

## Richard A. Sturm

Melanogenix Group, Institute for Molecular Bioscience,  
University of Queensland, Brisbane, Qld 4072, Australia

### Kan blåögda föräldrar få brunögda barn??

Generna bakom din ögonfärg

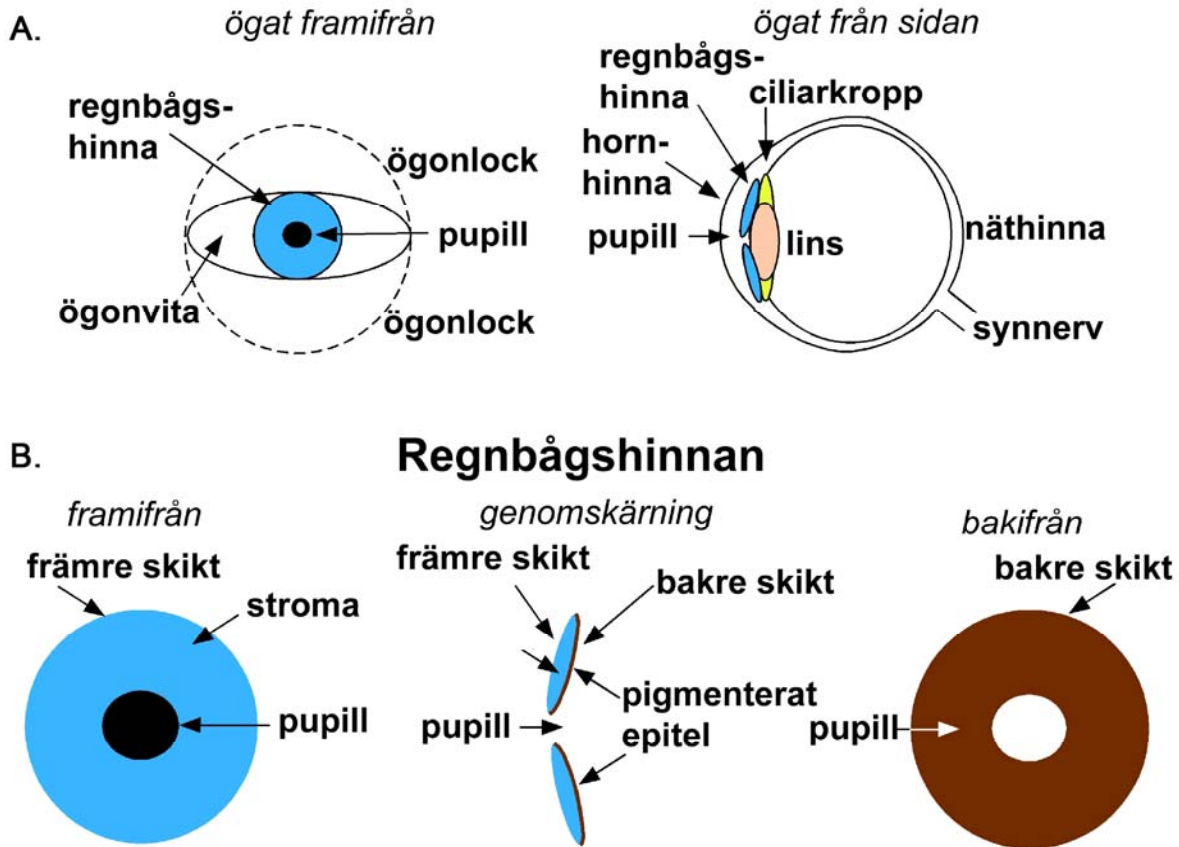
#### Vilken ögonfärg har du?

Den enkla frågan ställs ofta tillsammans med frågor om hud- och hårfärg när man försöker beskriva en persons signalement. Att svara på frågan är däremot inte så enkelt som det först verkar, eftersom man stöter på det gamla tvistefröet "klassificering av ögonfärg". Folk i allmänhet tycker att ögonfärg är intressant. Det ser man till exempel på dagstidningen USA-Today:s frågesajt Wonderquest (<http://www.wonderquest.com>), där det är ett av de vanligaste ämnena. Det vi talar om när vi säger att en person har blå, smaragdgröna eller bruna ögon, är optiska effekter som uppstår när ljus reflekteras mot olika material i ögats regnbågshinna (figur 1A). Regnbågshinnan är en liten struktur som består av bindväv och muskulatur. Dess diameter är ungefär 12 mm och i mitten finns en rund öppning som kallas pupill. Den kontrollerar hur mycket ljus kommer in i ögat. Linsen fokuserar sedan ljuset på näthinnan och ger oss på så sätt vårt synsinne. Regnbågshinnan fungerar som bländaren i en kamera. I starkt ljus drar den ihop sig och gör pupillen mindre och i mörker utvidgas den så att pupillen blir större.

#### Pigmentet melanin och ögonfärg

Regnbågshinnan är en platt, välvd skiva som består av ett främre och ett bakre lager. Båda lagren kan bidra till ögats färg, men det främre har utan tvekan störst betydelse. Figur 1B visar en regnbågshinna i genomskärning. Det främre lagret består av en genomskinlig stroma som är en blandning av bindvävsproteiner, blodkärl, fibroblaster, makrofager och melanocyter. Melanocyter är de celler som producerar pigmentet melanin i regnbågshinnan. Regnbågshinnans innersta lager är ett tätt sammanlänkat, pigmenterat bakre epitel. Det visas som en ogenomskinlig brun cirkel i figur 1B, där man betraktar regnbågshinnan från näthinnan längst bak i ögat. Genom en kombination av absorptions, reflektion och spridning av ljus avgör de båda lagren tillsammans vilken färg ögat har. Det beror främst på hur mycket melanin som finns i stromats melanocyter men även till viss grad av pigmenteringen i det bakre epitelaget. Hur mycket melanin melanocyterna producerar är därför den viktigaste faktorn för ögonfärg. Bruna ögon får man om det finns stora mängder pigment i det främre lagret, medan blå ögon hänger ihop med en svagt pigmenterad regnbågshinna. För att det bruna pigmentet i det bakre lagret ska bidra

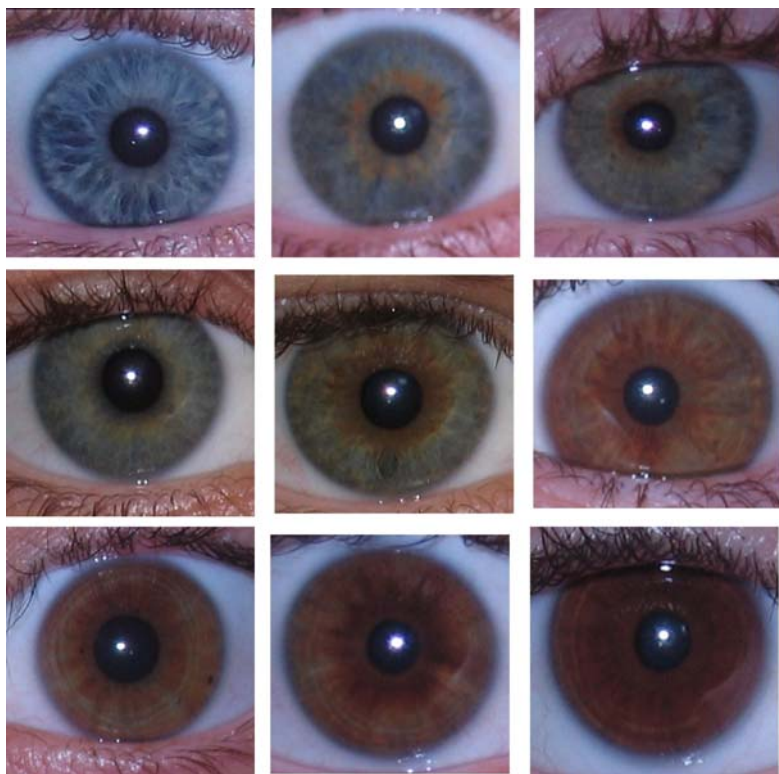
KORRESPONDENS TILL  
Richard A. Sturm  
Melanogenix Group, Institute for  
Molecular Bioscience, University of  
Queensland, Brisbane, Qld 4072,  
Australien  
Epost: [R.Sturm@imb.uq.edu.au](mailto:R.Sturm@imb.uq.edu.au)



Figur 1. Ögats struktur och pigmentering av regnbågshinnan.

till ögonfärgen, måste man ha en tunn stroma. Ljus kan bara passera genom pupillen eftersom det blockeras av det bakre lagrets kraftiga pigmentering. När ljuset väl har kommit in i ögats kammare kan det inte reflekteras ut igen (Figur 1).

När nu ögonfärgen beror på regnbågshinnans mönster och utseende, blir frågan om klassificering en fråga om vilket system man ska använda för att beskriva dessa färger. Olika ljusförhållanden kan påverka hur man uppfattar ögonfärg. I starkt solljus utomhus kan regnbågshinnan uppträda som om den vore genomskinlig, på ett sätt som inte märks i det betydligt svagare inomhusljuset. Svårigheterna med klassificering då man undersöker regnbågshinnan beror inte bara på att färg, nyanser och struktur förändras med ljuset då man undersöker den. Ögonfärg har dessutom en kontinuerlig skala från ljusaste blått till mörkaste brunt eller nästan svart. I genetiska studier har man oftast kategoriserat ögonfärg som blå, grå, grön, gul, hasselnötsbrun, ljusbrun och mörkbrun. Figur 2 visar ett litet urval av de skillnader som uppträder inom den mänskliga populationen. Oavsett hur man väljer att klassificera färgerna är det nödvändigt att ljuset alltid är detsamma, och observationerna bör göras objektivt. Det här är grunden till den argumentation och förvirring som ibland uppstår när någon säger vilken ögonfärg han tror sig ha. Det beror både på vad du och den andra personen uppfattar och vilka klassificeringssystem ni använder. För att göra objektiva observationer när man jämför ögonfärg kan man använda fotografisk teknik.



Figur 2. Typiska ögonfärger från blått till brunt.

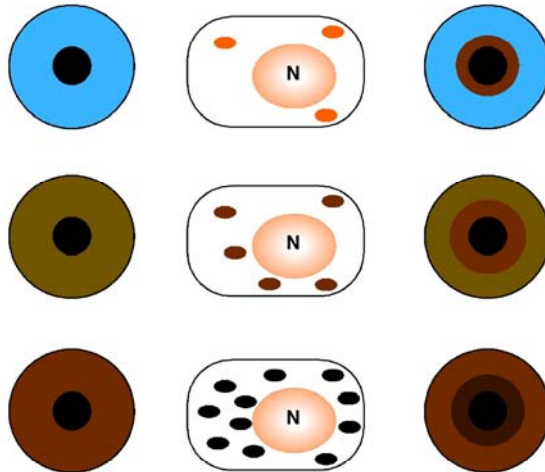
**Melaninpigment bildas inuti melanosompartiklar i melanocyterna.**

Melanocyterna bildar melanin i speciella subcellulära organeller som kallas melanosomer. Det finns två typer av melaninpartiklar, som skiljer sig åt i kemisk sammansättning och proteininnehåll. Eumelanin är ett brunsvart pigment som orsakar mörk teckning och som förpackas i strimmiga eumelanosomer. Feomelanin är ett rödgult pigment som produceras i knotttriga feomelanosomer. Man hittar båda formerna i hudens och hårets melanocyter, som transporterar pigmentet till de omgivande keratinocyterna. Eumelanin är vanligtvis dominerande och det är mängden melanin som avgör hur mörk(t) huden respektive håret är. Hos rödhåriga producerar emellertid melanocyterna främst feomelanin. Det är därför de är så ljushyllta och har svårt att bli solbrända. I hud och hår sker en ständig nyproduktion av melanin. Pigmentpartiklarna i ögat bildas och bryts ned mycket sakta, jämfört med hastigheten i hud och hår. De stannar kvar i regnbågshinnans melanocyter och innehåller bara eumelanin [2]. I regnbågshinnan transporteras inte melanosomer till bindväven, men man kan hitta dem i makrofager som äter döda celler.

Melanin bildas genom en oxidativ process och en komplicerad serie kemiska reaktioner som inte är helt kända. Reaktionerna sker inuti melanocyten melanosomer och börjar med aminosyrorna tyrosin och cystein. Först omvandlas tyrosin till dopakinon av ett viktigt enzym som heter tyrosinas (TYR). Dopakinon är ett mellansteg som omvandlas vidare antingen till eumelanin, om det inte finns cystein närvarande, eller feomelanin om det finns cystein. Flera andra enzymer hjälper till med produktionen av det bruna och svarta eumelaninet, t.ex. tyrosin-relaterat protein 1 (TYRP1) och dopakromtomeras (DCT). Många andra proteiner är nödvändiga för att mogna melanosom-partiklar ska bildas. Några av dessa finns med i listan i Tabell 1.

A

Melanosomer i melanocyter i ögats främre stroma



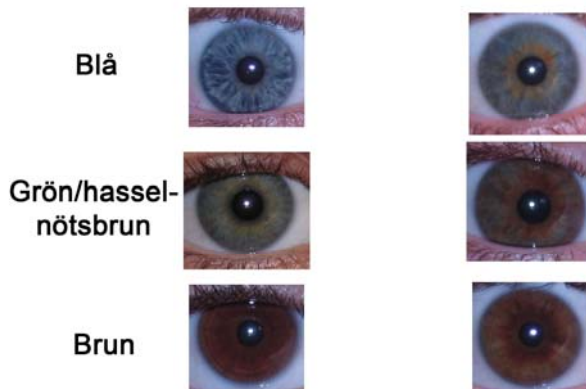
Förekomst och fördelning av melanin är avgörande för mänsklig ögonfärg

Den fysikaliska grunden för ögonfärg är fördelningen av och innehållet i melanocyterna i ögats främre stroma (Figur 3). I en brun regnbågshinna finns stora mängder mogna melanosomer i bindvävnadens melanocyter. I en blå regnbågshinna däremot, hittar man bara några få melanosomer och därmed bara små mängder melanin. När ljuset passerar ögats främre gräns bryter de små melanosompartiklarna de korta, blå våglängderna mot ytan. Den blå färgen beror alltså på strukturerna inuti regnbågshinnan och inte på en speciell typ av melanin – något blått melanin existerar inte. Det är viktigt att förstå att antal melanocyter inte varierar särskilt mycket mellan ögon med olika färg. Däremot varierar mängden melaninpigment, hur det är förpackat och dess kvalitet. Den skillnaden ger upphov till alla olika nyanser. Dessutom kan täthet och sammansättning hos bindväven i ögats stroma påverka ögonfärgen, och ge upphov till vita kryptor som syns i ögat (se Figur 2). Det bakre epitelet är visserligen kraftigt pigmenterat, men pigmenteringen är ungefär likadan hos ögon av olika

B

Utan pupillring

Med pupillring



Figur 3.  
A. Melanosomernas roll i mänsklig ögonfärg.  
N=cellkärna.

B. Exempel på blå, gröna-hasselnötsbruna och bruna ögon, med eller utan pigmenterad pupillring.

färger, och har inte någon större inverkan på ögonfärg. Människor med albinism saknar pigment i regnbågshinnan och deras ögon kan se rosa ut, eftersom ljus reflekteras från blodkärlen.

Vitt ljus som går in i regnbågshinnan kan absorberas eller reflekteras till ett spektrum av våglängder, vilka ger upphov till de tre vanliga ögonfärgerna blå, grön/hasselnötsbrun och brun som visas till vänster i panel A, Figur 3. Man måste komma ihåg att det är en grov förenkling att dela in ögonfärg i dessa tre klasser. I verkligheten rör det sig om en kontinuerlig serie nyanser. Den mellersta panelen illustrerar hur melanosompartiklarna fördelar sig i regnbågshinnans melanocyter (N: cellkärna) Blå ögon har ungefär lika många melanocyter som andra, men de innehåller minimalt med pigment och få melanosomer.

Gröna/hasselnötsbruna regnbågshinnor är resultatet av måttlig pigmentering, både med avseende på antal melanosomer och också mängden melanin. Bruna ögon kommer sig av hög melaninhalt och stort antal melanosomer. Var och en av ögonfärgerna förekommer med eller utan en mörkare ring runt pupillen som visas till höger i figur 3. Anatomiska studier för att beskriva hur

denna ring uppstår har ännu inte gjorts. Våra egna studier av färgklassificering med hjälp av digitala fotografier av ungdomar i övre tonåren visade förvånande nog, att så många som 70 % av de med grön/hasselnötsbrun regnbågshinna har den bruna ringen runt pupillen, vilket kanske är karakteristiskt för ögon som varken är blå eller bruna. Detta mönster kan förklara många av de ögonfärger som brukar kallas gröna eller hasselnötsbruna.

### Identifiering av generna som styr bildningen av melanin

Studier av synliga egenskaper, som färgteckning hos djur, har sedan länge varit vanliga inom genetiken. Laboratoriemusens otaliga varianter av pälsfärger och studier av hur de ärvs har gjort att man har kunnat fastställa åtminstone 127 oberoende variationer i pälsmönster. Studierna av dessa pälsfärgsmutationer har i sin tur lett till att ungefär 60 gener som hänger ihop med melaninbildning i melanocyter har identifierats. Jämförelser av olika former av dessa gener, så kallad polymorfism, har bidragit med ett sätt att identifiera gener som är inblandade i den naturliga variation av pigmentering man ser inom mänskliga populationer. En annan väg för att hitta pigmenteringsgener har varit studier av mänskliga ärftliga sjukdomar där hud, hår eller ögonfärg påverkas. Dessa kallas albinism-tillstånd (<http://albinismdb.med.umn.edu/>). I tabell 1 finns de gener som orsakar okulokutan albinism (ögon och hud påverkade) typ 1-4 hos människa (TYR, OCA2, TYRP1 och SLC45A2). I och med att man nu har upptäckt flera av de viktigaste generna bakom melaninbildning, har uppgiften att förstå skillnader och likheter i pigmentering av människans ögon, hud och hår blivit mer komplex. För att förstå hur de proteiner som generna ger upphov till påverkar melaninsyntes och melanosombildning, och om de samverkar fysiskt, måste vi ta reda på vad de gör. Det är bara om vi in i minsta detalj kan kartlägga pigmenteringsgenernas aktivitet som det blir möjligt att verkligen förstå hur fysiska egenskaper som ögonfärg ärvs.



Figur 4. Heterokromi, d.v.s. två ögon av olika färg.

### Ögonfärgens genetik

Eftersom ögonfärg är ett tecken på skillnad och individualitet som är lätt att observera, är det inte underligt att en av den mänskliga genetikens allra första studier

gällde nedärvning av ögonfärg [6]. 1907 rapporterade Davenport att brun ögonfärg var dominant över blå ögonfärg, och i folkmun har det blivit en sanning att två blåögda föräldrar bara kan få blåögda barn och aldrig ett med bruna ögon. Oturligt nog, som med de flesta mänskliga egenskaper, räcker inte Mendels förenklade ärftlighetsmodell riktigt till för att beskriva verkligheten. Vi vet numera att ögonfärgen ärvs genom ett samspel mellan många olika gener (Tabell 1) och inte som resultatet av en ensam gen. Man brukar kalla ögonfärg för en polygenetisk egenskap. Det finns dessutom ett tillstånd som kallas heterokromi, då en person har olika färg på ögonen (Figur 4). Det visar oss att mängden melanin i regnbågshinnan inte bara bestäms av genetik, utan också kan påverkas av medfödda defekter som uppkommit genom att ögats celler inte utvecklats normalt, fysisk skada eller sjukdom. En normal förändring sker dessutom med åldern. Alla barn föds med blå ögon, och vanligtvis får man inte sin rätta ögonfärg förrän efter sex års ålder, men därefter stabiliseras ögonfärgen [7]. En långtidsstudie visade att upp till 11 % av vita, vuxna människor hade ögonförändringar när man undersökte dem med 16 års mellanrum. En viss förändring verkar alltså ske hos en del personer även som äldre, och för det mesta är det en förändring mot blått. En liknande förändring med stigande ålder är att håret blir grått.

Något som är ganska okänt är att nästan direkt efter att Davenport offentliggjorde sina slutsatser, kom flera andra rapporter som pekade på att den enkla beskrivningen av brun ögonfärg som dominant var felaktig eller åtminstone en regel med undantag. Även om det inte är vanligt så kan två blåögda föräldrar få barn med mörka ögon. En vanligare observation var nedärvning av brun ögonfärg till barn vars båda föräldrar hade gröna/hasselnötsbruna ögon. Ögonfärg används ofta som en enkel introduktion till människans genetik, då man presenterar det som en modell för dominant och recessiva anlag för bruna respektive blåa ögon. Det är förenkling som inte bör användas. Modellen är bara en grov uppskattning, och kan dessutom orsaka bekymmer för familjer där barn med mörka ögon har ljusögda föräldrar. Sådana familjer finns och bör inte behandlas som undantag. Det är mycket bättre att erkänna den genetiska komplexiteten i stället för att kompromissa med ärftlighetens natur, bara för att få en enkel förklaring.

### **OCA2 är den viktigaste genen för blå/brun ögonfärg**

Vår förståelse för de gener som bidrar till ögonfärgens fysiska utseende har ökat på ett anmärkningsvärt sätt. Många olika proteiner är inblandade: signalproteiner som påverkar melanocyter att antingen öka eller minska tillverkningen av melanin, melanosomproteiner av olika slag som antingen är enzymer inblandade i melansyntes eller proteiner som på olika sätt påverkar syntesen. När det gäller hud- och hårfärg finns dessut-

om viktiga proteiner som är inblandade i transport av melanosomer mellan celler eller upptag av melanosomer i omkringliggande hudceller. De senare proteinerna verkar dock inte spela någon roll för ögonfärg, eftersom sådan transport inte har observerats i regnbågshinnans melanocyter. Vilken ögonfärg en människa får utifrån de gener hon har ärvt från sina föräldrar kommer alltid att styras av hur dessa gener samarbetar. Genetiken spelar sin tydliga roll och påverkar vilken ögonfärg olika familjemedlemmar har, men bli inte förvånad över mångfalden eftersom andra faktorer också bidrar.

Det har visats att genen OCA2 på kromosom 15 är huvudkandidat för att orsaka ögonfärg [9,10]. Genom att studera 502 familjer kom man fram till att den kan förklara upp till 74 % av variationen av blå/brun ögonfärg. Det finns andra gener som modifierar OCA2-genens inflytande på ögonfärgen. Lokusen TYR, TYRP1, DCT, SLC42A5, ASIP och MYO5A påverkar också färgvariationen. Av dessa gener är det polymorfism hos TYRP1 som är näst mest betydelsefull, följt av SLC42A5 [9].

Hur kombinationen av dessa andra gener, som man kallar den genetiska bakgrunden, påverkar huvudrollsinnehavarens, OCA2-genens, effekt kan förklaras genom direkt samverkan på proteinnivå mellan OCA2, TYRP1, SLC42A5 och andra proteiner som hjälper till när melanin ska bildas. Den vanligaste versionen, eller allelen, av OCA2-genen i vita populationer producerar protein P i låga halter jämfört med den nivå som krävs för full aktivitet. Det leder till att mindre melanin produceras och ger upphov till den blå ögonfärgen. En annan OCA2-allel är väldigt effektiv på att producera protein P och ger upphov till den bruna färgen. De andra generna som medverkar till ögonens färg kan kompensera för en ineffektiv OCA2-allel om de själva är mycket funktionella eller överaktiva. I slutändan är det bara mängden melanin som har någon betydelse. Det är därför ögonfärg är en polygenetisk egenskap. Genernas samspel och samspelet mellan de proteiner de kodar för bestämmer tillsammans täthet och innehåll i melanosomerna och därmed slutligen vilken färg en persons ögon får.

Efter mer än ett århundrade av genetiska studier börjar vi till sist förstå detaljerna kring ögonfärg. Ytterligare studier av samma familjer som deltog i kartläggningen av anlag för ögonfärg på kromosom 15 [10], med SNP (Single Nucleotide Polymorphism)-markörer som täcker hela OCA2-genen, har visat att en region i början av denna gen är starkt förknippad med blå ögonfärg [11]. Att dessa SNP-markörer fastnar i början av genen, gör att man kan gissa att det är regleringen av mängden bildat OCA2-protein (protein P som förändrar pH-värdet inuti melanocyterna) som ligger bakom det låga melanininnehållet hos blåögda, ljushyllta personer. De tre SNP-mutationerna "T-G-T" som ligger nära varandra i den svaga OCA2-allelen är antagligen inte orsaken till blå ögonfärg. Däremot ligger de mycket nära de förändringar i DNA som är ansvariga. Man kan använda

dem som markörer, men de har inte någon effekt på ögonfärg i sig själva. De här associationsstudierna har visat att upp till 90 % av alla som har genotypen OCA2 "TGT/TGT" inte har bruna ögon, och de flesta av dem är blåögda. Alla förändringar i dessa tre bokstäver (baser) är vanligare hos brunögda personer och förknippas med den starka OCA2-allelen. För att ta reda på exakt vilka DNA-förändringar hos OCA2-genen som påverkar blå/brun ögonfärg och P-proteinets effekt och roll i cellen krävs ytterligare studier.

**Tabell 1 Gener inblandade i pigmentering hos människa, deras proteiner och funktion**

<i>Lokus</i>	<i>Kromosom</i>	<i>Protein</i>	<i>Mutation/Fenotyp</i>	<i>Funktion</i>
<b>Melanosomproteiner</b>				
<i>TYR</i>	11q14-q21	Tyrosinas	Okulokutan albinsim typ 1	Oxidation av tyrosin, dopa,
<i>TYRP1</i>	9p23	TRYP1	Okulokutan albinsim typ 3	DHICA-oxidas, stabiliserar TYR
<i>DCT</i>	13q32	DCT, TRYP2	?	Dopakromtautomerer
<i>SILV</i>	12q13-q14	Silver	?	DHICA-polymerisation, strimmar på melanosomer
<i>OCA2</i>	15q11.2-q12	P-protein	Okulokutan albinsim type 2; ögonfärg	pH i melanosomer och melanosom-mognad
<i>SLC45A2</i>	5p13.3	MATP	Okulokutan albinsim typ 4; hudfärg	Melanosom-mognad
<i>SLC24A5</i>	15q15.2	NCKX5	Hudfärg	Jontransport in i melanosomen
<b>Cellsignalering</b>				
<i>ASIP</i>	20q11.2-q12	Agouti signal-protein	?	MC1R-antagonist
<i>MC1R</i>	16q24.3	MSH receptor	Rött hår/hudtyp	G-protein-kopplad receptor
<i>POMC</i>	2p23	POMC, MSH, ACTH	Rött hår	MC1R-agonist
<i>GRP143</i>	Xp22.3	OA1-protein	Okulär albinsim 1	G-protein-kopplad receptor
<i>MITF</i>	3p12.3-14.1	MITF	Waardenburgs syndrom typ 2	Transkriptionsfaktor
<b>Melanosom-transport/-upptag av keratinocyter</b>				
<i>MYO5A</i>	15q21	MyosinVa	Griscellis syndrom	Motorprotein
<i>RAB27A</i>	15q15-q21.1	Rab27a	Griscellis syndrom	Protein i RAS-familjen
<i>HPS1</i>	10q23.1-q23.3	HPS1	Hermansky-Pudlaks syndrom 1	Organellers biogenes och st lek
<i>HPS6</i>	10q24.32	HPS6	Hermansky-Pudlaks syndrom 6	Organellers biogenes

**Referenser**

1. Wallin, M. (2002) Nature's palette: How animals, including humans, produce colours. *Bioscience Explained* 1 (2), 1-12.
2. Wielgus, A.R. and Sarna, T. (2005) Melanin in human irides of different color and age of donors. *Pigment Cell Research* 18, 454-464.
3. Bennett, D.C. and Lamoreux, M.L. (2003) The color loci of mice--a genetic century. *Pigment Cell Res* 16, 333-344



4. Sturm, R.A., Teasdale, R.D., Box, N.F. (2001) Human pigmentation genes: Identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene* 277, 49-62.
5. Sturm, R.A. (2006) A golden age of human pigmentation genetics. *Trends in Genetics* 22, 464-468.
6. Davenport, G.C. and Davenport, C.B. (1907) Heredity of eye-color in man. *Science* 26, 590-592.
7. Bito, L.Z. (1997) Eye color changes past early childhood: The Louisville twin study. *Archives of Ophthalmology* 115, 659-663.
8. Sturm, R.A. and Frudakis, T.N. Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry. *Trends in Genetics* 20, 327-332 (2004).
9. Frudakis, T. et al. (2003) Sequences associated with human iris pigmentation. *Genetics* 165, 2071-2083.
10. Zhu, G. et al. (2004) A genome scan for eye colour in 502 twin families: most variation is due to a QTL on chromosome 15q. *Twin Research* 7, 197-210.
11. Duffy, D.L. et al. A three-SNP haplotype in the intron 1 of OCA2 explains most human eye color variation. *American Journal of Human Genetics*, 80: 241-252 (2007).

### Ytterligare läsning

Barsh, G.S. (2003) What controls variation in human skin color?, *PLoS Biol* 1, 19-22.

Imesch, P.D. et al. (1997) The color of the human eye: a review of morphologic correlates and of some conditions that affect iridial pigmentation. *Surv Ophthalmol* 41 Suppl 2, S117-123.

Sturm, R.A., Box, N.F. and M. Ramsay. Human pigmentation genetics: the difference is only skin deep. *Bioessays*, 20: 712-721 (1998).

### Webbsajter

<http://albinismdb.med.umn.edu/>

International Albinism Center vid University of Minnesota ansvarar för den här webbsajten, där man kan hitta alla kända mutationer som är inblandade i albinism.

<http://www.wonderquest.com>

April Holladay skriver för USA Today och får många frågor som rör ögonfärg.

### Bilder

Figurerna 2, 3B och 4 är digitala bilder från South-east Queensland Twin Collection, och publiceras med tillstånd av Prof. N. Martin, Queensland Institute of Medical Research, Brisbane, Australien.



### Tack

*Volvox-projektet finanseras av EU:s Sjätte Ramprogram.*