

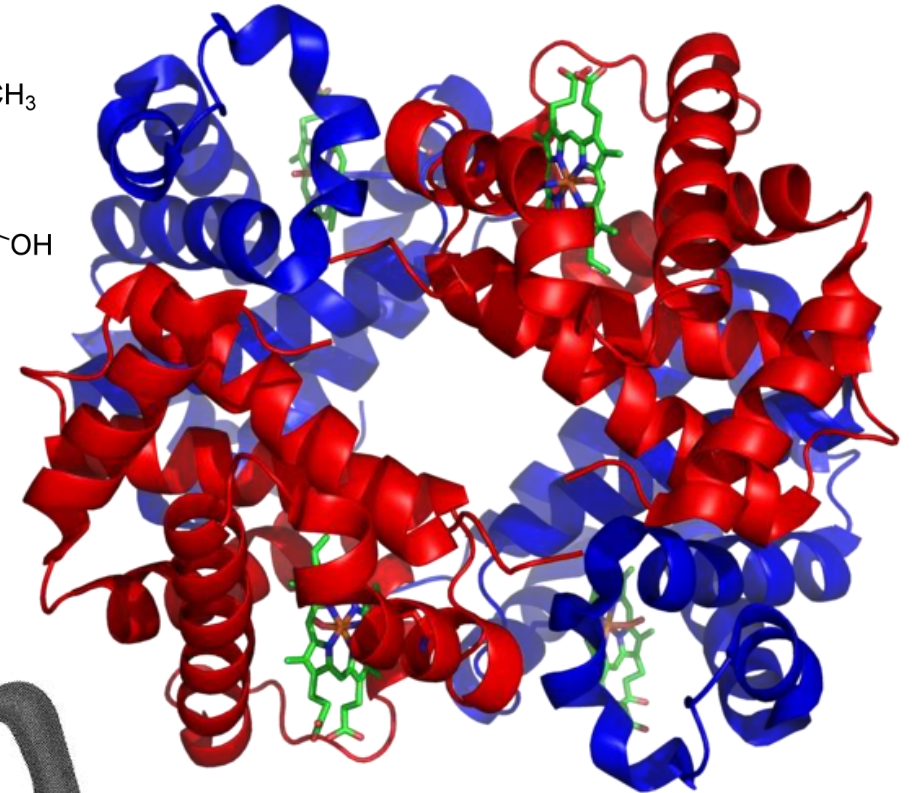
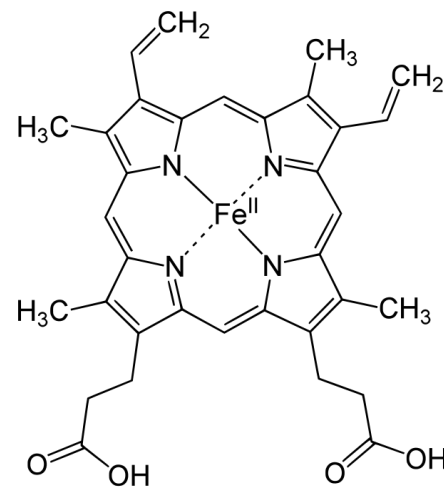
Bi8260 Variabilita a adaptabilita člověka
jaro 2024
Mgr. Mikoláš Jurda, Ph.D.

MUNI
SCI

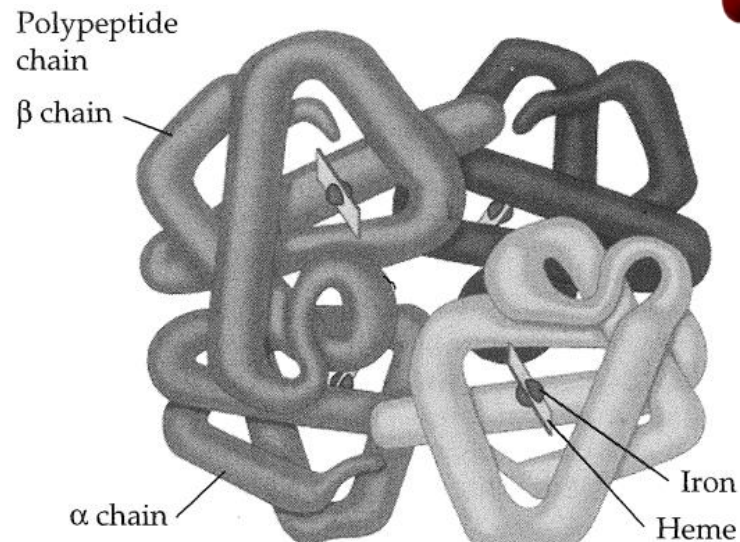
Hemoglobin a další bílkoviny

Stavba hemoglobinu

- 85–90 % proteinů červených krvinek
- metaloprotein
- obsahuje 4 řetězce globinu a 4 skupiny hemu s Fe atomy schopnými vázat kyslík
- transportuje kyslík do tkání, ve tkáních váže asi polovinu vyprodukovaného CO_2 a odvádí jej do plic



(wikiskripta.cz)



Stavba hemoglobinu

Biochemicky

α řetězec – 141 AK

β řetězec – 146 AK

hlavní řetězce, tvořící hemoglobin dospělého člověka
(HbA; $\alpha_2 \beta_2$)

další typy řetězců, vytvářející alternativní typy
hemoglobinu



HbA₂ ($\alpha_2 \delta_2$) – 2–3 % hemoglobinu dospělých

embryonální Gower I ($\zeta_2 \epsilon_2$) – do 10. týdnu nitroděložního vývoje (+ Gower II $\alpha_2 \epsilon_2$)

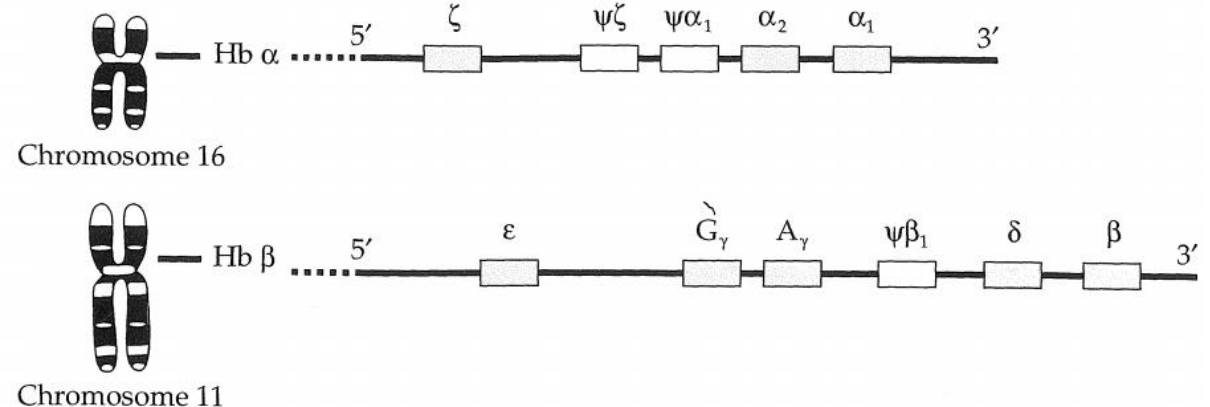
HbF ($\alpha_2 \gamma_2$) – po 10. týdnu nitroděložního vývoje

Každý člověk má v haploidním stavu **alespoň jeden gen** pro každý
typ řetězců (α , β , γ , δ , ϵ , ζ), umístěné ve dvou clusterech

α – 16p (obvykle dvě kopie)

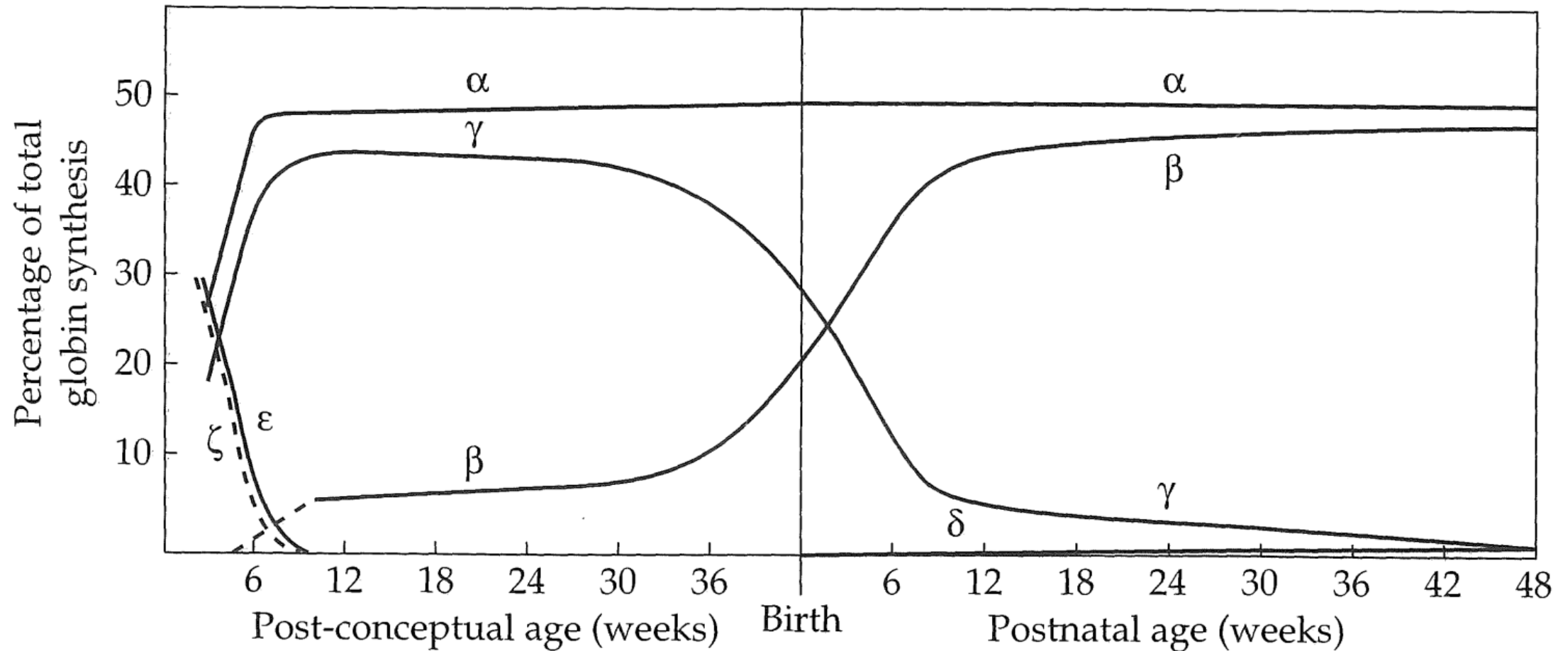
β – 11p

ψ jsou tzv. pseudogeny



Změny v produkci hemoglobinových řetězců

- podstatou je časově řízená exprese – tzv. **switching globinů**
- souvisí s místem tvorby – embryonální ve žloutkovém vaku, HbF v játrech, HbA v kostní dřeni



(Mielke et al. 2011)

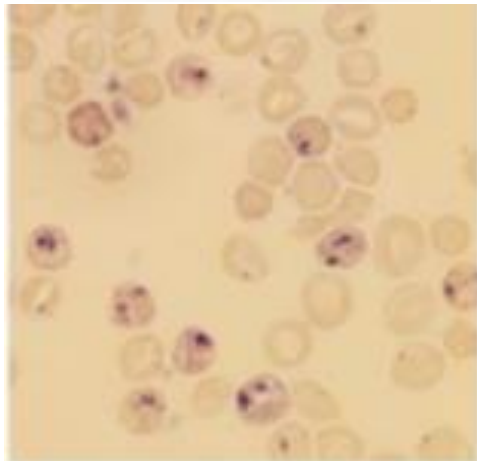
Tvorba hemoglobinu

- poměr **genů** pro řetězec α a β je **2 : 1** \rightarrow tvoří se o něco více řetězce α (kontrola je ale nezávislá, není to dvojnásobek)
- **normální stav** ($\alpha_2 \beta_2$)



samotné řetězce β \rightarrow HbH – není schopen uvolnit navázaný kyslík

samotné řetězce α \rightarrow α inkluzní tělíska (např. v případě patologického nedostatku β) – poškozují červené krvinky



mírná převaha α je neutralizována **AHSP** (α -hemoglobin-stabilizující protein), ten zároveň spojení napomáhá (ale jen do určité míry; Kihm et al. 2002)

(AHSP -/-) \rightarrow nestabilní hemoglobin a tzv. **Heinzova tělíska**



Varianty řetězců hemoglobinu

β

- ve velkém množství populací je četnost alely **A** (normální řetězec hemoglobinu β) téměř 100 %
- dosud identifikováno 600 – nejběžněji substituce AK (SNP) bez vlivu na funkčnost

alternativní hemoglobin

HbS, HbC, HbD, HbE

Hemoglobin HbS

HbS – 26 Glu → Val

hydrofilní AK na hydrofobní AK



SS homozygoti

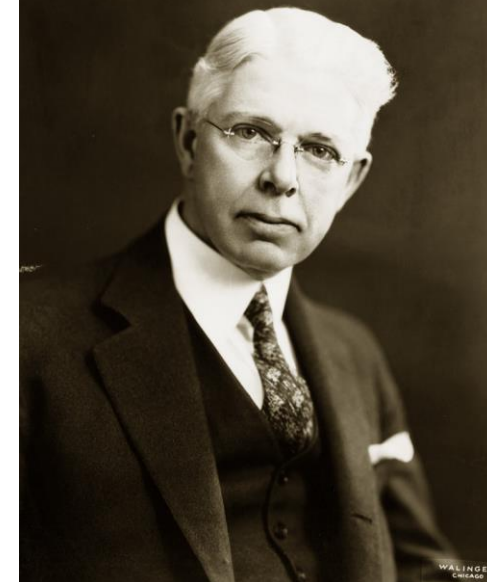
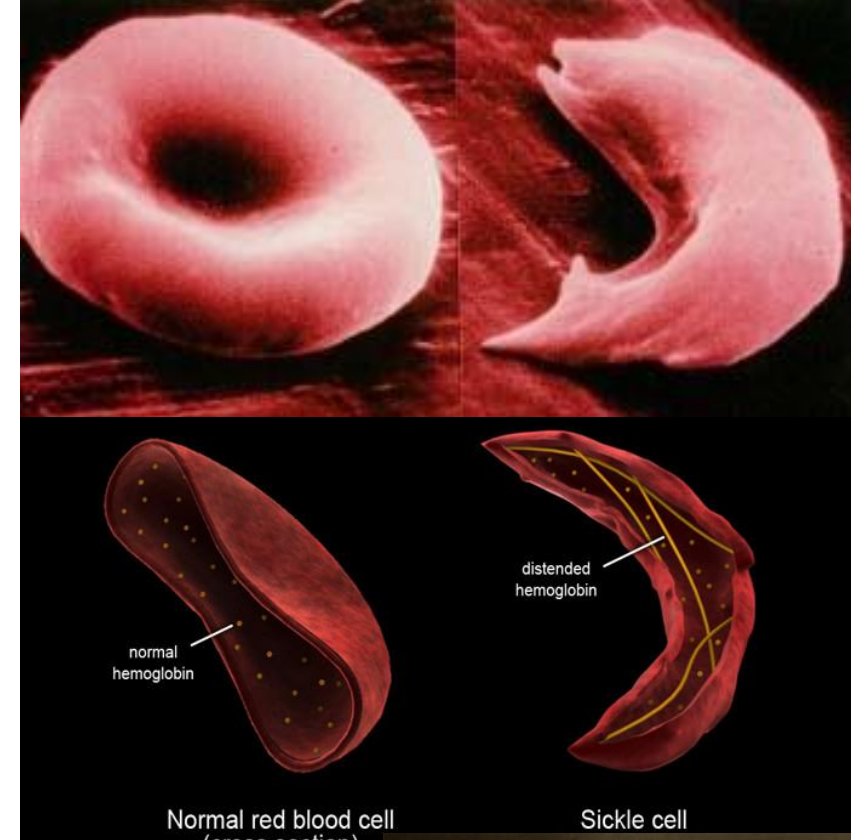
při hypoxickém stresu řetězení hemoglobinu, změna tvaru červené krvinky a zhoršený transport plynů (zejména v malých cévách)

Srpkovitá anémie (srpkovitá chudokrevnost, falciformní anémie nebo drepanocytóza, *sickle-cell disease* – SCD)

SA heterozygoti

25–40 % HbS, klinicky normální, k srpkovatění dochází jen při velmi silném hypotoxickém stresu

Poprvé popsána v roce 1904 Ernestem E. Ironsem u pacienta na Granadě



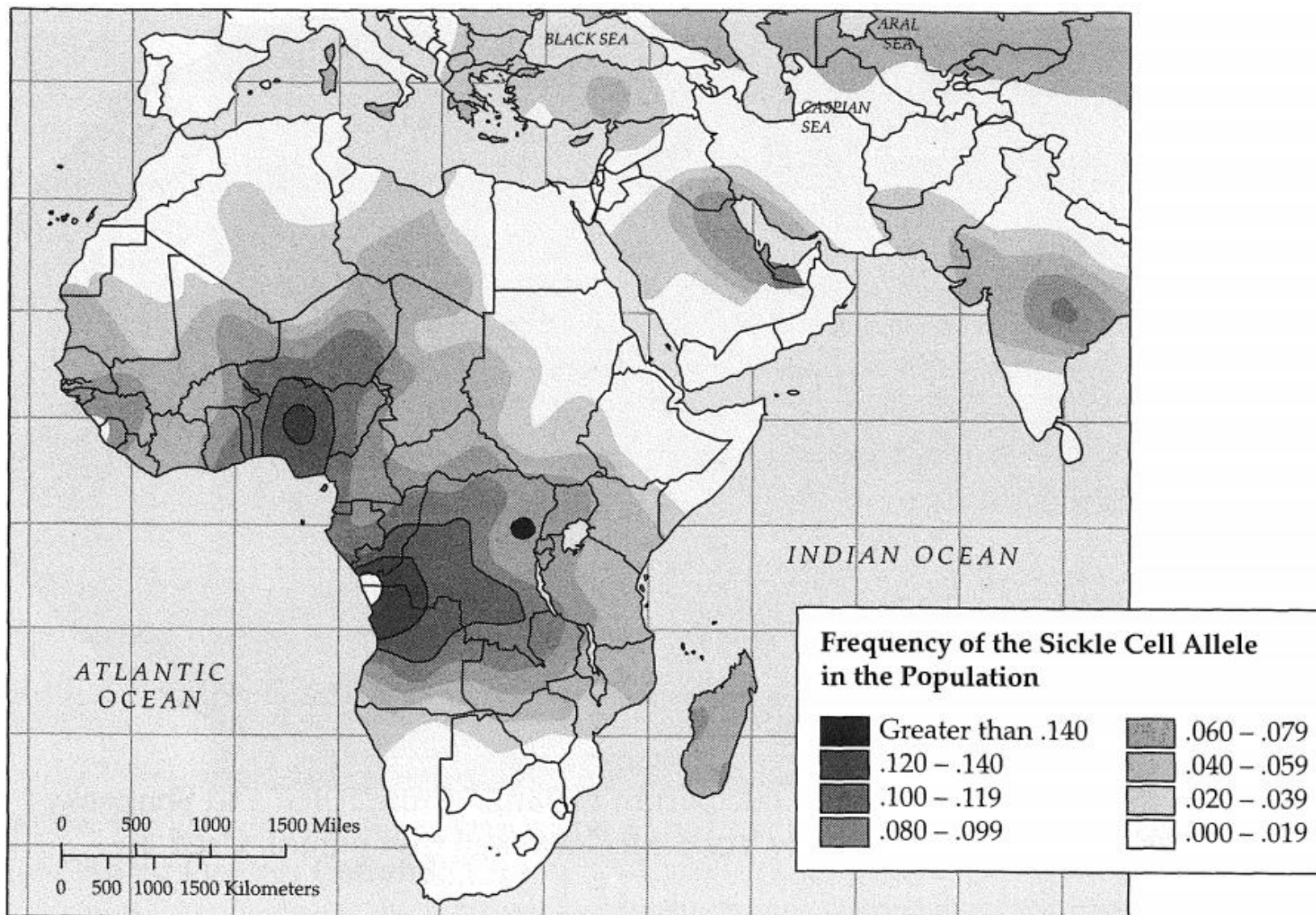
Hemoglobin HbS – srpkovitá anémie



- primárně – ucpání cév (spojeno s místními záněty vlivem opakované ischemie)
- sekundárně hemolytická anémie (progresivní vaskulopatie)

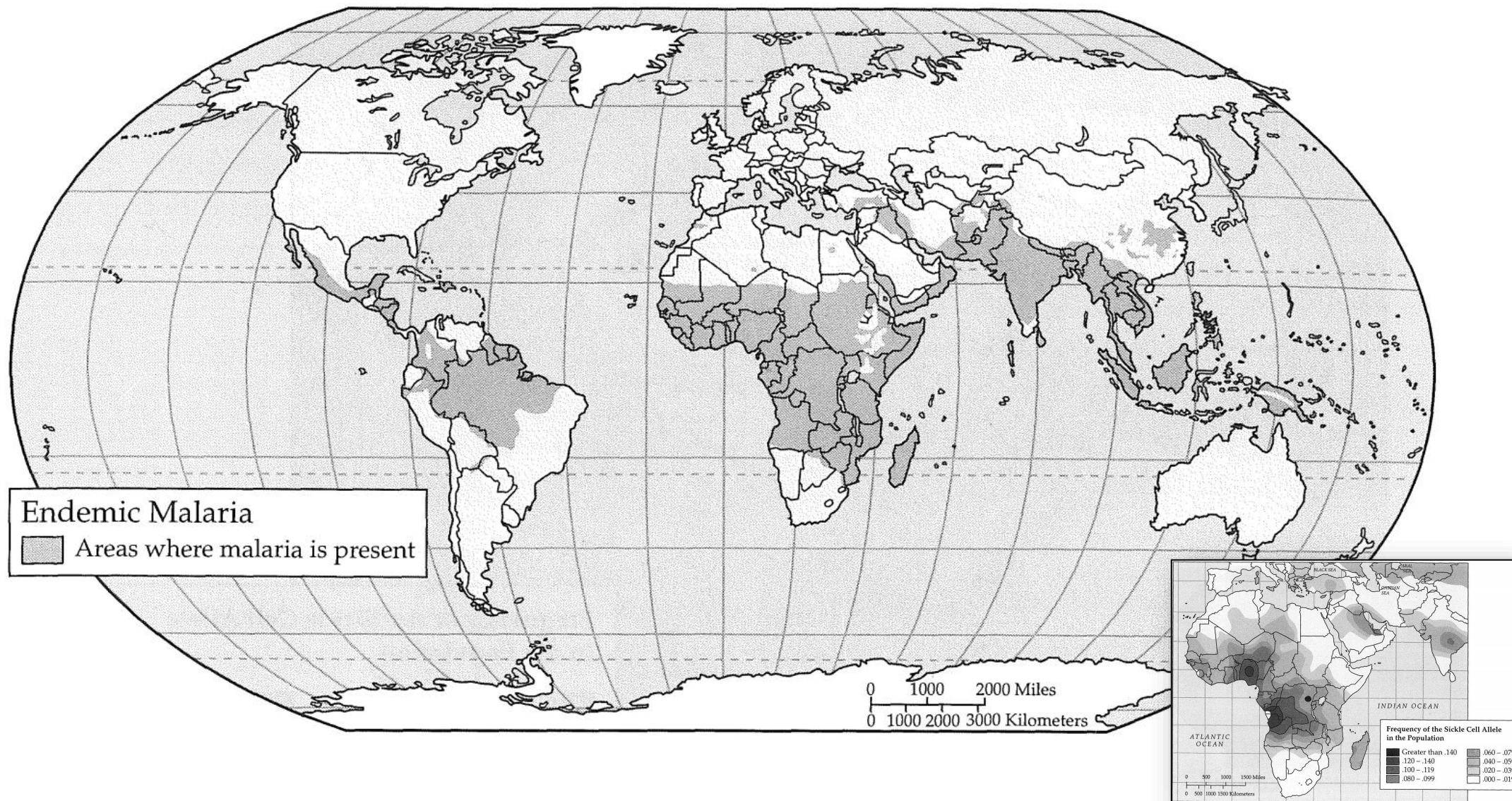
Hemoglobin HbS – alelové frekvence

- populace s četností alely S 5–15 % (heterozygoti 15–40 %)



Hemoglobin HbS – alelové frekvence

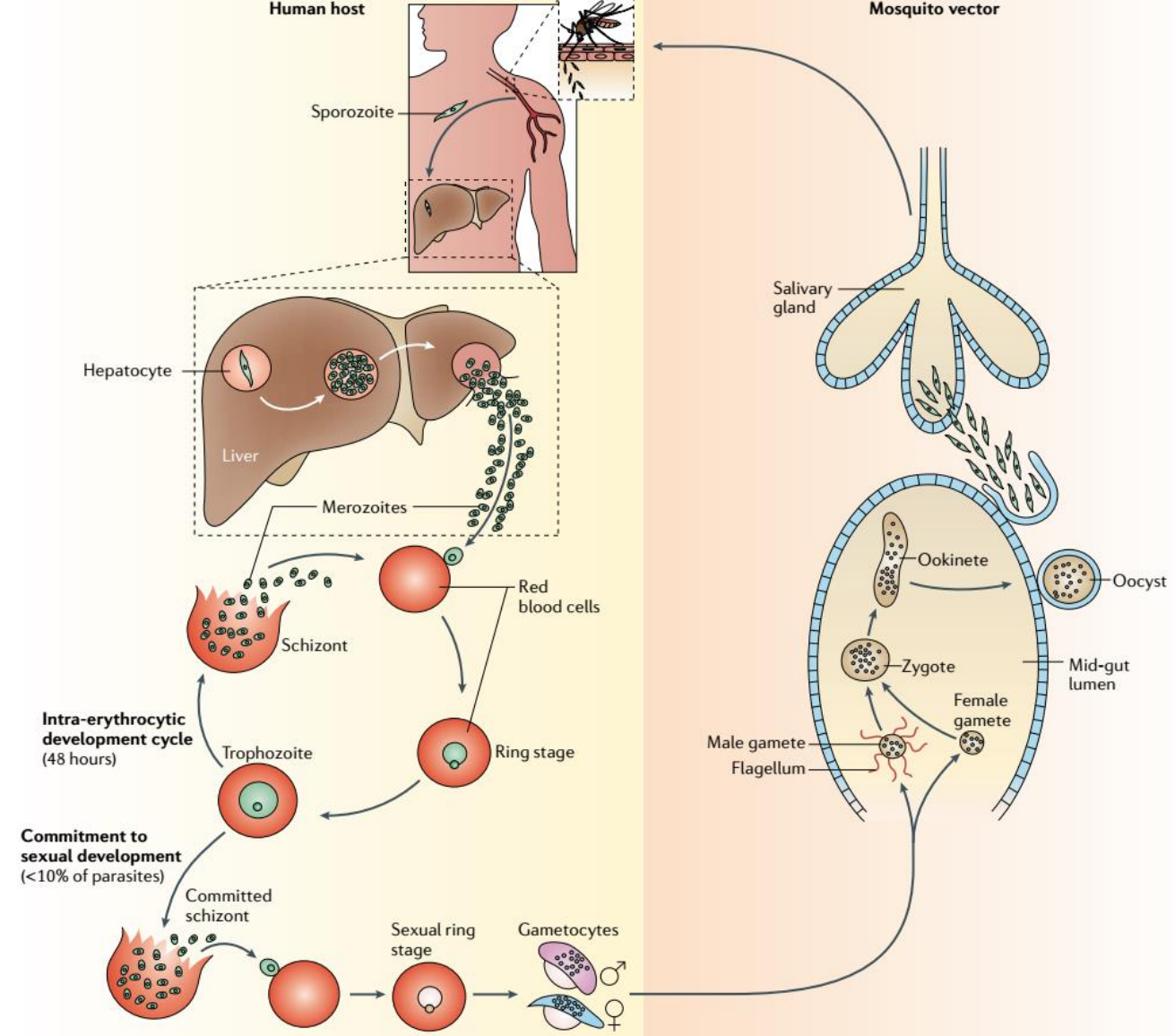
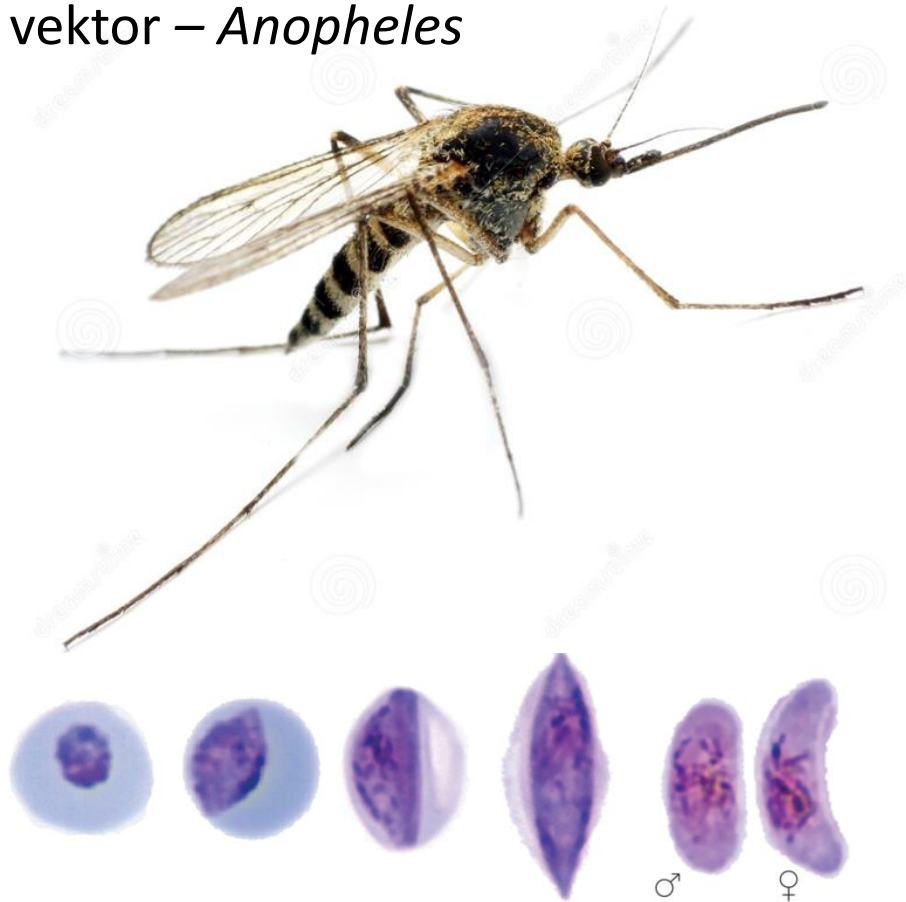
- endemický výskyt malárie



HbS – malárie

Malárie (bahenní zimnice)

- *Plasmodium falciparum*, ... *vivax*, ... *malariae*, ... *ovale*
- vektor – *Anopheles*



Životní cyklus plasmodia a vývoj gametocytu (ca 10–12 dní; Josling a Llinás 2015)

Malárie (bahenní zimnice)

- první příznaky od 8 do 25 dní od první infekce
 - bolest hlavy, zvýšená teplota, bolest kloubů a zvracení, anémie vinou rozpadu erytrocytů a zvětšená sliznice
 - fáze záchvatů každé **tři** (terciána; vývoj 48 hodin; *P. falciparum*, *vivax* a *ovale*), **čtyři** (kvartána; vývoj 72 hodin, *P. malariae*) nebo **dva** dny (vývoj 24 hodin; *P. knowlesi*)



- přímé úmrtí způsobuje *P. falciparum*, všechny ale způsobují vyčerpávající horečky a stavy přímo zhoršující fitness (např. až o 60 % nižší produktivita zemědělské rodiny)
- především umírají děti do pěti let
- mohla zabít až polovinu lidí, co kdy žilo

MALARIA

An infectious disease characterized by cycles of chills, fever, and sweating, caused by a protozoan of the genus *Plasmodium* in red blood cells, which is transmitted to humans by the bite of an infected female anopheles mosquito.

247 MILLION APPROX. CASES OF MALARIA EACH YEAR

3.3 BILLION PEOPLE LIVE IN AREAS WHERE MALARIA IS A CONSTANT THREAT



700,000 malaria deaths among African children under age 5, or about 56% of all global malaria deaths

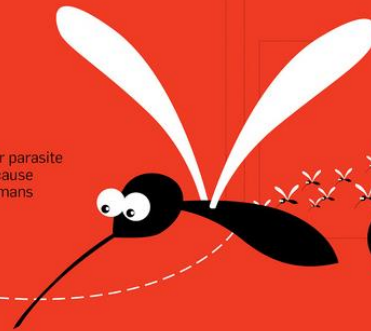
1.2 MILLION DEATHS IN 2010

95% DEATH IS IN AFRICA



MALARIA DEATHS IN ADULTS

4 There are four parasite species that cause malaria in humans



Mosquitoes can fly up to several kilometers! And they can reach far off places by taking shelter in motor vehicles, ships and aircraft



The female mosquito lays 30-150 eggs every 2-3 days. Human blood is needed to nourish these eggs



Anopheles mosquitoes breed in natural water collections. Therefore, breeding increases dramatically in the rainy season



Anopheles mosquitoes enter the house between 5 p.m. and 9.30 p.m., and again in early hours of morning



\$1.2 BILLION WAS SPENT BY THE GATES FOUNDATION FROM 2000-'08, FOR MALARIA ERADICATION

\$100 MILLION A YEAR IS NEEDED FOR MALARIA RESEARCH

25% COMING FROM THE UNITED STATES



Progress towards elimination by country

7-21 The time between a mosquito bite and the start of illness is usually

1 The disease is transmitted to humans when an infected Anopheles mosquito bites a person and injects the malaria parasites (sporozoites) into the blood.

SYMPTOMS OF MALARIA

CENTRAL
• HEADACHE

SYSTEMIC
• FEVER

MASCULAR
• FATIGUE
• PAIN

BACK
• PAIN

SKIN
• CHILLS
• SWEATING

RESPIRATORY
• DRY COUGH

SPLEEN
• ENLARGEMENT

STOMACH
• NAUSEA
• VOMITING

3 When an Anopheles mosquito bites a human, these sporozoites complete and repeat the complex Plasmodium life cycle

2 Sporozoites travel through the bloodstream to the liver, mature, and eventually infect the human red blood cells

Economic and health system impact on heavily affected country

60% of outpatient health clinic visits.

40% up to 40% of public health expenditures;

30-40% of inpatient hospital admissions



Quinine is purified and used to treat malaria

1820

Anti-malaria drug Chloroquine is discovered

1934

A parasite is successfully grown in culture and vaccine research is possible

1976

Anti malaria drug Mefloquine Hydrochloride is approved

1989

Malaria vaccine candidate RTS,S is developed and enters clinical trials

1992

Mosquito nets, now commonly known as insecticide-treated mosquito nets (ITNs) are shown to reduce overall childhood mortality by 20%

1996

The final stage of clinical trials of Mosquirix find it halves the risk of african children getting malaria

2010

The vaccine is set to be licenced and hit the market

2015

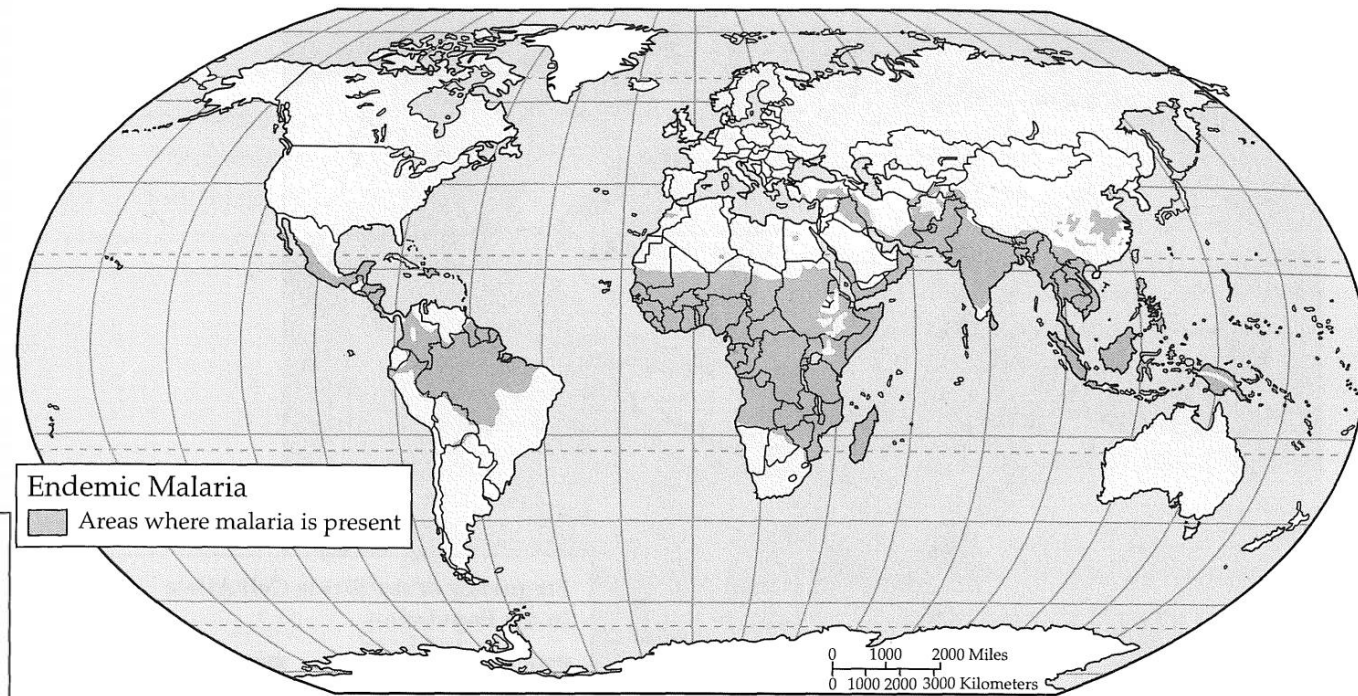
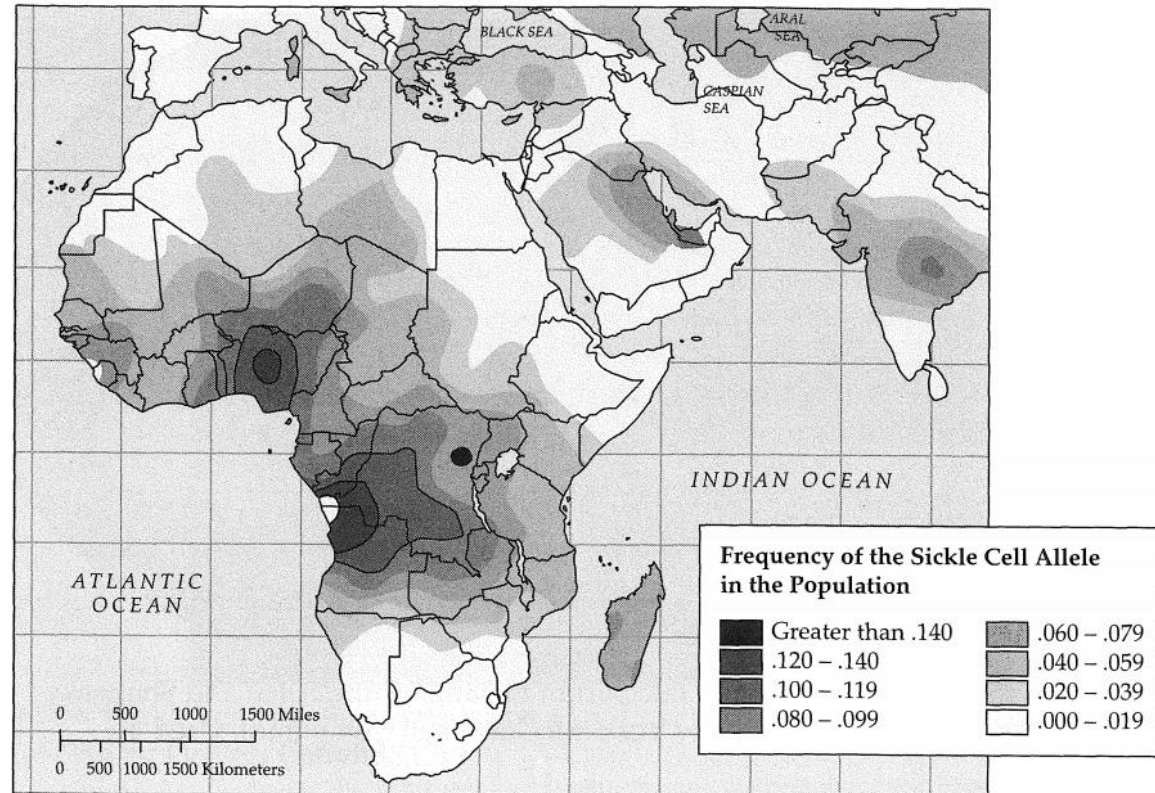
25%

The Malaria mortality rates that has fallen globally since 2000

Source: Various/ This graphics is not meant for any commercial purposes Graphics.RAJ

HbS – souvislost s malárií

- korelace mezi výskytem alely S a malárií je obrazem balancovaného polymorfizmu
- S alela je spojena především s místy trvalého hyperendemického výskytu malárie, ohrožující děti od dvou měsíců do dvou let



HbS – alelové frekvence

- ustavená rovnováha je výsledkem selekce SS a malárie
- pokud by byla úmrtnost na srpkovitou anémii a malárii stejná, **byl by poměr alel S ku A 1:1, tak to ale není**

na každých 100 SA, kteří se dožijí
dospělosti se dospělosti dožije

88 AA

14 SS

relativní fitness (Bodmer a Cavalli-Sforza 1976)



0,1–0,2 S



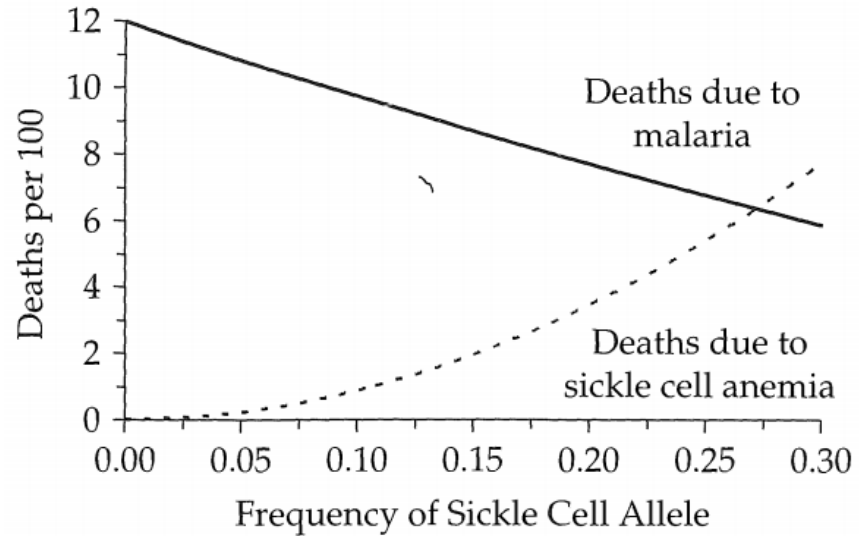
0,8–0,9 A



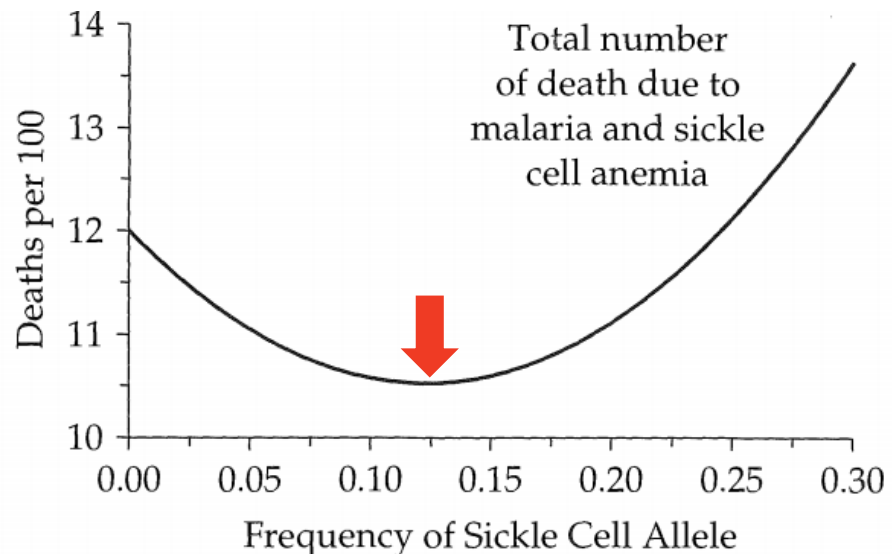
Kde se ale ustaví
ekvilibrum?

HbS – alelové frekvence – ustavení rovnováhy

Alelové poměry – hypotetický model ustavení ekvilibria



RF: 0,12 AA umře na malárii, 0,86 SS umře na anémii



- balancovaná selekce vede k ustavení rovnováhy na úrovni nejnižší celkové úmrtnosti (zde 0,122)

HbS – alelové frekvence – výpočet rovnováhy

Algebraický výpočet (mírně odlišná data)

relativní fitness $w_{AA} = 0,7961$ $w_{AS} = 1$ $w_{SS} = 0,1698$

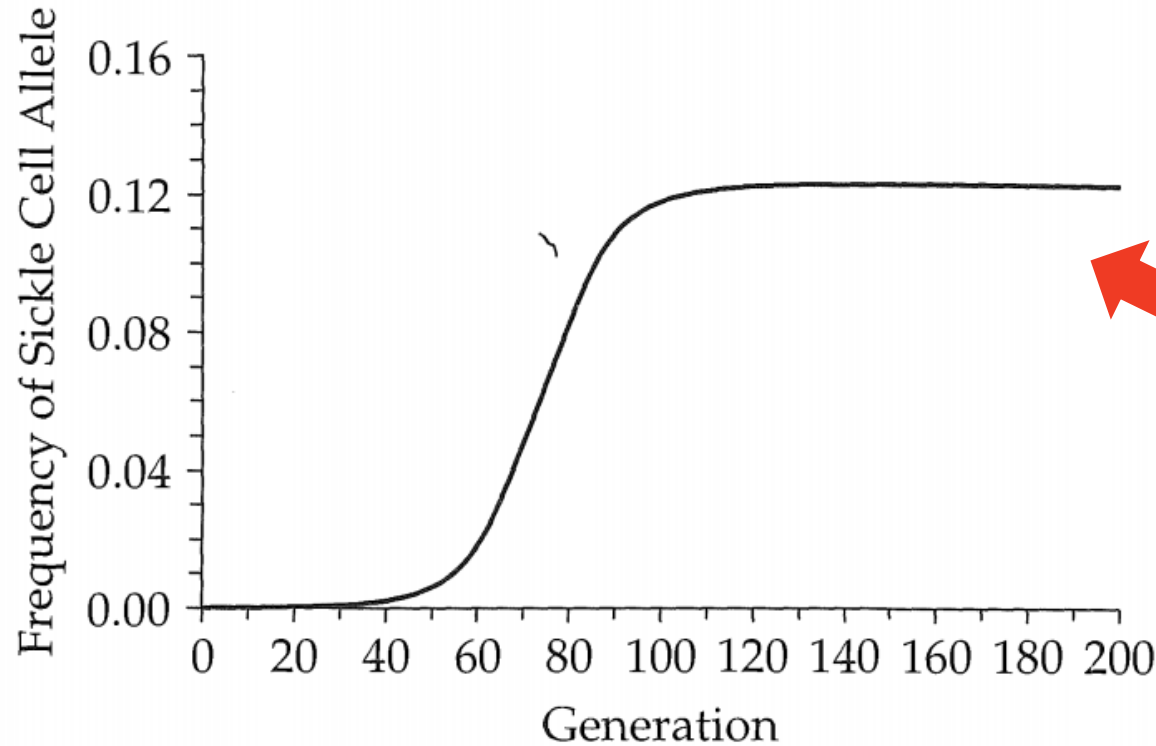
selekční koeficienty ($s = w-1$): $s_{AA} = 0,2039$ $s_{AS} = 0$ $s_{SS} = 0,8302$

hodnota ekvilibria (odhad četnosti q) $= s_{AA} / (s_{AA} + s_{SS}) = 0,1972$

Podstatná a **mezi-populačně značně variabilní** je síla selekce malárií!!! Bez přítomnosti tohoto faktoru se bude četnost alely snižovat.

HbS – doba dosažení rovnováhy

Alelové poměry – hypotetický model



Kdy se ale ustaví
ekvilibrium?

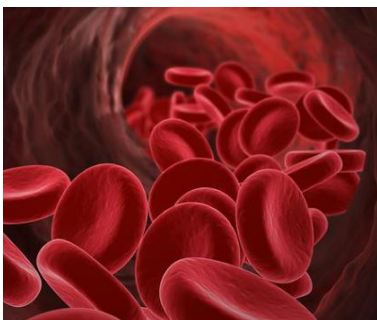


- ustavení rovnováhy v čase při daných relativních fitness
- počáteční frekvence 0,00001 – odpovídá četnosti mutace
- odpovídá **2 000 až 3 000 rokům** (bez vlivu dalších faktorů), to odpovídá rozšiřováním předka *Plasmodia* (před 3200–7700 lety)

HbS – podstata rezistence

Podstata rezistence

25–40% HbS – **srpkovitost při silné hypoxii**



„normální“ krvinka nereaguje na hypoxii změnou tvaru

u infikované krvinky vede hypoxie k srpkovitosti



zvýšení propustnosti membrány a ztráta draselných iontů

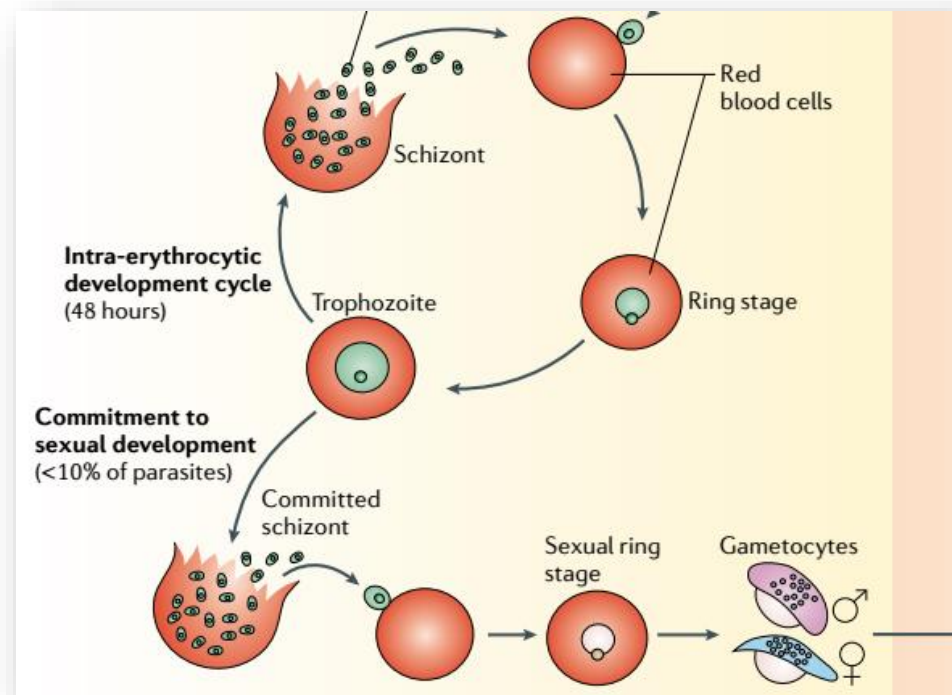
ALTERNATIVNĚ

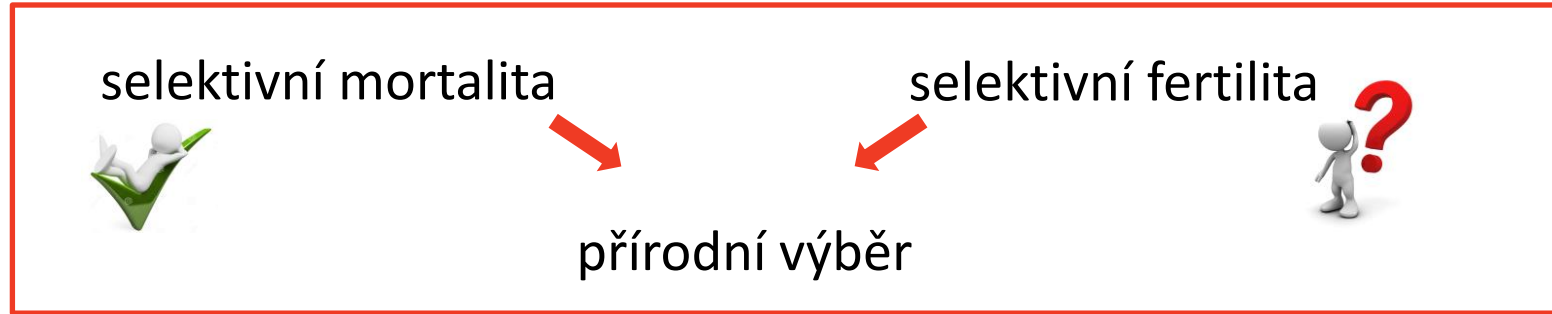
účinnější odstraňování napadených buněk im. systémem
potlačení vývoje parazita

úmrtí parazita

delší čas na přípravu imunitního systému

v průběhu vývoje trofozoita se na povrchu erytrocytů vytváří „výrůstky“ umožňující přichycení na stěnu cévy až do doby dozrání merozoitů





Působí selektivní fertilita?

- některými výzkumy pozorována větší fertilita heterozygotních žen (Afrika, Karibské ostrovy, Alabama)

vysvětlováno menším ohrožením plodu v případě infekce matky, případně nižší pravděpodobností poškození placenty parazitem

- ale jiné studie (Kostarika, opět Karibik) nepotvrdily



může v některých populacích
posunovat rovnováhu, ale není přesně
jasné jak

Souvislost HbS s kulturní proměnou krajiny

Teorie jedné mutace (Relethford)

původní les s malým množstvím komárů a vzácnou

změna ekologie lesa

mýcení

stojaté vody

příchod lidí a jejich přechod k závlahovému zemědělství



vzestup populace komárů

rozšiřování malárie

nárůst výhody heterozygotů

nárůst frekvence alely

ustavení rovnováhy

přenos do jiných populací (např. obchodem s otroky; konkrétní původ Malárie umísťován do různých míst)



HbS – původ mutace

- první studie využívající restriční endonukleázy ke sledování genů spojených s onemocněním
- výzkumy zaměřené na restriční místa v rámci β klastru

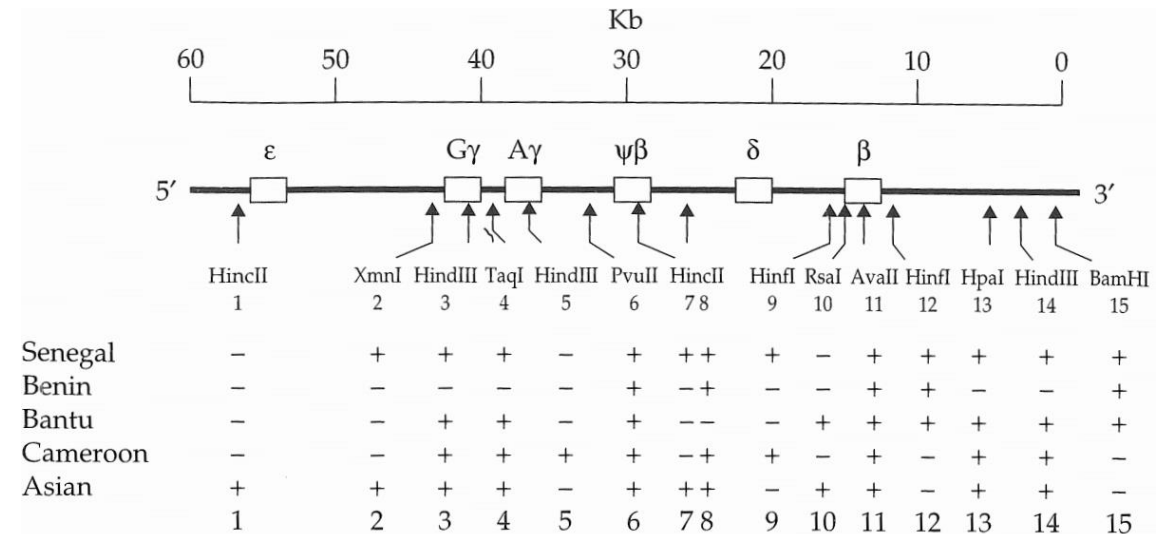


S alela objevena hned u několika afrických haplotypů, reprezentujících téměř celé území homozygoti pro haplotypy z Beninu, Alžírsko Senegal i Středoafrická republika (Pagnier et al. 1984)



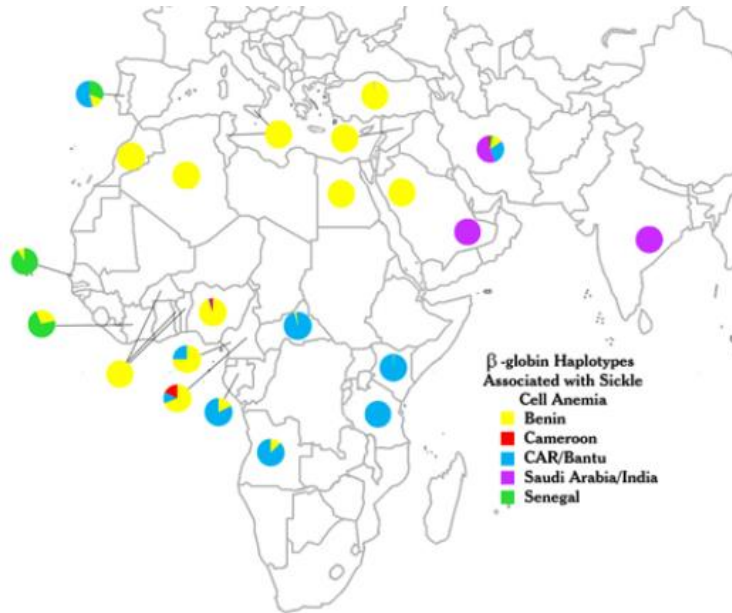
alela S vznikla pravděpodobně opakovaně na různých místech starého světa při **na sobě nezávislých mutačních událostech** (minimálně pěti)

následně se tyto haplotypy rozšířily mimo africký kontinent

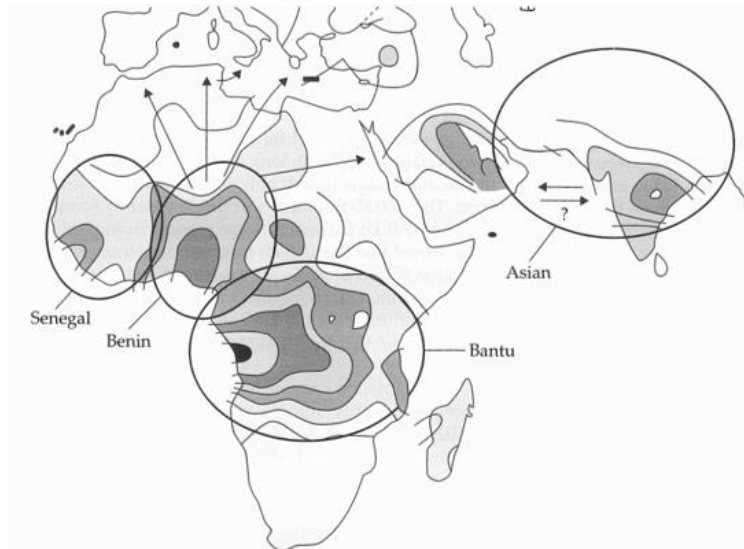


HbS – původ mutace

Distribuce hlavních β -globinových haplotypů



Do Portugalska například rozšířen Bantu a Senegalu od 1400 do 1600; důkaz míšení místních populací a inkorporaci potomků do portugalské populace



Kdy k tomuto vývoji došlo? – ca 2 000–3 000 let.

Společný předek všech zkoumaných plazmodií je sledován do období před 3 200–7 700 let (Rich a Ayala 2002)

HbS – původ mutace

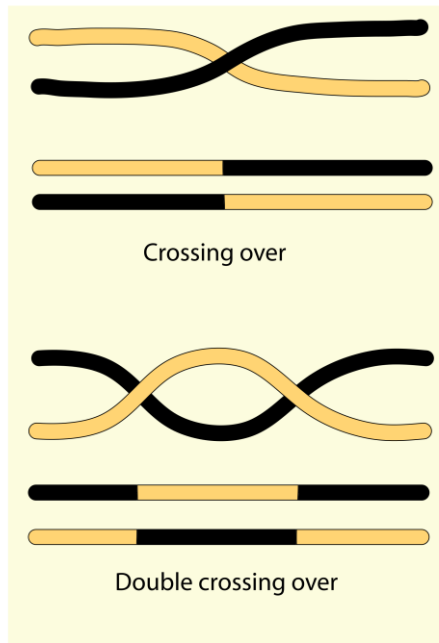
alternativní vysvětlení

- připouštějící možnost pouze jedné mutace

jedna mutační událost



dvojitý crossing-over a genová konverze migrující HbS alely s lokálními variantami β klastru v relativně oddělených populacích (Flint et al. 1993)



Pro každý případ haplotypu s S alelou by k tomu došlo jednou s následným rozšířením. Neboli, tímto mechanismem se S mutace mohla rozšiřovat do ostatních genotypů

HbS – závislost srpkovité anémie na haplotypu

Závažnost srpkovité anémie je závislá na konkrétním haplotypu

- občasná pozorování -> **arabsko-indický** haplotyp **lehčí** symptomy než **Bantu** (Steinberg 2005)
– podílí se také přírodní faktory (těžký průběh v období dešťů)
- negativně koreluje s rozdíly **v hladinách fetálního hemoglobinu** – snad nejnižší také u Bantu
 - zvýšená koncentrace fet. hemoglobinu (1–30 %) zvyšuje věk dožití a zabraňuje rozvoji některých nejzávažnějších příznaků
 - zvýšení produkce fetálního hemoglobinu je také základem léčby (hydroxyurea; 5 azacytidin; Steinberg 2005)

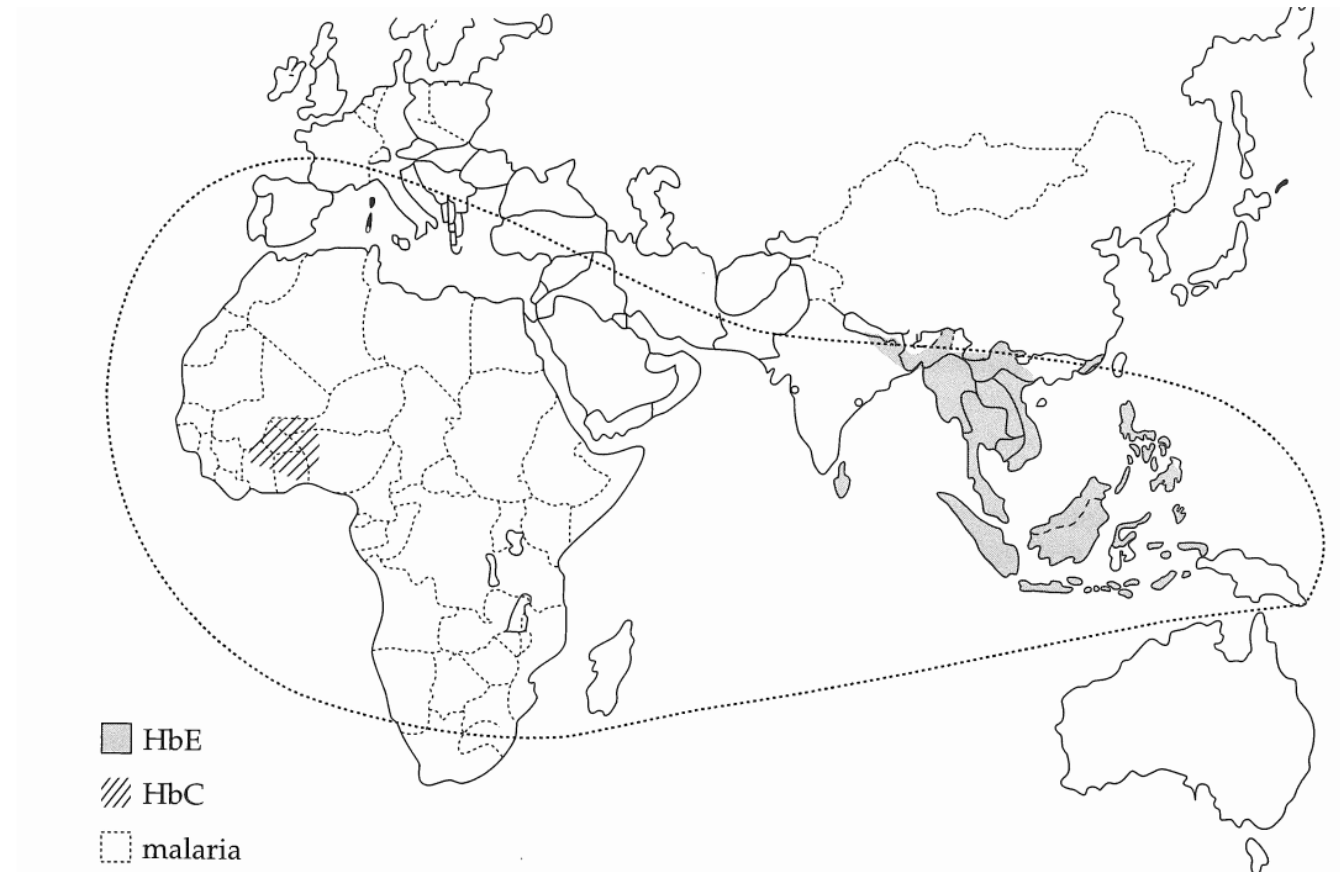
HbS – interakce s parazitem

Varianty se vyvíjejí společně s vývojem parazita

- rod *Plasmodium* je ca 150 mil let
- druhy infekční pro člověka se začaly formovat před ca 100 mil let.
- *P. falciparum* – těžký průběh nemoci odkazuje na relativně nedávnou změnu hostitele z ptáků na lidi; podle mol. dat k tomu došlo před oddělením lidské a šimpanzí linie (McCutchan et al., 1996)
 - *Plasmodium falciparum* mění – adhezivní (PfEMP1) a antigenní vlastnosti
 - exprimován výlučně z jednoho z ca 50 různých *var* genů – samostatně mění exprimovaný gen a tedy antigenní obraz → vznikají různé antigenní subpopulace
 - prevalence různých polymorfizmů parazita je dána **přítomnými HLA polymorfizmy populace** (Gilbert et al. 1998)
 - popsány také geny (Msp-1 a Msp-2) parazita, jejichž frekvence výskytu koreluje s HbS (Konate et al. 1999)

Hemoglobin E ($\alpha_2\beta_2^{26 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}}$)

- druhý nejčastější abnormální hemoglobin
- častý v jihovýchodní Asii (s frekvencí až 0,5), v malých frekvencích i jinde – např. Turecko
- výsledek minimálně dvou nezávislých mutačních událostí
- mutace neupřesněným způsobem brání napadení krvinek Plasmodiem (snad membránová abnormalita)
- homozygoti *HbEE* **nemají tak těžké klinické potíže jako SS**



Hemoglobin C ($\alpha_2\beta_2^{6 \text{ Glu} \rightarrow \text{Lys}}$)

- výsledek jedné mutační události a genového toku do sev. Afriky
- chrání nejvíce v **homozygotním stavu** – rozvinutí klinické malárie je u HbAC o 29% nižší, u **HbCC o 92% nižší** (Modiano et al. 2001)
- v populaci Dogonů v 80% brání propuknutí těžkých příznaků (Agarwal et al. 2000)
- plasmodia se v *HbCC* krvinkách nemohou množit



- mohlo by v případě dalšího ohrožení malárie nahradit *HbS*, ale omezení na konkrétní populace naznačuje možnost pop. specifických faktorů



Talasémie

- *thalassa* (řec. – moře)
- středomořské anémie
- skupina chorob spočívajících ve snížení nebo úplném utlumení produkce jednoho z řetězců hemoglobinu
- především **α** a **β** , zbylé řetězce výjimečně



ustání tvorby – α^0 talasémie a β^0 talasémie
snížení tvorby – α^+ talasémie a β^+ talasémie



různě závažné poruchy tvorby hemoglobinu

Alfa talasémie

- **ztráta (převážně tedy deleční)** jednoho a více z celkem 4 genů pro řetězec α
- více patologických projevů

minor t.

$(-\alpha/\alpha\alpha)$ – často ani serologicky nerozlišitelné

$(-\alpha/-\alpha)$ nebo $(--/\alpha\alpha)$ – vážné anemie

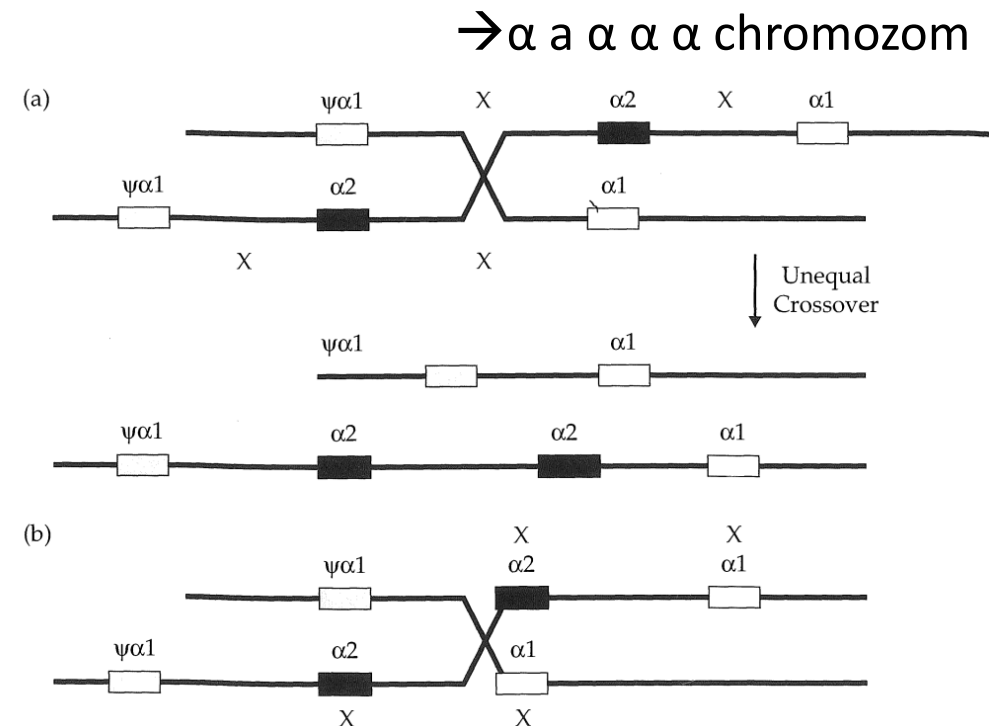
$(--/-\alpha)$ – zvýšená tvorba HbH

major t.

$(--/--)$ – potrat

○ $-\alpha$ – typicky ve středomoří a jihovýchodní Asii

○ $--$ – jihovýchodní Asie



Beta talasémie

major talasémie

- těžké anémie, vysoká úmrtnost před dosažením dospělosti
- vrozená anémie u populací v okolí středomořského moře

minor talasémie: heterozygoti β^0/β , β^+/β

často bez příznaků, se zvýšenými hladinami HbF

Na rozdíl od převážně delečních mutací α jsou zde zodpovědné různé mutační události (až 150 různých mutací – včetně ca 37 genů v okolí hemoglobinového lokusu)

Table 6.2 Some frequent β -thalassemias in various populations

Group/Region	Mutation	Type	Frequency
African Americans	TAT box (-29)	β^+	39%
	Poly A site	β^+	26%
Mediterranean area	Intron 1 (position 110)	β^+	35%
	β^{39} terminator	β^+	27%
East Indians	Intron 1 (position 5)	β^+	36%
	Deletion (619 bp)	β^0	36%
Chinese	Frameshift (position 71/72)	β^0	49%
	Intron 2 (position 654)	β^0	38%

Mutace typické pro různé populace

Talasémie – rozšíření a selekce

Obecně jsou Talasémie vázány na malarické oblasti

α thalasémie

- jak deleční, tak (vzácnější) nedeleční α^+ talasémie mají v některých populacích výskyt až 80 %
- v malarických oblastech mají klinální výskyt, kopírující prevalenci malárie
- v nemalarických oblastech, na jednotlivých ostrovech Pacifiku, kolísá frekvence mezi 0–12 %, bez klinální variability, populaci od populace

Papua-Nová Guinea

klinální výskyt – až 70 % na pobřeží, 2–5 % v centrální části

heterozygoti ($-\alpha/\alpha\alpha$) mají 0,63 riziko onemocnění těžkou formou malárie, homozygoti ($-\alpha/-\alpha$) 0,4

mechanismus ale není znám, snad lepší imunitní odpověď buněk (Luzzi et al. 1991)

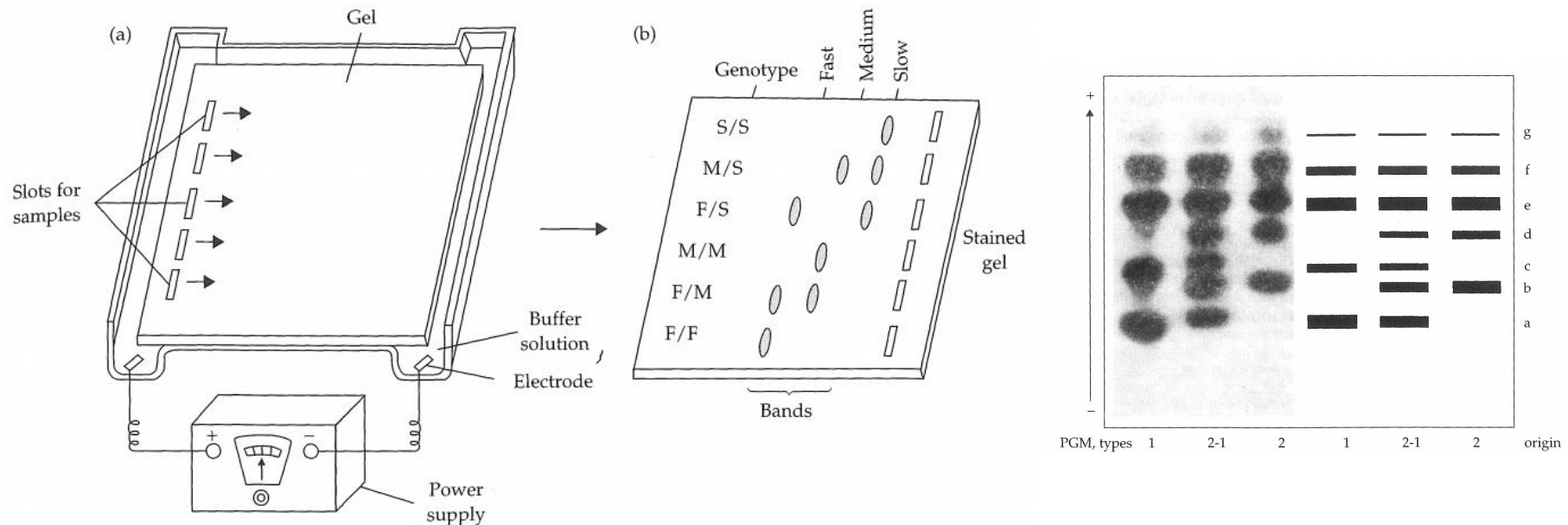
β thalasémie

téměř nezkoumána, alternativní hemoglobin
snad napomáhá zbavování se parazita z těla



Krevní proteiny

- tvořící červené krvinky, krevní buňky nebo obsažené v plasmě
- nejjednodušší studium polymorfizmů – **elektroforéza** – separace molekul na základě jejich náboje, velikosti a uspořádání



- studium na úrovni genetické informace

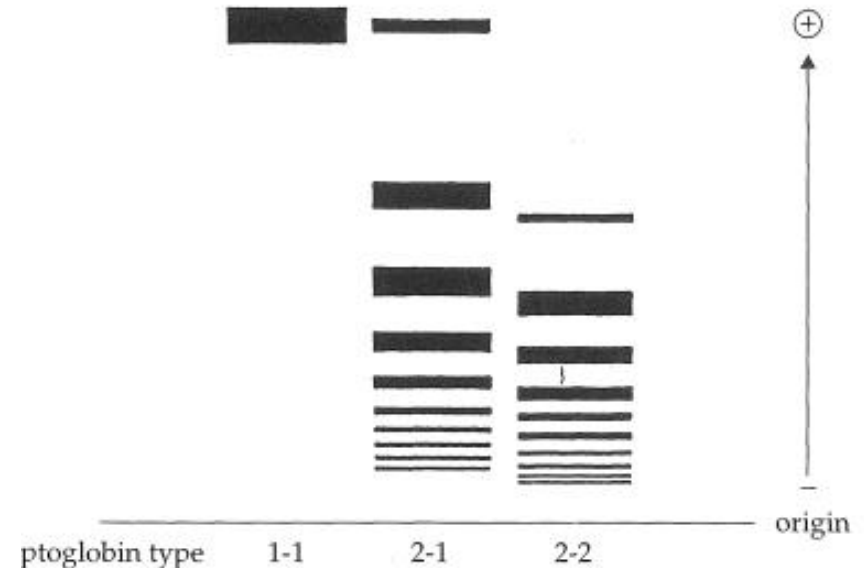
Proteiny plazmy

Name	Some Common Alleles
Albumin	AL^A, AL^M
α_1 -Antitrypsin (α_1 -protease inhibitor)	$PI_1^M, PI_2^M, PI_3^M, PI^S, PI^Z$
β -Lipoprotein allotypes	AG^x, AG^y
Lp system (apolipoprotein)	LP^a, LP
Ceruloplasmin	CP^B, CP^A, CP^C
Cholinesterase (CHE2)	
Complement component-3	$C3^S, C3^F$
Group-specific component	GC^{1F}, GC^{1S}, GC^2 (VDBP, VDBG)
→ Haptoglobins	HP^{1S}, HP^{1F}, HP^2
Immunoglobulins	
Gm-Am	$G1m^3, G3m^5, G1m^1, G1m^{1,2}$
Km (Inv)	Km^1, Km^2
Placental alkaline phosphatase	PL^F, PL^S
Properdin factor B (glycine-rich- β -glycoprotein)	BF^S, BF^F
→ Pseudocholinesterase (butyrylcholinesterase)	$E1, E2$ (CHE1)
Transferrins	$TF_1^C, TF_2^C, TF_3^C, TF^B, TF^D$
Xm group (α -macroglobulin)	XM^a, XM

Enzymy plazmy – haptoglobiny

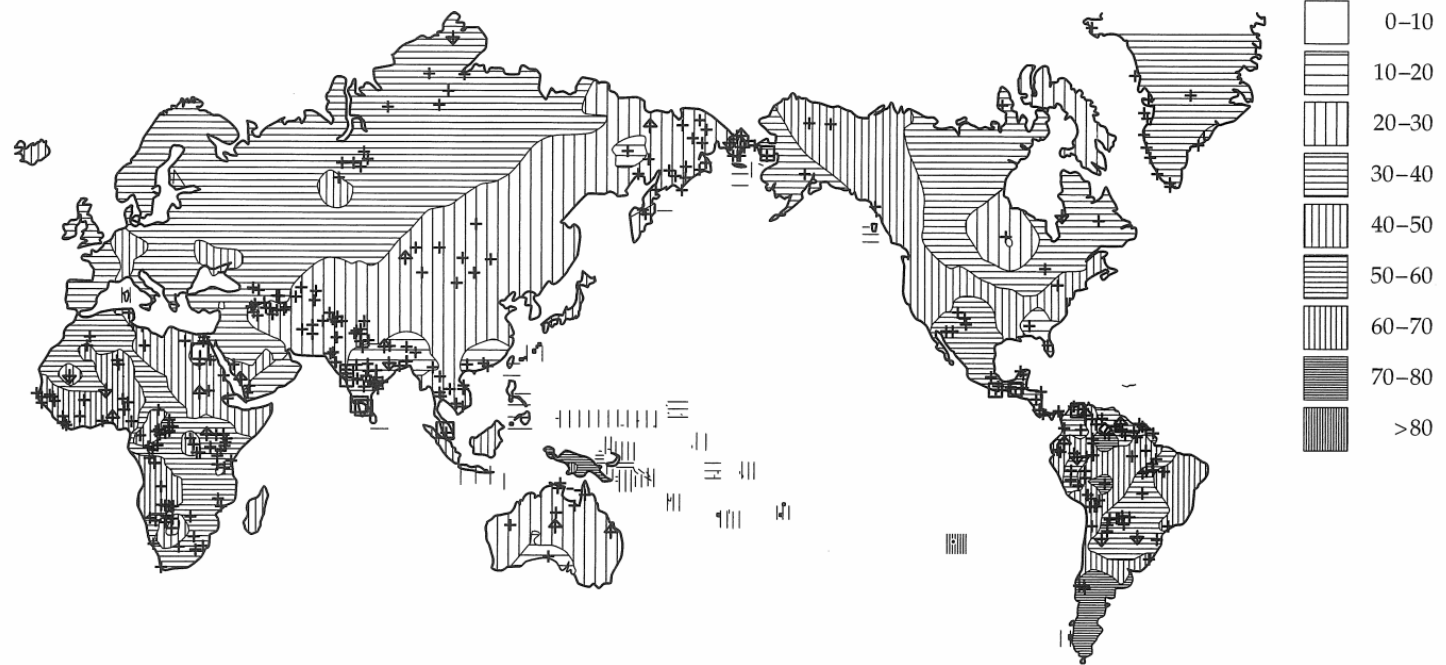
- vážou extrakorpulární hemoglobin z erytrocytů – zamezují vychytávání hemoglobinu ledvinami (poškozuje ledviny) a znemožňují využití volného hemoglobinu např. bakteriemi
- **2 α** a 2 β řetězce – 16q
- produkty jednoho lokusu (řetězec α) – kodominantní alely **Hp¹** a **Hp²** + **další** (např. Hp0 – delece haptoglobinu)
- tři hlavní fenotypy – **Hp 1-1**, **Hp 1-2**, **Hp 2-2**

- elektroforéza odráží chování proteinů dvou alel – Hp 1 je dimer, Hp 2 vytváří různé množství homopolymerů a heteropolymerů (proto více pomaleji se pohybujících proužků)



Proteiny plazmy – haptoglobiny

mezipopulačně rozdílné frekvence
– Hp1 0,07 (Indie) – 0,7 (západní
Afrika a Jižní Amerika)



- frekvence alely Hp 1 – S-J gradient v Evropě, Sub-Saharská Afrika až 70 %, východní Asie nižší, velmi vysoké frekvence v Jižní Americe
- Hp 1 efektivněji vychytává volný Fe, Hp 2 muži mají vyšší koncentrace sérového železa
- efektivnější vychytávání může být selektováno tlakem ze strany onemocnění vedoucích k rozpadu krvinek
 - efektivnější Hp 1 může být snad výhodou u anemií, zkoumá se asociace s řadou neduhů – Hp 1–1 s leukémií, Hp 2–2 s nemocemi srdce

Proteiny plazmy – pseudocholinesteráza (butyrylcholinesteráza)

- cholinesteráza přítomná v séru (tvoří se v játrech)
- nespecifická
- 4 alelické formy se sestupnou esterázovou schopností

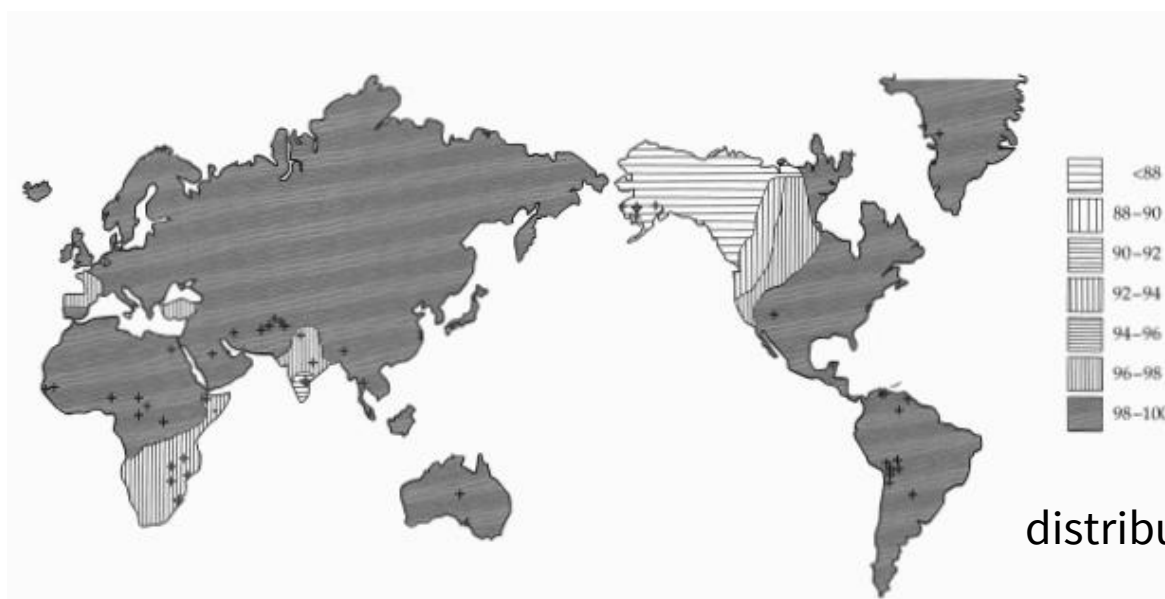
E_1s – postrádá esterázovou aktivitu

$E_1s E_1s$ – autozomálně recesivní



citlivost na suxamethonium (myorelaxant **sukcinilcholin**)

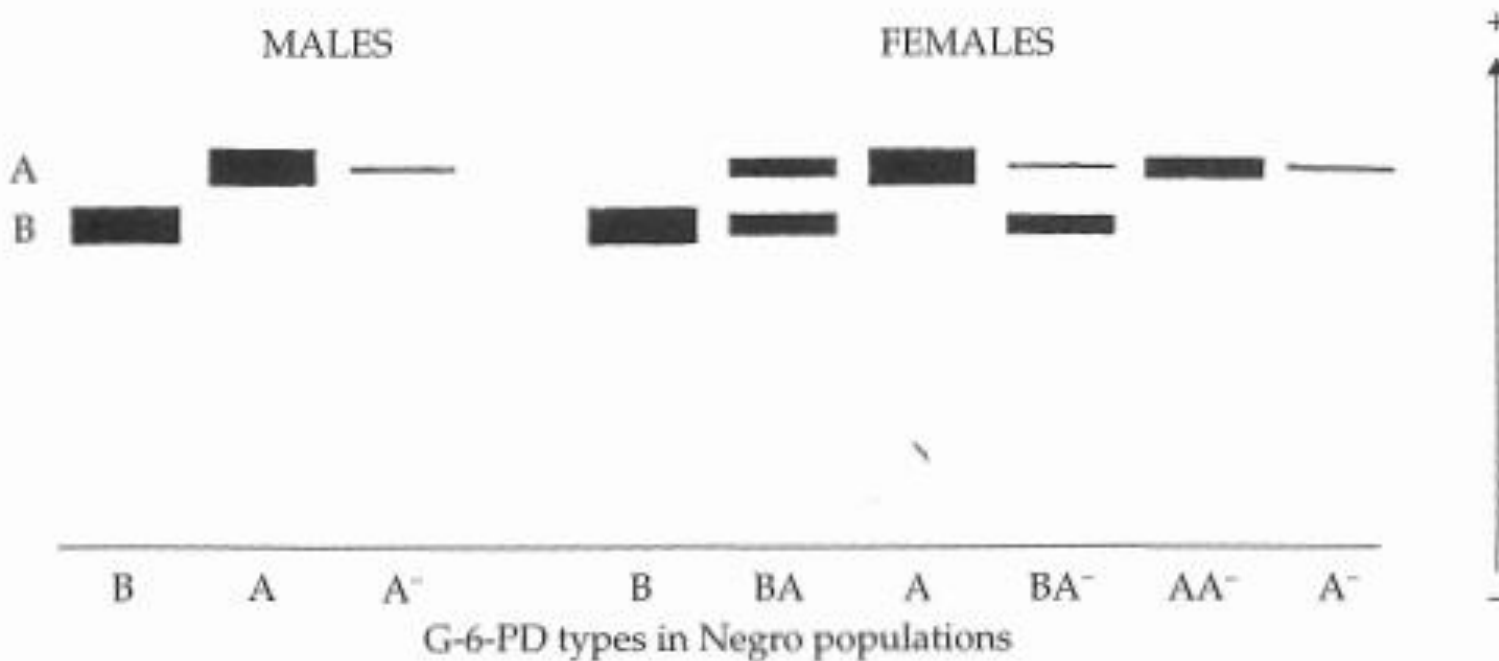
- prodloužená zástava dechu po podání
- souvislost také s metabolizací kokainu a heroinu



distribuce funkční alely

Proteiny krvinek – glukóza 6-fosfát dehydrogenáza (G6PD)

- hemolytická anémie u 10 % afrických vojáků po podání léku *Primaquine* (antimalarikum) a u části středomořské populace po pozření bobů (*Vicia faba*, favismus)
- deficiencie **G6PD** vázaná na X (více než 140 mutací kódující oblasti)



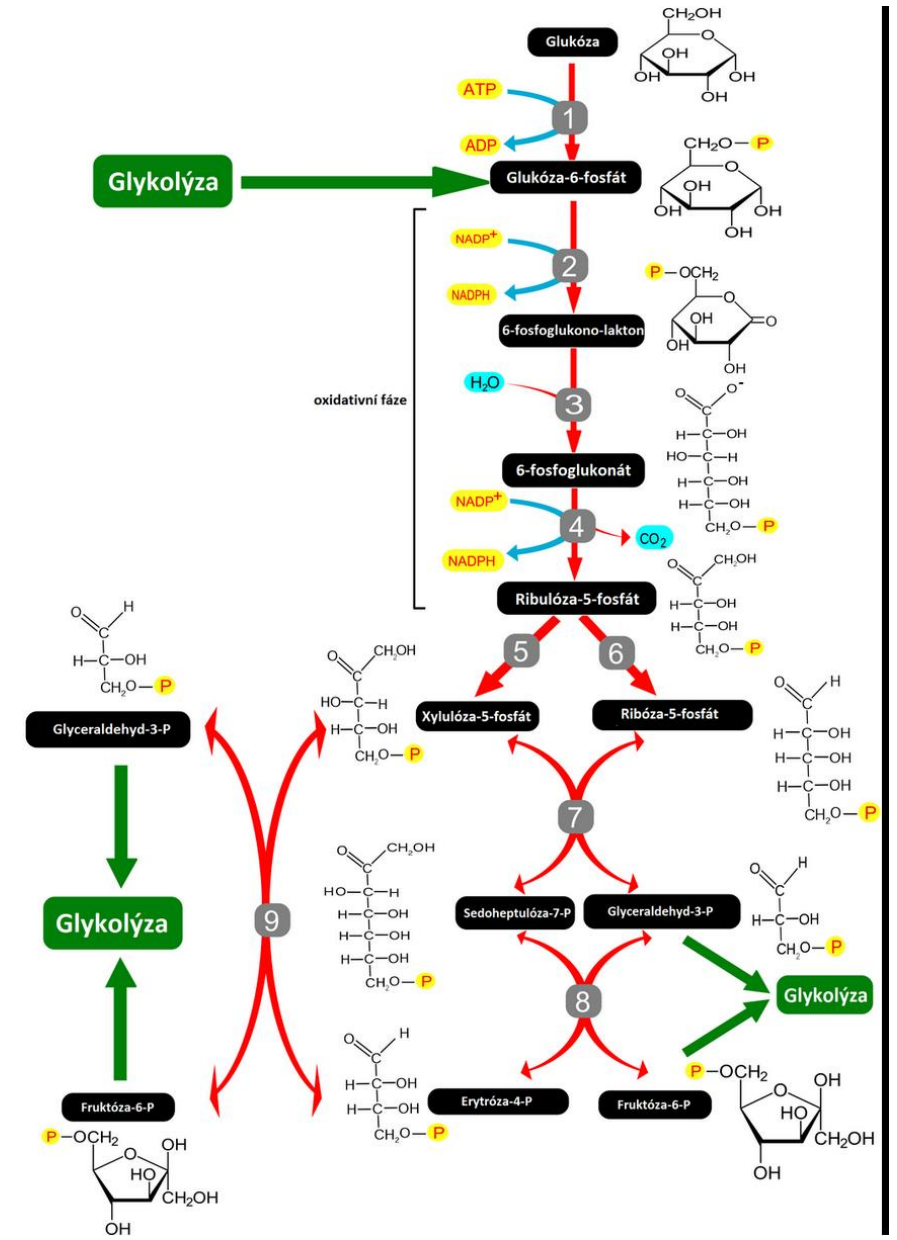
Proteiny krvinek – glukóza 6-fosfát dehydrogenáza (G6PD)

katalyzuje redukci NADP^+ na NADPH v pentózovém cyklu

NADPH udržuje hladiny redukovaného glutathionu

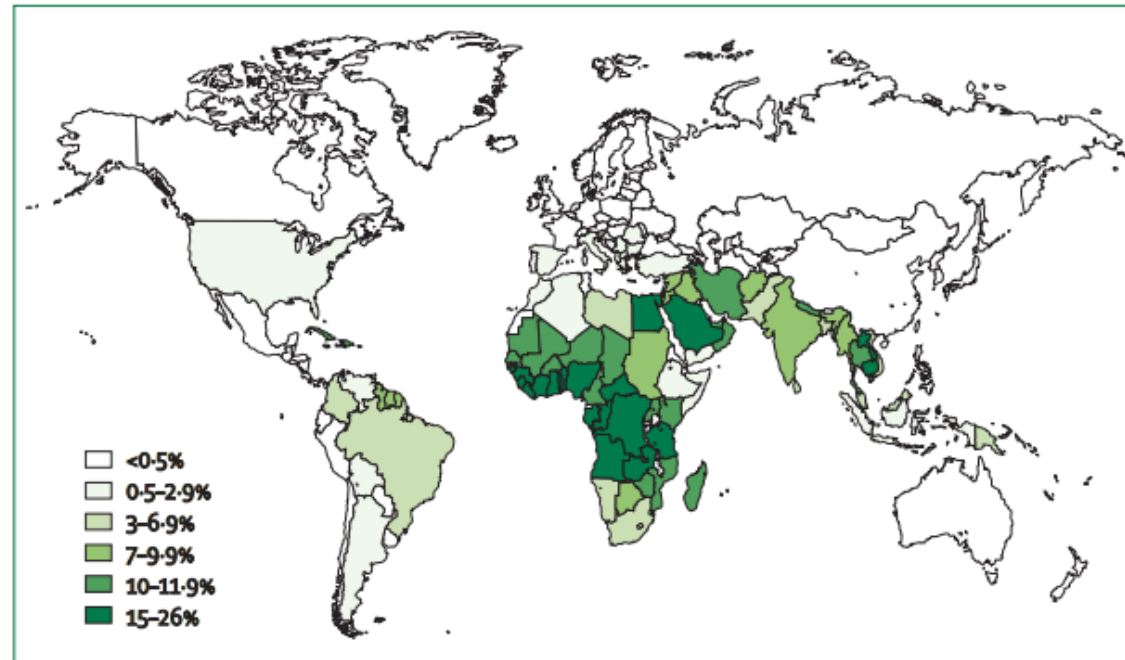
pro erythrocyty zásadní obrana proti oxidativnímu stresu

pokud nefunguje (A) \rightarrow zvýšení oxidativního stresu \rightarrow precipitace hemoglobinu a rozpad erythrocytu



Proteiny krvinek – glukóza 6-fosfát dehydrogenáza (G6PD)

- polymorfismus je vázaný na malarické oblasti – Afrika, jižní Evropa (malárie eradikována v průběhu 20. století), střední východ, jihovýchodní Asie, Pacifik, Amerika (pouze přistěhovalci z malarických oblastí a jejich potomci)
- hemizygoti a heterozygotky mají sníženou pravděpodobnost (46–58 %) propuknutí vážné malárie (Ruwende et al. 1995)
- in-vitro roste *P.* pomaleji v G6PD deficientních buňkách (Roth et al. 1983)



(Cappellini a Fiorelli 2008)

Proteiny krvinek – glukóza6-fosfát dehydrogenáza (G6PD)

účinek?

snad vyšší citlivost buněk na
metabolity parazita (peroxid vodíku)



zvýšení propustnosti membrány



ztráta draselných iontů

alternativně

když je parazit ve stádiu prstence, mají výrazně menší obsah
redukovaného glutathionu → porucha antioxidantních
mechanismů → porušení membrány → pravděpodobnější
fagocytace

G6PD deficientní buňky obsahující parazita jsou fagocytovány 2,3 x
častěji (Cappadoro et al. 1998)

- jezení bobů v kombinaci s deficiencí? – záměrné zvyšování oxidativního stresu jako ochrana proti malárii?