

## Abnormální hemoglobin a varianty červených krvinek

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

## Malárie přírodní výběr

Malárie se endemicky vyskytuje v mnoha oblastech světa, především v tropických a subtropických klimatických pásech. Tato nemoc je hlavní příčinou asi 4 milionu lidí ročně. Pokud bychom do tohoto čísla zahrnuli i lidi umírající na komplikace způsobené onemocněním malárií, bylo by ještě vyšší. V oblastech kde v minulosti byla úmrtnost na malárii nejvyšší je tato v současnosti snížena na třetinu nebo polovinu moderními léky. Podřízení malárie lékařské kontrole způsobilo rozvoj populací v těchto oblastech., malárie na tyto populace působila jako selekční faktor po mnoho generací. Negativní vlivy malárie můžeme pozorovat také v jiných oblastech než jen v úmrtnosti. Chronická malárie postihující populace zejména v tropických oblastech způsobuje obecně vyšší nemocnost populace, redukuje schopnost populace pracovat a zvyšuje náchylnost k jiným onemocněním a tak je snižován její průměrný věk.

Malárie je nemoc, způsobená prvokem z rodu plasmodium, který část svého životního cyklu žije v člověku a část v komáru z rodu Anopheles. Je přenášen na člověka právě štípnutím samičky komára anophela, která je samozřejmě infikována plasmodiem nebo neinfikovaným komárem, který do sebe dostane parazita nasátím z jiného infikovaného člověka. Komár je přenašečem.

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

Člověk hraje velmi důležitou roli ve vývoji malarického plasmodia a také složitou. Některé druhy komárů jsou totiž vázány na člověka jako zdroj potravy. Anopheles gambiae je nejlépe adaptován na podmínky lidských sídlišť, a to tak dobře, že se mu špatně daří v opuštěných pralesních oblastech, to znamená, že usedlá lidská populace je mnohem lepším hostitelem než stěhovaní nomádi. V minulosti, tento hmyz nebo jejich předkové se živili krví zvířat, tak jak to dodnes činí jiné hmyzí druhy. Ale v průběhu vývoje lidské společnosti, v době neolitické některé druhy komárů změnili zdroj potravy a místo krve zvířecí začali preferovat krev lidskou. Vznik zemědělství a převaha usedlého způsobu života přinesla s sebou mnoho změn v životním prostředí a v neposlední řadě došlo k zvýšení počtu lidí.

Žďáření tropických pralesů radikálně mění prostředí a vyhání zvířata, která byla zdrojem potravy moskytů v minulosti. Kácení lesů a zemědělský způsob zaopatřování potravy způsobil v oblastech s vysokými srážkami rozsáhlé eroze. Kaluže vody se staly velmi

dobrymi misty pro mnozeni komaru, dale lidi svá sídliště zakládali společně, takže mnoho rodin žilo v neustálém kontaktu. Všechny tyto události způsobily ideální situaci pro přenos malarického plasmodia a to kontinuálně, což způsobilo 100% infekci populace.

Tyto podmínky existovaly pravděpodobně po dlouhou dobu, asi od té doby co vzniklo zemědělství v tropických oblastech, to znamená po 3 000 – 4000 tisíce let. Situace v tropických oblastech je ještě složitější a přenašeči mohou být různí, také mohou být různé malarické choroby, které přenášejí. Ale spojení zemědělství a malárie je jen jedno. Kosterní pozůstatky z Řecka datované do neolitu nesou znaky modifikace kostní tkáně, které jsou způsobené chronickou anémií a někteří badatelé předpokládají, že se jedná o znaky talasémie, která je dodnes rozšířená mezi středomořskou populací, sužovanou malárií.

Pokud by malarická hypotéza byla správná, potom by geny kódující takové abnormality jako HbS, HbE, talasémii a G6PD nedostatečnost byly pro populaci výhodné právě v oblastech endemického výskytu malárie. Selektce heterozygotů vytváří balancovaný polymorfismus, který udržuje abnormální geny ve vysokých frekvencích, zatím co jedinci nesoucí pouze normální geny jsou v nevýhodě.

Nejlépe je vztah mezi malárií a variantami červených krvinek pozorovatelný na srpkovitém hemoglobinu HbS. Jedinci, heterozygoti, kteří mají srpkovité krvinky mnohem méně umírají na malárii než lidé s normálním hemoglobinem, to znamená, že tito přežívající mají vyšší fertilitu a ženy se srpkovitou anémií rodí více živých dětí než ženy zdravé. 45% populací tvoří lidé se srpkovitou anémií, což dokazuje, že se dožívají vyššího věku než lidé zdraví a také je mezi nimi mnohem menší dětská úmrtnost. Také fertilita mužů je vyšší u nemocných srpkovitou anémií, také produkce spermatu je snižována vysokou tělesnou teplotou, proto nositelé srpkového genu mají výhodu, protože podléhají méně atakům malárie a tak jsou plodnější.

#### Rozšíření variant červených krvinek

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

Vysoké frekvence lidí se srpkovitým hemoglobinem v oblastech vysokého výskytu malárie je dalším příkladem. V západní Africe, severovýchodní Indii a východním Pakistánu se srpkovitý gen vyskytuje až v 15%. Ve všech těchto oblastech je plasmodium přenášeno plynule po celý rok. Otázka jak se vzala malárie mimo Afriku je nasnadě, protože bylo zjištěno, že většina z nich má africký původ. V mnoha oblastech středomoří máme historické důkazy o kontaktu s arabskou arabské populací, která měla kolonie ve Španělsku. Itálii, Sicílii a Řecku. Afričtí otroci ze sub saharských oblastí se byli často přiváženi a je jednoznačné, že někteří z nich byli nosiči srpkovitého genu. Indická populace také měla obchodní a kolonizační kontakty s africkou a tak se sem srpkovitý gen mohl dostat touto cestou.

Ovšem je obtížné vysvětlit přítomnost vysokých frekvencí HbS v některých oblastech Indie na základě teorie o otrocích (obr. 6-10). Je možnost, že gen jako HbS, který je za určitých podmínek výhodný se v některých populacích objevil v jejich historii nezávisle náhodnou mutací. Později byl fixován vysokými frekvencemi, protože byl výhodný v podmínkách

malarického prostředí. Existují dvě teorie týkající se distribuce genů buďto migrací a nebo náhodnou mutací. Jedna skupina badatelů předpokládá, že v jedné oblasti došlo k několika mutacím, které zapříčinily vznik výhodného genu, v našem případě pro HbS a z této oblasti vzniku snad někde na vysočině ve východní Africe se rozšířil pravděpodobně migrací nebo stykem populací. Podle tohoto schématu by bylo obtížné vysvětlit jak se gen dostal do vzdálených oblastí, které nejsou spojeny s oblastí jeho vzniku. Příkladem může být východní Pakistán (podle nejnovějších prací studujících fragmenty DNA kódující beta hemoglobin ukázaly rozdíly mezi srpkovitým genem z východní Afriky a Indie. A Tato skutečnost podporuje domněnku, že srpkovitý hemoglobin vznikl náhodnou mutací v několika oblastech). Veliké rozšíření abnormálních hemoglobinů je velmi obtížné vysvětlit.

### Přírodní výběr a krevní skupiny ABO

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

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

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

### Různá plodnost

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

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

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

## Rozdílná úmrtnost a nemoci

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

Přítomnost rozpustných antigenů (ABH) u většiny lidí plus skutečnost, že mnoho složek potravy je rozloženo na jejich molekulární podstatu specificky reaguje s krevními skupinami ABO a činí vysoce pravděpodobným že dojde ke složitým reakcím mezi antigeny a makromolekulami uvnitř gastrointestinálního traktu. Mnoho z těchto reakcí má za úkol zlepšit trávení nebo ho zastavit, závisí to na substanci. Také může dojít k chronickému podráždění výstelky střev. Různorodost stravy, kterou se náš druh živí může posloužit ke studiu na statisíce let, proto je jasné, že právě trávicí systém člověka se stal cílem selekčních tlaků.

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

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

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

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

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

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

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

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

Toto ovšem není dobrým příkladem adaptivnosti krevního systému ABO. Ostatní krevní skupiny nejsou jak se zdá vystaveny nějakým interakcím s prostředím a o působení přírodního výběru na tyto selekce vůbec neznáme. V některých populacích ovšem vidíme malý výskyt skupiny MN, ale zase máme skupiny, kde skupina MN převažuje nad genotypy MM a NN. Konečně jedna nemoc je spojována s lokusem MN, typ N byl objeven v mnohem vyšších frekvencích mezi lidmi s revmatem. To že náš druh nemá protilátky pro tento systém nám v tom abychom této skutečnosti porozuměli. Měla bych zopakovat, že M a N geny jsou rozšířeny po celém světě, kromě amerických indiánů, kteří mají ve vysokých frekvencích skupinu M a australských domorodců, kteří mají zase vysoké frekvence skupiny N. Rozšíření alel Rh vidíme na následujícím obrázku. (6-13) jasně ukazuje působení přírodního výběru na tento lokus, ačkoliv jedinou nemocí spojenou s tímto krevním systémem je revmatická horečka. vyskytuje se ve vyšších frekvencích u lidí kteří mají alelu D. Nejčastější vysvětlení působení selekce proti systému Rh je hemolytická inkompatibilita, která by měla sloužit k regulaci frekvencí alely r. Tato alela je odpovědná asi za 95% hemolytické choroby novorozenců. Nabývá hodnot 0 v populacích kde přírodní výběr působil obzvláště silně. Nyní nehledě na selekci proti potomkům z Rh inkompatibilních těhotenství v některých populacích zůstává frekvence alely d(r) vysoká po generace. Tyto vysoké frekvence výskytu ukazují, že přírodní výběr působí tak, aby tato letální alela zůstala zachována, možná zvýhodňováním heterozygotů. Nevíme jako výhodu tyto heterozygoti mají (jsou to nosiči alel d a r), ale rovnováha zůstává zachována a tato alela se vyskytuje v některých evropských a afrických populacích ve vysokém procentu.

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