

Skupinové systémy sérové

Proteinové polymorfismy

Navíc k hemoglobinu a enzymům produkovaným červenými krvinkami Jsou také polymorfni některé bílkoviny syntetizované lidským organismem. Tyto bílkoviny a enzymy se nacházejí v krevní plasmě. Jejich produkce je geneticky kódována. Mohou však být poškozeny mutacemi a tak podléhat strukturálním změnám jako je tomu u hemoglobinu. Krevní sérum, tekutá složka krve nám umožňuje poměrně studium mnoha bílkovin. Jejich prostřednictvím je možné studovat rovněž biochemickou variabilitu lidské populace. Tyto znaky je možné studovat pouze v laboratorních podmínkách a to prostřednictvím separace krevního séra elektroforézou, tedy jsou tříděny na základě jejich elektroforetické mobility (rychlosti s jakou putují v elektrickém poli, rychlost je závislá na molekulární hmotnosti bílkoviny a na stupni negativního a pozitivního náboje bílkoviny – aminokyseliny z nichž jsou řetězce bílkovin složeny jsou některé nabitý záporně /kyselina asparagová a kyselina glutamová/ a jiné kladně /lysin, arginin, histidin/). Elektroforetické techniky rozdělí sérum na několik frakcí. Po vystavení elektrickému poli se na elektroforetickém gelu objeví jednotlivé bílkoviny jako proužky po celém gelu. Polymorfismy v enzymech červených krvinek jsou relativně dobře prozkoumané. Variabilita těchto znaků je často užívána jako indikátor rozsahu genetické variability v populaci. Variabilita v těchto enzymech je velká a byla objevena ve všech lidských populacích. Za léta studia sérových polymorfismů a polymorfismů v enzymech bylo zjištěno, že lokusy kódující tyto znaky jsou polymorfni mezi 28% - 38%. Průměrná heterozygotnost pro lokus je 0,07.

Stručný nástin práce imunitního systému člověka

Lidé jsou neustále obklopeni množstvím potenciálně infekčních látek. Abychom je zničili vytvořil si lidský genom složitý systém obrany proti nim. Imunitní systém je soubor orgánů, buněk a molekul, které spolupracují na ochraně organismu proti nákaze zvenčí – tedy proti různě bakteriální, virové, parazitární nebo houbové nákaze. Také nás chrání proti našim vlastním zmutovaným buňkám (např. proti rakovinným buňkám). Imunitní systém dělíme na dvě hlavní složky: 1. vrozenou imunitu a 2. získanou imunitu.

Vrozená imunita je odpovědná za dvě věci: 1. brání organismům vniknout do těla a 2. pokud se jim přece jen podaří do organismu proniknout, likviduje je ještě před tím, než mohou začít působit v organismu a tedy způsobit nemoc. Tento vrozený imunitní systém je nespecifický a proti všem patogenům postupuje podobným způsobem. Většina součástí vrozeného imunitního systému – jsou to např. kůže, hlenitá výstelka dýchacích cest a zažívacích cest obsahuje fagocytující buňky, které pohltnou vetřelce a zničí ho. Pro náš organismus je mnohem důležitější systém získané imunity, protože jeho imunitní odpovědi jsou antigenní povahy. Antigeny jsou bílkoviny nebo molekuly cukrů nebo části molekul které se nacházejí na povrchu virů, bakterií nebo i rostlinných pylů, které aktivují imunitní systém. Antigeny můžeme také nazvat lipoproteiny (tuky a bílkoviny), nukleoproteiny (bílkoviny a nukleové kyseliny) a glykoproteiny (cukry a bílkoviny). Imunitní systém je schopen tyto druhy antigenů rozeznat jako svoje vlastní a cizí. A dále proti těmto substancím vyvolat v organismu reakci – cizí antigen zničí a složení této cizí substance si zapamatuje aby mohl v případě dalšího napadení touto cizorodou látkou reagovat rychleji a účinněji.

Humorální imunitní odpověď, je imunitní reakce v níž působí vytvořené protilátky (bílkovinami vytvořenými jako odpověď na přítomnost specifického antigenu a schopné tento antigen vázat). Tyto látky jsou vylučovány do oběhového systému. Tento obranný systém chrání tělo před infekcí bakteriemi, houbami a viry. Protilátky se v tomto případě vážají se specifickými cizorodými antigeny, které se dostaly do těla. Potom je aktivován komplex

bílých krvinek, který pohltí a zničí všechny svázané protilátky s antigenem a tím zbaví organismus nákazy.

Humorální vylučované protilátky patří do třídy bílkovin kterým říkáme imunoglobuliny (Igs). Skládají se ze čtyř polypeptidických řetězců, svou identických tzv. těžkých a dvou identických tzv. lehkých řetězců. Každý z těchto řetězců má složku konstantní (která musí mít vždy stejné složení) a složku variabilní. Právě variabilní oblast obsahuje místa pro navázání cizorodých antigenů, které se dostanou do organismu. Protilátky tvořené v organismu dělíme do pěti tříd: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE. Každá z uvedených tříd má své specifické strukturální složení a tedy i odlišnou funkci. Tyto odlišnosti jsou způsobeny rozdílným složením jejich těžkých řetězců. Právě konstantní složka těžkých řetězců imunoglobulinů je z antropologického hlediska nejzajímavější. Protože se zde nacházejí polymorfismy Gm-Am. Také obsahují v konstantní části lehkého řetězce Km systém.

T buňky zprostředkovávají buněčnou imunitní odpověď při napadení organismu viry a také působí proti mutantním vlastním buňkám, které se mění na buňky rakovinné. Jako antigenní buňky v tomto obranném systému působí receptory v T buňkách. Tyto receptory mají jedno přípojové místo, tedy ne dvě jako aglutinini. T buňky nepůsobí samy, jsou podporovány buněčným povrchem makromolekul zvaných histokompatibilní systém. Tyto antigeny jsou schopny rozlišit cizí a naše buňky. V lidském těle byly tyto buňky HLA systému objeveny na povrchu bílých krvinek. Dnes víme, že tyto antigeny jsou přítomny na povrchu všech buňkách v lidském těle. Proto pokud jsou pacientovi transplantovány orgány nekompatibilního dárce, jsou těmito buňkami rozpoznány a tělo je nepřijme (je proti těmto orgánům vyvolána imunitní reakce). HLA systém je vysoce polymorfní a opět velice důležitý pro antropologického zkoumání lidských populací a to především diverzity populací, původu populací, migrací a působení přírodního výběru.

Sérové proteiny

Existuje velké množství bílkovin v krevní plasmě, které jsou velmi důležité při výzkumu variability lidských populací, jejich struktury, příbuznosti jednotlivých skupin a migrací, či osídlování kontinentů. Všechny jsou zkoumány prostřednictvím elektroforetických technik.

Haptoglobiny (Alfa 2 globuliny)

Haptoglobiny představují skupinu bílkovin vyskytujících se v krevním séru člověka. Jsou součástí tzv. alfa 2 globulinů. Jsou to strukturálně glykoproteiny (bílkoviny s připojeným uhlovodíkem). Mohou se slučovat s volným hemoglobinem který se dostane do plamy, když dojde k zániku červené krvinky. Toto spojení zabraňuje ztrátě hemoglobinu vyloučením ledvinami. Haptoglobino – hemoglobinový komplex je přenesen oběhovým systémem do místa vzniku nových červených krvinek a tam je hemoglobin recyklován, to znamená vrácen zpět červeným krvinkám. Locus pro haptoglobin je lokalizován na chromozomu 16. Má strukturu stejnou jako jiné obdobné bílkoviny, skládá se ze dvou polypeptidických řetězců alfa a beta. Původně se předpokládalo, že se jedná o dva lokusy, jeden pro syntézu řetězce alfa a druhý pro syntézu řetězce beta. Dnes se předpokládá jediný locus nazvaný Hp. Řetězec alfa haptoglobinu je strukturálně a funkčně podobný lehkému řetězci gama globulinu a proto se předpokládá v evoluci jejich společný původ (vyvinuly se z jednoho prapůvodního řetězce). V roce 1955 poprvé Smithies použil elektroforetickou techniku aby demonstroval, že systém haptoglobulinů je polymorfní a je složen ze tří fenotypů: Hp 1-1m Hp 1-2 a Hp 2-2. Od tebe doby byly objeveny ještě další varianty haptoglobulinů, které vznikly prostřednictvím crossing overu a nezávislých mutací. Existuje také modifikovaný haptoglobin 2-1 (mod.) nebo 2-1M, protože se Hp2-1 podobá. Může nastat situace, že haptoglobin se v séru nevyskytuje pak jej zapisujeme Hp 0-0 a tento stav nazýváme hypohaptoglobinemie. Zatím se neví jestli se

haptoglobin netvoří nebo jestli je zachycen jinými bílkovinami. Existují také rychlé formy Hp1F a a pomalá forma Hp1S, jedná se o varianty alfa1 řetězce, které se liší v pořadí aminokyselin v řetězci. Jedná se o záměnu lysinu (u rychlé formy) za kyselinu glutamovou (pomalá forma) na 54 pozici. Jiní autoři tvrdí, že obě formy se liší ve dvou aminokyselinách na pozicích 52 a 53 (Hp1 tam má kyselinu asparagovou a lysin, zatímco Hp1S tam má asparagin a kyselinu glutamovou).

Alfa 2 řetězec byl objeven pouze u člověka (patrně vznikl kombinací dvou alel Hp1). Alfa dva řetězce jsou delší a tedy redukuje ztráty hemoglobinohaptoglobinového komplexu, který je u normální struktury haptoglobinu jinak vylučován ledvinami ve větší míře. Přítomnost alfa 2 řetězce je vysvětlována jako selektivní výhoda fenotypu Hp2-2. I když alela Hp1 je považována za mnohem efektivnější než alela Hp2 při vázání volného hemoglobinu. Haptoglobiny také patrně hrají důležitou selekční roli, protože brání využití volného hemoglobinu (nevázaného na haptoglobin) bakteriemi a tedy organismus brání před některými smrtelnými nákazami. Ukazuje se, že také čím je menší množství volného hemoglobinu v séru, tím mají patogenní bakterie menší přísun železa, které potřebují k reprodukci. Hladina haptoglobinů v krevním séru se zvyšuje při napadení organismu infekcí a nebo zánětem. Např. alela Hp2 by měla chránit organismus před tyfoidními bakteriálními nákazami. Několik málo studií ukazuje spojení mezi fenotypem Hp1-1 a leukémií a karcinomem prsu. Jedná se zatím jen o náznaky, že by proti těmto genotypům mohla působit selekce v podobě těchto nemocí. Zatím není nic definitivně prokázáno. Klinické studie ukazují, že lidé s fenotypem Hp2-2 zase trpí více srdečními příhodami než lidé s ostatními fenotypy.

Alela Hp1 se vyskytuje v Evropě asi ve 40%. V Indii je její frekvence nízká, asi 15%, zatímco v západní Asii její výskyt stoupá na 25%. V Africe se v subsaharských populacích vyskytuje vy vysokých frekvencích až 70%. V Africe se ale místně výskyt velice liší např. u Křováků je přítomna jen ve 30%, u pygmejů Mbuti je frekvence vyšší asi 40%. V populaci amerických indiánů je vysoká asi 30-50% ale na jihu ameriky je nejvyšší více než 70%. Alela Hp0 se vyskytuje velice sporadicky po celém světě asi od 0 do 5%. Ovšem v některých částech Afriky je její frekvence vysoká např. v Libérii (20%), Gambii (40%), Ugandě (24-33%) a na Šalamounových ostrovech (27%). Vysoké frekvence alely Hp0 se ukazují v oblastech s vysokým výskytem malárie. Zatím však není známo ani nebylo prokázáno spojení těchto znaků a malárie ani faktory které by vedly k nějaké selektivní výhodě.

Hp2 se vyskytuje asi u 15% amerických černochů, v Africe se vyskytuje ve frekvenci 0,20 a v Evropě téměř chybí.

Genotypy Hp1 Hp1 haptoglobin 1 – 1 Fenotypy

Hp1 Hp2 haptoglobin 1 - 2

Hp2 Hp2 haptoglobin 2 – 2

Transferiny

Další variantou bílkovin vyskytujících se v krevní plasmě patřící mezi globuliny jsou transferiny (Tf). Jedná se o glykoproteiny, které jsou složeny ze zbytků 679 aminokyselin, které se v krevní plasmě vážou se železem. Transferiny vážou atomy železa a transportují je ke tkáním, které ho mají nedostatek. Především do červené kostní dřeně, kde se tvoří hemoglobin. Transferiny tudíž slouží k průchodu atomů železa skrze tělní membrány. Polymorfismus transferinů byl objeven v roce 1957 a od té doby bylo objeveno asi 30 forem. Tyto formy vznikly substitucemi nukleotidů, insercemi, a mutačními transicemi. Každá forma je kódována jednou nedominantní alelou. Všechny varianty řadíme do tří skupin TfC, TfB a

TfD. Pokud transferin v krvi chybí, takový člověk trpí velmi vzácnou chorobu transferinánií, která je letální (recesivně dědičná) rodiče většinou mají sníženou hladinu transferinu skupiny TfC (haemosiderosa).

Největší skupinou je skupina TfC, která se vyskytuje v asi 90% světové populace. Dále existují rychlejší varianta TfB a pomalejší varianta TfD. Obě jsou mnohem méně rozšířené než varianta TfC. Dále se vykytují různé vzácné varianty a geografické varianty jako jsou (D-chi a D-Montreal) nebo vzácné typy jako TfC1, TfC2, TfD1, TfB2, TfBv, TfB0-1). Všechny tyto vzácné varianty byly objeveny prostřednictvím studia nukleotidů a isoelektrické analýzy. Varianta TfD1 se nachází u subsaharských populací v Africe, na Nové Guinei a v Austrálii. Varianta TfD-chi se vyskytuje u Finů, Laponců, v jižní a jihovýchodní Asii, na některých tichomořských ostrovech a ve střední a jižní Americe. TfB0-1 je velmi vzácná a vyskytuje se u indiánů ve střední a severní Americe. Konečně alela TfB2 je také vzácná a je možné ji objevit u populací Evropských.

Bylo zjištěno, že mezi variantami transferinů existuje velice malý rozdíl ve schopnosti vázat železo. Když jsou rozdíly jen malé, proč je nejrozšířenější variantou TfC a ostatní se vyskytují mnohem méně? Dilek lokus Tf je velmi polymorfní a existuje ve velkém množství variant. Tyto varianty byly dány do souvislosti s velmi složitým systémem různé plodnosti a teploty. Je tedy čistě teoreticky možné, že některé velice vzácné varianty alely Tf mohou mít za určitých podmínek selektivní výhodu (např. v oblastech kde se vyskytuje chronická anémie). Nejzajímavější variantou alely Tf je varianta nazývaná bílkovina acute phase reaktant, která dokáže velice rychle zvednout hladinu železa ve tkáních. Nejdůležitější se tento protein ukazuje v těhotenství, v jehož fázích dochází k výraznému kolísání hladiny železa v organismu matky.

Group specific komponent (GC polymorfismus nebo-li bílkovina vážící vitamín D

V roce 1959 objevil Hirschfeld pomocí elektroforézy polymorfismus alfa 2 globulinové frakce krevního séra. Jedná se o tři fenotypy. Nejrychlejší na agarózovém gelu je fenotyp GC1-1, genotyp GC2-2 je pomalejší a GC2-1 se skládá z obou prvních variant a vytváří dvě polohy jednu pro GC1-1 a druhou pro GC2-2. Hirschfeld předpokládal, že GC polymorfismus je kódován dvěma alelami GC1 a GC2 v lokusu GC. Potom GC1-1 je homozygot v alele GC1 a GC2-2 je homozygot v alele GC2 a GC2-1 je heterozygot obou alel.

Ještě v tom stejném roce byl objeven jiný sérový protein nazvaný bílkovina vážící vitamín D nebo také vitamín D vážící alfa 2 globulin. Později se ukázalo, že obě bílkoviny jsou identické. Kromě nejběžnějších tří alel (GC2, GC1F a GC1F) bylo objeveno ještě dalších 120 variant alely GC, některé z nich velmi vzácné např. varianta GC X, GC Y, GCZ, GC Chippewa, GC Aborigin, GC Norway, GC Bangkok, GC Darmstadt. Tento systém je stálý, je závislý jen na albuminu. Není moc starý, protože byl nalezen jen u savců.

Územní rozdělení tohoto polymorfismu je nerovnoměrné. Kromě několika výjimek je alela GC1 rozložena v oblastech s vysokou intenzitou slunečního záření. A nízké frekvence byly objeveny v oblastech kde je sluneční záření velmi slabé. Spojení s intenzitou slunečního záření vedlo k předpokladu, že frekvence alely GC1 ve světové populaci byly postupně vyselektovány v souvislosti s tvorbou vitamínu D. Ale zatím se jedná jen o teorie a tyto je třeba potvrdit dalšími výzkumy. Dále byly prováděny pokusy zda není některý fenotyp spojen s některými nemocemi. Bylo objeveno spojení fenotypu GC1-1 a lupénkou (psoriázou), také bylo objeveno slabé spojení s rakovinou dělohy, cukrovkou a revmatoidní artritidou. Frekvence alel GC polymorfismu jsou ve světové populaci velice variabilní. Nejvyšší frekvence dosahuje alela GC 1, jejíž frekvence se pohybuje od 40% v jižní Americe po vysoké frekvence nad 80% v některých oblastech Afriky. V Americe se také vyskytuje v asi 10% GC Chipewa a ve 20% GC2. Ovšem v Evropě má nejnižší frekvenci, kolem 40%.

Směrem východním jí přibývá. Vysoce je také rozšířená v Austrálii, kde se také vyskytuje GC Aborigin a také GC2.

Pseudocholinesteráza (Butyrylcholinesteráza a Cholinesteráza)

Cholinesteráza přítomná v krevním séru se nazývá butyrylcholinesteráza (BCHE) a nebo pseudocholinesteráza (lokus E1 nebo CHE1). Jsou známy čtyři typy alel jedna tzv. „normální“ E^u_1 (CHEU*U), která se vyskytuje ve vysokých frekvencích ve většině světových populací., druhý typ E^a_1 , která způsobuje sníženou aktivitu pseudocholinesterázy, třetí alelou je E^f_1 a čtvrtou alelou je E^s_1 tzv. tichý gen, který inaktivuje pseudocholinesterázu. Přítomnost čtvrté alely E^s_1 způsobuje alergii na suxamethonin.

Mutace v lokusu E1 (nacházejícím se na 3q26.1-q26.2) právě způsobuje alergii na suxamethonin, což je svalové relaxans, které se podává pacientům před chirurgickým zákrokem. U homozygotů v tzv. tichém genu ($E^s_1 E^s_1$) dochází po podání suxamethoninu k zástavě dechu nebo k dechovým potížím. Aktivita pseudocholinesterázy v jejich séru je nízká. Reakce na succinylcholin a délka zástavy dechu jsou závislé na tom, do jaké míry je u toho kterého fenotypu snížena aktivita pseudocholinesterázy. Tyto potíže jsou jediné, které u tohoto fenotypu známy, jinak jiné problémy tito lidé nemají.

Existuje však také gen E2 (CHE2), který produkuje navíc další komponentu enzymu tzv. C5. Ve většině světových populací je gen E2 tichý. Avšak v některých evropských populacích (nebo populacích s evropskými kořeny) se tento gen vyskytuje v aktivním stavu, ale ve velice nízkých frekvencích asi 10%. Tento gen byl objeven v roce 1998 (2q33-q35).

Imunoglobuliny (Gama globuliny Gm-Am a Km (původně Inv)

Jedná se o skupinu pomalu se pohybujících globulinů, která obsahuje několik typů složitých bílkovinných molekul, imunoglobuliny. Jedná se o aglutininy vytvářené pro obranu organismu před cizorodými bílkovinami. Gama globuliny (nebo je můžeme nazývat imunoglobuliny) se skládají z lehkých a těžkých polypeptidických řetězců, které nesou dvě místa pro navázání cizorodých látek jako jsou bakterie viry nebo cizorodé bílkoviny.

Existují dvě skupiny globulinů jsou to Gm-Am a Km (dříve Inv). Každá z těchto skupin tvoří složitý systém s mnoha typy.

Gm-Am systém se nachází v konstantní oblasti těžkého řetězce imunoglobulin. Do skupiny Gm zahrnujeme IgG (IGHG), zatímco Am systém obsahuje IgA (IGHA2) globuliny. Oba tyto geny jsou úzce spojeny a nacházejí se na chromozomu 14. Gm systém je velmi silně polymorfní. Byl úspěšně použit k interpretaci variability lidských populací a jejich původu. Dále existuje vzácný imunoglobulin IgM (také zvaný mikro nebo IGHM), také lokalizovaný na chromozomu 14.

Systém Km, který se původně nazýval Inv nenachází v konstantní oblasti k (kapa) lehkého řetězce (IGHK) molekuly imunoglobulinu. Tento systém je kódován genem nacházejícím se na chromozomu 2. Existují tři alely Km1, Km2 a Km3.

Studie, které se zabývají výzkumem rodin a také různé populační studie ukázaly mnoho spojení mezi haplotypy obou systémů Gm a Km (haplotyp je skupina markerů děděných jak jeden blok) různých onemocnění jako jsou autoimunitní nemoci, rakovinné bujení nebo infekční nemoci.

U systému Gm-Am bylo objeveno 20 specifických reakcí na antiséra (podobně jako u Rh systému). Existuje velká variabilita ve frekvencích globulinů Gm-Am systému v celosvětovém měřítku. Jednotlivé varianty Gm globulinů číslujeme pořadovými čísly. Rozlišujeme asi 13 rozdílných variant. (Gm1, Gm2, Gm3=4, Gm 5=12, Gm6, Gm10=13,

Gm14, Gm15, Gm16, Gm17, Gm21, Gm23 a Gm24. Haplotypy jsou skupiny určitých GM globulinů, které se vyskytují společně u jednoho jedince. Jsou přenášeny dědičně jako jednotka a mezi jednotlivými populacemi sledujeme v jejich rozšíření velké rozdíly. Uvnitř systému dochází k rekombinacím velice zřídka a tak vzácné haplotypy ukazují proměny populace v čase a proto jsou užívány ke studiu migrací a nebo původu a historie populací.

Příkladem je čínská studie, která využila výzkumu Gm haplotypů k určení původu čínské populace. Podle autorů studie se čínská populace skládá ze dvou odlišných skupin. Jedna z nich pochází z okolí žluté řeky – Chuang-che a a druhá populace zase pochází z okolí řeky Jang-ce-Tiang. Severní populace jsou nositeli haplotypu Gm (1, 21) zatímco jižní populace mají haplotyp Gm (1,3,5). V čínské populaci se také nachází přimýšený haplotyp Gm (3,5), jako důsledek míšení s cizími populacemi podél hedvábné stezky a s populacemi severozápadní Číny.

Kromě čínské studie byl systém imunoglobulinů využit třeba ke studiu baskické populace a jejich možného původu nebo ke studiu vývoje populace Amišů a Mennonitů ve spojených státech. A také k výzkumu genetické diferenciaci mezi čtyřmi populacemi na Sardinii, nebo míšení populace Američanů mexického původu v souvislosti s onemocněním žlučníku.

Jak se vyskytují jeho jednotlivé haplotypy u některých populací. Pro bělochy je typický haplotyp GM(1,5,6,17), pro Křováky GM((1, 15, 17). Jinak třeba GM 1 se vyskytuje jen u Evropanů a Ainů ze Sachalinu. Černí afričané nemají s Evropany žádný shodný haplotyp, zatímco Evropané a asiáté se shodují ve dvou haplotypech a to GM (1, 17, 21 a GM (1, 2, 17, 21). Ovšem Evropané mají haplotyp, který v Asii nenalzáme GM (3, 5, 13, 14). Mogolové zase mají dva haplotypy, které chybí pro změnu Evropanům GM (1, 13, 17) a GM (1, 3, 5, 13, 14). Četnost jednotlivých haplotypů kolísá od populace k populaci

Apolipoproteiny, beta – lipoproteiny, beta2 – glykoproteiny

Existuje velké množství bílkovin v krevní plasmě, které jsou spojeny s metabolismem lipidů a jsou to složky (LDL) low density, HDL high density nebo very low density (VLDL) lipoproteinů a mají velkou hodnotu pro antropologické studie, protože jsou velmi polymorfní a jsou spojeny s různými nemocemi (arterioskleróza, onemocnění srdečních tepen nebo Alzheimerovou chorobou). Tyto genetické systémy zahrnují také apolipoprotein a nebo-li LPA (také zvaný beta lipoprotein, přesně systém Lp), A-I (APOA1 gen), A-II (APOA2), A-IV (APOA4), A-V (APOA5), B (APOB, také zvaný beta lipoprotein – systém Ag), C-I (APOC1), C-III (APOC3), C-IV (APOC4), D (APOD), E (APOE), H (APOH nebo-li beta2 glykoprotein I, přesně Bg systém) a beta lipoprotein, specifický systém Ld systém. Všechny tyto systémy byly využity v antropologických studiích ke studiu variability populace, mezipopulačních vztahů a působení přírodního výběru. Jediný z nich a to apolipoprotein E nejlépe ilustruje jakým způsobem lze tyto markery využít k antropologickému výzkumu variability člověka. To ovšem nesnižuje hodnotu ostatních systémů.

Apolipoprotein E (apoE) udržuje hladinu tuků v krevní plasmě, řídí transport tuků ke tkáním a také absorpci cholesterolu tlustým střevem. Nachází se na chromozomu 19, kde tři alely (APOE-2, APOE-3, APOE-4) kódují tři formy apolipoproteinu E (apoE2, apoE3, apoE4). Toto jsou hlavní, nejrozšířenější alely, ale bylo objeveno asi 30 variant tohoto lipoproteinu. Úplně nejfrekventovanější alelou je APOE-3, vyskytuje se ve světových populacích mezi 48-91%. Původní obyvatelé Ameriky tuto alelu nemají alelu E2, kromě Eskymáků, kteří ji mají. Převaha alely E3 nad alelou E4 ukazuje, že alela E3 má nějakou selektivní výhodu nad alelou E4. Jak se zdá alela E4 je starší a nejrozšířenější alela E3 vznikla mutací na 112 pozici –

záměnou argininu za cystin). Předpokládá se, že její evoluční výhoda je spojena se složením stravy a podnebím. Původní, ancestrální populace, které obývají pás mezi 20 stupni jižní šířky a 40 severní šířky a které se živí lovem a sběrem nebo se jedná o kočovníky, mají vyšší frekvence starší alely E4 než podstatně mladší, zemědělské populace. Ukazuje se, že pokud by byli nositelé alely E4 vystaveni západní stravě (a žili by déle) byli by náchylní k srdečním onemocněním a Alzheimerově chorobě.

Spojení s apolipoproteinem E a hladinou cholesterolu v krvi a také triglyceridů je složité. Obecně lze říci, že jedinci genotypů E2E2 nebo E2E3 budou mít vyšší hladinu triglyceridů a nižší průměrný obsah cholesterolu než homozygoti E3E3. Dále nositelé alely E4 (E3E4 nebo E4E4) mají vysokou hladinu cholesterolu i triglyceridů. Apolipoprotein E se ukazuje jako úzce spojený s kardiovaskulárními onemocněními, onemocněními týkajícími se hladiny lipidů v krvi, Alzheimerovou chorobou a dalších neurologických potížích. Tyto vztahy jsou velice složité a nedostatečně probádané a patrně jsou ovlivňovány i dalšími faktory genetickými i environmentálními a také modifikací činnosti APOE genu. Vztah apolipoproteinu E a Alzheimerovy choroby je prokázán mnoha pracemi. Alela E2 by měla svým nositelům poskytovat ochranu proti Alzheimerově chorobě. Ovšem pacienti homozygotní nebo heterozygotní v alele E4 mají větší riziko onemocnění touto chorobou a nebo demencí. Nositelé alel E2 a E4 mají větší riziko onemocnění ischemickou chorobou srdeční než nositelé alely E3. Dále byl zkoumán vztah alely E4 a Creutzfeldt-Jakobovy nemoci a tyto studie přinesly rozporuplné výsledky. Většina těchto nemocí, které se u člověka vyskytují až ve stáří ovlivňuje jen málo přírodní výběr a tedy evoluci. Jiné je to pokud postihují lidi v reprodukčním věku.

Ceruloplasmin

Ceruloplasmin, CP lokus byl objeven na chromozomu 3. Byly objeveny tři varianty. Ceruloplasmin je glykoprotein nebo tzv. plasma metaloprotein a řídí v plasmě přenos mědi a ovlivňuje také hladiny transferinů. Jedná se tedy o zásadní bílkovinu, která se podílí na homeostáze železa v organismu a na udržení při životě neurony v CNS. Díky jeho funkci v organismu, předpokládali někteří autoři, že některé alely budou poskytovat svým nositelům selektivní výhodu v prostředí, kde je nedostatek mědi. Ceruloplasmin je také důležitý pro normální vylučování železa buňkami, protože lidé, kteří mají ceruloplasminu málo, akumulují měď ve svých tkáních.

Nejběžnější je alela CPB v Evropské populaci se vyskytuje v 99%. Americké a Africké populace mají vyšší výskyty alely CPA asi 5%.

Další bílkoviny krevní plasmy

Existuje mnoho dalších bílkovin v krevní plasmě, které mohou být využity k antropologickým výzkumům, tedy k výzkumu variability lidské populace. Některé z nich jsou: placentální alkalická fosfatáza lokalizovaná na chromozomu 2, která se objevuje v krvi některých žen v průběhu těhotenství. Vytváří se v placentě. Dalším je Xm systém, který je spojen s chromozomem X a byl využit jako marker v několika málo studiích. Properdin faktor B je polymorfní se 4 alelami, které se v populacích vyskytují v různém množství. CBF se vyskytuje asi v 73%, zatímco CBS má frekvence asi 25%. Dalším je komplementární komponenta 3 (C3), lokalizovaný na chromozomu 19, která hraje důležitou roli v imunitních mechanismech. Lidé kteří mají málo nebo nemají C3 jsou náchylní k hnisavým infekcím jako je zápal plic, zápal mozkových blan, vředy atd. Je prokázáno, že hladina C3 se v těle zvedá při zánětlivých onemocněních.

Enzymy červených krvinek

Enzymy červených krvinek jsou často užívány při studiu variability člověka ve spojení s dalšími markery jako jsou bílkoviny v krevní plasmě a nebo krevní skupiny. Tyto polymorfismy byly objeveny prostřednictvím elektroforetických technik a dnes jsou prozkoumány na molekulární úrovni a jsou známy jejich různé varianty. Nejznámější je glukoso -6- fosfát dehydrogenáza, která vešla ve známost především svým spojením s malárií.

Glukoso -6- fosfát dehydrogenáza

V průběhu II. světové války a války v Koreji byly americkým vojákům podávány léky proti malárii. Jedním z nich bylo syntetické antimalarikum nazvané primaquin. Ukázalo se, že 10% amerických vojáků afrického původu vykazovalo po požití tohoto léku hemolytickou reakci. U vojáků evropského původu to bylo jen asi 1-2% (a z nich většina pocházela ze středomoří). Podobnou nemoc nebo reakci známe u středomořských populací a nazývá se favismus. Jedná se o reakci na konzumaci fazolí, bobů (*Vicia faba*). Také lidé postižení favismem vykazují po požití bobů a nebo fazolí hemolytickou reakci. Dalším výzkumem bylo zjištěno, že lidé kteří reagují hemolýzou mají sníženou hladinu G6PD. Úkolem G6PD je chránit organismus před oxidačními produkty vzniklými chodem metabolismu buněk. Působí uvnitř buněk v celém těle. V červených krvinkách udržuje koenzymy glutation a nikotin amid adenin dinukleotid (NADP) v redukované formě tak aby mohly být využity buď k opravě poškozených buněk oxidačními procesy nebo k prevenci takového poškození.

Na studiích rodin bylo velmi rychle prokázáno, že tento polymorfismus se nachází na chromozomu X (Xq28), což pomohlo vysvětlit rozdílné frekvence deficiencie G6PD u mužů a u žen. Dále byly zjištěny rozdíly mezi africkou a mediteránní variantou. Fenotyp normální enzymatické varianty (kdy žádná porucha není) se nazývá B. Asi 20% afrických mužů testovaných na deficienci G6PD vykázali druhý fenotyp zvaný A, který je v elektrickém poli rychlejší (také neměli potíže). Dále existuje fenotyp který trpí deficiencí G6PD a je stejně rychlý jako fenotyp A. Tento fenotyp se nazývá A-. Ovšem lidé středomořského původu, kteří byli deficientní měli fenotyp B-, který je stejně rychlý jako fenotyp B (nebo G6PD Med.). Později bylo objeveno mnoho dalších variant a to ve všech světových populacích. Do raných 90. let bylo objeveno na 400 variant a 77 z nich mělo polymorfní frekvence, to znamená vyskytovaly se přibližně v 1%. Všechny varianty jsou v současné době děleny do 5 tříd podle stupně aktivity kterou u nich G6PD vykazuje. V současnosti byl tento polymorfismus také zkoumán na molekulární úrovni a na základě těchto výzkumů byl počet variant deficiencie zredukován na 130, z nichž je 34 považováno za polymorfní. Rozdíly mezi jednotlivými variantami spočívají v mutacích v podobě záměny jedné aminokyseliny, což nezpůsobuje inaktivaci enzymu, ale jen částečné snížení jeho aktivity.

Ve většině světových populací se nachází fenotyp B a také u lidoopů, konkrétně u šimpanzů a goril. V severních oblastech se vyskytuje převážně varianta B a ta zde také dosahuje polymorfních frekvencí. Vzácné varianty jsou zde vyjimečné. Většina z 34 polymorfních variant se vyskytuje v populacích postižených malarickou nákazou způsobenou *Plasmodium falciparum*. Existuje tedy jasná shoda mezi rozšířením malárie a deficiencie G6PD. To ukazuje na to, že lidé s deficiencí G6PD budou mít v malarickém prostředí selektivní výhodu.

Výzkum z roku 1995 prokázal, u hemizygotních mužů a heterozygotních žen snížené riziko nákazou malárií (46-58%). O tom co skutečně způsobuje ochranu proti malarickému plasmodiu u deficientních fenotypů se pořád diskutuje. Nicméně předpokládá se, že krvinky s deficiencí G6PD jsou mnohem citlivější na peroxid vodíku, který vytváří parazit, kdežto zdravé krvinky jej rozeznávají mnohem hůře. Poškození krvinek oxidačními procesy peroxidů způsobuje jejich rozpad. Naopak krvinky kterým chybí např. KOH způsobují smrt parazita, protože *Plasmodium* potřebuje k tomu aby dobře prospívalo hydroxid draselný. Další autoři zjistili, že požívání fazolí a bobovitých vůbec zvyšuje citlivost k oxidantům. Pokud je

tato teorie správná, jezení fazolí zvyšuje ochranu před nákazou malárií u lidí kteří jsou heterozygoti pro deficienci G6PD. Při botanických výzkumech fazolí byly objeveny dvě složky B-glykosidů nazvané vicin a konvicin, které zvyšují oxidativní stres červených krvinek. Tento objev je velmi důležitý pro vysvětlení ochrany proti malárii u G6PD deficientních lidí. Protože buňky G6PD deficientních lidí poskytují velmi dobrou ochranu proti malárii, když jsou navíc ještě stresovány požíváním bobovitých rostlin.

Další badatelé tvrdí, že genetický znak pro citlivost na hořkou chuť chininu by měl regulovat příjem potravy, která hořce chutná, protože mnoho rostlinných druhů obsahuje trpké antimalarické substance. Lidé, kteří nejsou na tuto hořkou chuť citliví snědí těchto látek mnohem více než citliví lidé. Také tvůrci této chininové teorie tvrdí, že lokus kódující vysokou citlivost na látky chutnající jako chinin se nachází také na chromozomu X a je úzce spojen s lokusem pro G6PD. Patrně při evoluci organismu v malarických oblastech došlo ke zvýšení množství lidí s haplotypy G6PD-/Q+ a G6PD+/Q-. Tito lidé budou odolnější proti infekci malarickým plasmodiem.

V roce 1998 byl vytvořena další teorie pro odolnost proti malárii. Byl proveden výzkum lidí zdravých a lidí se sníženou aktivitou G6PD (med.) tedy na mediteránní populaci a bylo zjištěno, že pokud se plasmodium nacházelo v tzv. kruhové fázi vývoje, krvinky napadené parazitem byly fagocytovány 2.3x rychleji než normální červené krvinky. U erytrocytů s deficiencí G6PD napadených plasmodiem v kruhové fázi vývoje je hladina glutationu v červených krvinkách snížena mnohem více než v napadených zdravých červených krvinkách. Tato hladina glutationu je patrně obranou napadených krvinek. Takovéto buňky jsou snadněji odbouratelné fagocytujícími buňkami, což snižuje množství parazitů, kteří mohou v těle růst. Autoři této teorie předpokládají, že tento mechanismus může být dobrou obranou u G6PD deficientních lidí proti nákaze malárií.

Prostřednictvím genetické analýzy a matematického modelu se ukázalo, že varianta A G6PD vznikla teprve před 6 357 lety (interval 3 840 – 11 760), zatímco mediteránní varianta vznikla teprve před 3 330 lety (interval 1 600 – 6 640). Tato data souhlasí s předpokládaným datem vzniku posledního společného předka všech recentních variant plasmodium falciparum, což mělo být někdy před 3 200 – 7 700 lety. Tato datace je potvrzena také archeologickými nálezy a historickými prameny, které ukazují na to, že malárie se v lidské populaci nevyskytovala do neolitu. Výsledné frekvence polymorfismu G6PD jsou příkladem spojení vlivu kultury, životního prostředí, přírodního výběru, mutací genů, které formovaly lidský genom v posledních 10 000 letech.

Další enzymatické systémy které jsou v antropologických výzkumech užitečné.

V antropologických výzkumech jsou užívány i další polymorfní enzymatické systémy, jejichž evoluční mechanismy a udržování frekvencí jejich polymorfismů v populacích nejsou dosud objasněny tak dobře jako je tomu u deficiencie G6PD. Jsou to kyselá fosfatáza 1 (ACP1), která má tři alely P(a), P(b), a vzácnou alelu P(r). Tento enzym se nachází na chromozomu 2 a patrně také hraje nějakou roli v onemocnění favismem a u lidí s deficiencí G6PD. Dalším enzymem polymorfismus esterázy D (ESD) nacházející se na chromozomu 13 a jak se zdá má stejnou funkci jako polymorfismus S-formylglutathion hydroláza (FGH). Má dvě normální alely FGH1 a FGH2. Dalším polymorfním enzymem je Laktát dehydrogenáza A (LDHA) na chromozomu 11 a Laktát dehydrogenáza B (LDHB) je na chromozomu 12. Nedostatek LDHA nebo LDHB se může v lidské populaci vyskytovat a nemá žádný vliv na zdraví člověka. Dále bylo objeveno 5 peptidázových enzymů. Jak se zdá nejsou spojeny. Peptidáza A (PEPA) na chromozomu 11, peptidáza B na chromozomu 12, peptidáza C na chromozomu 1, peptidáza D na chromozomu 12 a peptidáza E na chromozomu 17.

Příklad využití těchto monogenně děděných nemolekulárních znaků k výzkumu variability lidské populace

Původ indoevropanů

Archeolog Colin Renfrew se začal zabývat klasickou teorií o původu indoevropských jazyků. Tuto teorii vytvořil v 70. letech Gimbutas. K jejímu podložení využil výzkum jazyků, mytologie a archeologických nálezů. Tvrdil, že se indoevropské jazyky dostaly do Evropy ze stepí za černým mořem někdy před 6 000 lety. Osídlení Evropy se událo ve třech vlnách. První vlna proběhla kolem roku 4 400 – 4 200 př.n.l., druhá mezi 3 400 – 3 200 př.n.l. a poslední třetí vlna proběhla mezi 3 000 – 2 800 př.n.l. V první vlně hrála důležitou roli domestikace koní a vojenská struktura příchozích. Tyto znaky společně s rudimentárními základy zemědělství pomohly těmto polokočovným kmenům dominovat nad původními obyvateli Evropy.

Dále pro své výzkum použil Renfrew difusní model který vytvořili v 70. letech Ammerman a Cavalli – Sforza. Renfrew předpokládal, na rozdíl klasické teorie vytvořené Gimbutasem že se indoevropské jazyky dostaly do Evropy mnohem dříve se šířením zemědělství z malé Asie a Turecka někdy před 9 000 lety. Archeolog Ammerman a genetik Cavalli-Sforza předpokládali, že pokud Renfrew má pravdu, měl by být příchod neolitických lidí z jihovýchodní Asie ještě patrný v genetické struktuře současného člověka. K výzkumu využili 38 nezávislých alel z 10 lokusů klasických genetických znaků o kterých jsme dosud mluvili. Později svůj výzkum rozšířili na 95 alel v 34 lokusech. A na základě těchto znaků začali zkoumat původ Evropanů. Výsledkem výzkumu měly být tzv. syntetické genetické mapy. První mapa měla interpretovat rozšíření zemědělství z Anatólie do Evropy. Druhá měla ukázat expanzi z Iberijského poloostrova a třetí mapa měla ukázat šíření lidí (na podkladě šíření genů) z východu, s použitím závěrů klasické teorie Gimbutasovy. Teď je otázka.

Odrážejí tyto mapy skutečně migraci lidí do Evropy v raném neolitu a nebo spíše odrážejí mnohem dřívější migrace v pleistocénu? Hrála v migraci skutečně roli změna v důsledku nového způsobu zaopatřování potravy zemědělstvím? Jak stabilní je genetická struktura populace v určité oblasti, přičemž tam probíhají mikroevoluční procesy a historické procesy a to vše v průběhu tisíců let, které od doby osídlení Evropy zemědělci proběhly? Tyto a mnoho dalších otázek si položilo velké množství badatelů, kteří se jejich výsledky zabývali. Celý výzkum vyústil v nové bádání v roce 1988, kdy Luca Cavalli-Sforza použil tentokrát 120 alel opět klasických genetických znaků (ne polymorfismy DNA). Cavalli-Sforza předpokládal korelaci mezi genetickými a lingvistickými daty a tuto korelaci považoval za důkaz koevoluce mezi geny a jazyky v Evropě. Skutečně Sokal a Barbujani v roce 1992 objevili statisticky významnou korelaci mezi lingvistickými a genetickými daty, přičemž přihlédl také ke geografické vzdálenosti. K tomuto výzkumu 19 lokusů (63 alel) 3 119 Evropských lokalit a prokázali, že genetické složení evropských populací bylo vytvořeno především prostřednictvím genovým tokem a křížením. V další studii Sokal použil 25 genetických systémů (bílkoviny v plasmě, enzymy v krevním séru, imunoglobuliny, alely histokompatibilního komplexu a krevní systémy) z 2 111 populací mluvících indoevropskými jazyky. Výsledky jeho modelu založeném na korelaci mezi geny a jazyky ukázaly, že ani Gimbutasův ani Renfrewův model nevysvětluje původ indoevropských národů.

S nástupem molekulárně biologických technik začaly být pro výzkum genetické struktury populací používány DNA (mitochondriální, jaderná a stará) a také analýzy struktury Y chromozomu. Tyto znaky byly použity nejen ke studiu původu Evropské populace, ale celosvětově. Studie o osídlení Evropy, ke kterým byly využity znaky jako Y chromozom, mtDNA, a jaderná DNA měly doplnit a ověřit teorie prováděné původně na klasických genetických znacích. Výsledky zkoumání chromozomu Y a mt DNA ukázaly, že osídlení

Evropy se událo v několika vlnách v paleolitu a neolitu, neolitická DNA tvoří pouze 25% mitochondriální DNA moderních Evropanů a předpokládá se také migrace zpět na blízký východ. Ovšem další autoři tvrdí, že jaderná DNA současného člověka odráží migrace neolitických lidí na západ a sever z Levantu a že linie připisované dávným paleolitickým migracím se v Evropě objevily mnohem později. Další studie z roku 2002 tvrdí, že kladogramy vytvořené na základě analýzy velkých vzorků mitochondriální DNA ukazují klinální rozložení podobně jako objevil Cavalli-Sforza u klasických znaků, ale podle těchto výsledků je migrace do Evropy mnohem složitější a zahrnuje také post neolitické genové toky z Afriky a blízkého východu. Další autoři Barbujani a Bertorelle 2001 tvrdí, že osídlení Evropy proběhlo v neolitu z Levantu. Použití dat ze zkoumání Y chromozomu ukázalo shodu s daty Cavalli-Sforzy z roku 1984.

Jak se ukazuje osídlení Evropy bylo ovlivněno mnoha procesy a událostmi, které ovlivnili genetickou diverzitu Evropanů tak jak ji známe dnes. Naším cílem jako antropologů je vyvětlit tyto často protichůdné velice složité procesy. Tento výzkum jasně ukazuje jak je důležitá spolupráce mnoha vědních oborů genetiky, lingvistiky, paleodemografie, archeologie. Zkombinováním teorií, dat, metod a jejich interpretace z pohledů těchto disciplín i dohromady může pomoci vysvětlit otázky jako je kulturní změna, diverzita populace atd. Otázka osídlení Evropy jak může interdisciplinární výzkum napomoci k pochopení diverzity lidské populace, evoluce člověka a jeho chování.

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, přenášená recesivní alelou.

Fenylketonurie

Fenylketonurie 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 produkovaného 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 setrvají obě tyto látky v krevním oběhu, pomalu začnou 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 taď 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 alakptonů do moči. Moč takového člověka na vzduchu zčerná. Tato choroba nemá téměř žádné závažné důsledky na rozdíl od

fenylektonurie. 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 melaninu 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 ji 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

Každé normální dítě se rodí se schopností vytvářet enzym laktázu. Její množství se s vývojem a stárnutím zmenšuje. Mnoho lidí v dospělém věku tento enzym nemají. Laktáza štěpí mléčný cukr – laktózu na jednodušší cukry glukózu a galaktózu. Schopnost produkovat laktázu se dědí jako metabolický blok, ale dosud nebylo zjištěno přesně jakým způsobem. Pouze se ví, že je za to odpovědná recesivní alela. Studium dědičnosti laktázové nedostatečnosti je komplikováno skutečností, že jeho produkce může být vyvolána zpětně, dlouhodobou konzumací čerstvého mléka.

Lidé, kteří trpí nedostatkem tohoto enzymu, Asiaté a Afričané jí trpí ve vysokém procentu (tab. 4-10) nejsou schopni trávit mléko a okamžitě po jeho požití se u nich dostavují zažívací potíže. Normálně to nevadí, protože dospělí lidé pijí čerstvé mléko jen výjimečně, ale pastevecké národy jsou na konzumaci mléka svého stáda závislé. Pokud je mléko před požitím nějak zpracované třeba kysané nebo ve formě sýra, bakterie udělají práci za laktázu a rozštěpí laktózu na jednodušší cukry. Proto mohou dospělí tyto mléčné výrobky bez problémů konzumovat.

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 močové. Normální člověk vylučuje kyselinu 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 katalogu 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 70 let a od té doby bylo na vnímavost PTC testovány miliony probandů. a byla vypočítána procenta lidí vnímavých a nevnímavých k této látce.

Schonost vnímat chuť PTC je kódována dominantním genem T. Osoby s genotypem TT nebo Tt jsou k chuti fenylthiokarbamidu 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 v 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 činnosti štítné žlázy a schopností vnímat PTC. 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.

Některé rostliny z čeledi (křížatých – cruciferae) obsahují látky ze skupiny thiokyanátů, které dávají PTC její hořkou chuť. Tato substance je součástí thioglukosidů, což jsou chemické sloučeniny blokující vstřebávání jódu štítnou žlázou. 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. Největší počet vnímavých lidí k PTC nacházíme v populacích původního obyvatelstva severní a jižní Ameriky, také u některých skupin eskymáků a černochoů. Mnohem méně vnímavých lidí žije v Asii a nejméně pak v Evropě a Indii.

Ušní maz (cerumen)

Mazlavá hmota, která se tvoří v našich uších se vyskytuje ve dvou formách, které jsou děděny v důsledku jednoho páru alel. Vlhký ušní maz je dominantní formou, zatím co suchý ušní maz je považován za formu recesivní. Jsou kódovány alelami W a w. Vlhký a suchý ušní maz se od sebe odlišují také obsahem tuků a obsahem aglutininů.

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. Mezi asijskými populacemi můžeme pozorovat gradient závislý na teplotě a vlhkosti vzduchu. 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.