Picoulet, S., ... & Oulmouden, A. 2010. Characterization of the rabbit agouti signaling protein (ASIP) gene: transcripts and phylogenetic analyses and identification of the causative mutation of the nonagouti black coat colour. Genomics, 95(3), 166-175.

[16\)](#)

Yang, C., Ge, J., Chen, S., Liu, Y., Chen, B., & Gu, Z. 2015. Sequence and gene expression analysis of the agouti signalling protein gene in Rex rabbits with different coat colours. Italian Journal of Animal Science, 14(3), 3810.

[20\)](#)

Wolf Horrell, E. M., Boulanger, M. C., & D'Orazio, J. A. 2016. Melanocortin 1 receptor: structure, function, and regulation. Frontiers in genetics, 7, 95.

[21\)](#) [22\)](#) [23\)](#) [24\)](#)

Chen, Y., Hu, S., Mu, L., Zhao, B., Wang, M., Yang, N., ... & Wu, X. 2019. Slc7a11 modulated by POU2F1 is involved in pigmentation in rabbit. International journal of molecular sciences, 20(10), 2493.

[25\)](#) [26\)](#) [27\)](#)

Yang, N., Zhao, B., Hu, S., Bao, Z., Liu, M., Chen, Y., & Wu, X. (2020). Characterization of POU2F1 gene and its potential impact on the expression of genes involved in fur color formation in Rex Rabbit. Genes, 11(5), 575.

[35\)](#) [36\)](#) [37\)](#)

Hu, S., Dai, Y., Bai, S., Zhao, B., Wu, X., & Chen, Y. 2021. GNAI2 promotes proliferation and decreases apoptosis in rabbit melanocytes. Genes, 12(8), 1130.

[38\)](#) [39\)](#) [40\)](#)

Bai, S., Hu, S., Dai, Y., Jin, R., Zhang, C., Yao, F., ... & Chen, Y. 2022. NRAS promotes the proliferation of melanocytes to increase melanin deposition in Rex rabbits. Genome, 66(1), 1-10.

[41\)](#)

Dai, Y., Hu, S., Bai, S., Li, J., Yang, N., Zhai, P., ... & Wu, X. 2022. CDK1 promotes the proliferation of melanocytes in Rex rabbits. Genes & Genomics, 44(10), 1191-1199.

[42\)](#) [43\)](#) [44\)](#)

Hu, S., Zhang, J., Zhang, P., Shi, M., & Zhang, Y. (2025). Integrative Transcriptomic and Proteomic Profiling Identifies PMEL as a Critical Regulator of Melanogenesis in Rex Rabbits. Animals, 15(21), 3135.

[45\)](#)

Chen, Y., Lu, T., Dai, Y., Xue, Y., Zhao, B., & Wu, X. (2024). Exosomal miR-222-3p derived from dermal papilla cells inhibits melanogenesis in melanocytes by targeting SOX10 in rabbits. Animal Bioscience, 38(2), 236.

[46\)](#)

Flesher, J. L., Paterson-Coleman, E. K., Vasudeva, P., Ruiz-Vega, R., Marshall, M., Pearlman, E., ... & Ganesan, A. K. (2020). Delineating the role of MITF isoforms in pigmentation and tissue homeostasis. Pigment cell & melanoma research, 33(2), 279-292.

[48\)](#)

Demars, J., Labrune, Y., Iannuccelli, N., Deshayes, A., Leroux, S., Gilbert, H., ... & Riquet, J. 2022. A genome-wide epistatic network underlies the molecular architecture of continuous color variation of body extremities. Genomics, 114(3), 110361.

From:

<https://www.wikikanin.de/> - **Wikikanin**

Permanent link:

<https://www.wikikanin.de/doku.php?id=physiologie:fellhaarfarbe&rev=1769891723>

Last update: **2026/01/31 21:35**

