

Abnormální hemoglobin a varianty červených krvinek

Populace, které žijí ve své oblasti velmi dlouhou dobu a po tuto dobu jsou ve styku s malárií často nesou nejvyšší genové frekvence pro abnormální varianty hemoglobinu jak jsme se o tom bavili u monogeně děděných znaků. Vztah mezi těmito krevními abnormalitami a malárií je vysvětlován na podkladě hypotézy, která říká: jedinec, který je heterozygot (nosič abnormálního genu) má určitý stupeň imunity vůči malarické nákaze. Jaké mechanismy v metabolismu buněk tuto imunitu způsobují je předmětem výzkumu. První výsledky naznačují, že červené krvinky, které nesou abnormální hemoglobin nebo nedostatečnost G6PD jsou mnohem méně schopny podporovat růst a vývoj malarického plasmodia. To by mělo za následek mnohem menší počet parazitů v krevním oběhu a tudíž by tento člověk prožil delší a zdravější život a byl by plodnější. Např. v případě srpkovité anémie gen kódující srpkovitost HbS, heterozygot by měl selektivní výhodu v reprodukci byl by schopen produkovat více potomků než zdravý člověk s normálním hemoglobinem nebo jedinec, který je homozygotem pro srpkovitý hemoglobin, který umírá v dětství.

Jak začal výzkum abnormálního hemoglobinu. Už v roce 1904 zjistil internista Ernest E. Irons, když vyšetřil asi 20 letého muže pocházejícího z Grenady, že jeho červené krvinky mají odlišný tvar od normálu. Další zmínka o odlišném tvaru krvinek pochází z roku 1910. Velmi rychle se pro tuto nemoc vžil název srpkovitá anémie. Původně byla zjištěna v populaci amerických černochů. Kromě příznaků anémie také pacienti trpěli bolestí svalů a tělesnou slabostí a často poruchami srdce, plic, nebo ledvin. Bez lékařské péče nebyli schopni dožít se dospělosti. V roce 1923 prokázali Taliaferro a Huck, že se jedná o dědičnou nemoc a v roce 1956, Ingram prokázal prostřednictvím elektroforézy a chromatografie že hemoglobin v srpkovitých krvinkách se liší od hemoglobinu ve zdravých krvinkách a pouze v jedné aminokyselině. Krátce nato, koncem 50. let byla zjištěna celá struktura srpkovitého hemoglobinu a byl vyroben jeho prostorový model.

Za léta výzkumu byly objeveny další procesy a spojitosti, týkající se abnormálních hemoglobinů. Hemoglobin dnes slouží jako model pro zkoumání činnosti genů na molekulární úrovni. Také slouží pro modelování působení přírodní selekce na lidskou populaci a vysvětlení výhody heterozygotů (balancovaného polymorfismu).

Struktura hemoglobinu

85-90% bílkovin v lidských červených krvinkách tvoří hemoglobin. Slouží k transportu kyslíku z plic ke tkáním a naopak. Jeho správné fungování tedy zajišťuje fungování celého organismu. Na buněčné úrovni hemoglobin na sebe váže také CO₂ a odvádí ho od tkání do plic a tedy z těla pryč. Normální dospělý hemoglobin má složitou strukturu, jeho molekula se skládá ze 4 polypeptidických řetězců a 4 hemových skupin. Jedná se o dva identické řetězce alfa a dva identické řetězce beta. Každý řetězec nese hemovou skupinu velkou nebiřkovinnou molekulu, která obsahuje atom železa, která je schopna vázat molekulu kyslíku. Alfa řetězce se skládají ze 141 aminokyselin a beta řetězce jsou složeny ze 146 aminokyselin. Dospělý normální hemoglobin se označuje HbA₁ (vyskytuje se také u dětí po narození). V průběhu vývoje můžeme u dětí pozorovat také tzv. embryonální a fetální hemoglobin, který se také skládá ze dvou párů identických řetězců, které se nazývají teta a epsilon. Teta řetězec se objevuje v ranném stádiu embryonálního vývoje a je podobný svou strukturou alfa řetězci. Zatímco epsilon, je strukturálně podobný beta řetězci. Tyto řetězce mizí asi mezi 8.-10. týdnem intrauterinního vývoje a jsou nahrazeny fetálním hemoglobinem (řetězce alfa₂ gama₂), zvaným HbF. Fetální hemoglobin je nahrazen adultním hemoglobinem krátce po narození. Všechny varianty normálního hemoglobinu (fetálního i adultního) mají stejné alfa řetězce. Rozdíly v jejich struktuře se naopak nacházejí v těch druhých dvou řetězcích. Všechny páry řetězců mají patrně společný evoluční původ a vznikly duplikací.

Každý člověk má v sobě haploidní alely alfa, beta, gama, delta, epsilon a teta genů. Tyto geny se nacházejí v klastrech na dvou chromozomech. Klastř genu alfa se nachází na krátkém raménku chromozomu 16 a klastř genu beta se nachází na krátkém raménku chromozomu 11. Projev těchto genů je složitý a genetické mechanismy, které řídí tvorbu různých řetězců v čase a zatím mechanismus jejich činnosti není zcela objasněný. Protože oba geny se nacházejí na různých chromozomech musí být jejich exprese řízena nezávisle na obou chromozomech. Při produkci řetězců se vždycky tvoří trochu více alfa řetězce než beta řetězce. Poté se na řetězce naváže hemová skupina a spojí se navzájem a vytvoří prostorovou strukturu hemoglobinu. Beta řetězce jsou také schopny samy se spojovat navzájem jen s hemovou skupinou a v takovém případě chybí řetězec alfa a vzniká tzv. HbH struktura. Tato struktura je nefunkční protože nedokáže předat kyslík, který naváže. Naopak alfa řetězec s navázanou hemovou skupinou, bez spojení s řetězcem beta dokáže léčit červené krvinky. Zdá se, že bílkovina nazvaná alfa hemoglobin stabilizující protein (AHSP) stabilizuje a pomáhá v přenosu nově syntetizovaných alfa řetězců k jejich beta protějškům. Pokud je ovšem produkováno moc alfa řetězců a AHSP je zahlceno, nastává v organismu beta talasémie. Protože vznik beta talasémie je podmíněn redukcí syntézy beta řetězce. Na obou chromozomech se nacházejí pseudogeny, které mají sekvence DNA podobné jako u funkčních lokusů. Tyto pseudogeny patrně jsou příčinou různých změn v řetězcích hemoglobinu a patrně jejich přítomnost způsobila evoluci řetězců (změny ve struktuře).

Různé varianty hemoglobinu v lidské populaci

Normální struktura beta řetězce hemoglobinu je kódována alelou HbA. Frekvence této alely A se v mnoha populacích blíží 100% a většina lidí je v ní homozygotní AA, což znamená že budou mít ve svých žilách normální adultní hemoglobin HbA1. Další varianty hemoglobinu, které můžeme ve světové populaci pozorovat vznikly mutací různých genů kódujících strukturu hemoglobinu. Většina nejrozšířenějších variant je způsobena záměnou aminokyselin v řetězci hemoglobinu. Bylo objeveno na 600 variant substitucí. Většina z nich je způsobena bodovými mutacemi (substitucí jediného nukleotidu). Ale existují také varianty způsobené delecemi a insercemi, ale ty jsou mnohem vzácnější. Většina mutací nemá žádný vliv na funkci hemoglobinu. Nejznámější jsou varianty HbS, HbC, HbD, HbE, o kterých budeme ještě mluvit. Nejrozšířenější je varianta HbS – srpkovitý hemoglobin, který způsobuje nemoc zvanou srpkovitá anémie. Pokud je člověk homozygot SS v srpkovitém genu jeho červené krvinky nejsou schopny přenášet kyslík. Bez lékařské péče homozygot v srpkovitém genu není schopen života a většina těchto lidí umírá před dosažením dospělosti. Srpkovitý hemoglobin vzniká záměnou jediné aminokyseliny v beta řetězci hemoglobinu, kdy je valin (GTG) na 6. pozici nahrazen kyselinou glutamovou (GAG). Heterozygoti v srpkovitém genu AS (kteří jsou přenašeči srpkovité anémie) mají 25-40% srpkovitého hemoglobinu a po klinické stránce jim nic nechybí, protože mají v organismu oba typy hemoglobinu normální HbA1 a srpkovitý HbS.

Protože lidé homozygotní v srpkovitém genu umírají v dětském věku, předpokládáme, že na srpkovitý gen působí síly přírodní selekce a jeho frekvence v populacích jsou udržovány v nízkých frekvencích. V mnoha populacích je však frekvence srpkovitého genu poměrně vysoká v některých oblastech dosahuje 5-20%. Frekvence heterozygotů AS dosahuje v těchto populacích 15-40%. Takovéto frekvence jsou velmi vysoké aby mohly být způsobeny pouhými mutacemi. Musí zde působit další genetické a přírodní faktory.

Rozšíření srpkovité alely ve světové populaci

Rozšíření srpkovité alely po světě se kryje s rozšířením onemocnění malárií. Malárie je nemoc, způsobená prvokem z rodu plasmodium, který část svého životního cyklu žije v člověku a část v komáru z rodu Anopheles. Je přenášen na člověka právě štípnutím samičky

komára anophela, která je samozřejmě infikována plasmodiem nebo neinfikovaným komárem, který do sebe dostane parazita nasátím z jiného infikovaného člověka. Komár je přenašečem. Malárii se mohou nakazit nejen lidé, ale také ostatní primáti. Malárie se endemicky vyskytuje v mnoha oblastech světa, především v tropických a subtropických klimatických pásech. Podle údajů světové zdravotnické organizace z roku 1997 Tato nemoc je hlavní příčinou onemocnění asi 300 až 500 milionu lidí na světě. Pokud bychom do tohoto čísla zahrnuli i lidi umírající na komplikace způsobené onemocněním malárií, každoročně zemře 1,5 – 2,7 milionu lidí. V oblastech kde v minulosti byla úmrtnost na malárii nejvyšší je tato v současnosti snížena na třetinu nebo polovinu moderními léky. Podřízení malárie lékařské kontrole způsobilo rozvoj populací v těchto oblastech., malárie na tyto populace působila jako selekční faktor po mnoho generací. Negativní vlivy malárie můžeme pozorovat také v jiných oblastech než jen v úmrtnosti. Chronická malárie postihující populace zejména v tropických oblastech způsobuje obecně vyšší nemocnost populace, redukuje schopnost populace pracovat a zvyšuje náchylnost k jiným onemocněním a tak je snižován její průměrný věk.

Je prokázáno spojení mezi HbS hemoglobinem a výskytem plasmodium falciparum, prvoka který způsobuje nejvíce onemocnění malárií. Je tedy jasné, že v oblastech kde se vyskytuje srpkovitá anémie a malárie se bude také vyskytovat nejvyšší frekvence alely S srpkovitého genu.

Alela S se nachází v nejvyšších frekvencích v tropických a subtropických oblastech, protože heterozygoti mají největší výhodu, protože podléhají méně atakům malárie a tak jsou plodnější. Jedinci, heterozygoti, kteří mají srpkovité krvinky mnohem méně umírají na malárii než lidé s normálním hemoglobinem, to znamená, že tito přežívající mají vyšší fertilitu a ženy se srpkovitou anémií rodí více živých dětí než ženy zdravé. 45% populací tvoří lidé se srpkovitou anémií, což dokazuje, že se dožívají vyššího věku než lidé zdraví a také je mezi nimi mnohem menší dětská úmrtnost. Také fertilita mužů je vyšší u nemocných srpkovitou anémií, také produkce spermatu je snižována vysokou tělesnou teplotou. Kdežto homozygoti s srpkovité alele a homozygoti ve zdravém hemoglobinu umírají velmi brzy. Jedni protože jejich krvinky nejsou schopny přenášet v dostatečné míře kyslík, druhí na malárii.

Pokud by úmrtnost na malárii a srpkovitou anémii byly stejné, předpokládali bychom, že frekvence alely S a A ve světové populaci by se za čas staly přibližně stejnými. Ale protože srpkovitá anémie je dodnes mnohem méně rozšířená choroba než malárie, selekční tlaky na obě alely nejsou stejné. Selekční tlaky působící na lidi s genotypem SS jsou mnohem vyšší než na lidi s genotypem AA, kteří jsou sice zdraví, ale umírají na malárii. Mezi těmito geny však v populaci neexistuje rovnováha. Frekvence alely S se v populaci pohybuje do 20%. Kolektiv autorů, který se zabýval vztahem malárie a srpkovité anémie zjistil, že na 100 lidí s genotypem AS, kteří se dožijí dospělosti připadá jen 88 lidí s genotypem AA a pouze 14 s genotypem SS. Tato čísla jasně ukazují rozdílnou úmrtnost na malárii a srpkovitou anémii, která rozhodně není v rovnováze. Tato selekce velice rychle mění složení populace. Cavali-Sfrosa a kolektiv spočítali, že v průběhu asi 100 generací (2500 let) dosáhne frekvence alely S populaci rovnováhy. Tato rovnováha je způsobena poměrem mezi selektivním vlivem malárie a srpkovité anémie, které působí především proti homozygotům, malárie proti AA a anémie proti SS. Ovšem zásadní je působení přírodního prostředí, které zásadním způsobem ovlivňuje působení přírodního výběru.

Jak funguje odolnost proti malarickému plasmodiu?

Lidé, kteří jsou heterozygoti a jsou tedy nositeli jedné alely S, nemají anémii, ale mají 25-40% srpkovitýchrvinek. Tyto krvinky vytvářejí nehostinné prostředí pro vývoj malarického plasmodia. V roce 1981 prokázali Friedman a Trager mechanismus, který pravděpodobně

dává selektivní výhodu heterozygotům pro srpkovitý hemoglobin. Malarické plasmodium napadá červené krvinky ve stádiu vývoje zvaném merozoit a v nich se potom vyvíjí ve stádium trophozoit, to znamená že na povrchu červených krvinek se vytvoří uzlíky. Tyto uzlíky umožňují buňkám se přichytit ke stěnám kapilár, kde zůstanou až do doby než se parazit dospěje a do krevního oběhu vyše další merozoity. Takováto akumulace červených krvinek v jednotlivých orgánech může způsobit smrt (např. velice smrtelná je cerebrální malárie). Normální červené krvinky jsou schopny při pohybu kapilárami existovat krátkou dobu bez přísunu kyslíku. Avšak nakažená krvinka s uzlíky na povrchu je uložena v kapiláře. Takovéto krvinky jsou bez přísunu kyslíku po dlouhou dobu. Pokud krvinka obsahuje srpkovitý hemoglobin, změni svůj tvar na srpkovitý, protože má na svém povrchu malé napětí kyslíku (kyslík se na ni váže velmi málo). Změna tvaru a napětí na povrchu způsobí, že povrchová membrána krvinky se stane propustnou a propouští z krvinky ven hydroxid draselný. Bez KOH, což je základní sloučenina, kterou parazit potřebuje ke své výživě, parazit umírá. Zničení parazitů tímto způsobem umožňuje organismu zmobilizovat svůj imunitní systém a tedy zbavit tělo ostatních parazitů. Existuje ještě jedno možné vysvětlení, jak působí srpkovitý hemoglobin proti nákaze malarickým plasmodiem a to tak, že sám imunitní systém je reaktivnější a zničí plasmodia, nebo zabraňuje vývoji malarického plasmodia.

Možnost tzv. rozdílné plodnosti

Teoreticky přírodní selekce formuje složení populací a to prostřednictvím rozdílné úmrtnosti a rozdílné plodnosti. Srpkovitá anémie je právě příkladem diferenciální úmrtnosti, která postihuje populace v malarickém prostředí. Mnoho badatelů již v minulosti předpokládalo, že ženy které jsou heterozygotní v srpkovitém genu (AS) budou plodnější než ženy homozygotní – týká se to pouze žen s normálním hemoglobinem, tedy genotypu AA, protože homozygoti SS umírají před dosažením dospělosti. Livingstone v roce 1957 dokonce předpokládal, že heterozygotní ženy budou v těhotenství chráněny před nákazou malárií. V 60. a 80. letech 20. stol. byla zkoumána plodnost žen u pocházejících z karibské oblasti, a byla objevena mnohem větší plodnost žen heterozygotních AS než žen homozygotních AA. Tyto studie došly k závěru, že parazitární nákaza placenty vyústila v mnohem více potratů u homozygotních žen než u žen heterozygotních. Tento závěr se podařilo ověřit až v roce 2001, kdy byl publikován výzkum 10 000 žen afroamerického původu z Alabamy, který také potvrdil, že ženy heterozygotní porodily mnohem více živých dětí než ženy homozygotní. Ovšem v oblasti Alabamy není rozšířena malarická nákaza. Což staví výsledky do kontroverzního světla. Další zatím jinou studií neověřené tvrzení je, že nakažené červené krvinky extrahované z placenty měli jiný mechanismus adheze a odlišné antigenní vlastnosti než nakažené červené krvinky žen které nebyly těhotné (1999). Jak je tento objev spojen s různou plodností homo a heterozygotů zatím není známo. Různé výsledky, které poskytují výzkumy fertility by mohly být také ovlivněny frekvencí srpkovité alely v populacích. Působení přírodního výběru je velmi silně ovlivněno parametry životního prostředí a selekční tlaky, jejich síla a směr působení jsou různé v různých oblastech světa. Navíc je důležité si připomenout, že srpkovitá anémie není jedinou adaptací, kterou nacházíme u populací obývajících po dlouhou dobu malarické prostředí.

Jak vznikl srpkovitý hemoglobin?

Po mnoho let byla upřednostňována tzv. teorie jediné mutace, kterou první publikoval v roce 1958 Livingstone. Který ji sformuloval na základě archeologických nálezů, znalostí ekologie přenašeče, kulturních vzorců chování lidské populace, genetiky a evoluce malarického parazita.

Protože komáři jsou přenašeči malárie její rozšíření závisí na průběhu životního cyklu komára anophela. Je známo 100 druhů komárů rodu Anopheles, které mohou přenášet malarické plasmodium, ale je 20 z nich je nejnebezpečnějších, protože v nich se malarickému plasmodiu daří nejlépe. Každá oblast na zemi má prostředí, které vyhovuje určitým druhům. Např. *A. gambiae* je hlavním přenašečem malárie v Africe a arabských zemích, kde plasmodium *falciparum* způsobuje 80 – 90% onemocnění malárií.

Po dlouhou dobu nebyla africká krajina vhodným prostředím pro šíření se komářích populací a tedy ani pro šíření malárie. V té době se jednalo především o neprostupné tropické pralesy. Takovéto prostředí je pro populaci Anophelů nevhodné. K rozvoji potřebuje stojaté vody a přímý sluneční svit.

Člověk hraje velmi důležitou roli ve vývoji malarického plasmodia a také složitou. Po Některé druhy komárů jsou totiž vázány na člověka jako zdroj potravy. *Anopheles gambiae* je nejlépe adaptován na podmínky lidských sídlišť, a to tak dobře, že se mu špatně daří v opuštěných pralesních oblastech, to znamená, že usedlá lidská populace je mnohem lepším hostitelem než stěhovaní nomádi. V minulosti, tento hmyz nebo jejich předkové se živili krví zvířat, tak jak to dodnes činí jiné hmyzí druhy. Ale v průběhu vývoje lidské společnosti, v době neolitické některé druhy komárů změnili zdroj potravy a místo krve zvířecí začali preferovat krev lidskou. Vznik zemědělství a převaha usedlého způsobu života přinesla s sebou mnoho změn v životním prostředí a v neposlední řadě došlo k zvýšení počtu lidí. Žďáření tropických pralesů radikálně mění prostředí a vyhání zvířata, která byla zdrojem potravy moskytů v minulosti. Kácení lesů a zemědělský způsob zaopatřování potravy způsobil v oblastech s vysokými srážkami rozsáhlé eroze. Kaluže vody se staly velmi dobrými místy pro množení komárů, dále lidé svá sídliště zakládali společně, takže mnoho rodin žilo v neustálém kontaktu. Všechny tyto události způsobily ideální situaci pro přenos malarického plasmodia a to kontinuálně, což způsobilo 100% infekci populace. Tyto podmínky existovaly pravděpodobně po dlouhou dobu, asi od té doby co vzniklo zemědělství v tropických oblastech, to znamená po 3 000 – 4000 tisíce let. Situace v tropických oblastech je ještě složitější a přenašeči mohou být různí, také mohou být různé malarické choroby, které přenášejí. Ale spojení zemědělství a malárie je jen jedno. Kosterní pozůstatky z Řecka datované do neolitu nesou znaky modifikace kostní tkáň, které jsou způsobené chronickou anémií a někteří badatelé předpokládají, že se jedná o znaky talasémie, která je dodnes rozšířená mezi středomořskou populací, sužovanou malárií. V této době byla patrně frekvence srpkovité alely v populaci velmi nízká, patrně se zde vyskytovala ve stejných frekvencích jako v jiných nemalarických oblastech i dnes ve světě. Jak se malárie v afrických populacích rozšířila, vznikla selekční výhoda heterozygotů. Selekční tlak zvýšil výskyt alely S v populaci. Genový tok potom rozšířil srpkovitou alelu mezi jednotlivými populacemi. Předpokládá se 100 generací. Existují v rámci této teorie dva pohledy na to, kde první k mutaci došlo a odkud kam se rozšířila. Jedni autoři tvrdí, že jako první se srpkovitá anémie objevila na arabském poloostrově a odtud se rozšířila směrem jižním a východním. Zatímco jiní autoři tvrdí, že vznikla v Africe v rovníkové oblasti a odtud se rozšířila do Indie a na arabský poloostrov a do středomoří a to za pomoci obchodu s otroky z Afriky.

Teorie vícenásobné mutace

Práce které jsou založeny na metodách studia polymorfismů DNA říkají, že srpkovitá alela vznikla několikrát nezávisle na sobě v různých částech starého světa jako mutace. Pokud by srpkovitá alela vznikla v minulosti jen v jednom případě a rozšířila by se po světě prostřednictvím genového toku, museli bychom objevit geny a sekvence DNA, které se týkají mutace v beta polypeptidickém řetězci hemoglobinu které by byly u všech populací se srpkovitým genem stejné. Molekulárně biologické analýzy (štěpení DNA prostřednictvím endonukleázy HpaI) ukázaly, že beta globin strukturální gen obsahuje fragment dlouhý 7,6

kilo bází. V roce 1978 byly prokázány dvě jeho varianty jedna dlouhá 7kb a druhá 13kb. Toto bylo prokázáno u 46 lidí afrického původu. Také se ukázal častější výskyt delšího fragmentu u lidí se srpkovitým genem, kdežto krátký fragment měli lidé s normálním hemoglobinem. Později v 80. a 90. letech byla metoda štěpení jedním enzymem nahrazena enzymy, které rozeznávají více míst. Prostřednictvím této techniky byly u afrických populací objeveny 4 haplotypy a v Asii jeden haplotyp. Tyto haplotypy v beta globinu byly pojmenovány podle zemí kde byly objeveny: Senegal, Benin, Bantu, Kamerun a Asie. Tyto výsledky ukazují, že srpkovitá alela se musela objevit nezávisle alespoň v pěti případech. A protože měla v malarickém prostředí selektivní výhodu, postupně se její frekvence zvýšily a rozšířil prostřednictvím genového toku. Haplotyp Benin je rozšířen v severní Africe a ve středomoří. Ukazuje se, že tento haplotyp se rozšířil až do Portugalska a to mezi 8. – 13. stoletím. Patrně kolem 15. století se dostaly do Portugalska také haplotypy Bantu a Senegal. Haplotypy Bantu, Senegal a Benin byly také objeveny v obou Amerikách a předpokládá se, že se tam dostaly prostřednictvím obchodu s africkými otroky.

Tyto haplotypy jsou spojeny s genem HbS. Pokud by představovaly relativně mladé nezávislé mutace, potom byly vystaveny selekci prostřednictvím malárie v posledních 2-3 tisících letech. Šance, že mohlo v jeden okamžik vzniknout najednou několik nezávislých mutací (3) nebo vznikly u sousedních afrických populací v době, kdy malárie dosáhla endemického výskytu je poměrně malá. Spíše se předpokládá, že tyto haplotypy vznikly rekombinací např. dvojitým crossing overem nebo konverzí genů. V případě záměny valinu za kyselinu glutamovou zahrnuje na molekulární úrovni záměnu adeninu za thimin. Tento typ záměny je považován za velmi vzácný typ záměny. Díky této skutečnosti někteří badatelé tvrdí, že pravděpodobnější je teorie jediné mutace.

Antropology nezajímá pouze zjištění jaké mutace vedly ke vzniku srpkovitého genu, ale především kdy k těmto událostem došlo. Dříve se předpokládalo že srpkovitý gen vznikl někdy před 3 000 a 6 000 generacemi, což ukazuje na dataci mezi 70 000 a 150 000 lety. Další autoři tvrdí, že toto datování není správné a tvrdí, že k tomu došlo teprve před 150 generacemi, což souhlasí s rozšířením malárie, které je datováno mezi 2 000 – 3 000 lety. Nejnovější simulace (z roku 2000) ukazují že haplotyp Senegal nevznikl dříve než před 3 000 lety (asi před 100 generací). Většina simulací se shoduje na 45 – 70 generacích a dataci 1350-2100 B.P. Tato data se shodují s datací vzniku posledního společného předka *Plasmodium falciparum*, které je datováno na 3 200 – 7 000 let.

Datování rozšíření a složitost šíření jednotlivých haplotipů je závislé na mnoha faktorech, které působily na populace po staletí a vyústily v mutace vedoucí ke vzniku srpkovitého genu. Další genetické analýzy, dále studium migrací a historické spojitosti mezi především africkými populacemi mohou vnést další světlo do tohoto složitého a zajímavého problému.

Další hemoglobinopatie

Ve struktuře beta řetězce hemoglobinu nacházíme i další mutace, kromě dobře prostudované mutace způsobující srpkovitou anémii. Tyto mutace nám umožňují studovat adaptace organismu, vývoj populací a jejich strukturu. I tyto mutace vznikly jako substituce jediné (mutace) většinou jediné aminokyseliny (nukleotidu) a změnily vlastnosti beta řetězce hemoglobinu. Stejně jako srpkovitý gen, také tyto mutace korespondují s rozšířením malárie. Jak se zdá i tyto poskytují ochranu před napadením malarickým plasmodiem.

Hemoglobin E

Hemoglobin E vznikl mutací na 26 pozici beta hemoglobinového řetězce, kde je zaměněna kyselina glutamová za lysin. Na rozdíl od mutace u HbS genu, jehož vznik je spojován s velmi vzácnou mutací, je mutace vedoucí ke vzniku genu HbE velmi obvyklá mutace.

(GAG za AAG). Hemoglobin E je po srpkovitém hemoglobinu druhým nejrozšířenějším typem abnormálního hemoglobinu na světě. Nejčastěji se vyskytuje u populací v jihovýchodní Asii, nejvyšší frekvence je 50% u některých izolovaných populací. V nízkých frekvencích ho nacházíme také v Turecku, kde malárie také endemicky vyskytuje od historických dob. Migrací se dostal tento gen také z jihovýchodní Asie na Madagaskar na Filipíny.

Výzkum haplotypů tohoto genu ukazuje, že rozšíření genu HbE bylo patrně způsobeno genovým tokem. U tohoto genu se považuje za jednoznačné, že vznikl během historie několikrát nezávisle u různých populací. Jeho polymorfismus analyzovaný prostřednictvím restričních enzymů objevilo důkazy o tom, že mutace v beta řetězci hemoglobinu na HbE se objevila minimálně dvakrát a to jihovýchodní Asii. Jiné scénáře hovoří o konverzi genů, dvojitým crossing overu nebo o dvou samostatných crossing overech. Vznik se předpokládá v jihovýchodní Asii ne v Africe.

Překryv v geografickém výskytu jednotlivých hemoglobinových adaptací proti malárii a výskyt malárie ve světě, jasně ukazuje, že tyto adaptace vznikly skutečně jako ochrana proti nákazou malárií. Klinické výzkumy ukázaly, že lidé s hemoglobinem HbE jsou odolnější proti malarické nákaze. Ochrana proti malárii u hemoglobinu E spočívá v zatím neidentifikované abnormalitě ve vlastnostech membrány červených krvinek, tyto vlastnosti činí červené krvinky s hemoglobinem E odolnější proti malárii. Tedy opět se ukazuje selektivní výhoda heterozygotů AE. Homozygoti EE nejsou postiženi tak silně jako např. homozygoti v srpkovitém genu nebo u talasémie. To znamená, že tato adaptace populaci postihuje méně než třeba adaptace HbS a nebo talasémie.

Hemoglobin C

Hemoglobin C (na 6. pozici beta řetězce je zaměněna kyselina glutamová za lysin) se vyskytuje v západní Africe, kde nejvyšší frekvence se vyskytují v Burkina Faso a v Mali. Jak se zdá tento gen vnikl pouze v jednom centru a to ve středozápadní Africe s dalšími modifikacemi, které vznikly později.

U nositelů hemoglobinu C se opět předpokládá větší rezistence k malarické nákaze. V počátcích výzkumu tohoto znaku koncem 60. let se nepodařilo objevit odolnost proti malárii u heterozygotů AC. Dvě studie z roku 2000 ukázaly odolnost těchto jedinců proti nákaze *Plasmodium falciparum*. Jedna studie zjistila in vitro, že *plasmodium* není schopno se množit v buňkách u homozygotů CC a že členové kmene Dogonů v Mali, kde se gen C vyskytuje měli malárii o 80% v menší míře. Další studie z roku 2001 ukázala že u heterozygotů AC je riziko onemocnění malárií o 29% nižší než u nositelů zdravého hemoglobinu, zatímco homozygoti pro hemoglobin CC je riziko onemocnění nižší o 93%. Na rozdíl od předchozích variant abnormálního hemoglobinu se ukazuje, že u hemoglobinu C mají výhodu v malarickém prostředí homozygoti v tomto genu na rozdíl od heterozygotů. Skutečnost, že homozygotní stav chrání před malárií lépe než heterozygotní stav vysvětluje poměrně malý výskyt tohoto genu jen v západní Africe. Protože vzhledem k tomu že selektivní výhodu mají homozygoti, bude frekvence tohoto genu klesat poměrně s vzdáleností od centra výskytu této alely.

Zajímavé je, že v oblasti výskytu HbC se vyskytují v malých frekvencích genotypy HbS, protože proti genotypům SS a SC působí přírodní výběr. Modiano 2001 tvrdí, že pokud by v západní Africe přestala lékařská kontrola malárie a její léčení, hemoglobin C by velmi rychle nahradil hemoglobin S. Tento názor odporuje starším představám např. Livingstona, který předpokládal právě opak nahrazení HbC srpkovitým hemoglobinem. Naopak již před Kocianem stejný názor vyslovili v 70. letech Cavali-Sfroza a Bodmer.

Další hemoglobinopatie důležité z antropologického hlediska

Existují ještě další varianty hemoglobinu jako např. HbD, také zvaný hemoglobin Los Angeles nebo hemoglobin D-Punjab, mutace na 121 pozici kyselina glutamová za GLN, který dosahuje nejvyšších frekvencí v Indii v Pandžábu. Objevuje se také v Anglii a v Afrických a Amerických populacích afrického původu a v karibské oblasti. Tato mutace nezpůsobuje žádné klinické potíže na rozdíl od ostatních hemoglobinopatií.

HbD a další varianty jsou užívány ke studiu migrace populací v historii a změny v populační struktuře asijského obyvatelstva. K tomu byly např. využity 24 varianty hemoglobinu, které se vyskytují podél hedvábné stezky a zahrnují HbD, HbG- Taipei (22 kyselina glutamová za glycin) a HbG-Coushatta (22 pozice kyselina glutamová za alanin). Tyto varianty měly vzniknout ve střední Asii jsou rozšířeny mezi jednotlivými etnickými skupinami, které obývají oblast podél hedvábné stezky v Číně. Podobně varianty HbS a HbJ (59 lysin za ASN) a další varianty jsou považovány za afrického původu a rozšířily se jinam prostřednictvím obchodních styků.

Talassémie

Hemoglobinopatie o kterých jsme dosud hovořili vznikají záměnou jediné aminokyseliny v beta řetězci hemoglobinu. Existují však další patologické stavy, které jsou vyvolány jinými změnami ve struktuře hemoglobinových řetězců. Nejprostudovanější jsou talassémie, které vznikají blokací syntézy jednoho z řetězců hemoglobinu. Pokud se jedná o poruchu v alfa řetězci jedná se o talassémii alfa, pokud je takto ovlivněn řetězec beta, jedná se o beta talasémii. Pokud jsou řetězce syntetizovány, ale jen v silně redukované formě, jedná se o tzv. alfa plus a nebo beta plus talasémii. Pokud se řetězce netvoří vůbec nazýváme tento stav alfa nula a nebo beta nula talassémie. Název talassémie pochází z řeckého slova thalasa, což je označení pro středozemní moře. Podle něj se nemoc nazývá proto, že většina postižených lidí pochází ze středomoří. Ovšem jak ukázaly výzkumy, rozšíření talassémie zahrnuje i jiné části světa nejen mediterán.

Alfa talassémie

Většina variant alfa talassémie je způsobena delecí jednoho ze čtyř genů pro alfa globinový řetězec. Nejrozšířenější a nejnámější formou je alfa plus talassémie, při které dochází k delecí jednoho z genů pro alfa globin. Tato forma nemoci vznikla pravděpodobně díky rekombinacím. Při formování chromozomu došlo ke spojení dvou ze čtyř alfa genů a výsledkem jsou jen tři alfa geny. Tento stav nepůsobí svým nositelům zdravotní problémy, ale také nepřináší žádné výhody. Hematologická vyšetření také ukazují, že lidé s touto variantou mají všechny hodnoty v normě. Jediný způsob jak alfa plus talasémii objevit je diagnostikovat ji prostřednictvím analýzy DNA.

U alfa talassémie můžeme pozorovat následující varianty:

Zdravý člověk α / α

Slabá talassémie alfa talassémie haplotyp 2 $-\alpha / \alpha$

Lidé s tímto haplotypem nemají žádné problémy hematologického původu, protože tři funkční geny pro alfa řetězec jsou dostatečné.

Silnější talassémie alfa talassémie haplotyp 1 $- / \alpha, -\alpha / -$

Onemocnění HbH $-\alpha / -$

Dalece dvou a více alfa genů vede k silné anémii a k produkci fetálního hemoglobinu.

Hydrops fetalis - - / - -

Chybění všech tří genů je letální a vede buďto k potratu a nebo u novorozenců ke vzniku otoků a ke smrti.

Byly také objeveny varianty alfa talassémie, které byly zapříčiněny mutacemi na místo dalece. Takovéto varianty nemoci nejsou tak běžné jako varianty vyvolané delecí. Předpokládá se, že výše uvedené varianty alfa talassémie vznikly jako adaptace k malárii.

Beta talassémie

Na rozdíl od alfa talassémie, která je způsobena především delecí genů pro alfa globinový řetězec, beta talassémie je způsobena různými mutacemi postihujícími syntézu beta globinového řetězce. Dosud bylo objeveno asi 150 mutací, které beta talasémii způsobují. Mírná varianta beta talassémie je způsobena mutací, které postihují nekódující sekvence Hb beta genu. Tyto mutace ovlivňují transkripci a dochází k syntéze menšího množství beta řetězce. Další mutace, které postihují již kódující části genu, zapříčiňují beta plus talasémii, ovlivňují transkripci a způsobují silnou anémii. Tato varianta byla zjištěna např. mezi Američany afrického původu. Delece v genu pro beta řetězec jsou relativně vzácné, ale je zajímavé že se nejčastěji vyskytují mezi východoindickou indickou populací, kde tvoří třetinu onemocnění beta talasémií.

Většina nejběžnějších variant beta talassémie pravděpodobně vznikla jako unikátní haplotypy v různých částech světa právě jako adaptace tamních populací na onemocnění malárií.

Všechny tyto typy talassémie se vyskytují v tropických a subtropických oblastech světa.

Heterozygoti mají slabou anémii a zvýšenou hladinu fetálního hemoglobinu v krevním oběhu a menší červené krvinky. Tito heterozygoti nepotřebují lékařskou péči. Ovšem homozygoti budou trpět silnou anémií a neobejdou se bez transfuze krve, protože jim zcela chybí beta řetězec hemoglobinu. Homozygoti mají v krevním oběhu především fetální hemoglobin. Tito lidé trpí růstovými poruchami a umírají v před dosažením dospělosti.

Talassémie a přírodní výběr

Jak jsem se již zmínila, onemocnění talasémií je soustředěno především do oblastí, kde se vyskytuje malárie. Je tedy jasné, že předpokládáme, že toto onemocnění bude svým nositelům poskytovat nějakou výhodu v těchto oblastech. Jak se ukazuje alfa plus talasémie se vyskytuje v malarických oblastech v rozmezí 10 – 80%.

Podobně beta talassémie byla objevena v oblastech s endemicky se vyskytující malárií.

Spojení obou těchto nemocí bylo prokázáno u tichomořských populací. Např. na Papua nová guinea bylo zjištěno, že v oblastech kde se malárie vyskytuje, rovněž onemocnění talasémií (alfa plus) je vysoké, směrem k pobřeží se výskyt malárie snižuje a spolu s ním se také snižuje množství lidí mající alfa plus talasémii. V oblastech, kde se malárie nevyskytuje jsou frekvence talassémie velmi nízké mezi 0-12%.

Další studie, týkající se úmrtnosti výše uvedené závěry potvrdily. Opět byly zkoumány populace na Papua nová guinea a ukázalo se, že ve srovnání se zdravými dětmi, je riziko u dětí homozygotních pro alfa talasémii (- α / - α) jen asi 40% že onemocní malárií, kdežto u heterozygotních tětí (- α / α α) již bylo riziko 66%. Také se prokázalo, že delece v alfa globinovém genu se vyskytují také u populací v Nepálu, kde se malárie nevyskytuje. Proč tomu tak je, je nutné ještě prokázat.

Mechanismy, které způsobují rozšíření beta talassémie nebyly nikdy systematicky zkoumány, tak jako tomu je u alfa talassémie. Jak jsme řekli na začátku, beta talassémie jsou způsobeny asi 150 variantami mutací a ukazuje se, že tyto mutace jsou vždy vázané na jednu oblast a v mnoha případech se fenotypově projevují stejně. Není jasné, proč některé z těchto mutací se

vyskytují častěji a jiné, které jsou vzácnější, patrně to má co dělat s pochody imunitního systému a jejich boji s parazitem.

Vrozené metabolické vady

U člověka můžeme nalézt zajímavé polymorfismy také v enzymových systémech, které řídí metabolické pochody lidského organismu. Pokud některý z enzymů chybí, člověk je postižen poruchou metabolismu to znamená, že nějaká látka není syntetizována (obvykle se jedná o bílkovinu). Nedostatečnost některého enzymu s následnou metabolickou poruchou je často dědičná, přenášena recesivní alelou.

Fenylketonurie

Fenyketonurie PKU je nemoc zapříčiněná dědičností autosomálně recesivním genem. Homozygoti v této alele nejsou schopni rozkládat esenciální aminokyselinu fenylalanin. Přebytečný fenylalanin přijatý v potravě, který není využit pro proteosyntézu je obvykle oxidován na tyrosin. Recesivní homozygoti mají chybu metabolismu (obr. 4-8)

Prvním krokem při zpracování fenylalaninu se děje prostřednictvím enzymu prodikovaného v játrech fenylalanin hydroxylázou. Tento enzym v fenylalaninu substituuje OH skupinu atomem H a mění jej tak v tyrosin. Tyrosin je v průběhu mnoha kroků změněn na melanin, kožní barvivo a další látky. Dále je rozložen podle naznačených čárkovaných šipek . Pokud chybí fenylalanin hydroxyláza je fenylalanin částečně měněn na kyselinu fenylpyruviovou, která se spolu s fenylalaninem hromadí v krevním řečišti. Obě tyto substance jsou jedovaté bpro centrální nervový systém a vedou k onemocnění fenylketonurií. Známe ještě další dědičné poruchy v metabolismu oxidace tyrosinu. Jak vidíme na obrázku nedostatek enzymu měnícího tyrosin na melanin způsobuje albinismus. Další dvě poruchy způsobují tyrosinózu, velmi vzácné onemocnění při němž se nerozkládá kyselina fenylhydroxypyruviová a akumuluje se v moči, ale není třeba ji léčit. Alkaptonurie , která se projevuje zčernáním moči, když ji vystavíme vzduchu způsobuje pigmentaci chrupavek a má symptomy jako osteoarthritis. Další porucha mnohem složitější, blokující produkci tyroxinu vede ke kretenismu.

a velké množství fenylalaninu se jim akumuluje v krvi (50x více než u zdravého člověka). Určitá část přebytečného fenylalaninu je oxidována a jinou reakcí přeměněna na kyselinu fenylpyruviovou. Tato látka je jedovatá pro CNS, stejně jako zvýšené množství fenylalaninu v krvi. Pokud setrvávají obě tyto látky v krevním oběhu, pomalu začínou ničit mozek. Neléčená PKU vede k mentální retardaci postiženého a ke snížení I.Q. Lidé postižení fenylketonurií a neléčení mají I.Q. od 20 do 80

(obr. 4-9).Frekvence některých znaků u fenylketonurických pacientů (tečkovaně) a kontrolního vzorku (bíle). Jak vidíme tak barva vlasů a tvar hlavy se překrývají . Hladina fenylalaninu v krvi je mnohem vyšší než u kontrolního vzorku tady se nepřekrývá nikdo také inteligence se u obou vzorků liší (pouze pokud se jedná o neléčené případy).

V Evropě se dítě s touto vrozenou vadou rodí v poměru 1: 10 000. V Norsku, Švédsku a Dánsku jak se zdá se těchto dětí rodí nejvíce. Mimo Evropu jsou frekvence výskytu fenylketonurie poměrně malé. V Irsku je to 0,014, v Anglii 0,004. Nejméně fenylketonuriků bylo pozorováno v Japonsku, 0,0002. Pokud je postižení rozpoznáno v ranném dětství, je nasazena dieta s minimem fenylalaninu, lze zabránit poškození mozku.

PKU je defekt, který je součástí celé série biochemických pochodů. V každém z těchto kroků se může objevit porucha jiného enzymu, která je také dědičná a objevuje se recesivně. Jednou z nich je alkaptonurie, která způsobuje vylučování alkaptonů do moči. Moč takového člověka na vzduchu zčerná. Tato choroba nemá téměř žádné závažné důsledky na rozdíl od fenylketonurie. Ovšem tmavě pigmentované granule se hromadí v chrupavkách postiženého člověka a příležitostně se projevují stejně jako artróza. Tento metabolický defekt se vyskytuje jen sporadicky asi 1: 1000 000.

Albinismus

Aminokyselina tyrosin je prekurzorem syntézy melaninu a tyroxinu (hormonu štítné žlázy). Tyrosin přijímáme v potravě, ale také jej naše tělo syntetizuje a to v procesu rozkladu fenylalaninu jak už jsme si řekli. Proto člověk s fenylketonurií bude mít tohoto prekurzoru nedostatek a jeho kůže bude mnohem světlejší než u zdravého člověka. Ovšem také se může objevit metabolická porucha při přeměně tyrosinu na melanin u jinak zdravého člověka. Důsledkem této poruchy je totální absence kožního barviva, melaninu. A to jak v kůži, vlasech, tak očích. Této chorobě říkáme albinismus. Zapříčiňuje je jí chybění tyrosinázy, enzymu potřebného k přeměně tyrosinu na melanin. Tudíž albinismus je choroba způsobená také metabolickým defektem.

Albinismus je mendelisticky děděný a to recesivně. Tudíž albíni jsou recesivními homozygoty. Tato genová kombinace se objevuje v evropské populaci poměru asi 1 : 20 000. Ovšem u některých jiných etnik se vyskytuje častěji. Třeba v Nigérii se černoští albíni vyskytují v poměru 1: 2000. Tato teorie o dědičnosti albinismu vznikla, když rodiče oba albíni měli normálně pigmentované děti. Komplementace (přídavný efekt genů, které jsou umístěny na jiných lokusech) pomohl vysvětlit jak dva jedinci, kteří trpěli stejným defektem mohli zplodit fenotypicky zcela normálního potomky. Ačkoli oba rodiče byli albíni, matka i dítě ukazovali pozitivní test na tyrosinázu. Otec byl v tomto testu negativní, přesně tak, jak má albín být. Teorie říká, že přece jen je produkce melaninu kódována dvěma lokusy. Oba albínští rodiče byli recesivní homozygoti v rozdílných lokusech

| | |
|-------|-------|
| aa | AA |
| BB | bb |
| albín | albín |

aA
Bb
normální pigmentace

Deficience laktázy

Od narození je každé dítě krmeno buďto mateřským mlékem nebo jeho náhražkou a proto musí být schopno trávit mléčný cukr laktózu (disacharid). Jeho metabolismus musí tento disacharid rozštěpit na dva monosacharidy glukózu a galaktózu a tyto potom organismus využije. Proto se každé normální dítě se rodí se schopností vytvářet enzym laktázu, která hydrolýzou rozloží laktózu na výše zmíněné dva cukry a tyto potom mohou být absorbovány v tenkém střevě. Jak se ukazuje, laktáza je aktivní už u plodu na začátku druhého trimestru a její aktivita kulminuje bezprostředně po narození. Po odstavení se její aktivita v těle snižuje, většinou na 5-20%.. Aktivita tohoto enzymu je u člověka stejná jako u ostatních savců, to

znamená, že je vysoká ihned po narození a klesá v raném dětství. Pokles aktivity se objevuje ve věku od 2 do 5 let a odpovídá věku kdy je dítě odstaveno od mateřského mléka a to ve všech světových populacích. Ukazuje se však, že zde působí další faktory jako např. faktory genetické nebo faktory ekologické. Ve většině světových populací je poměrně málo dospělých lidí, kteří mají i v dospělosti laktázu aktivní a mohou tedy bez problémů trávit jakékoli množství mléka. U ostatních, kteří nemají laktázu aktivní vůbec nebo sníženou aktivitu, trpí po požití mléka a nefermentovaných mléčných výrobků zažívacími potížemi. Nestrávená laktóza působí dráždí svou kyselostí tenké střevo a navíc zde stimuluje tvorbu oxidu uhličitýho a vodíkových plynů. Tento stav nazýváme intolerance laktázy.

Schopnost produkovat laktázu se dědí jako metabolický blok, a je kódována lokusem LCT nebo LAC na chromozomu 2. Existují tři alely, které určují aktivitu laktázy LCTR, LCTP a LCTC. Alela LCTR určuje snížení aktivity laktázy po odstavení jako u ostatních savců, kdežto alela LCTP kóduje zachování stejné hladiny laktázy v dětství i v dospělosti. Třetí alela LCT C je vzácná alela, které způsobuje vrozenou deficienci laktázy, tedy patologický stav. Rozšíření alely LCTR ve světové populaci ukazuje, že většina světové populace nese tuto alelu a tedy aktivita laktázy je po odstavení snižována. Existují však populace, ve kterých převažuje naopak aktivita laktázy i v dospělosti, jednak jsou to populace v severní Evropě a na Britských ostrovech a různé kočovné kmeny v Africe a Asii. V Evropě se jedná o populace ve Švédsku, Dánsku, Anglii a Irsku.

U většiny národů žijících přírodním způsobem života je deficiencie laktázy obvyklá frekvence 100% alely LCTR (američtí indiáni, australští domorodci, Oceánie a podobně). Protože považujeme za původní snížení aktivity laktázy po odstavení dítěte tak jako tomu je u ostatních savců, je zřejmé že dominantní alela LCTP, která kóduje zachování aktivity laktázy musela vzniknout mutací a její frekvence se poté v populacích zvýšily. Zatím není jasné, jakým způsobem k tomu došlo. Protože její frekvence pozorujeme u populací Evropských a potom u kočovníků v Africe a Asii, tedy u populacích velice kulturně rozdílných, byly vytvořeny tři hypotézy, které hovoří o evoluční výhodě lidí, kteří jsou schopni trávit mléko do vysokého věku.

První hypotéza říká, že schopnost trávit mléko souvisí s pasteveckým způsobem života a že se vyvinula před tisíci lety. Kdy v pasteveckých společnostech měli výhodu ti lidé, kteří mohli konzumovat mléko i dospělosti. Také se někdy nazývá kulturní hypotéza a nebo hypotéza závislosti na mléku. Podle této teorie kulturní prostřední ovlivnilo působení přírodního výběru. A došlo v těchto pasteveckých populacích došlo ke zvýšení frekvencí alely LCTP. Současné pastevecké populace žijící dnes v Africe a Asii tuto teorii potvrzují. Ukazuje se však, že v některých populacích v Číně, jihovýchodní Asii a některých subsaharských populacích jsou populace, které nežijí pasteveckým způsobem života, nekonzumují nekvašené mléko a přesto se zde vyskytuje alela LCTP ve vysokých frekvencích. Poměrně nová studie, která zkoumala rozšíření alely pro aktivitu laktázy a také 6 genů pro mléčné bílkoviny u skotu v Evropě, ukázala silnou geografickou spojitost. Patrně došlo ke koevoluci lidského genu pro aktivitu laktázy a skotem. Jak se zdá do dob neolitu došlo k u skotu ke zvýšení produkce mléka a také ke změnám ve složení mléka a u člověka ve stejnou dobu k ovlivnění genu kódujícího aktivitu laktázy. Tato teorie však vysvětluje pouze oblasti, kde byla produkce a konzumace mléka z kulturního hlediska výhodná. Jak došlo k rozšíření genu v jiných kulturně odlišných oblastech je zatím otázkou.

Další teorie si všímá nadmořské výšky v Evropě a tvrdí, že ve vyšších polohách, kde je málo slunečního svitu je mnohem větší riziko nedostatku vitamínu D. Tato hypotéza říká, že laktóza v mléce zvyšuje množství vápníku v kostech a umožňuje tak normální vývoj kostí a ochraňuje před křivicí u dětí a osteomalácií u dospělých. Tato hypotéza se hodí na vysvětlení aktivity laktázy v severní Evropě.

Poslední hypotéza říká, že lidé kteří mají aktivní laktázu jsou schopni lépe využít vodu obsaženou v mléce a proto jsou schopni lépe přežít v pouštních podmínkách. A právě pastevecké populace, které mají aktivní laktázu obývají pouštní oblasti.

Různí badatelé se také pokoušeli modelovat evoluci persistence laktázy ve světové populaci. Jeden z modelů tvrdí, že k tomu došlo před 9000 lety tedy před 290 generacemi. Zdá se, že pro oblast blízkého východu je tento model správný protože zde došlo k domestikaci dobytka před asi 10 000 lety. Ovšem v severní Evropě došlo k domestikaci mnohem později asi před 3 000 lety, proto v severní Evropě by měli mít lidé s aktivní laktázou mnohem větší selektivní výhodu, aby se gen LCTP mohl rozšířit do dnešních frekvencí.

Galaktosemie

také existuje mnoho abnormalit v metabolismu cukrů, ale jsou mnohem vzácnější než předchozí poruchy. Nejlépe prozkoumanou takovou poruchou je galaktosémie, která je způsobena neschopností rozkládat galaktózu na glukózu. tento metabolický defekt je dědičným recesivním znakem. Homozygoti v této alele nemají enzym galaktózo 1 fosfát uridyltransferázu, který je potřebný v průběhu trávení k rozkladu galaktózy na jednodušší cukr. Heterozygoti mají tohoto enzymu více, ale méně než zdravý člověk.

V průběhu několika dnů nebo týdnů po narození začne postižené dítě vykazovat známky neschopnosti trávit mléko. Pokud se tato nemoc neléčí, začne se galaktóza hromadit v krvi, což je velmi vážný stav, který způsobuje retardaci růstu, zvětšení jater, retardaci mentální a šedý zákal (katarakta). tato choroba je velmi vzácná (poměr nemocných ke zdravým je asi 1 : 200 000) ale někdy může být vyvolána recesivními alelami umístěnými na různých lokusech. Galaktosemie je dalším příkladem dědičného defektu metabolismu, který způsobil chybění jednoho enzymu.

Poruchy v metabolismu purinu

Puriny, což jsou vlastně báze z nichž jsou složeny báze DNA a RNA (adenin a guanin). Jsou odbourávány v několika krocích na konečný produkt kyseliny močovou. Normální člověk vylučuje kyseliny močovou jako součást moči. Ovšem některé abnormality metabolismu mohou způsobit akumulaci kyseliny močové v krystalické podobě ve tkáních což je silně bolestivé a tuto nemoc nazýváme dna. Dna se objevuje v mnoha formách. Někteří lidé mají k této chorobě dispozice, protože zdědili tento enzymový defekt, který se ukazuje jako recesivní a spojený s X chromozómem. Přejídání, zvláště masitá strava (hodně bílkovin) zvyšuje produkci kyseliny močové a může přivodit průvodní jevy této choroby bolesti v kloubech.

Poruchy v metabolismu Pyrimidinu

Konečné produkty rozkladu pyrimidinu (báze cytosin, tymin a uracil) jsou vysoce rozpustné, zcela odlišné od konečných produktů purinů. Jejich nadprodukce nezpůsobuje viditelné poruchy, ale deficiencie některých enzymů v metabolismu pyrimidinů jsou dědičné a jsou dobře detegovatelné. Jedním z těchto produktů je kyselina beta amino isobutyriová (BAIB) (beta aminoiso máselná). Vzniká při odbourávání pyrimidinových bází a je dále redukována na oxid uhličitý a amoniak prostřednictvím enzymu transaminázy. U lidí homozygotních v této recesivní alele bylo pozorováno její vylučování ve vysokých dávkách. Tito lidé mají jinak normální metabolismus, kromě velkého množství vyloučené BAIB. K tomu ještě lidé, kteří se podrobili radiační léčbě rakovinnými vylučují v ještě větším množství, protože mají mnohem více zničenou DNA rakovinnými buňkami.

Zdá se, že s vylučováním velkého množství BAIB nejsou spojeny žádné patologické projevy. Lidé s nízkou produkcí BAIB (méně než 40 mg / den) jsou na tom stejně jako lidé, kteří

vylučují velké množství BAIB (asi 300 mg / denně). S výjimkou radiační terapie rakoviny, bylo zjištěno že neexistuje choroba, která by způsobovala zvýšené vylučování BAIB. Zajímavé je rozložení ve světové populaci. Lidé vylučující velké množství BAIB jsou kumulováni v Asii, v Evropě a Americe (potomci Evropanů) je jich málo asi jen 10% (tab. 4-11). Mezi Afroameričany je jich více, ale ani mezi nimi nikdo nedosahuje hodnot asijských populací. Neznáme ovšem důvod, proč se tyto dvě varianty vyskytují, nezdá se, že by nějak byla postižena jejich rozmnožovací schopnost.

Tay Sachsova nemoc

Jedná se o velmi vzácnou poruchu metabolismu tuků, která ničí centrální nervový systém a způsobuje mentální retardaci a slepotu. Postižené dítě umírá obvykle během několika měsíců. Tay sachsova nemoc je dědičná recesivně a je poměrně běžná ve východní Evropě u osob židovského původu. Přenašeči recesivní alely (heterozygoti) nevykazují žádné symptomy, ale mají menší množství enzymu hexosaminidázy v krevním séru.

Dědičnost a poruchy metabolismu

Několik příkladů ukázalo jaké fatální změny organismu může způsobit jediná porucha syntézy nějaké látky v těle. Od roku 1908, kdy popsal poprvé vrozené metabolické poruchy Garrod jejich výzkum pokračuje a bylo objeveno mnoho dědičných defektů různých enzymů. Defekty metabolismu bílkovin, cukrů a tuků již byly rozpoznány, ale jedná se v převážné většině o velmi vzácné a ojedinělé případy.

V roce 1975 v katalogi mendelisticky děděných znaků McKusick vypočítal 2336 znaků podmíněný jedním genem nebo párem genů. V 90% případů se jednalo o Autosomní geny a zbylých 10% bylo spojeno s chromozomem X. Ve většině případů se zde jednalo o choroby, patologie metabolismu. Některé se projevovaly poruchou v nějakém metabolickém cyklu a tak byly snadněji rozpoznatelné, jako třeba fenylketonurie a nebo se projevovaly specifickým fenotypem jako cystická fibróza jater (jsou žlutí). (tab 4-12). Všechny etnické skupiny, jak se zdá jsou těmito metabolickými poruchami postiženy, samozřejmě že se v nich vyskytují s různou frekvencí, protože na tyto populace působily selekční tlaky s různou intenzitou, měly rozdílnou velikost.

Další polymorfismy

Chuťová vnímavost

Žádný jiný z polymorfismů není tak snadné určit jako chuťovou vnímavost fenylthiocarbamidu (PTC). Ve vysokých koncentracích tato látka chutná některým lidem hořce, ale někteří lidé ji nevnímají vůbec. Od náhodného objevu této vlastnosti uplynulo již téměř 80 let a od té doby bylo na vnímavost PTC testovány miliony probandů. a byla vypočítána procenta lidí vnímavých a nevnímavých k této látce. V roce 1931 náhodou zjistil A.L. Fox, chemik v DuPontových závodech, že PTC, kterou měl stočit do lahve chutná jeho spolupracovníkovi hořce, zatímco on ji nevnímal vůbec. Na jeho objev navázali další badatelé, kteří se v první polovině 20. století výzkumu chuťové vnímavosti věnovali. Kromě člověka dokáží PTC vnímat také ostatní primáti.

Ukázalo se, že lidé jsou schopni vnímat PTC v závislosti na jeho koncentraci v tekutině. Bylo provedeno mnoho testů a dokonce výzkumy ze 70. let přešly z PTC na 6-n-propylthiouracil (PROP), který postrádá sirný zápach, který má PTC, jinak se jedná o chemicky podobné substance a hořkou chuť obou látkách způsobuje thiocarbamidová skupina, kterou mají obě. Schopnost vnímat chuť PROP nebo PTC je kódována na chromozomu 5. Dále se ukazuje že chutnačství je spojeno s krevním systémem Kell, který je kódován chromozomem 7. Studie dvojčat a rodin potvrdily, že chuťová vnímavost je dědičná.

Schonost vnímat chuť PTC je kódována dominantním genem T. Osoby s genotypem TT nebo Tt jsou k chuti fenylythiokarbamidu vnímaví, kdežto recesivní homozygoti tt ji nevnímají. Lidé vnímaví i nevnímaví nacházíme ve všech populacích, ale byly zjištěny rozdíly v intenzitě vjemu. Dominantní homozygoti (TT) jsou k této substanci vnímavější než heterozygoti (Tt) nebo recesivní homozygoti (tt). Dokážou chuť PTC rozeznat i ve velice zředěných roztocích. Zajímavé také je, že ženy jsou k PTC vnímavější než muži a mladí lidé její chuť vnímají intenzivněji. Také bylo zjištěno, že lidé vnímaví k PTC se vyvíjejí rychleji než lidé nevnímaví a to především v období pubertálního zrychlení růstu.

V tabulce (4-13) vidíme frekvence nevnímavých lidí k PTC. Jak vidíte tato vlastnost je specifická pro některé populace. Také mezi opicemi je rozšířená uvádí se tato vlastnost také u šimpanzů a makaků rhesus.

Význam tohoto polymorfismu zatím není dokonale probádán, ale byly vysloveny teorie o spojitosti některých onemocnění a chuťové vnímavosti (spíše u nechutnačů). Je to např. spojení se zubním kazem, alkoholismem, cukrovkou, leprou, žaludečními vředy, schizofrenií, rakovinným bujením, cystickou fibrózou, tuberkulózou a mnoha dalšími nemocemi.

Z antropologického hlediska je ovšem zajímavé spojení mezi PTC a složením potravy a to především v případě netoxických složek stravy.

Některé rostliny z čeledi (křížokvětých, křížatých (brutnákovitých) – cruciferae) a také maniok obsahují látky ze skupiny isothiokyanátů, které dávají PTC její hořkou chuť. Proto se předpokládá, že tyto rostliny budou lidem senzitivním na PTC chutnat horce a proto je nebudou jíst. Kdežto lidé, kteří nejsou vnímaví k PTC hořkou chuť nebudou vnímat a jíst je budou. Ve velkých dávkách tyto látky blokující vstřebávání jódu štítnou žlázou a vedou ke vzniku volete. Zdá se, že lidé nevnímaví jsou náchylnější k nedostatečné činnosti štítné žlázy. Mezi těmito lidmi byl zjištěn vyšší výskyt zbytnění štítné žlázy to znamená volete. A kretenismu.

Právě jedna z hypotéz, která se pokouší vysvětlit příčinu chuťové vnímavosti PTC, předpokládá, že lidé vnímaví k chuti PTC tyto rostliny pro jejich nepříjemnou chuť nejedí, a tím se vyhnou poškození funkce štítné žlázy. Konzumace těchto přírodních blokátorů činnosti štítné žlázy v prostředí kde je málo jódu, vede poškození metabolismu, růstu a omezení reprodukce jedince. Z těchto důvodů předpokládáme selektivní výhodu homozygotů, citlivých na chuť PTC.

Největší počet vnímavých lidí k PTC nacházíme v populacích původního obyvatelstva severní a jižní Ameriky, také u některých skupin eskymáků a černochů. Mnohem méně vnímavých lidí žije v Asii a nejméně pak v Evropě a Indii.

Ušní maz (cerumen)

Výzkum ušního mazu má dlouhou historii, která začala v 30. letech 20. století v Japonsku. Ale teprve v roce 1962 japonský badatel Matsunaga vydal článek v angličtině, v němž sdělil svůj objev světu.

Mazlavá hmota, která se tvoří v našich uších se vyskytuje ve dvou formách, které jsou děděny v důsledku jednoho páru alel. Vlhký a mazlavý ušní maz, žluté až hnědé barvy je dominantní formou, zatímco suchý ušní (šedý) maz je považován za formu recesivní. Jsou kódovány alelami W a w na chromozomu 16. Homozygotní forma vlhkého mazu WW je fenotypicky neodlišitelná od heterozygotní formy vlhkého mazu Ww. Vlhký a suchý ušní maz se od sebe odlišují také obsahem tuků (méně obsahuje suchý ušní maz) a obsahem aglutininů.

Vlhký ušní maz je spojen s pachem těla a předpokládá se že gen kódující ušní maz je patrně pleiotropní, tedy že ovlivňuje více než jeden znak. V Japonsku se vyskytovalo málo lidí s vlhkým ušním mazem, což Matsunaga připisoval pohlavnímu výběru, protože lidé s pachem těla jsou v Japonsku považováni za patologické a tedy za nevhodné partnery.

Typy ušního mazu se v jednotlivých populacích od sebe liší. Většina asiátů (80 – 90%) má suchý typ, na rozdíl od Evropanů a Afričanů, u nichž převažuje typ vlhký. Předpokládá se, že výskyt ušního mazu je závislý na klimatu.

Mezi asijskými populacemi byl pozorován gradient závislý na teplotě a vlhkosti vzduchu. A má se jednat o prevenci proti různým typům infekcí středního a vnitřního ucha. V suchém mazu nacházíme ve vyšších frekvencích imunoglobulin G a lysozym, což ukazuje na to, že suchý ušní maz má antibakteriální schopnosti a je patrně ochranou proti parazitární nákaze.

Suchý ušní maz se vyskytuje v jižních oblastech Asie mnohem méně než vlhký, který v těchto oblastech převažuje (také v Americe). Např. 93% Mayů na poloostrově Yukatan v jižním Mexiku mělo vlhkou formu ušního mazu. Ovšem překvapivě byl suchý ušní maz objeven také u obyvatel teplých oblastí jako je Mikronézie a některé kmeny amerických indiánů (Navajové, Siouxové, Dakotové) a také jihoamerických indiánů z And. V důsledku tohoto klinálního rozložení tohoto znaku protože zde nacházíme rozdíly v obsahu tuku a aglutininů je možné, že vlhký ušní maz má vlastnosti vhodné pro teplé a vlhké podnebí. Kdežto suchý ušní maz v podnebí suchém. I když tento předpoklad ještě nebyl dokonale prokázán.

Rozšíření variant červených krvinek

Důkazy podporující vztah mezi talasémií, deficiencí G6PD a malárií poskytla studie vypracovaná na Sardinii, která leží právě v malarické oblasti. Tato práce objevila jasný vztah mezi nadmořskou výškou a frekvencí talasemie a nedostatečnosti G6PD. Ve vyšších polohách vzdálených od pobřežních rovin se snižoval počet pacientů s malárií a také zde bylo mnohem méně lidí s nedostatečností G6PD a talasémií. Ovšem v některých vesnicích tento vztah neplatil. Malárie se u jejich obyvatel vyskytovala, ale žilo zde málo lidí s talasemií a nedostatečností G6PD. (Carloforte a Usini). Tyto výjimky můžeme vysvětlit na základě historických událostí. Obě vesnice vznikly před 200 lety a založily je populace pocházející z oblastí, kde se malárie nevyskytovala. Proto přírodní selekce neměla ještě dost času, aby zde uplatnila svůj vliv.

Vysoké frekvence lidí se srpkovitým hemoglobinem v oblastech vysokého výskytu malárie je dalším příkladem. V západní Africe, severovýchodní Indii a východním Pakistánu se srpkovitý gen vyskytuje až v 15%. Ve všech těchto oblastech je plasmodium přenášeno plynule po celý rok. Otázka jak se vzala malárie mimo Afriku je nasnadě, protože bylo zjištěno, že většina z nich má africký původ. V mnoha oblastech středomoří máme historické důkazy o kontaktu s arabskou arabské populací, která měla kolonie ve Španělsku, Itálii, Sicílii a Řecku. Afričtí otroci ze sub saharských oblastí se byli často přiváženi a je jednoznačné, že někteří z nich byli nosiči srpkovitého genu. Indická populace také měla obchodní a kolonizační kontakty s africkou a tak se sem srpkovitý gen mohl dostat touto cestou. Ovšem je obtížné vysvětlit přítomnost vysokých frekvencí HbS v některých oblastech Indie na základě teorie o otrocích (obr. 6-10). Je možnost, že gen jako HbS, který je za určitých podmínek výhodný se v některých populacích objevil v jejich historii nezávisle náhodnou mutací. Později byl fixován vysokými frekvencemi, protože byl výhodný v podmínkách malarického prostředí. Existují dvě teorie týkající se distribuce genů buďto migrací a nebo náhodnou mutací. Jedna skupina badatelů předpokládá, že v v jedné oblasti došlo k několika mutacím, které zapříčinily vznik výhodného genu, v našem případě pro HbS a z této oblasti vzniku snad někde na vysočině ve východní Africe se rozšířil pravděpodobně migrací nebo stykem populací. Podle tohoto schématu by bylo obtížné vysvětlit jak se gen dostal do vzdálených oblastí, které nejsou spojeny s oblastí jeho vzniku. Příkladem může být východní Pakistán (podle nejnovějších prací studujících fragmenty DNA kódující beta hemoglobin ukázaly rozdíly mezi srpkovitým genem z východní Afriky a Indie. A Tato skutečnost podporuje domněnku, že srpkovitý hemoglobin vznikl náhodnou mutací v několika oblastech). Veliké rozšíření abnormálních hemoglobinů je velmi obtížné vysvětlit.

Přírodní výběr a krevní skupiny ABO

Rozšíření krevních skupin ABO je velmi variabilní po celém světě, to už jsme si řekli. Jejich nepravidelné rozšíření ukazuje na působení přírodního výběru a to především na dlely A a B. Přírodní výběr snížil jejich frekvence pod 50% a to ve většině populací (obr. 6 – 11). Alice Bruses tvrdí, že takovéto rozložení můžeme nejlépe vysvětlit balancovaným polymorfismem v lokusu ABO, který je udržován zvýhodňováním heterozygotů. I když příčinu této selekce už dobře známe, mnoho badatelů věří, že alely ABO jsou velmi adaptivní v otázce přežití a s tímto faktorem musíme počítat.

Objevení způsobu působení přírodního výběru na skupiny ABO bylo věnováno obrovské úsilí. Od objevu krevních skupin ABO v roce 1900 bylo studováno mnoho milionů probandů a byla hledána korelace mezi krevní skupinou a výskytem některého onemocnění. Výsledky byly různorodé, ale vyvolaly pochybnosti o významu polymorfismu krevních skupin.

I když se výzkum týkající se polymorfismů krevních skupin nedařil po půl století objevilo se několik možných vysvětlení. Tato vysvětlení můžeme rozdělit do několika kategorií jakým způsobem selekce působí na frekvence alel v evoluci člověka. Selektce způsobila u člověka různou plodnost, různou úmrtnost a dětskou úmrtnost.

Různá plodnost

Existuje významný rozdíl v počtu živě narozených dětí matkám s krevní skupinou O a tyto ženy mají mnohem méně dětí pokud mají otcové krevní skupinu A nebo B. Dále pokud otec je heterozygot AO nebo BO, potom pokud má matka krevní skupinu O, mají tyto dva více dětí s genotypem OO. Tab 6-3

Rozdílná plodnost působí následujícím způsobem. Zaprvé je zde selekce v prezygotickém stádiu. U ženy s krevní skupinou O je větší šance oplodnění spermatem muže krevní skupiny O, protože tyto genotypy významně liší od předpokládaných frekvencí podle Hardy Weinbergovy rovnováhy. Tato selekce působící na mužské pohlavní buňky je způsobena protilátkami v poševním sekretu, které reagují specificky na sperma krevní skupiny A. Jak se ukázalo spermie mají specifické imunitní reakce.

Druhým projevem je potrat zapříčiněný protilátkami A a B u matky krevní skupiny O. Tyto protilátky jsou velmi malé a projdou placentální membránou a tak se dostanou do krevního oběhu plodu. Mohou zpomalit vývoj plodu nebo dokonce zapříčinit jeho smrt. Ovšem některé práce ukázaly, že ženy, těhotné plodem ABO inkompatibilním s jejím vlastním krevním typem mají větší šanci, že dítě potratí. Způsob, jakým protilátky matky se dostanou do krevního oběhu dítěte ukazuje jasné nebezpečí podobné hemolytické chorobě novorozenců u Rh inkompatibilních těhotenství, ovšem toto probíhá v ranném fetálním vývoji. Tyto faktory působící prezygotickou selekci a inkompatibilitu matky a plodu vedou k menší porodnosti.

Rozdílná úmrtnost a nemoci

Spojení krevního systému ABO s některými nemocemi bylo zjištěno velmi brzy po objevení tohoto krevního systému. Od té doby bylo zjištěno mnoho chorob, které vykazují pozitivní vazbu a některou krevní skupinu. Lidé s některou krevní skupinou trpí mnohem častěji některými chorobami než lidé s jinou krevní skupinou. (tab. 6-4) Spojení vypsána v tabulce byla zjištěna na základě analýz tisíců pacientů a jsou statisticky významná. Ale příčina mezi výskytem nemoci a krevním typem nebyla známa. Většina těchto chorob se týká zažívacího systému a s tím se přišlo na možnost vstupu rozpustného antigenu.

Přítomnost rozpustných antigenů (ABH) u většiny lidí plus skutečnost, že mnoho složek potravy je rozloženo na jejich molekulární podstatu specificky reaguje s krevními skupinami

ABO a činí vysoce pravděpodobným že dojde ke složitým reakcím mezi antigeny a makromolekulami uvnitř gastrointestinálního traktu. Mnoho z těchto reakcí má za úkol zlepšit trávení nebo ho zastavit, závisí to na substanci. Také může dojít k chronickému podráždění výstelky střev. Různorodost stravy, kterou se náš druh živí může posloužit ke studiu na statisíce let, proto je jasné, že právě trávicí systém člověka se stal cílem selekčních tlaků.

Chronické nemoci, vypsané v tabulce 6-4 uvádí správnost původní hypotézy že selekce svou činností ovlivňuje systém ABO. Všimněme si ale, že tyto nemoci jsou takového charakteru, že člověka postihnou až ve vyšším věku, spíše ke konci reprodukčního období. Je to zajímavé, protože vředové choroby, cukrovka nebo rakovinné bujení ovlivňují reprodukční schopnost člověka. Vztah složení potravy a antigenů musíme ovšem posuzovat velmi opatrně, protože zde působí velmi silné environmentální vlivy.

Infekční nemoci dávají některé zajímavé možnosti pro vysvětlení adaptability krevních skupin ABO. Některé krevní typy mohou být jak se zdá více náchylné k napadení choroboplodnými zárodky než jiné a některé vztahy mezi krevními skupinami a infekčními chorobami máme v tabulce 6-5.

Organismy, které vyvolávají tyto nemoci si můžeme představit jako podobné A,B, nebo H antigenům, to znamená, že mají chemickou strukturu takovou, že jejich povrch je podobný tvaru antigenů na povrchu červených krvinek. Vysvětlení: podobnost mezi chemickou strukturou choroboplodných zárodků a ABH antigeny a obranný systém jedince se proti nim brání s mnohem menší intenzitou Virus černých neštovic má podobnou chemickou strukturu jako antigen typu A. Osoba s krevní skupinou A bude tudíž mnohem náchylnější k nákaze černými neštovicemi než člověk s krevní skupinou O nebo B. Tento objev učinil Vogel a kol. popsali 50% úmrtnost lidí s krevní skupinou A v indické populaci (bylo to asi 4x více než u skupiny B a O u černých neštovic). Také vidíme, že frekvence krevní skupiny A je na indickém poloostrově mnohem nižší než v Evropě. Morové bakterie mají zase strukturu podobnou antigenům krevní skupiny O a proto jsou morem mnohem ohroženější nositelé krevní skupiny O. Ve středověku na mor vymíralo 90% městské populace proto můžeme předpokládat, že tato nemoc byla jako selektivní faktor velmi efektivní.

Nejrozšířenější oblastí světa, kde se mor vyskytoval jsou právě oblasti, kde se krevní skupina O téměř nevyskytuje. Oblasti, které trpěly ,noha morovými ranami jejich obyvatelé mají v převaze krevní skupinu A nebo B naopak je tomu v oblastech kde se mor nevyskytoval nebo alespoň poslední morová nákaza se vyskytla před několika staletími.

Vogel označuje za hlavní morová centra Asii, Indii, a Mezopotámii. Zde se vyskytují populace s nejnižšími frekvencemi krevní skupiny O. Selektce proti lidem s krevní skupinou O znamená z historického hlediska pokles frekvence této alely. V této stejné populaci dojde ke vzniku selekčních tlaků proti krevní skupině A v důsledku epidemie černých neštovic, budou se v této oblasti vyskytovat krevní skupiny A i O v nízkých frekvencích. Naopak vysokých frekvencí dosáhne krevní skupina B. Takto je tomu třeba v Indii, kde jsou frekvence krevní skupiny B nejvyšší na světě. (obr. 6-12).

Jiným možným zdrojem působení přírodního výběru je chování hmyzu. Některé druhy hmyzu, které přenášejí nemoci preferují některé lidské hostitele a jiné vůbec nekoušou (např. já). Barva kůže, nebo složení jejich výměšků ovlivňují jestli hmyz člověka napadne nebo ne. Nejnovější studie ukázaly, že komáři si ke své obživě vybírali jen krev určité krevní skupiny. K této studii byli použiti dobrovolníci, kteří se nechali komáry poštipat, osoby s krevní skupinou O byli mnohem více poštipáni než lidé s krevní skupinou A nebo B (nechali je poštipat a pak ty štípance počítali). Předběžně je třeba počítat s tím že asi časem budeme malárii považovat za selekční tlak vůči krevní skupině O a bude to také jedna z chorob, která vyvíjí selekční tlak proti krevnímu systému ABO.

Velikost populace je také faktorem který nepřímo ovlivňuje směr a intenzitu přírodní selekce. Pohled na tabulku 6-5 ukazuje, že mnoho z těchto infekčních nemocí je nejvíce rozšířeno v oblastech s velkou koncentrací lidí (velké populace), kteří žijí mezi sebou v úzkém kontaktu a jejichž odpadky infikují zdroje vody. Můžeme se domnívat, že přírodní výběr od dob neolitických, od vzniku zemědělského usedlého způsobu života vyseletoval genové frekvence krevního systému ABO v takové podobě jako je máme my dnes. Tuto teorii podporuje fakt, že izolovanější skupiny, zvláště takové, které byly civilizovány teprve nedávno (žily v izolaci po několik set generací) to znamená, že se usadily, mají jedny z nejvyšších frekvencí krevní skupiny A, podobně jako obyvatelé severozápadní Evropy. Baskové ze severního Španělska, Laponci, Australští domorodci a Polynézané jsou nejznámějšími příklady izolace spojené s vysokou frekvencí výskytu krevní skupiny A. Populace, které i v historii byly velké, žily v hustě osídlených oblastech, živily se zemědělsky, tyto populace mají zcela nejnižší genové frekvence krevní skupiny A (kromě amerických indiánů). Většina populace v Indii, Kambodžané a mnoho skupin ze středního východu jsou toho dokladem. Tato teorie je založena na různých výzkumech reakcí antigenů červených krvinek a systému ABO a různých nemocí. Ovšem tento problém je mnohem složitější. Některé selekční síly působí proti sobě jako třeba v případě černých neštovic a moru, ale jejich síťový efekt způsobuje změnu genového složení množící se populace. I když máme všechny tyto informace o krevních skupinách, pořád nám uniká důkaz o jejich důležitosti pro působení přírodního výběru. Ovšem Vogel říká, antigeny krevního systému ABO pravděpodobně hrály důležitou roli v evoluci a adaptaci druhu *Homo sapiens sapiens*. V minulých stoletích nákazy vyvraždily vysoké procento lidstva ještě před tím, než dosáhlo reprodukčního věku. Tyto tlaky byly velice silné a genetické adaptace na přežití těchto nákaz musely významným způsobem ovlivnit genom populací.

Dětská úmrtnost je oblastí, kde selekce má velký vliv na tvarování genetické informace budoucích generací, zvláště vysoká procenta dětské úmrtnosti můžeme ještě dnes sledovat v populacích žijících přírodním způsobem života a to v některých populacích je to až 50%. Často je tato úmrtnost způsobena různými formami poruch zažívacího systému nebo dětského průjmu, která se u mnoha populací roznáší kontaminovanou vodou splašky a výkaly. Byly zaznamenány různé reakce některých střevních bakterií a krevní antigenů. Toto zachvacuje děti protože někteří nositelé krevní skupiny A jsou mnohem náchylnější k některým typům dětského průjmu a proto mají vysokou úmrtnost. Reakce antigenů krevního systému ABO a střevních bakterií v zažívacím traktu byl popsán a není období v životě člověka které by bylo kritičtější než když dítě získává a stává se imunním proti mikrobům žijícím v jeho prostředí. Toto období hlavně stress působící na dítě v tomto období jsou periody extrémního selekčního tlaku. K tomu ještě v mnoha tropických oblastech žije mnoho měňavek a dalších parazitů, k tomu špatná strava a hned můžeme logicky říci, že zde bude vysoká nemocnost a to všechno povede k vysoké úmrtnosti.

Toto ovšem není dobrým příkladem adaptivnosti krevního systému ABO. Ostatní krevní skupiny nejsou jak se zdá vystaveny nějakým interakcím s prostředím a o působení přírodního výběru na tyto selekce vůbec neznáme. V některých populacích ovšem vidíme malý výskyt skupiny MN, ale zase máme skupiny, kde skupina MN převažuje nad genotypy MM a NN. Konečně jedna nemoc je spojována s lokusem MN, typ N byl objeven v mnohem vyšších frekvencích mezi lidmi s revmatem. To že náš druh nemá protilátky pro tento systém nám v tom abychom této skutečnosti porozuměli. Měla bych zopakovat, že M a N geny jsou rozšířeny po celém světě, kromě amerických indiánů, kteří mají ve vysokých frekvencích skupinu M a australských domorodců, kteří mají zase vysoké frekvence skupiny N. Rozšíření alel Rh vidíme na následujícím obrázku. (6-13) jasně ukazuje působení přírodního výběru na tento lokus, ačkoliv jedinou nemocí spojenou s tímto krevním systémem je

revmatická horečka. vyskytuje se ve vyšších frekvencích u lidí kteří mají alelu D. Nejčastější vysvětlení působení selekce proti systému Rh je hemolytická inkompatibilita, která by měla sloužit k regulaci frekvencí alely r. Tato alela je odpovědná asi za 95% hemolytické choroby novorozenců. Nabývá hodnot 0 v populacích kde přírodní výběr působil obzvláště silně. Nyní nehledě na selekci proti potomkům z Rh inkompatibilních těhotenství v některých populacích zůstává frekvence alely d(r) vysoká po generace. Tyto vysoké frekvence výskytu ukazují, že přírodní výběr působí tak, aby tato letální alela zůstala zachována, možná zvýhodňováním heterozygotů. Nevíme jako výhodu tyto heterozygoti mají (jsou to nosiči alel d a r), ale rovnováha zůstává zachována a tato alela se vyskytuje v některých evropských a afrických populacích ve vysokém procentu.

Zda jsou i ostatní krevní skupiny v přírodním výběru důležité ukazuje jejich distribuce. Skupina Duffy ukazuje významné rozdíly ve výskytu mezi Evropany a obyvateli západní Afriky. Podle Race a Sangera tato skupina tyto dvě populace od sebe odlišuje v úplně nejvyšší míře ze všech krevních skupin. V afrických populacích se vyskytuje v 60 až 90% skupina Fy (a- b-), ale tato alela je vzácná u Evropanů. Vyskytuje se v méně než 35%. Fy negativní jedinci jsou imunní vůči vivax malárii. Je to způsobeno tím, že membrána červených krvinek v místě antigenu Fy a a Fyb slouží jako vstupní brána do organismu a když tam tyto alely nejsou, tak není kudy vstoupit. Odolnost vůči tomuto typu malárie, který je běžný v severní Americe by mohl vysvětlit proč Afričané dovezení do Ameriky se rychle rozmnožili. Konečně, když si probereme všechny typy krevních skupin, zjistíme selekční tlaky které na ně působí a jejich příčiny přesto jsme zatím nezjistili definitivní adaptivní hodnotu těchto přizpůsobení, i když příčina těchto přizpůsobení pravděpodobně existuje. Velké množství různých vlivů prostředí na krevní skupiny nám poskytuje důkazy, že se o adaptace jedná. Ovšem musíme mít na paměti, že frekvence alel jsou výsledkem působení několika typů sil včetně přírodního výběru, který působí na člověka v různých fázích jeho vývoje. K tomu mnoho krevních systémů je děděných prostřednictvím jediného genu, je jasné, že některé z alel ne všechny jsou pleiotropické to znamená, že ovlivňují více než jeden fenotyp. Protože pořád pokračuje změna frekvencí alel kódujících krevní skupiny ve všech populacích světa, můžeme závěrem konstatovat, že geny krevních skupin hrály adaptivní úlohu v evoluci člověka.