

## Znaky jednoduše děděné

Existuje mnoho znaků jednoduše děděných, které jsou podmíněny dominantní nebo recesivní alelou. Fenotypové vyjádření těchto monogeních znaků je ovlivněno přírodním prostředím jen velmi málo na rozdíl od znaků polygenně děděných. Také je nazýváme polymorfismy. Jsou to genetické znaky které se v populacích vyskytují minimálně ve dvou formách. To znamená, že jsou kódovány více než jednou alelou v lokusu. Podle dohodnuté konvence musí být rozšíření nejvzácnější alely v populaci větší než 1%. Tudiž v krevních skupinách s frekvencemi alel  $A=0,9$  a  $a=0,1$  budou polymorfni, ale populace s frekvencemi  $A=0,999$  a  $a=0,001$  nebudou polymorfni. Rychlost mutací je poměrně malá a sama o sobě nevede k velkým změnám ve frekvencích alel v populacích. Frekvence alel vyšší než 1% jsou vysvětlovány, tak že vznikly jinými mechanismy jako např. přírodním výběrem, genetickým driftem nebo genetickým tokem.

Někdy je pojem genetický marker používán k popisu genetické variability (polymorfismu). Někdy jsou tyto mendelisticky děděné znaky nazývány také klasické genetické znaky, aby byly odlišeny od nově objevených molekulárních polymorfismů a DNA markerů. Proto je třeba dávat pozor na to v jaké souvislosti je pojem genetický marker užíván.

Genetické polymorfismy můžeme pozorovat tělních tekutinách člověka. Některé z nich jsou poměrně dobře prostudované jako třeba systémy krevních skupin, abnormální hemoglobin nebo množství sérových proteinů. Seznam těchto znaků pořád přibývá s identifikací nových polymorfismů mnoho z nich jsou systémy enzymů nebo bílkovin v krevním séru. Monogenně děděné znaky jsou popisovány jako diskontinuální; to znamená, že buďto jsou přítomny nebo nejsou přítomny na rozdíl od velkého rozsahu a překrývání kontinuálních polygenně děděných znaků. Tyto znaky jsou velice užitečné při studiu faktorů způsobujících změny frekvence alel v populacích.

První polymorfismus byl objeven v roce 1900 Karlem Landsteinerem a byl to krevní systém ABO.

### Krev a krevní skupiny

Krev zajišťuje životní funkce jako přenos kyslíku a živin skrze celé tělo a odvádí odpadní látky metabolismy z těla pryč. Skládá se ze specializovaných buněk, erytrocytů (červené krvinky), jejichž úkolem je právě přenos kyslíku ke tkáním a z žlutavé tekutiny, plasmy. Plasma obsahuje také nezbytné výživné látky pro organismus. Hlavní složkou plasmy je albumin, skupina velkých bílkovinných molekul, na něž se vážou další látky, způsobující srážení krve – fibrinogen a krevní destičky a některé globulinové frakce jako gama globulin, protilátky které bojují s infekcí. Dalšími typy buněk jsou leukocyty (bílé krvinky), které jsou taktéž přítomny v krvi. Normálně je jich v krvi přítomno jen malé množství, ale pokud organismus postihne infekce, jejich koncentrace se dramaticky zvýší jako součást obrany organismu.

Krevní skupiny jsou z hlediska antropologického výzkumu důležité:

1. Lze je stanovit s velikou přesností a to poměrně jednoduchým způsobem.
2. Jsou během života jedince stálé

V našem výkladu dědičných polymorfismů se budeme zabývat protilátkami atakujícími cizorodá tělíska infikující organismus (viry a bakterie). Protilátky jsou hlavními látkami bránící organismus před infekcí, jsou to molekuly se schopností napadat jiné bílkoviny nebo

bakterie. Ony způsobují aglutinaci těchto cizích látek v těle. Mnoho z těchto infekčních činitelů stimuluje svou přítomností ve svém hostiteli produkci protilátek. Těmito infekčními činiteli mohou být viry, bakterie, krevní buňky jiných lidí nebo některé chemické látky. Odpověď lidského těla na průnik těchto látek nazýváme imunitní reakce. Některé protilátky působí proti cizorodým látkám tak, že je odstraňují z těla pryč a nebo blokují jejich činnost. Váží se s nimi.

### ABO systém

Krevní systém ABO je nejznámějším a nejprostudovanějším jednoduše děděným genetickým znakem u člověka. Nachází se na chromozomu 9 a je blízce spojen s s jiným genetickým polymorfismem, adenylat kinaze (AK1), což je enzym červených krvinek.

Je významný z lékařského hlediska z důvodů transfuzí. od jeho objevení byla určena krevní skupina milionů lidí po celém světě. Analýzou těchto dat a jejich porovnáváním mezi příslušníky rodin, byl zjištěn mechanismus dědičnosti. Antigeny jsou řízeny třemi alelami. Alely A a B jsou kodominantní, kdežto alela O je recesivní.

Všechny čtyři krevní skupiny se liší obsahem antigenů v červených krvinkách. Říkáme jim aglutinogeny. Značíme je písmeny A a B. V krevní plasmě se nacházejí zase protilátky (aglutininy). Značíme je anti A a anti B, které reagují s aglutinogeny. Aglutinogeny jsou složeny z komplexu molekul s mnoha přípojovými místy kam se připojují aglutininy. Aglutininy ovšem mají jednodušší strukturu jen se dvěma přípojovými místy. Když se aglutinin spojí s aglutinogenem jedno přípojové místo zůstane volné a tam se může připojit další aglutinogen. Tato reakce se objevuje, když se smíchají dvě krevní skupiny dohromady a tělo na ně reaguje imunitní reakcí, podobnou jako na cizí organismy, které je napadly. Tato reakce umožňuje organismu zničit cizí látky nebo aspoň zabránit jejich množení. Jednoduše můžeme říci, že aglutinogen A se snese jen s aglutininem A a naopak. Jestliže nejsou v krvi přítomny aglutinogeny (O), jsou přítomny oba aglutininy a naopak (AB).

Existují přirozené protilátky, které jsou normálně přítomny v krevním oběhu člověka a jsou specifické jen pro jeho oběhový systém. Potom pokud smísíme krev jednoho člověka s krví jiného člověka dostaví se reakce mezi antigeny a protilátkami těchto dvou osob. Tento fenomén byl v minulém století poměrně častý. Před poznáním krevních skupin transfuze často znamenala pro organismus šok s následnou smrtí v důsledku aglutinace nekompatibilních skupin. V roce 1900, rakouský imunolog Karl Landsteiner analyzoval způsob aglutinace mezi krví dárce a příjemce. Směšoval krevní sérum jednoho člověka s krvinkami jiného. Jen některé kombinace způsobovaly aglutinaci. Po mnoha tisících testech zjistil, že sérum osoby B aglutinuje s červenými krvinkami osoby A, a také že některé krvinky nejsou aglutinovány žádným sérem tak vznikly tři krevní skupiny A,B,O.

Od tohoto objevu bylo nalezeno velké množství hlavních krevních skupin právě prostřednictvím reakce krevního séra jedné a krvinek druhé osoby a reakcí krvinek na speciálně připravené antisérum. Antisérum je speciálně připravená substance, která reaguje s určitým typem antigenu. Tabulka 4-1 vyjmenovává většinu dosud objevených krevních skupin člověka.

V krevní plasmě každého člověka se nacházejí protilátky ve vztahu k typu antigenu červených krvinek. Typ protilátky stejně jako antigen jsou dědičné a zde v tabulce vidím způsob jejich dědičnosti. (tab.) Tato tabulka ukazuje, že genotypy AA a AO určují stejný druh krevní skupiny, tedy A. Lidé s touto krevní skupinou mají v plasmě anti B protilátky, to znamená, že člověk s krevní skupinou A nemůže dostat krev skupiny B. Tyto protilátky se přirozeně vyskytují, to znamená, že jsou určeny alelami ABO. Normálně se nacházejí v krevním séru a

jejich produkci nemusí stimulovat antigen z vnějšího prostředí. Protilátky (A, B) u člověka s krevní skupinou O jsou trochu jiné povahy, jsou menší co do velikosti a jejich reakce jsou slabší.

Později bylo zjištěno, že krevní systém ABO je mnohem složitější než jsme uvedli. Krevní skupina A se dělí na dvě podskupiny A1 a A2. Obě podskupiny aglutinují s anti-a glutinini, ale jen A1 také reaguje s anti A1 protilátkami, kdežto A2 nikoli.

Existuje tedy 6 možných fenotypů: A1, A2, A1B, A2B, B, O. U krevní skupiny A je A1 alela dominantní nad A2.

Dále existují velmi vzácné alely typů A a B. Alela A obsahuje vzácné varianty A3, Ax, Abantu, Ael, Aend, Afinn, Ah, Am a Ay. Alela B má vzácné varianty B3, Bx, Bh, Bm a Bel. Tyto alely se liší v substituci jedné aminokyseliny v řetězci. Pro studium lidské diverzity, adaptací organismu a původu člověka se antropologové nezaměřují na studium vzácných variant ale naopak studují ty nejrozšířenější nebo ty, které vykazují největší polymorfismus ve zkoumané populaci.

### Hh a Bombay

Když byly krevní skupiny ABO poprvé studovány, bylo jednoduše konstatováno, že krevní skupina O neobsahuje aglutinogeny A a B a proto tato krevní skupina nebude reagovat s žádným antisérem (jinou krevní skupinou). Další práce ukázaly, že některá antiséra přece jen způsobí reakci s krevní skupinou O. Tato reakce ukázala, že v krevní skupině O existuje aglutinogen a tento byl označen písmenem H. Tento antigen je kódován samostatným genem H (také známým jako FUT1), který se nachází na chromozomu 19. Přítomnost tohoto genu je nezávislá na krevní skupině ABO. Takoví lidé kteří mají alelu H a kteří mají krevní skupinu A nebo B jejich červené krvinky nereagují s anti H aglutininem (podskupina A2 však reaguje s anti H). Jedinci, kteří nemají alelu H jsou velmi vzácní. Takovíto lidé mají genotyp hh nebo Oh (nazvaný Bombay). U nich nebyla pozorována imunitní reakce způsobená antigeny A, B nebo H (nemají je). Jejich krevní sérum však obsahuje aglutinini anti A, anti B a anti H. Fenotyp Bombay blokuje syntézu A, B, H antigenů. H antigen je prekurzorem oběma antigenům A a B. Tudíž oba A a B antigeny se u lidí s fenotypem Bombay nevyskytují. Název Bombay napovídá, že nejvyšší frekvence tohoto fenotypu se vyskytují v indickém městě Bombaji (1/10 000 jedinců), dále na ostrově Réunion a na východě Madagaskaru. Extrémní variantou je pak tzv. para-Bombay, to jsou lidé, kteří nemají A, B nebo H antigeny v červených krvinkách, ale vylučují antigen H ve slinách. Jejich genotyp je hh nebo Sese nebo SeSe

Substanci H můžeme nalézt ve slinách a dalších tělních tekutinách stejně jako aglutinogeny A a B.

### Systém sekretor

Antigeny ABH jsou přítomny v tělních tekutinách lidí, které nazýváme sekretory. Jejich tělní tekutiny vykazují pozitivní test na přítomnost A,B,H aglutinogenů. Ovšem sekretorství není spojeno s krevním systémem ABO. To zda je člověk sekretorem nebo není je řízeno přítomností dominantní alely Se (také zvaná lokus FTU2). Osobu, která je nositelem této alely označujeme jako sekretora a člověk, který tuto alelu nemá sekretorem není. Dědičnost sekrece ABH aglutinogenů je Se Se – sekretor, Se se – sekretor, se, se není sekretor (musí být přítomna dominantní alela aspoň jedna). Sekretorství a H antigen jsou velice úzce spojeny, protože se oba lokusy nacházejí na chromozomu 19 a jsou mnoha badateli považovány za velmi blízce spojené.

Rozložení sekretorů a nesekektorů ve světové populaci je známo, stejně jako rozložení nositelů krevních skupin systému ABO. Většina amerických indiánů jsou sekretoři a většina nesekektorů žije v Africe v jižní části Sahary. Na Britských ostrovech se dominantní i recesivní alely vyskytují asi ve stejném poměru a žije zde asi 24% lidí, kteří tento antigen netvoří (genotyp sese). Důvod tohoto rozložení dosud nebyl zjištěn. Ale význam z hlediska adaptačního je znám tyto rozpustné antigeny mají vliv na zažívací systém. Mělo by se jednat o vztah makromolekul potravy a bakterií. Tyto antigeny by měly být součástí obranného systému k ničení některých látek přijímaných v potravě Chratlotte Ottenová (1967).

Jaká je tedy přítomnost alel A, B, O ve světové populaci?

Na studiu geografického rozložení krevních skupin ABO se podílel také zakladatel naší katedry Vojtěch Suk. Jejich rozložení ve světové populaci bylo patrně modifikováno evolučními mechanismy (genovým tokem, genetickým driftem, a přírodním výběrem). Podle Mourata, Kopece a Domaniewské-Sobczak (1958) je ze všech nejrozšířenější alela O (63%). Po ní následuje alela A (21%) a nakonec B (16%).

Alela O převažuje u indiánů, kde se vyskytuje mezi 60 – 100%. Je zajímavé, že i když je pro indiány typická její frekvence se mezi jednotlivými kmeny liší. U kmene Utesů západ USA) se vyskytuje v 97%, zatímco u Černonožců jen v 23%. Podobně je tomu v jižní a střední Americe. U Eskymáků je její frekvence v porovnání s indiány nižší asi 38 – 40%.

Jinou oblastí, s vysokou koncentrací krevní skupiny O je Afrika, zejména střední a západní a jihovýchodní. Zde se vyskytuje asi v 75%. Rozdíl se vyskytuje mezi bílými a černými Afričany. Bílí žijí v oblasti na sever od Sahary a četnosti výskytu krevní skupiny O se zde blíží populacím západoevropským, to znamená že je poměrně malá. Vysoký výskyt skupiny O můžeme pozorovat také v Austrálii a Melanézii (až 80%).

U většiny evropských se krevní skupina O vyskytuje v menší míře nedosahuje ani 40%.

Objevují se zde dva gradienty severojižní a západovýchodní.

Ve střední Asii je výskyt krevní skupiny O jen sporadický, bohatěji je jen zastoupena v populacích obývajících jih a sever kontinentu.

Druhou nejrozšířenější je alela A. Také ona má poměrně nerovnoměrné rozložení po světě.

Nejvyšší frekvence nalézáme v Evropě a to hlavně v severních oblastech, dále v Austrálii, severní Kanadě a Grónsku. Naopak nejnižší frekvence nebo dokonce absence skupiny A je ve střední a jižní Americe. V Evropě se krevní skupina A vyskytuje asi v 25 až 30% (nejvíce v severní oblasti, Norsku, Finsku a Švédsku), západní Portugalsku dále v jihovýchodní Bulharsku, Rumunsku. V těchto oblastech jsou genové frekvence skupiny A až 35%. Nejvyšší hodnota výskytu byla zjištěna u Laponců (40%) nejnižší pak u Skotů (22,4%), Irů (18,6%) a Italů (16,7%). Východním směrem skupiny A ubývá a tak pokračuje až do východní Asie. V Asii ovšem také existují rozdíly mezi jejím výskytem. Nejnižší hodnoty nacházíme mezi Paleomongoly a nejvyšší pak u mongoloidních (střední Čína). Nízké hodnoty nalézáme také u indiánů a Indů (východ).

V Africe je výskyt skupiny A nízký něco mezi 15 – 20%. Místně dokonce mnohem nižší 10 – 15% někde dokonce jen 5 – 10%.

Nejvýrazněji je zastoupená krevní skupina A po Evropě v Austrálii. I zde existují rozdíly v jejím výskytu. V severní a jihozápadní oblasti jsou frekvence skupiny A 20 až 25% a uprostřed Australského kontinentu nalézáme vysokou koncentraci nositelů skupiny A asi 30 až 45% na začátku a na konci této oblasti - východ a západ je skupiny A nejvíce 40 – 45%. Také v Americe existuje zajímavá distribuce skupiny A mezi původním obyvatelstvem. Největší koncentrace obyvatel se skupinou A je v Kanadě a na Aljašce (30 – 35%), v britské Kolumbii dokonce 50%. Právě nejvyšší výskyt je u Eskymáků a Indiánů. Jižním směrem skupina A mizí a nejméně jí je ve střední a jižní Americe 0 – 5%, u některých indiánských kmenů dokonce gen A nebyl nalezen (Chorotovové a Jibarové z amazonské oblasti). Na

základě absence skupiny A v některých oblastech Amerického kontinentu byla vypracována hypotéza, že gen A se u amerického obyvatelstva v minulosti nevyskytovala a přinesli ho tam až teprve Evropané. Ovšem tato teorie se ukázala jako chybná, protože gen A obsahují mumie z předkolumbijského období.

Skupina a se skládá ze dvou skupin A1 a A2. A2 se vyskytuje výlučně u Evropanů a Afričanů, dosud nebyl nalezen u indiánů, Mongolů a australských domorodců.

Krevní skupina B se převážně vyskytuje v Asii. Zde existují tři centra kumulovaného výskytu, kde její četnost dosahuje 41%. Jsou to střední a východní Asie a severní Indie (Pandžáb).

Ovšem výskyt je vysoký také mimo tato tři centra. Krevní skupina B se vyskytuje také v Africe ve vysoké koncentraci. I zde je rozdělena nerovnoměrně. Střídají se zde oblasti s vysokou frekvencí (západní pobřeží a oblast Nilu) s oblastmi, kde je její výskyt menší než 5%.

V Evropě se tento gen vyskytuje málo v západní a jižní Evropě a směrem na východ ho přibývá. V Polsku je krevní skupiny B asi 10 – 15%, kdežto na Ukrajině již 25%. Proto můžeme říci, že v Evropě a Asii existuje silný východozápadní gradient.

Austrálie a Amerika jsou chudé na krevní skupinu B. V Austrálii se skupina B vyskytuje jen u severoaustralců. Předpokládá se, že rozložení krevní skupiny B v Austrálii je výsledkem míšení s malajskými a papuánskými populacemi někdy v dávné minulosti. V Americe se skupina B vyskytuje ve vyšším zastoupení než je tomu v Austrálii. Na Aljašce, v sousedství asijských populací se vyskytuje v 10 až 15%. Ve zbyvajících částech kontinentu je nízká okolo 1 – 5%.

Na základě distribuce skupiny B v Americe se předpokládá, že buďto gen B nebyl součástí genomu indiánských populací a byl sem zavlečen později nějakou mongoloidní migrací (bílou kolonizací) nebo což je pravděpodobnější se v důsledku genetických procesů (mutace, selekce, migrace, driftu, inbrídingu) již tak nízká frekvence genu B postupně u paleoindiánských populací snižovala.

### Lewisovy krevní skupiny

Lewisův krevní systém zvaný také Lele a nebo FTU3, je také kódovaný chromozomem 19, ale není tak moc svázaný se systémem sekretorským a H systémem jako první dva mezi sebou. V Lewisově systému máme dva aglutinogeny Lea a Leb a existují tři typy fenotypů Le (a+ b-), Le (a- b+) a Le (a- b-). Zatím nebyl nalezen člověk s genotypem Le (a+b+).

Fenotypy jsou produktem součinnosti nezávislých lokusů Le-le a Se-se. Tedy zde máme příklad dvou nezávislých genů působících společně, které dohromady produkují složitější látku např. antigen. Lewisovy antigeny jsou vylučovány ve slinách a krevní plasmě a jsou navázány na membránu červených krvinek. Tedy Lewisovy antigeny jsou rozpustné a jejich vylučování je závislé na přítomnosti Hh alel a sekretorském systému. Člověk, který má genotyp (a- b+) je sekretorem ABH substancí, kdežto člověk s genotypem (a+ b-) není. Kdo nereaguje na Lewisovo antisérum a kdo není sekretorem ABH substancí má genotyp Le (a- b-).

ABH a Lewisovy antigeny jsou svou povahou cukry – oligosacharidy. Gen kódující ABO systém vřazuje cukry do struktury prekurzoru tak, že vznikají specifické antigeny. Ale před tím, než začnou pracovat geny A a B systému ABO, dojde k tomu, že geny kódující Lewisovu skupinu, sekretor systém a gen H kódují enzymy, které přidávají cukry ke struktuře společného prekurzoru všech antigenů. Je tedy napřed vytvořen antigen H, který je prekurzorem všech dalších antigenů. Přesně aby byl vyprodukován antigen H, gen H kóduje enzym (alfa 2 L fucosyltransferázu) jejíž funkcí je přidat cukr (alfa L fukózu) k společnému prekurzoru. Dále pak takto vzniklý antigen H slouží jako substrát pro působení dalších enzymů produkovaných A a B geny, - alfa 3 N acetylgalactosaminyltransferázu a alfa 3 D galaktosyltransferázu, které ho potom přemění na antigen A nebo antigen B. Gen h nemůže

produkovat žádný enzym a tudíž antigeny A a B se u lidí, kteří mají genotyp Bombay nevyskytují. Lidé, kteří mají fenotyp O nevykazují žádnou aktivitu výše uvedených enzymů a mají ve svých červených krvinkách pouze nemodifikovaný antigen H. Ovšem tento antigen může být dále transformován na Leb nebo LeY přidáním druhého cukru fukózy k prekurzoru typu 1 nebo 2.

Nejčastěji se vyskytuje v Evropě a Asii 40 – 60%, méně častá je v Africe a v Americe zcela chybí.

Aird et al. 1953 prokázal spojení mezi krevními skupinami a nemocemi. Jednalo se o vztah mezi rakovinou žaludku a krevní skupinou A. Později byly objeveny další spojení mezi chronickými nemocemi a krevními skupinami. Rakovina obecně se vyskytuje nejvíce u pacientů s krevní skupinou A. Mnohem méně ve spojení se skupinou B. Kdežto krevní skupina O asociuje s onemocněními trávicího traktu a vředy dvanáctníku. Někteří autoři tvrdí, že rakovinná tkáň obsahuje antigeny podobné antigenu A a tedy taková tkáň mnohem lépe odolává imunitní reakci napadeného organismu, protože člověk s krevní skupinou A nemá v plasmě anti A aglutinini, které by vyvolávaly aglutinaci, tedy imunitní reakci. Množství takovýchto chronických onemocnění (neinfekčních) napadá lidský organismus až v pozdním věku a tedy nepůsobí jako selekční agens na frekvence genů (tito lidé jsou již za reprodukční periodou). Také některé choroby ve vztahu ke krevní skupině (jako např. žaludeční vředy nebo revmatická horečka) mohou být způsobeny rozdílnou silou imunitní reakce a receptory na povrchu buněk (glykoproteiny). Např. v 50 a 60 letech 20. stol. Bylo objeveno spojení krevní skupiny O a dvanáctníkových a žaludečních vředů. Mechanismus vzniku těchto nemocí byl objeven teprve nedávno. Při tom se zjistilo, že velké množství z diagnostikovaných vředů je způsobeno bakteriálně *Helicobacter pylori*, dále autoři Borén a kol. 1993 zjistili že Lewisova krevní skupina B (LeB) působí jako mediátor pro uchycení *H. pylori* na povrchu buněk sliznice žaludku a střeva. Ale neváže se na antigen Leb pokud má člověk krevní skupinu A. To znamená, že člověk který má krevní skupinu O, má mnohem více přípojních míst (receptorů) pro připojení bakterií k sliznici a tedy je mnohem náchylnější k onemocnění žaludečními vředy. Pokud jsou lidé s alelou Leb také sekretoři, zdá se, že sekretorství může zvyšovat náchylnost k infekci *H. pylori*. Ovšem Alkout et al. 2000 zjistili, že antigen H je mnohem lepším receptorem pro *H. pylori* než Lewisovy antigeny obou typů. Také objevili mnohem vyšší hustotu bakterií a mnohem silnější projevy zánětů u lidí s krevní skupinou O. Takováto zjištění ukazují, že celý problém je velice složitý a je nutné lépe prostudovat mechanismus přichycení bakterií k sliznici a mechanismu kolonizace buněk bakteriemi ve vztahu k dalším faktorům působícím na vznik vředů.

Infekční nemoci jsou zcela jiný problém a naopak většina těchto infekcí může působit jako selekční agens na genetické složení populací, protože postihují lidi, ještě než dosáhnou reprodukčního věku. Jedná se především o nemoci epidemického charakteru jako jsou neštovice, cholera, mor nebo spalničky, které se přehnalý přes všechny kontinenty významným způsobem ovlivnily genetické složení mnoha populací. Tyto nemoci jsou poměrně mladého data, všechny vznikly před méně než 10 000 lety. Začaly ovlivňovat lidskou populaci až po té, co změnila způsob života z lovecko sběračského na usedlý zemědělský, kdy došlo k ke zvýšení hustoty osídlení.

Organismy, které tyto infekční nemoci způsobují mají na povrchu podobné antigeny jako jsou antigeny A, B a H. Proto náš imunitní systém tyto organismy při jejich vstupu do organismu špatně rozeznává. Proto v závislosti na naší krevní skupině jsme buď náchylnější nebo odolnější jedné každé z těchto nemocí. Současný výzkum v této oblasti je zaměřen na přípojová místa v buňkách pro patogenní organismy. Množství bakterií, které se mohou na buňku připojit a tedy ji kolonizovat je velmi důležité pro sílu infekce a samozřejmě také síla

virulence mikroorganismů. Bakterie se připojují na buňky prostřednictvím struktur zvaných adheziny a prostřednictvím receptorů v buňkách hostitele. Pokud receptory jsou složeny z bílkovin, především z glykoproteinů a glykolipidů hraje krevní skupina hostitele patrně velkou roli při vzniku infekce. Patogeny, které nejsou schopny se na buňky přichytit jsou odstraněny pryč hlenitou výstelkou (jsou obaleny hlenem a vplaveny z těla).

### Cholera

Dvě studie v 70 letech (1977) nezávisle na sobě prokázaly, že většina pacientů, kteří byli hospitalizováni s onemocněním cholera měli krevní skupinu O. Výzkumy v zemích kde se cholera endemicky vyskytuje jako např. v Bangladéši ukázaly signifikantní spojení infekce *Vibrio cholerae* 01 a krevní skupiny O (Glass et al. 1985). Také se ukázalo, u lidí s krevní skupinou O je větší riziko onemocnění průjmovými onemocněními, což zvyšuje riziko onemocnění cholera, která patří mezi průjmová onemocnění. Předpokládá se, že nízké frekvence krevní skupiny O a naopak vysoké frekvence skupiny B v deltě Gangy jsou důsledkem endemického výskytu cholery.

### Syfilis (treponematózy)

Imunitní reakce na nákazu syfilis je u lidí s krevní skupinou O silnější a proto mají výhodu před lidmi s krevními skupinami A, B, AB. Před tím, než byla objevena léčba syfilis penicilinem, vyskytovala se terciální syfilis 1,7x častěji u lidí s krevní skupinou A,B,AB než u lidí s krevní skupinou O. Vogel a Motulsky 1997 předpokládají, že vysoké frekvence krevní skupiny O mezi americkými indiány v obou částech Ameriky jsou patrně důsledkem působení přírodního výběru jako adaptace proti syfilis a dalších treponemálních infekcí (pinta a frambézie). Pokud je syfilis skutečně původem z Ameriky jak se všeobecně předpokládá, mohla by tato hypotéza být pravdivá. Ale i kdyby vznikla syfilis ve starém světě, máme z Ameriky velké množství důkazů, že treponemální nákazy se vyskytovaly už v prekolumbovské Americe.

### Mor

V mnoha oblastech Evropy a Asie je frekvence krevní skupiny O malá. Je možné, že tyto frekvence jsou důsledkem silných morových epidemií, které v těchto oblastech zdecimovaly obyvatelstvo? Protože lidé a bakterie mají v organismech přítomny antigeny, které jsou svou strukturou podobné ABH antigenům. Vědci proto zkoumali *Yersinia pestis*, která způsobuje morovou nákazu. Na jejím povrchu objevili antigen, který je svou strukturou velice podobný antigenu H. Tato podobnost ukazuje, že u lidí, kteří jsou nositelé antigenu H bude imunitní reakce na napadení touto bakterií minimální (tedy u lidí s krevní skupinou O), protože tito lidé neprodukují anti H protilátky. Takže morová bakterie i když se jedná o patogen nebude organismem rozeznána. Důsledkem toho je selektivní nevýhoda jedinců s krevní skupinou O, kteří by se nakazili a umírali na mor mnohem rychleji než lidé s ostatními krevními skupinami. Téměř nulové frekvence krevní skupiny O ve střední Asii a Indii a přítomnost antigenu podobného lidskému antigenu H na povrchu morové bakterie jsou nepřímým potvrzením této hypotézy.

### Neštovice

Vztah mezi neštovicemi a krevní skupinou A je velmi kontroverzní. Pettenkofer et al. (1962) zjistili, že lidé s krevními skupinami A a AB byli neštovicemi zjizveni mnohem více než lidé s ostatními krevními skupinami. Pokusy s aktivitou ABH antigenů ukázaly, silnou aktivitu antigenu A na povrchu viru rodu vaccinia, který je blízce příbuzný viru Variola, který způsobuje neštovice (např. Vogle a Motulsky 1997). Bylo také zjištěno, že protože lidé s krevní skupinou A a AB nevytvářejí anti A protilátky budou mít selektivní nevýhodu při

onemocnění neštovicemi a budou velice náchylní k infekci. Toto zjištění má velký význam pro složení populací. Předpokládá se, že frekvence alely A budou v oblastech, kde se opakovaně vyskytuje nákaza neštovicemi, nižší. Pokud tento fakt ještě spojíme s morovou nákazou, která se v těchto oblastech také vyskytuje a snižuje frekvence alely O, zjistíme že v těchto oblastech se vyskytuje vysoká frekvence alely B. Takovouto situaci vidíme podél řek v Indii a Číně< kde předpokládáme, že mor a neštovice působily jako selekční činitelé po staletí. Tyto závěry však byly kritizovány a někteří autoři tvrdili, že antigen A při pokusech s viry a s aktivitou antigenu A na jejich povrchu se antigen A nevytvořil na povrchu viru, ale na povrchu média (vejce) na kterém byly virové kultury pěstovány. Navíc se nepodařilo prokázat vztah mezi neštovicemi a krevním systémem ABO v Brazílii, kde se neštovice také vyskytovaly. Avšak dvě studie na obyvatelstvu Indie, kde neštovice působily po staletí prokázaly, že lidé s krevní skupinou A a AB byli jasně nevýhodní. Lidé s krevní skupinou A a AB se nakazili neštovicemi mnohem častěji, průběh nemoci byl těžší a umírali mnohem častěji než lidé s krevními skupinami O a B. A to 4 až 6 krát častěji než u O a B. Je sice dobře že se podařilo neštovice vymítit, ale nyní není možné dále provádět výzkumy a nějakým způsobem přispět k řešení těchto otázek.

#### Escherichia coli a infekční průjem

Zjištění, že protilátky v plasmě proti patogenní E.coli 086B7 jsou mnohem nižší u lidí s krevní skupinou O a naopak nejvyšší u lidí s krevní skupinou AB ukazuje, že lidé s krevní skupinou O jsou mnohem méně schopni produkovat proti Escheirichia coli protilátky. E. coli má na svém povrchu látku podobnou antigenu H. Krevní skupiny ABH a skupina P mají tedy receptory pro navázání E. coli. Spojení E.coli na buňky v lidském těle bylo prokázáno u urogenitálních infekcí. Možné spojení E. coli a krevní skupiny O patrně závisí na způsobu připojení E. coli, protože jiné studie neprokázaly žádné výsledky.

#### Další možné selekční faktory proti krevnímu systému ABO

Kromě uvedených příkladů jsou ještě předpokládány další selekční mechanismy, které působí na rozložení frekvencí alel systému ABO ve světové populaci:

1. výskyt komárů – moskytů a jejich adaptace na lidské hostitele.
2. rozdíly ve složení stravy ve světových populacích
3. variabilita v proporcích a rozměrech těla.

Komáři preferují krevní skupinu O a její krev se živí. Výzkumy v oblastech kde se endemicky vyskytuje malárie, že tato preference krevní skupiny O komáry může působit jako selekční faktor proti krevní skupině O. Tu teorii je ještě nutné potvrdit a provést výzkumy, které by vzaly v úvahu další faktory jako je barva kůže , teplota těla, tělní chemismus, což jsou faktory, které mohou výrazně ovlivnit komáry při výběru potravy.

Rozdíly ve složení potravy a morfologii těla byly také vztaženy ke krevnímu systému ABO.Kelso v roce 1962 zpočátku navrhol že velké množství masité potravy je spojeno s vysokými frekvencemi krevní skupiny A, zatímco strava složená převážně z cukrů (carbohydrátů . bílkovin) je spojena s krevní skupinou B. Později svou teorii modifikoval, že krevní skupina A je spojena s vyšší konzumací tuků. Také morfologie lidského těla byla spojována s krevními skupinami ABO. Beals v roce 1992 zjistil, že fenotyp B je spojen s velkou váhou a těžkopádností. Jaké důvody ho k tomuto závěru vedly je otázkou. Jiné studie však ukazují že krevní systém ABO patrně hraje roli v trávení, metabolismu a rozeznávání tkání.

Z evolučních tlaků proti systému ABO nemůžeme jen tak pominout jiné mechanismy evoluce jako jsou genový tok a genový drift, které zcela jistě genovou mapu ABO systému ovlivňovaly velkou měrou. Mnoho lidských populací je relativně malých a postupné působení



genetického driftu a nebo jevu zakladatele a hrdla lahve v nich bylo určující pro zvýšení nebo snížení frekvencí některých alel. Dalším důležitým faktorem, který nelze pominout je délka pobytu populace na jednom místě. Právě historie populací je velmi důležitá, protože právě historické události formovaly současné frekvence alel ABO systému. Působení přírodního výběru mohlo být také ovlivněno kulturním chováním člověka.

### Rhesus systém

Druhým nejdůležitějším krevním systémem po ABO systému je Rhesus systém., který je důležitý při zabránění vzniku fetální erythroblastózy u novorozenců. Tato nemoc způsobuje u plodu destrukci červených krvinek prostřednictvím aglutininů z matčiny krve jako odpověď na červené krvinky plodu, které matka nemá. V roce 1939 objevili Levine a Stetson novou protilátku v krevním séru ženy, která procházela skrze placentu a způsobovala smrt plodu. V roce 1940 Landsteiner a Weiner vytvořili protilátku tak, že králíkovi naočkovali krvinky makaka rhesuse. Ukázali že antiRhesus sérum způsobilo aglutinaci červených krvinek 85% testovaných bílých obyvatel New Yorku. Tito lidé byli označeni jako Rh pozitivní. Zbýlých 15% na sérum nereagovalo, to znamená, že byli Rh negativní. O rok později badatelé objevili, že matky, které porodily erythroblastické děti byly Rh negativní. Později byla porovnána zjištění Levina a Stetsona se zjištěními Landsteinerem a Wienerem a ukázalo se, že protilátky, které objevili jsou podobné ale ne identické. Klinicky důležitá protilátka objevená Levinem a Stetsonem je dnes nazývána Rh systém, zatímco protilátky objevené Landsteinerem a Wienerem jsou dnes na jejich počest nazývány LW. Když Rhesus systém je kódován chromozomem 1 a LW systém se nachází na chromozomu 19 zdají se být velmi úzce fenotypově spojeny, kromě velmi vzácných variant, které nevytvářejí Rh antigeny (Rh null) a nemají LW antigeny.

Rh systém je naprosto nezávislý na ostatních dosud známých krevních systémech. Je normálně nemá aglutinogen Rh v krvi protilátku, ale může si ji vytvořit jak se tomu děje právě u osob Rh negativních, které dostaly transfuzi Rh pozitivní krve, nebo matky, která otěhotní plodem Rh inkompatibilním. V tomto případě potom při druhém těhotenství má matka vytvořeny v krvi protilátky proti krvi svého dítěte a což způsobuje fatální erythroblastózu (morbus haemolyticus neonatorum), která může vést až ke smrti dítěte a to jak před nebo po porodu.

Pro zjednodušení velmi složitěho systému jsou červené krvinky děleny na Rh<sup>+</sup> a Rh<sup>-</sup>. Rh pozitivita je dána přítomností antigenu D, kdežto Rh negativita je dána absencí antigenu D. Od 40. let byl Rh faktor studován z mnoha stran a bylo objeveno velké množství typů Rh antigenů, mendelisticky děděných. Byly vypracovány dva systémy k záznamu reakce a způsobu dědičnosti. Jeden systém vytvořili Fischer a Race (1946). Tento systém je založen na předpokladu, že reakce nebo potenciální reakce na Rh antigen jsou děděny jako by byly určeny třemi úzce spojenými lokusy, každý složený ze dvou alel (každá alela kóduje jednu antigenní odpověď na antisérum). Vysvětlení Wienerovo 1944 je založeno na předpokladu, že existuje jen jeden lokus s genem o osmi alelách, každá z nich kóduje jeden aglutinogen, který se může spojit s třemi a více aglutininy.

Oba tyto systémy jsou mnohem komplikovanější než samotný ABO systém protože bylo objeveno tolik antisérových reakcí. Fischer Raceův zápis užíval pro zápis alel na každém lokusu písmen Cc, Dd, Ee; Tento případ ovšem nevyjadřuje dominanci nebo recesivitu, protože každá z těchto alel kóduje přítomnost jednoho antigenu i když aglutinin k d ještě nebyl objeven. Protože tyto tři lokusy jsou spolu úzce spojeny často probíhá crossing over jsou zapisovány dohromady jako kombinace představující genotyp svého nositele. Existuje osm možných kombinací osmi alel, které popsal Wiener. Oba systémy zápisu jsou asi stejně

hodnotné, ale imunologové preferují jeden nebo druhý. Oba jsou užívány k udání typu krve v Rh systému.

Oba tyto systémy rozeznávají osm komplexů genů zvaných také haplotypy. Nejnovější výzkumy ukázaly existují dva strukturální geny RH: RHD, který kóduje D polypeptid a RHCE kódující proteiny Ee a Cc. Tyto geny jsou blízce spojené a děděné společně jako jeden haplotyp. Absence nebo presence RHD genu určuje Rh pozitivitu nebo negativitu (D/d). V mnoha případech není RHD gen přítomen, u jiných lidí je přítomen jen částečně (částečná dalece), nebo nevytváří RHD protein je tzv. tichý. To znamená, že všechny změny, které inaktivují RHD gen vedou k Rh negativitě. Pořadí genů na chromozomu 1 ještě není známo, ale předpokládá se – podle třílokusové teorie, že transkripce probíhá ve směru D-C-E. V Rh systému bylo identifikováno 45 antigenů, což z něho dělá nejpolymorfnější systém v lidské populaci. Tyto antigeny jsou známy pod různými názvy (tab.4.8). Prvně objevené antigeny Rh25 a Rh38 nebo také zvané LW a Duclos antigeny jsou v současnosti považovány za samostatné krevní systémy. Některé z 45 známých antigenů Rh systému se objevují v lidských populacích ve vysokých frekvencích (total Rh, Hr, hrs, Bas), jsou to takzvané veřejné antigeny. Jiné jako Cw, Cx, Dw, Ew, Hill-Hawd, Goa, se vyskytují v nízkých frekvencích a také se jim říká soukromé antigeny.

### Rh systém a selekce

Fetální erytroblastóza se u dítěte objevuje pokud se protilátky proti krvi dítěte dostanou skrze placentu do oběhu dítěte a začnou likvidovat jeho červené krvinky. Rh inkompatibilita je zapříčiněna protilátkami D, které se skrze placentu dostanou do oběhu dítěte a potom reagují s krvinkami dítěte. Tato imunitní reakce matky vůči Rh inkompatibilnímu plodu je nejčastější příčinou hemolytické choroby novorozenců.

Příčinou je, že matka je Rh negativní a otec je Rh pozitivní. Protože krevní buňky dítěte se dostávají do krevního oběhu matky, tady dochází ke stimulaci krevního oběhu matky k tvorbě protilátek proti krvi plodu. V prvním těhotenství se tvoří protilátky a proto většinou není žádný problém. Ovšem při druhém inkompatibilním těhotenství už má matka v krvi protilátky proti krvi dítěte a dítě je ohroženo fetální erytroblastózou. Při prvním těhotenství se nachází v krevním oběhu matky protilátky anti D jen u 1,5% matek genotypu dd a jejich koncentrace je nízká. V západní Evropě se fetální erytroblastóza vyskytuje v 5% dětí s genotypem Dd, matek dd. Protože jsou touto chorobou postiženy jen děti s genotypem Dd, je jasné že v tomto případě selekce působí proti heterozygotům. Podle všeho se zdá, že selekce působí proti alele d a snižuje její frekvence, proti tomuto trendu však působí další faktory, které tento trend zpomalují. V současnosti je frekvence genu d v západní Evropě 0,35. To je vysoké číslo. Jak jsme řekli selekce působí proti heterozygotům, ale ne proti všem. Jen proti těm jejichž matka má genotyp dd. Proč selekce působí v evropské populaci proti heterozygotům ještě není zcela uspokojivě vysvětleno.

### Rozložení Rh systému po světě

Územní rozdělení Rh systému není dostatečně prozkoumáno. Gen D (jeho hodnoty se kryjí s Rh pozitivitou. Všechny jeho kombinace) se vyskytuje u většiny populací ve vysokém procentu 80%. Nejvíce ho nacházíme u indiánů a Eskymáků (více než 90%), po tom u Polynézanů, Melanézánů, Papuánců, Australských domorodců a Indonézánů. Často se vyskytuje také v Číně a Japonsku, ale směrem k Evropě, přes západní Indii a Pakistán a Afghánistán jeho výskyt klesá a také v severní Africe se pohybuje okolo 60%. Africké populace můžeme podle četnosti tohoto genu rozdělit do dvou skupin. První z nich jsou obyvatelé severní a severovýchodní Afriky mezi nimiž se gen D vyskytuje asi z 60 – 70%. Druhá skupina je pak tvořena zbývajícími populacemi střední a jižní Afriky kde ej četnost genu D vysoká mezi 70 – 80%.

V Evropě se gen D vyskytuje v poměrně malém počtu pod 65%. V západní a severní Evropě je jeho četnost nižší (pod 60%) než ve východní (60 – 65%) a jižní Evropě (65 – 70%). Existují však některé místní odchylky jako např. Baskové a Walesané, u nichž se tento gen vyskytuje s četností mnohem nižší než je evropský průměr.

Geny C a E mají také nerovnoměrné rozdělení.

Přehled četnosti jednotlivých kombinací genů :

CDE tato kombinace je poměrně vzácná, chybí u černochoů a hromadí se u australských domorodců.

Cde je častá u indiánů, mongolů a australských domorodců; méně častá u černochoů.

cDE se nachází u všech populací, vysoký výskyt se nachází mezi indiány Eskymáky a některými polynézskými populacemi.

cDe je nejčastější u černochoů někteří autoři tuto kombinaci označují jako černošský chromozóm. Je také častá u Pygmejů a předpokládá se, že by se mohlo jednat o typickou genovou kombinaci původního afrického obyvatelstva. Také byl zjištěn u Védů na Srí lance. Tento gen mají ale v malém množství černé populace melanézanů.

cde je velmi častá u Evropanů (35%) a černochoů (10 – 28%). Jen velmi zřídka ji nacházíme mezi mongolskými populacemi, zcela chybí u Indiánů, Eskymáků, Melanézanů a Australců.

### MNSs systém

Mn systém byl objeven v roce 1927, když Landsteiner a Levine, když imunizovali králíka červenými krvinkami skupiny O. Při tom objevili dva antigeny, které nazvali M a N.

Výsledkem jsou tři typy jedinců s fenotypy M, MN a N. Tento systém se dědí následujícím způsobem:

Genotyp rodičů:	MN	x	MN
Genotyp dětí:	MM	MN	NN
Fenotypy	M	MN	N

Tyto alely jsou kodominantní a každá určuje charakteristickou odpověď na antisérum.

Heterozygoti s genotypem MN budou reagovat na oba typy antiséra, čímž se budou lišit od jedinců reagujících jen na antisérum M a nebo N.

V roce 1947 potom Walsh a Montgomery objevili další protilátku v séru ženy, které se narodilo dítě s hemolytickou chorobou. Tato protilátka (zvaná anti S) vedla k objevu nového antigenu nazvaného S. Velice brzy po jeho objevení byl objeven také antigen s. Jako v systému MN se u systému Ss jedná o kodominantní alely S a s. Potom existují tři fenotypy SS, Ss, ss. SS a Ss vykazují pozitivní reakci na antisérum, zatím co ss nebude s antisérem reagovat. Oba systémy MN a Ss se nacházejí na stejném chromozomu. Proto mezi alelami obou systémů dochází crossing overu. To znamená, že jako v Rh systému jsou geny přenášeny společně v podobě haplotypu např. MS, NS, Ms nebo Ns).

Antigeny systému MNSs jsou součástí (přenášeny) glykoproteinů červených krvinek.

Antigeny M a N se nacházejí na glykophorinu A (GPA), zatímco antigeny S a s se nacházejí na glykophorinu B (GPB). Glykophorin A se skládá z 131 aminokyselin. Antigeny M a N se liší od sebe ve dvou aminokyselinách a to na pozici 1 a 5 v polypeptidovém řetězci (u M je 1-serin, 5-glycin, kdežto u N je – Lucin a 5-kys. Glutamová). Zatímco antigeny S a s se od sebe liší jen v substituci jedné aminokyseliny na pozici 29 v polypeptidovém řetězci (S – methionin, s – threonin). Ještě v tomto systému můžeme nalézt gen GPE, ale u něj není jasné jestli jeho bílkovinný produkt (bílkovina kterou kóduje) se objevuje na povrchu červených krvinek jako u předchozích systémů MN a Ss. Gen pro glykophorin A (GPA) se vyskytuje také u lidoopů. Gen pro glykophorin B (GPB) je prokázán u goril a šimpanzů, ale nebyl nalezen u orangutanů a gibbonů. Gen GPE je přítomen u šimpanzů, ale nebyl prokázán u

goril. Z výše uvedených skutečností plyne, že pouze u šimpanzů došlo k duplikaci ancestrálního genu pro glykophorin.

Za léta výzkumu krevního systému MNSs bylo objeveno 40 antigenů. Hlavní varianta MN obsahuje antigeny Mc, Mr, My, Ma, N2 a Na. Většina z těchto variant je velmi vzácná. Příkladem je antigen Mc, který byl objeven pouze u několika rodin v Curychu a Anglii. Dalším antigenem, který je úzce provázán se systémem MNSs je antigen U. K jeho expresi (projev) dochází v případě interakce glykophorinu B a bílkoviny spojené s Rh antigeny – glykophorinu Rh (GPRh50). Další velice vzácné antigeny spojené s bílkovinou glykophorinem zahrnují antigeny Wright, Vr, Ridley (Ria), Mg, MV, Sta, SAT, Hunter (Hu), Henshaw (He), Hill, Dantu, Hop a Me. Byly prokázány také velice vzácné nulové fenotypy jako jsou En (a-), S-s-U- a Mk, které nemají buď vždy jeden z glykophorinů – A nebo B a nebo jim chybí oba – tedy všechny glykoproteiny spojené se systémem MNSs. Takovíto lidé jsou zcela zdraví a nic jim nechybí.

Na rozdíl od systému ABO nebo Rh, MN systém nemá nějaký význam pro medicínu, snad proto, že nejsou známy jejich aglutininy v lidské krvi. Aglutininy proti aglutinogenům se v tomto případě nevytvářejí přirozenou cestou (jako u ABO) ani jejich tvorba není ničím indukována (jako u Rh).

Zajímavé je rozdělení MNSs systému po světě. Důležité je si zapamatovat, že frekvence skupiny M je obecně vyšší než frekvence skupiny N. Nejrozšířenější je skupina M na americkém kontinentu (70-90%). A to ve střední Americe, kde dosahuje až 90 – 95% četnosti výskytu. V jižním a severním směru jí pozvolna ubývá. Gen M se také hojně vyskytuje v Asii a to v diagonálním pásu (západ východ přes celý kontinent). Vyskytuje se zde až v 70% (průměr 55%). V Evropě se vyskytuje gen M také s vysokou četností, hodnoty se pohybují mezi 50 – 60%. Nejnižší hodnoty mají Angličané (47,6%) a nejvyšší Finové (67,3%). Po té co do četnosti následuje Afrika. tady je gen M poměrně rovnoměrně rozdělen (50 – 55%). Toto rozdělení je narušeno jen ve dvou oblastech ve východní Africe (Somálsko a Etiopie) kde se nachází maximum výskytu (60 – 65%) a v Africe severozápadní, kde se nachází minimum genu M (30%). Úplně nejnižší četnost skupiny M (méně než 30%) se vyskytuje u domorodců Nové Guineje, Polynézie a Austrálie. Některé australské kmeny nemají skupinu M vůbec.

Alela S je vysoce zastoupena ve střední Asii (více než 60%) a má nízký výskyt v Africe a Austrálii (10-20%).

Haplotypy se tedy vyskytují následně: Ms má vysoké frekvence v jihovýchodní Asii (více než 70%) a nízké v Evropě a Skandinávii (30-40%). Haplotyp NS je vysoce zastoupen ve střední Asii (25-30%), ještě větší zastoupení má v Austrálii a New Guinei (70-80%) a velmi nízké zastoupení mezi americkými indiány – nižší než 20%.

Rozložení těchto genů u populací je zajímavé a ukazuje na směry genetického toku a genetického driftu v minulosti. Ovšem je třeba také vzít v potaz mikroorganismy a parazity, kteří užívají glykophorin jako receptor pro uchycení se v těle hostitele. Tato skutečnost mohla také směřovat působení přírodního výběru a iniciovat vznik některých regionálních variant antigenů systému MNSs nebo dokonce ovlivnit celkové rozložení systému MNSs ve světové populaci. Bylo např. zjištěno, že glykophorin je velmi dobrým receptorem pro vstup malarického plasmodia do organismu (*Plasmodium falciparum*). V takovém případě budou proti vstupu malarické infekce relativně odolnější lidé s fenotypem En(a-), ale jejich buňky jsou pro množení plasmodia vhodné (pouze se tam hůře plasmodium uchycuje). Také bylo zjištěno, že rozložení fenotypu S-s- který se vyskytuje v Afrických populacích, jednoznačně koreluje s rozšířením malárie. Červené krvinky, kterým chybí glykophorin A (GPA) nebo

En(a-) a Wrb antigen jsou odolné proti nákaze plasmodiem. Nebo další *Escheirchia coli* – IH 11165 se připojuje pouze na variantu M u glykophorinu A. Nebo Gylkophorin A je také považován za receptor, kam se uchycuje virus chřipky.

Kromě krevních systémů o kterých jsem již hovořila, existují ještě jiné systémy krevních skupin, které nejsou tak známé. Tyto skupiny byly objeveny často náhodně, když pacient reagoval divně na krevní transfuzi nebo se narodilo dítě s fetální erytroblastózou a přitom matka měla Rh faktor pozitivní. Pečlivé imunologické studie odhalily nové antigeny. Testy s novými antiséry často ukážou množství odpovědí a tak vznikne nový krevní systém. Často jsou tyto systémy řízeny jedním párem alel. Takovéto systémy mají si ce poměrně malý význam pro klinickou praxi, ale jsou hodnotné jako genetický marker.

### Duffy systém

V Duffyho systému existují dva typy kodominantních alel Fya a Fyb, které se strukturálně liší pouze v jedné aminokyselině v polypeptidickém řetězci. Dále existuje ještě třetí alela nazvaná Fy0, které odpovídá genotyp Fy a- b-, to znamená ve skutečnosti, že takový člověk nemá v krvinkách Fy antigen. Z toho plyne, že máme dva typy antisér anti – Fya a anti – Fyb. Existují tedy 4 fenotypy Fy a+b-, Fy a-b+, Fy a+ b+, Fy a-b-. K alelám Fya a Fyb bylo objeveno ještě dalších 5 antigenů Fy3, Fy4, Fy5, Fy6 a Fyx, která je variantou Fyb.

Alela Fa je vysoce zastoupena u Evropanů a Asiatů a její frekvence jsou velice nízké u Afričanů. Protože fya se nenachází mezi africkými populacemi, je tento systém používán pro studium míšení afričanů s evropskými populacemi. V evropských populacích dosahují frekvence genu Fya až 90%. Podobně je tomu v Asii, kde nacházíme vysoké frekvence u Číňanů byly zjištěny frekvence okolo 99%, nízký výskyt je mezi indiány 30 – 70%. malá distribuce Duffyho genů v africe byla dána do souvislosti s malárií.

Fyb vykazuje nejvyšší frekvence v Evropě a v populacích s evropskými kořeny. Má malý výskyt v asijských 10% a afrických populacích 31%.

Frekvence alel jako jsou Fy3, Fy5 a Fy6 jsou v africe nízké, asi 30% u ostatních světových populací jsou velice silně rozšířené v ostatních částech světa (100%).

Většina bělochů reaguje alespoň na jedno z těchto antisér, někteří dokonce na obě. Většina obyvatel střední a západní Afriky a mnoho Američanů afrického původu reagují negativně na obě antiséra. Duffyho systém, jak se zdá je opět velmi dobrým receptorem pro malarické plasmodium nebo jiné protozoální nákazy (prvoci). Jedná se především o *Plasmodium vivax* (způsobuje malárii vivax) a *Plasmodium knowlesi* (opičí malárie). Lidé s fenotypem Fy a-b-, tedy takoví, kteří nereagují na antiséra anti Fya a anti Fyb nemohou být nakaženi malárií vivax, plasmodium se v nich nemůže uchytit. Stejně tak plasmodium knowlesi je nemůže napadnout. Např. 59% populace Hondurasu má genotyp Fya-b- a tedy jsou Fy negativní. Případy onemocnění malárií vivax byly v této populaci zaznamenány pouze u lidí, kteří byli Fy pozitivní. V západní a východní Africe je velmi malý výskyt malárie vivax a téměř všechno obyvatelstvo má fenotyp Fya- b-. Tato zjištění, zejména ta která se týkají africké populace ukazují na 1. velký výskyt genotypu Fya-b- v populaci ukazuje, že přírodní selekce za dlouhou dobu svého působení zvýšila výskyt fy negativních jedinců s fenotypem fya-b- nebo západo a východo africké populace mají náhodou vysoké frekvence Fy negativních jedinců a to způsobilo, že se v těchto populacích nevyskytuje nákaza malárií vivax.

Podle některých badatelů je pravděpodobnější druhá hypotéza hovořící o náhodě, protože není jasné, jestli plasmodium vivax vzniklo v západní Africe. Ale v Asii a částech Evropy, kde se

malárie vivax endemicky vyskytuje jsou frekvence fenotypu Fya-b- nízké. Můžeme tedy předpokládat, že genetické složení hostitelské zapříčinilo rozšíření infekční nemoci. Tato teorie je však zcela opačná než jsme dosud předpokládali jak působí selekční mechanismy na rozšíření infekčních nemocí po světě. Podle této teorie malárie vivax vznikla jako nemoc přenosná na člověka v Asii a patrně se začala šířit do ostatních částí světa. Když se dostala do Afriky, dostala se do prostředí, kde populace náhodou měly vysoké frekvence Duffy negativní alely. Tento genetický znak zabránil rozšíření malárie vivax v těchto populacích. Současný výzkum DNA týkající se vzniku a mutací týkajících se alely FyO přišel s hypotézou, že rozšíření této alely v Africe zapříčinila směřovaná selekce (např. selekčním činitelem zde byla malárie vivax). Tato teorie protirečí teorii Livingstonově, kterou jsme popsali výše. Je ovšem také možné, ale v žádném případě prokázané, že alela FyO se mohla v selekci „svězt“ s některým se sousedních, velice blízce svázaných genů. Ukazuje se, že dva hlavní haplotypy rozšířené v Africe vznikly dříve než mutace vedoucí ke vzniku alely FyO. V Duffyho systému máme tudíž tyto genotypy a fenotypy:

Genotyp	Fenotyp
Fya Fya	Fy (a+ b-)
Fya Fyb	Fy (a+ b+)
Fya Fy0	Fy (a+ b-)
Fyb Fyb	Fy (a- b+)
Fyb Fya	Fy (a+ b+)
Fy b fy0	Fy (a- b+)
Fy0 Fy0	fy (a- b-)

#### Systém Lutheran

Systém Lutheran se nachází na chromozomu 19 a skládá se z 18 antigenů. Jeho funkce v organismu není dosud uspokojivě vysvětlena, ale zdá se že se podílí na mezibuněčné komunikaci a na povrchovém napětí buněk. Jsou známy spojení s onemocněními. Tento systém je kódován dvěma alelami Lu a a Lu b, a tedy existují fenotypy Lua+b-, Lu a-b+, Lua+b+ a Lua-b-. Alely Lua a Lub jsou nejrozšířenější po světě a byly sledovány z antropologického hlediska. Existují i další varianty antigenů, které jsou buď velice vzácné nebo naopak se vyskytují velice hojně. Součástí systému Lutheran je také systém Auberger jedná se o antigeny Aua, nebo Lu18, Aub nebo zvaný Lu19.

Systém Lutheran je zajímavý z historického hlediska. V roce 1951 bylo jako první u člověka objeveno spojení mezi systémem Lutheran a sekretorským systémem. K tomu v roce 1961 byl objeven Lutheran negativní fenotyp Lu a-b-. Bylo zjištěno, že tento fenotyp je děděn jako recesivní i dominantní znak a je nezávislý na genech Lutheran. Gen způsobující Lutheran negativitu byl popsán jako historicky první lidský regulační gen. Jak se zdá tento gen In (Lu) nereguluje pouze expresi genů Lutheran, ale také množství dalších antigenů.

Většina lidí má alelu Lub (96% bělochů, 97% černochů, 100% mongolů). Alela Lu a je velmi vzácná a v mnoha populacích se vůbec nevyskytuje (australci, mongolové, američtí indiáni).

#### Kell

Tento krevní systém se nachází na dlouhém raménku chromozomu 7. Dalšími krevními systémy kódovanými chromozomem 7 jsou systém Colton, (alela CO na krátkém raménku) a Cartwright (YT). Se systémem Kell je také svázaný gen kódující chutnatství phenylthiocarbamidu (PTC). Systém Kell je po systémech ABO a Rh nejreaktivnější a způsobuje hemolytickou chorobu novorozenců, pokud je matka a plod inkompatibilní. Rovněž se dostavuje aglutinace v případě transfuze inkompatibilní krvi.

Tento systém byl objeven v roce 1946 kdy byla zjištěna imunitní reakce u pacientky jménem Cellová. Produktem genu KEL je glykoprotein jehož funkci v červených krvinkách neznáme. Bylo identifikováno 24 antigenů. Předpokládá se, že krevní systém Kell je spojen s některými mikrobiálními infekcemi, ale zatím neexistují výzkumy, které by šly do větších detailů.

#### Krevní skupina Kidd

Systém krevní skupiny Kidd (JK) byl objeven v roce 1951 a byly objeveny tři antigeny Jka, Jkb, Jkab také zvaný Jk3. Hlavní fenotypy jsou Jk (a+ b-), Jk (a-b+), Jk (a-b-), Jk (a+b+). Nejvzácnější je Jk a-b-.

#### Systém Diego

Tento antigen byl původně objeven u venezuelských indiánů z kmene Diego. Jeho rozšíření mezi dalšími americkými domorodými populacemi způsobilo, že se mu říká gen amerických indiánů (47%).

Diego je mendelisticky děděný. Předpokládá se dva geny v jednom lokusu. Přítomnost antigenu Da (a+) je dominantní nad nepřítomností Di (a-).

Jsou známy tři genotypy a dva fenotypy:

Genotyp	Fenotyp
Di a Di a	
Di a Di b	Di (a+)
Di b Di b	Di (a -)

V Americe směřek k Aljašce mizí. Můžeme ho nalézt také u obyvatel východní Asie (Japonsko, Korea 5 – 12%) a u Papuánců na Nové Guinei. Gen Diego chybí Evropanům, Afričanům a Eskymákům. Proto byl označen za spolehlivý mongoloidní indikátor. Layrisse a Wilbert, kteří studovali rozšíření tohoto genu tvrdí, že gen Di a vznikl mutací v době, kdy mongoloidní populace ještě nebyly zcela zformovány, protože se vyskytuje více u Indiánů, paleomongolů, a protomongolů, zatím co u vlastních mongoloidních populací se vyskytuje málo. Jestli je tato teorie správná ukážou další výzkumy. Ovšem předpokládá se, že jeho distribuce bude ovlivněna spíše lokálními faktory než jeho původem.

#### Systém Xg

Systém Xg je spojen s chromozómem X člověka. A slouží jako jeden z lokusů pro mapování X chromozomu. Je znám jediný aglutinin anti Xg, který existuje ve dvou typech. Xg (a+) a Xg (a-). Tento antigen je děděn jako kodominantní znak muži Xga Y a ženy Xga Xga na antisérum reagují velice silně, Ženy s genotypem Xga Xg mají mnohem slabší reakci.

#### Krevní skupiny . přehled

Studium antigenů červených krvinek od sebe odlišuje jedince na základě jejich rozdílných reakcí na antiséra. Tyto odpovědi jsou určeny antigeny (aglutinogeny) v červených krvinkách, které jsou dědičné. U některých krevních skupin jako je ABO nebo MN většina lidské populace reaguje podobným očekávaným způsobem. U méně známých krevních systémů jsou reakce na antiséra různé. Existují také reakce na antiséra, které byly pozorovány jen v některých rodinách (private antigens).

Krevní skupiny jsou používány jako genetické znaky k popisu různých znaků:

1. k popisu velikosti genetické variability uvnitř populace
2. ke srovnání genetické diverzity mezi populacemi

3. k modelování struktury populace a k zkoumání historie populace

4. k odhadu míšení populací

5. ke studiu působení přírodního výběru a adaptací lidského organismu.

Před užíváním DNA k identifikaci jedince, byly krevní skupiny užívány jako klasické genetické znaky k určování otcovství a eliminaci podezřelých v kriminálních případech.

Je velmi těžké odpovědět na otázku, proč se vyvinulo tolik krevních skupin.

Antropologové krevní systémy užívají ke studiu variability lidské populace, genetické historie populací a adaptací lidského organismu.



## Varianty abnormálního hemoglobinu

Přibližně 85 – 90% všech bílkovin v červených krvinkách člověka zaujímá složitá bílkovinná molekula hemoglobin. Skládá se z 4 polypeptidických řetězců, dvou alfa po 141 aminokyselinách a dvou beta po 146 aminokyselinách. Každý z těchto čtyř řetězců obsahuje hemovou složku, velkou molekulu obsahující železo, který dává krvi její červenou barvu. Tyto atomy železa v hemové skupině se slučují se dvěma atomy kyslíku a přenášejí ho oběhovým systémem na místa potřebující kyslík. Přenos kyslíku a jeho využití k dýchání tkání je složitý proces, ovlivňovaný množstvím faktorů. Jedním z těchto faktorů je právě ložení aminokyselin v hemoglobinu.

Hemoglobin je jednou z nejprostudovanějších bílkovin. Jeho struktura a počet aminokyselin ho předurčuje k elektroforetickému zkoumání. To je metoda oddělující od sebe bílkoviny elektrickým proudem na gelovém nebo tekutém médiu. Bílkoviny, s jiným pořadím aminokyselin v řetězci se pohybují různou rychlostí v elektrickém poli. Tato metoda byla mnohokrát s úspěchem použita při studiu mnoha proteinových polymorfismů. Byla použita pro poznání různých forem hemoglobinu člověka. Díky ní je známo 36 variant alfa řetězce a 57 variant beta řetězce. Mnoho z těchto variant se od sebe liší jen v jedné aminokyselině. Některé záměny v polypeptidickém řetězci hemoglobinu mění jeho funkci. Mohou způsobovat metabolické poruchy jako je srpkovitá anémie nebo talasémie. také existují další formy hemoglobinu, tyto ale neporušují normální funkci hemoglobinu při přenosu kyslíku. Pořadí aminokyselin v řetězci hemoglobinu je dáno geneticky. Normální hemoglobin značíme Hb<sub>a</sub> a Hb<sub>s</sub> značí abnormální srpkovitou formu. Srpkovitý hemoglobin je způsoben záměnou jedné aminokyseliny (velinu z kyseliny glutamovou na 6. pozici v beta řetězci). Alely Hb<sub>a</sub> a Hb<sub>s</sub> jsou kodominantní a heterozygoti proto produkují jak normální tak srpkovité červené krvinky. Recesivní homozygoti produkují jen substituovaný, tedy poškozený hemoglobin. Jednoduchá záměna ve struktuře hemoglobinu zapříčiňuje deformaci tvaru červených krvinek, když na sebe naváží kyslík. Deformovaná buňka má srpkovitý tvar. Protože heterozygoti mají smíšený hemoglobin, za většiny podmínek mohou jejich červené krvinky fungovat normálně. Když ovšem mají větší nedostatek kyslíku, např. při větší tělesné námaze, tkáň pak potřebují více kyslíku z červených krvinek a tím je dostává do krize. Buňky se shluknou a ucoupou tenké krevní kapiláry a poté jsou zničeny obrannými mechanismy vlastního těla. Nedostatek hemoglobinu v červených krvinkách zapříčiňuje anémii. V závislosti na věku, práci, stravě a geografických podmínkách je nositel abnormálního hemoglobinu vystaven většímu nebo menšímu riziku. Manuální pracovník riskuje více, než člověk se sedavým zaměstnáním. Práce v řídké atmosféře na horách, nebo létání v letadlech také s sebou nese pro tyto lidi rizika. Homozygotní genotyp Hb<sub>s</sub> Hb<sub>s</sub> je letální kombinací, protože všichni hemoglobin je srpkovitý a člověk má permanentně nedostatek kyslíku. Lidé s touto kombinací mají vysokou úmrtnost. Většinou se nedožijí dospělosti. Jen malé procento se jich dožije stáří. Nehledě na vysoké procento rizika, alela Hb<sub>s</sub> se vyskytuje v poměrně vysoké frekvenci v mnoha populacích (od 10 – 20%). Jedná se o příslušníky populací žijících ve střední Africe, v oblasti středozemního moře, východním Turecku, a části Indie.

Hemoglobin typu E (nahrazení aminokyselin v beta řetězci) je rozšířen mnohem méně. Nejvíce se vyskytuje v Indii, jihovýchodní Asii a na Nové Guinei. Rozložení abnormálních hemoglobinů je úzce spojeno s malárií a mělo by být adaptací na vývoj malarického plasmodia v krvi člověka. V novém světě tyto hemoglobinopatie nebyly zatím u domorodého obyvatelstva objeveny. V obou částech amerického kontinentu se abnormální hemoglobin objevuje jen u potomků afrických otroků a lidí, kteří sem přišli z oblastí výskytu abnormálního hemoglobinu.

Talasémie je dalším typem abnormálního hemoglobinu, který zapříčiňuje anémii. Zde ovšem spíše než náhrada některé z aminokyselin je poškozena syntéza celého řetězce. Existuje typ talasémie, který zastavuje syntézu beta řetězce a vzniká tak hemoglobin jen s alfa řetězci. Opačnou formou je blokáce syntézy alfa řetězce a vznikají jen beta řetězce. Každá z forem talasémie je kódována jinými geny na několika lokusech. Homozygotní jedinci na jednom nebo druhém lokusu budou trpět anémií (talasémia major), zatím co heterozygoti budou mít mnohem slabší formu (talasémia minor).

Lidé postižení talasémií mají zničené červené krvinky ve vysoké míře a nemohou přežít bez pravidelných krevních transfuzí. Talasémie je rozšířena po starém světě. V některých oblastech Itálie např. trpí talasémií 35% obyvatel. Podobné rozšíření talasémie můžeme nalézt v mnoha severoafrických populacích, v jižní Asii je rozšířena asi u 15% obyvatel.

Deficience G6PD je dalším defektem červených krvinek, který způsobuje anémii. Jedná se o dědičnou chorobu, při níž je snížena aktivita enzymu glukózo 6 fosfát dehydrogenázy.

Energie pro metabolismus červených krvinek je získávána metabolickou přeměnou glukózy na laktát a počáteční krok této konverze je katalyzován právě Glukózo 6 fosfát dehydrogenázou. Změněná forma glukózo 6 fosfát dehydrogenázy není tak účinná jako normální forma. A proto organismus produkuje mnohem méně energie pro červené krvinky a ty jsou menší a křehčí a tento stav u jejich nositelů způsobuje anémii protože ony mají tendenci lysovat, zanikat, když jsou vystaveny některým lékům nebo infekčním činitelům.

Citlivost červených krvinek na léky u některých osob byla poprvé pozorována v roce 1920, kdy byl vyvinut syntetický lék Primaquin proti malárii na místo chininu. Anemické stavy byly poprvé pozorovány po podání tohoto léku asiatickým sloužícím v britské armádě. Později, za druhé světové a války a za války v Koreji byla senzitivita na tyto léky zaznamenána u 10% černých Američanů, sloužících v armádě. Tenkrát ovšem byl nedostatek G6PD považován za příčinu, bylo známo, že tyto pacienti mají červené krvinky, které po podání léku se rozpadají. Anémie se snížila, když byl lék vysazen. zase začala tvorba normálních červených krvinek. Tato přechodná anémie se objevila jako alergická reakce také po požití fazolí v mediteránní oblasti. podle citlivosti na fazole se (fabaceae) byla tato choroba nazvána favismus. Podobnost mezi těmito dvěma alergickými reakcemi, jedna na antimalarika a druhá na rostlinné látky byla nakonec rozpoznána. Pravá příčina byla zjištěna v 50. letech, kdy při laboratorních testech, které měly najít potenciální alergiky. Bylo zjištěno, že někteří lidé mají nižší aktivitu G6PD v červených krvinkách než lidé, kteří anémií netrpěli.

Bylo také zjištěno, že tato deficience se vyskytuje častěji u mužů než u žen, což ukazuje na skutečnost, že nedostatečnost G6PD je řízena lokusem blízkým chromozomu X. Muži s normální aktivitou G6PD měli typy A nebo B, což jsou nejfrekventovanější typy. Muži, s deficiencí ovšem měli typy A- nebo B-. Ženy s deficiencí byly homozygotní v alele A- nebo B-. Heterozygotní ženy měly směs normálních a abnormálních krvinek.

Od těch dob bylo zjištěno velké množství variant defivience G6PD asi 80. Ale většina z nich je vzácná a asi jen polovina z těchto variant je senzitivních k hemolytickým látkám. Lidé s deficiencí žijí po celém světě od Nové Guiney po Indii, od Itálie po Afriku a na středním východě. Nejvyšší frekvence nedostatečnosti G6PD můžeme pozorovat ve středozevní oblasti v Egyptě a na Sardinii. Varianta Gd (A-) se nachází mezi afričany ve 20%. Vzácnější varianta Gd (B-) se nachází v 15 – 20% v Řecku, na Sardinii a na středním východě.

Konečně tyto varianty červených krvinek, hemoglobinopatie, G6PD deficience a talasémie se nevyskytují jen v jedné geografické oblasti ani nejsou výlučně vázány na nějakou etnickou skupinu. Jejich geny jsou rozšířeny po celém světě a shodují se s oblastmi, kde se vyskytuje malárie. Jejich rozložení nelze vysvětlit migrací nebo křížením.