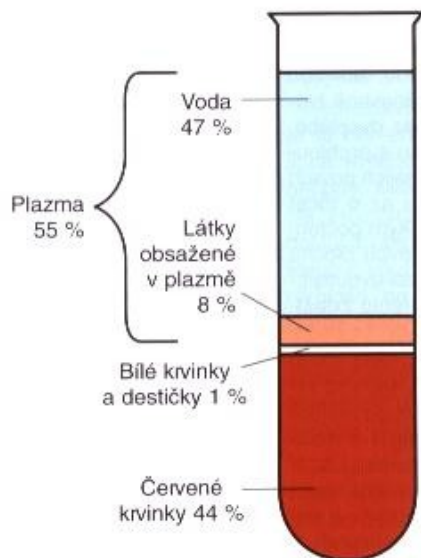


# Variabilita lidské krve

## Složení krve



# Krev

## • Funkce:

- transport krevních plynů ( $O_2$  a  $CO_2$ )
- udržení homeostázy
- přívod živin, vitamínů, minerálů, hormonů
- odvod zplodin metabolismu
- obranné mechanismy

Prvek	Fyziologický význam
sodík (natrium)	osmotický tlak, stálost objemu, udržení pH, hlavní kationt ECT
draslík (kalium)	aktivace enzymů, dráždivost nervů a svalů, hlavní kationt ICT
vápník (calcium)	srážlivost krve, dráždivost, nervosvalový přenos, svalová kontrakce, činnost srdce, kostní tkáň, atd.
hořčík (magnesium)	aktivace enzymů, tlumivé účinky na nervový systém
chloridy	spolu s Na udržuje osmolalitu, stálý objem i pH, žaludeční šťáva
bikarbonát ( $HCO_3^-$ )	transport $CO_2$ , udržování pH
fosfor (phosphorum)	udržuje pH, kostní tkáň

pH krve 7,4

# Krevní buňky - erytrocyty

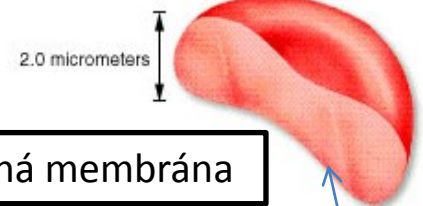
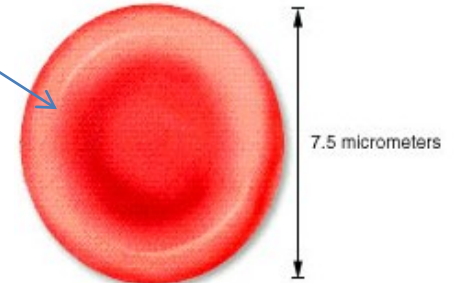
- 5 milionů na 1 $\mu$ l u dospělého jedince (u mužů více než u žen).
- Životnost v krevním řečišti asi 120 dní
- Erytropoéza

asi 7 dní, ovlivňována hormony:

erythropoetin, tyroxin, testosteron, estrogen,  
somatotropní hormon

nutné železo, vitamín B<sub>12</sub> a kyselina listová

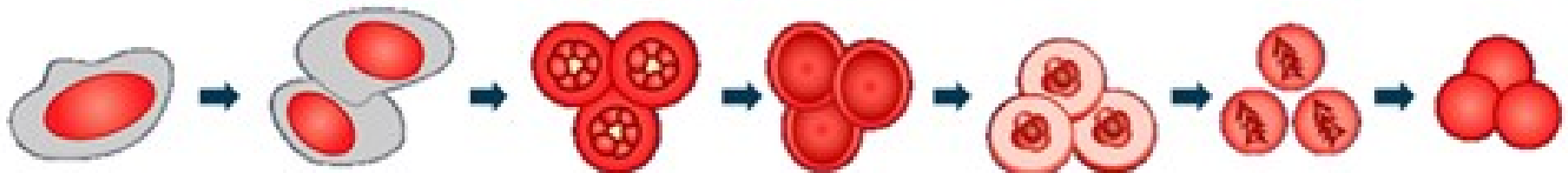
Absence jádra



Pružná membrána

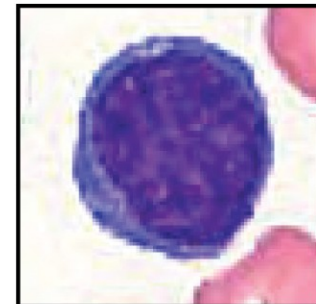
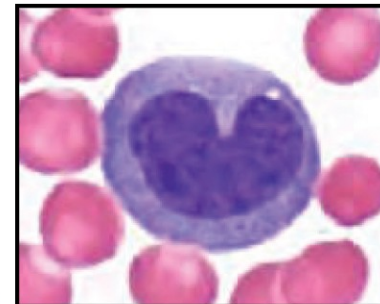
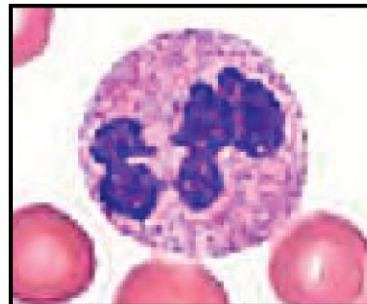
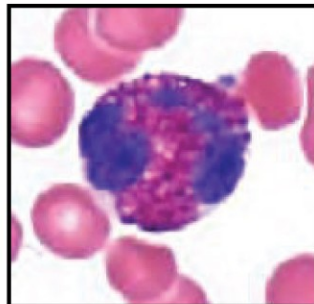
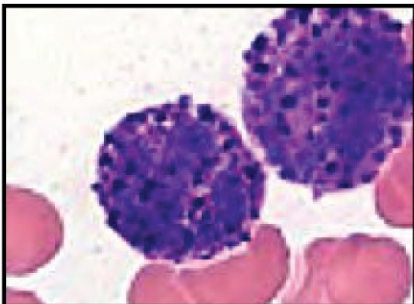
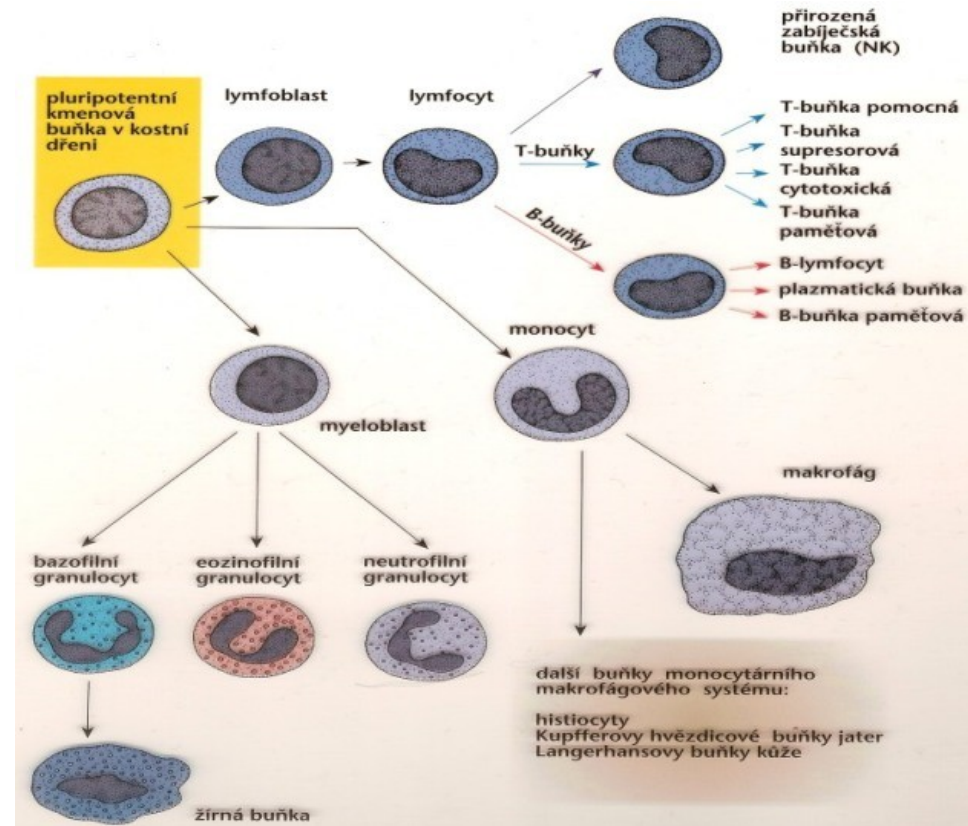
Bikonkávní tvar

Kmenová buňka → Proerytoblast → Basofilní erytoblast → Polychromatofilní erytoblast → Ortochromatický erytoblast → Retikulocyt → Erytrocyt



# Krevní buňky - leukocyty

- Neutrofilní granulocyty
- Eosinofilní granulocyty
- Bazofilní granulocyty
- Monocyty
- Lymfocyty



# Krevní buňky - trombocyty

- Krevní destičky
- Bezjaderné a mají diskovitý tvar
- 1 $\mu$ l krve je 150–450 tisíc
- Životnost max. 9–12 dní
- Rezervoár ve slezině
- Vznikají odštěpením cytoplazmy megakaryocytů v kostní dřeni



**Hemokoagulace**

**Hemostáza**

# Krevní bílkoviny

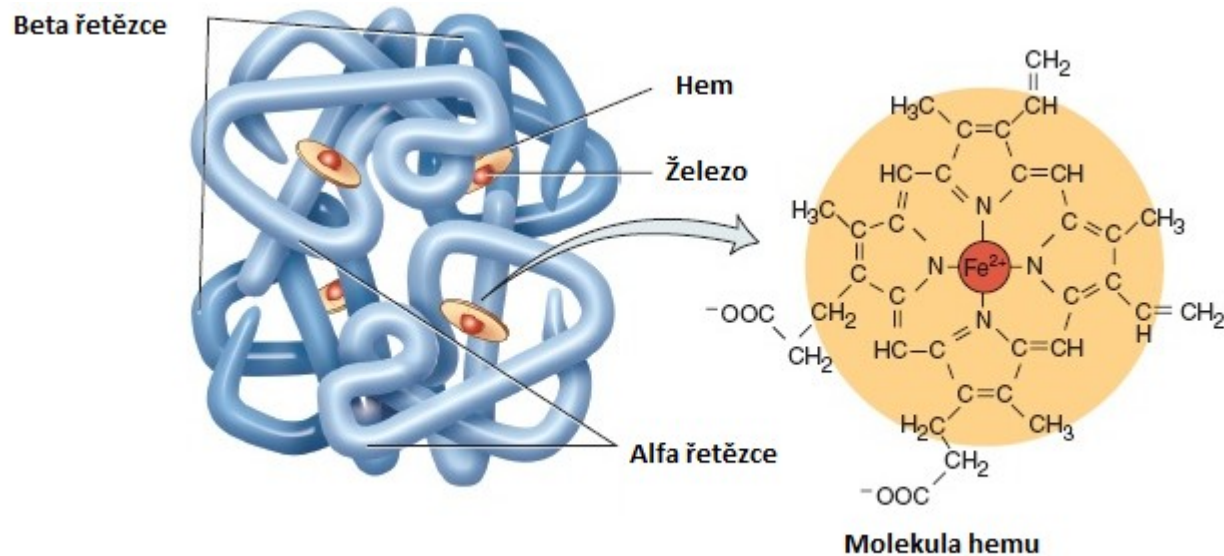
## Funkce plazmatických bílkovin:

- transport důležitých látek (např. hormony, vitaminy, lipidy, bilirubin, léky)
- nutriční funkce
- udržování acidobazické rovnováhy
- hemokoagulace a fibrinolýza
- obranné reakce organismu – humorální imunita: specifická imunita (imunoglobuliny), nespecifická imunita (složky komplementu, bílkoviny akutní fáze)

Prealbumin	vazba hormonů štítné žlázy a retinol vázajícího proteinu	↓ malnutrice
Albumin	nejvýznamnější transportní protein, udržení koloidně-osmotického tlaku, transport cholesterolu do jater	↓ katabolismus, ↓ hepatopatie, ↓ ztráty bílkovin
$\alpha_1$ -lipoprotein	lipoprotein o vysoké hustotě (HDL), transport cholesterolu do jater	
$\alpha_1$ -antitrypsin	inhibitor lyzozomálních proteáz (hlavně elastázy z polymorfonukleárních leukocytů), vrozená deficience může být příčinou onemocnění plic (emfyzém) a jater (cirhóza)	↑ akutní zánět
$\alpha_1$ -kyselý glykoprotein	vazba lipofilních látek (např. progesteronu a některých léků), podílí se na regulaci imunitní odpovědi	↑ zánět
$\alpha_1$ -fetoprotein	fyzilogicky produkován fetálními játry a žloutkovým váčkem, hlavní protein fetálního séra	↑ hepatom, ↑ některé malignity GIT, ↑ těhotenství
Haptoglobin[p 1]	vychytává volný hemoglobin	↑ akutní zánět, ↓ hepatopatie
$\alpha_2$ -makroglobulin	inhibitor proteáz (trombin, trypsin, chymotrypsin, pepsin), transport malých proteinů (cytokiny, růstové faktory) a dvojmocných iontů (např. $Zn^{2+}$ )	↑ akutní zánět
Ceruloplasmin	oxidoredukční aktivita (oxidace $Fe^{2+}$ na $Fe^{3+}$ ), vazba mědi (váže až 90 % Cu v séru)	↓ Wilsonova choroba
Transferin	transport a vychytávání volného železa	↑ nedostatek železa, ↓ malnutrice, ↓ hepatopatie, ↓ zánět
Hemopexin	vazba hemu	
$\beta$ -lipoprotein	lipoprotein o nízké hustotě (LDL), transport cholesterolu k buňkám, transport cholesterolu k buňkám	
C4 složka komplementu	součást komplementu	↑ zánět, ↓ autoimunitní stavy
C3 složka komplementu	součást komplementu	↑ zánět, ↓ autoimunitní stavy
$\beta_2$ -mikroglobulin	součást leukocytárních antigenů	↑ hematologické nádory, ↓ porucha tubulární resorpce
Fibrinogen	součást koagulační kaskády, prekurzor fibrinu	↑ zánět
C-reaktivní protein	aktivace komplementu	↑ akutní zánět (bakteriální)
IgG	pozdní protilátky	↑ (chronický) zánět
IgA[p 2]	protilátky slizniční imunity	↑ záněty sliznic a jater
IgM	časné protilátky	↑ akutní zánět

# Hemoglobin

- Červené krevní barvivo
- Transport kyslíku z plic do tkání a transport  $\text{CO}_2$  a protonů z periferních tkání do dýchacích orgánů



# Hemoglobin

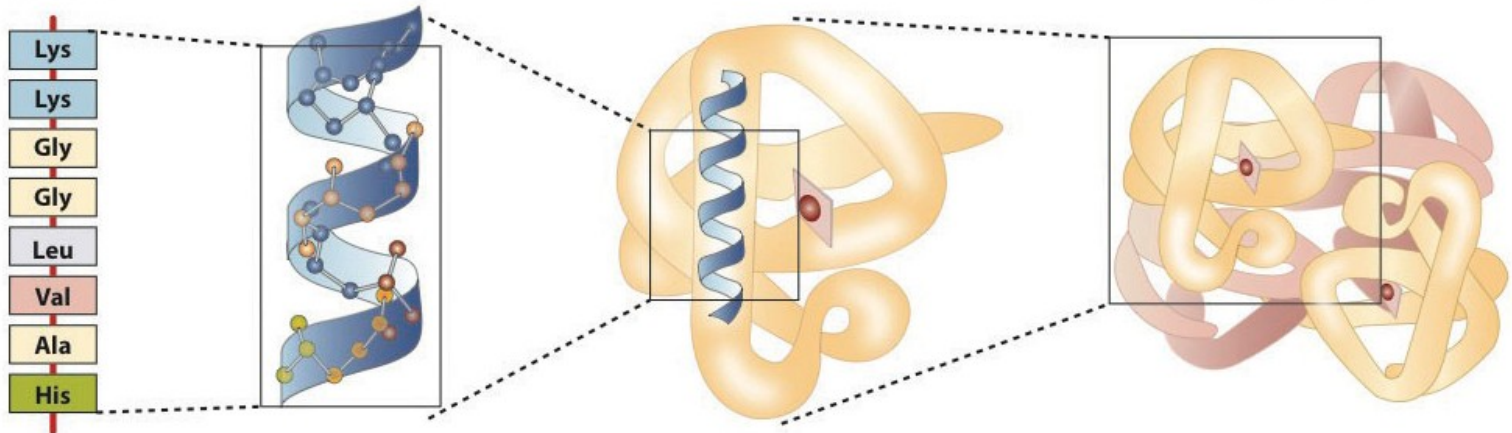
- 4 podjednotky: dvě alfa ( $\alpha$ ) a dvě beta ( $\beta$ ), každá podjednotka je tvořena bílkovinnou částí – globinem a prostetickou (nebílkovinnou) částí – hemem
- Hemoglobin dospělého typu (HbA):  
Je syntetizován v dospělosti. Skládá se ze dvou podjednotek  $\alpha$  a dvou  $\beta$ . Tvoří 97 % veškerého hemoglobinu v dospělém organismu. Je tvořen z větší části HbA<sub>0</sub> (neglykovaný) a asi z 5 % HbA<sub>1</sub> (glykovaný).
- Hemoglobin dospělého typu (HbA<sub>2</sub>):  
Také syntetizován v dospělosti. Místo  $\beta$  podjednotek obsahuje dvě  $\delta$  podjednotky. Podílí se 2,5 % na celkovém hemoglobinu.
- Embryonální hemoglobin (Hb Gower 1, 2, Hb Portland)
- Fetální hemoglobin (HbF):  
Syntetizován ve větším množství u plodu (fétu) (u dospělých jen 0,5 %). Místo  $\beta$  podjednotek má dvě  $\gamma$  podjednotky. Má vyšší afinitu ke kyslíku.

Primární struktura

Sekundární struktura

Terciální struktura

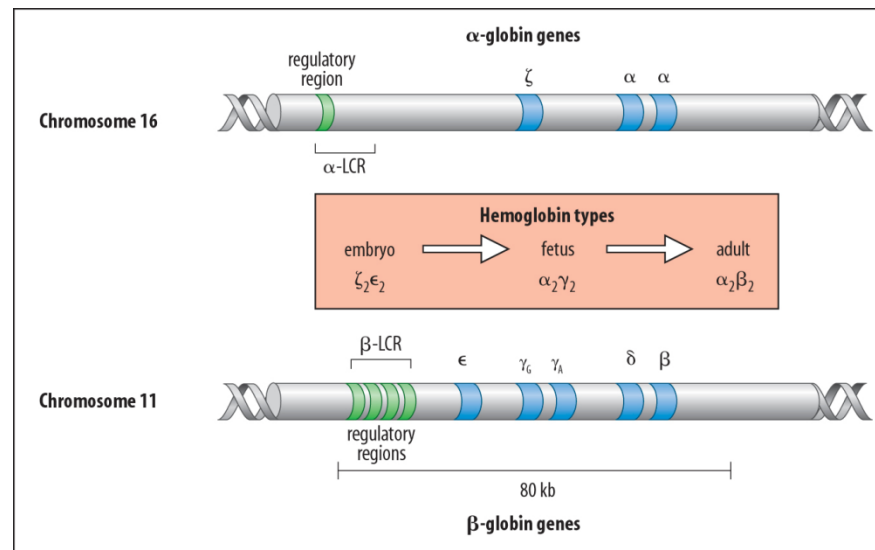
Kvartérní struktura





# Geny pro hemoglobin

- **Skupina (cluster) genů příbuzných  $\alpha$ -genu:**
- 16 chromosomu (16p13), lokus pro  $\alpha$ -globin je tetraplikován a gen pro zeta globin duplikován
- **Skupina (cluster) genů příbuzných  $\beta$  –genu** je lokalizována na 11 chromosomu (11p15.5) a je tvořena genem beta a delta, genem gama G a gama A a genem epsilon
- Mechanismus přepínání [transkripce](#) genů globinu je následující: Transkripce genů hemoglobinu je aktivována v erythrocytech vazbou bílkoviny NF-E1 se specifickým [DNA](#) vážícím faktorem. DNA tak vytváří kličky, jelikož velikost rozhoduje o aktivaci lokusů pro tvorbu embryonálního, fetálního a dospělého hemoglobinu. DNA vážící faktory jsou tkáňově specifické a lokalizace krvetvorby tak ovlivňuje typ syntézy hemoglobinu.



# Hemoglobinopatie

- Způsobené mutací alfa (25%) nebo beta genu (75%)
- Dědičné choroby způsobují:
  - hemolytické anemie – srpkovitá anemie, nestabilní hemoglobiny
  - snižující schopnost hemoglobinu přenášet kyslík – methemoglobinemie
  - choroby s poruchou syntézy řetězce globinu – thalasemie

- Vznik patologických forem hemoglobinu

- Nejčastější:

Hb Kansas

Hb S

Hb C

Hb E

Hb D-Punjab

Hb G-Philadelphia

Hb Hasharon

Hb Lepore

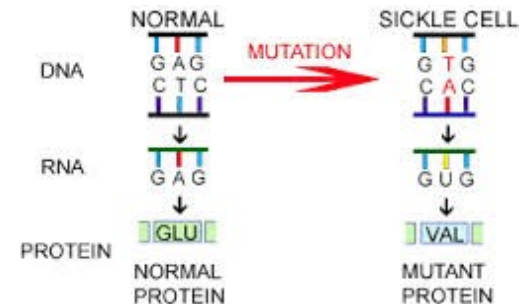
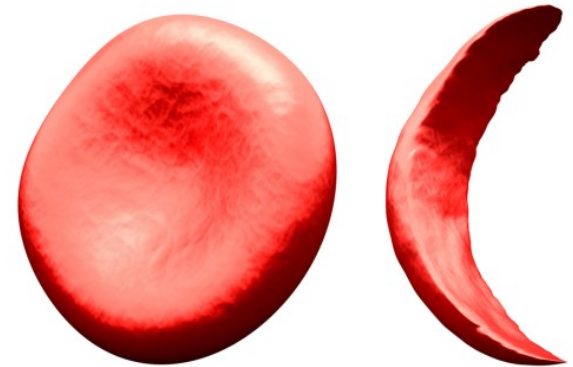
Hb M

Hb F

<http://globin.cse.psu.edu/>

# Srpkovitá anemie

- Autozomálně recesivně dědičná hemolytická anémie
- 90% pacientů zemře do 20. roku
- V roce 2013 va následky srpkovité anemie zemřelo 176 000 pacientů
- Příznaky: spojená s poruchami prospívání, zvětšení sleziny a „krizemi“ – ty jsou vyvolány ucpáním kapilár erythrocyty v končetinách, ve slezině a plicích.
- Heterozygoti jsou klinicky zdraví (nebo mají velmi malé klinické projevy), při vyšetření jeví pouze část erythrocytů srpkovitost.
- Mutace je způsobena záměnou AMK v polypeptidu v  $\beta$ -globinovém řetězci . Na šesté pozici je zařazen Valin místo kys. glutamové. Změněný hemoglobin označujeme jako **HbS**. Příčinou záměny je změna jednoho nukleotidu (A–T) v tripletu GAG, která způsobí změnu isoelektrického bodu hemoglobinu. Při snížení parciálního tlaku kyslíku (tedy při vzniku deoxyhemoglobin) se molekuly HbS agregují do tyčkovitých polymerů, zmenší plasticitu a zvýší fragilitu erythrocytů. Srpkovité erythrocyty hůře procházejí kapilárami, mohou je ucpat a vyvolat lokální hypoxii a infarkt. Při průchodu plicemi a oxygenaci se tvar opět upravuje, ale za nějaký čas se fixuje patologický srpkovitý tvar.



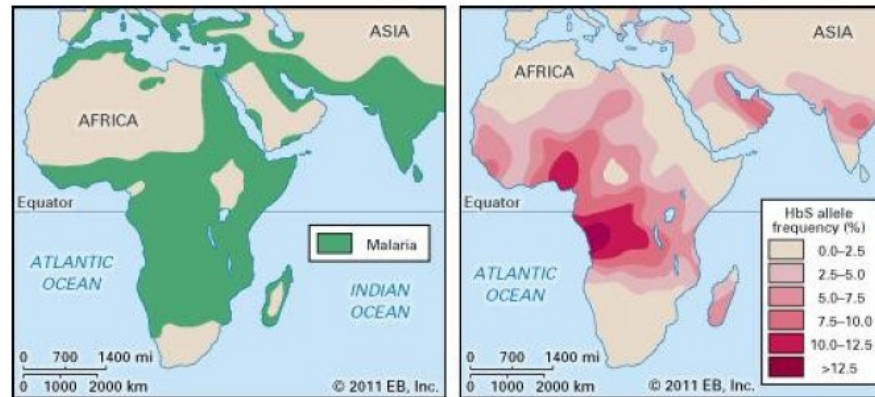
# Srpkovitá anemie

- Následky: stagnace krve – hypoxie, agregace krvinek v cévách – ischemie a infarkty, zvýšená destrukce krvinek ve slezině – anemie.
- U nás je tato choroba vzácná, vysoká frekvence alely HbS je ale v mnoha oblastech světa – středomoří, Arábie, Indie; postihuje černošskou populaci v USA a některých oblastech Afriky (positivní selekce vůči heterozygotům, kteří jsou odolnější vůči malárii).
- **Hemoglobin C** (HbC) – na 6. pozici v  $\beta$ -řetězci místo kyseliny glutamové zařazen Lysin. Mutace je podmíněna záměnou Guaninu za Adenin (GAG – AAG). HbC je méně rozpustný a krystalizuje v erythrocytech; příznaky hemolytické anemie jsou shodné se srpkovitou anemií.
- Léčba: trasfúze, transplantace kostní dřeně, GENOVÁ TERAPIE!

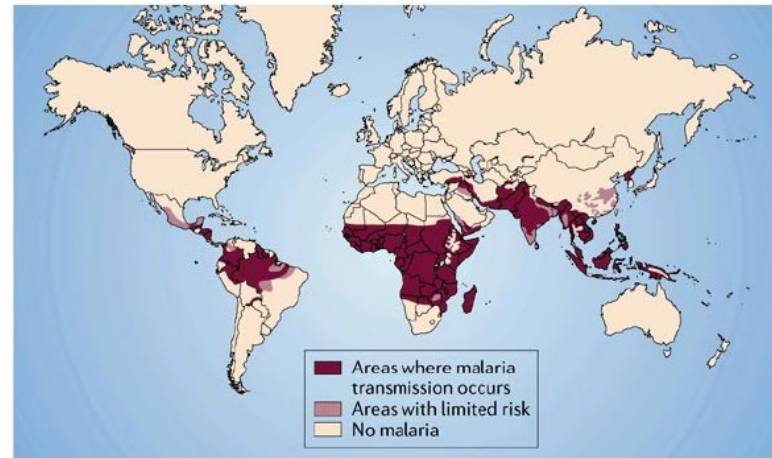
# Rozložení alely HbS ve světě

## Zeměpisné rozšíření srpkovité alely a malárie

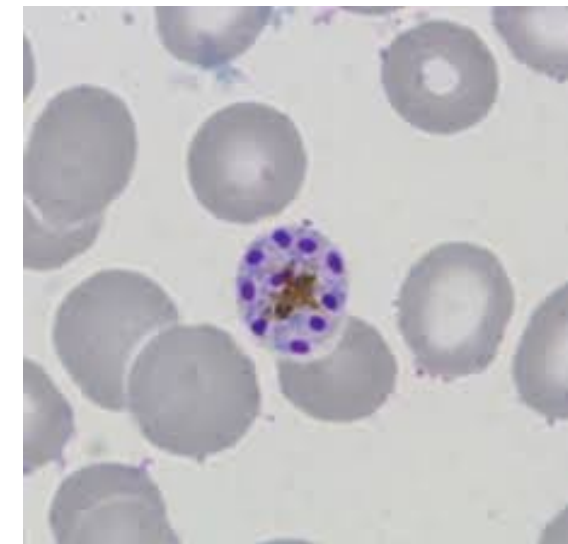
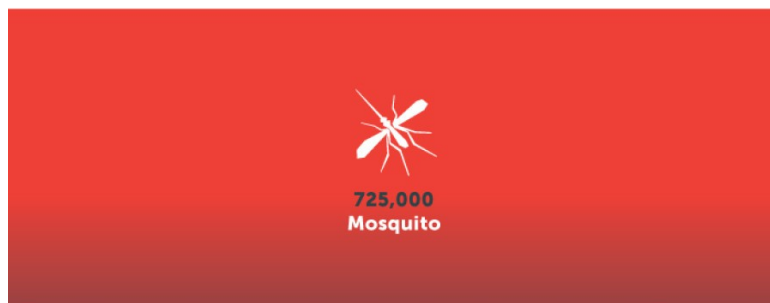
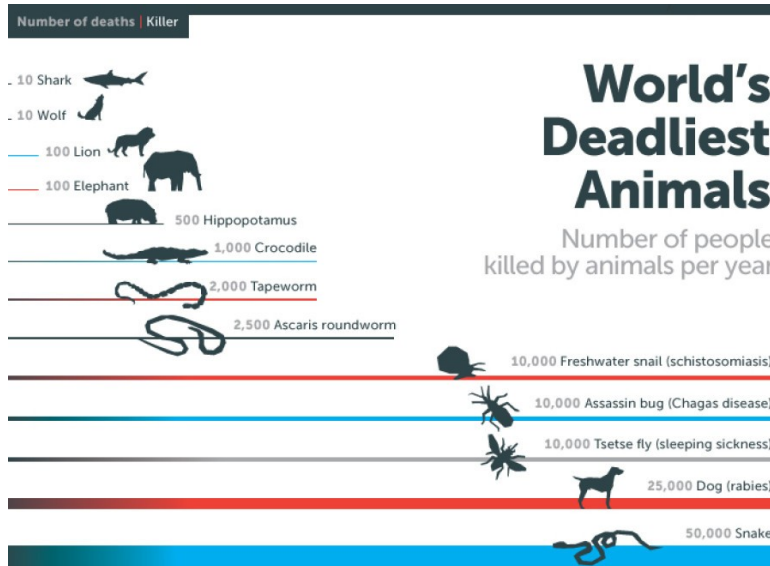
výskyt malárie a srpkovitých krvinek



mapa ukazující rozšíření malárie

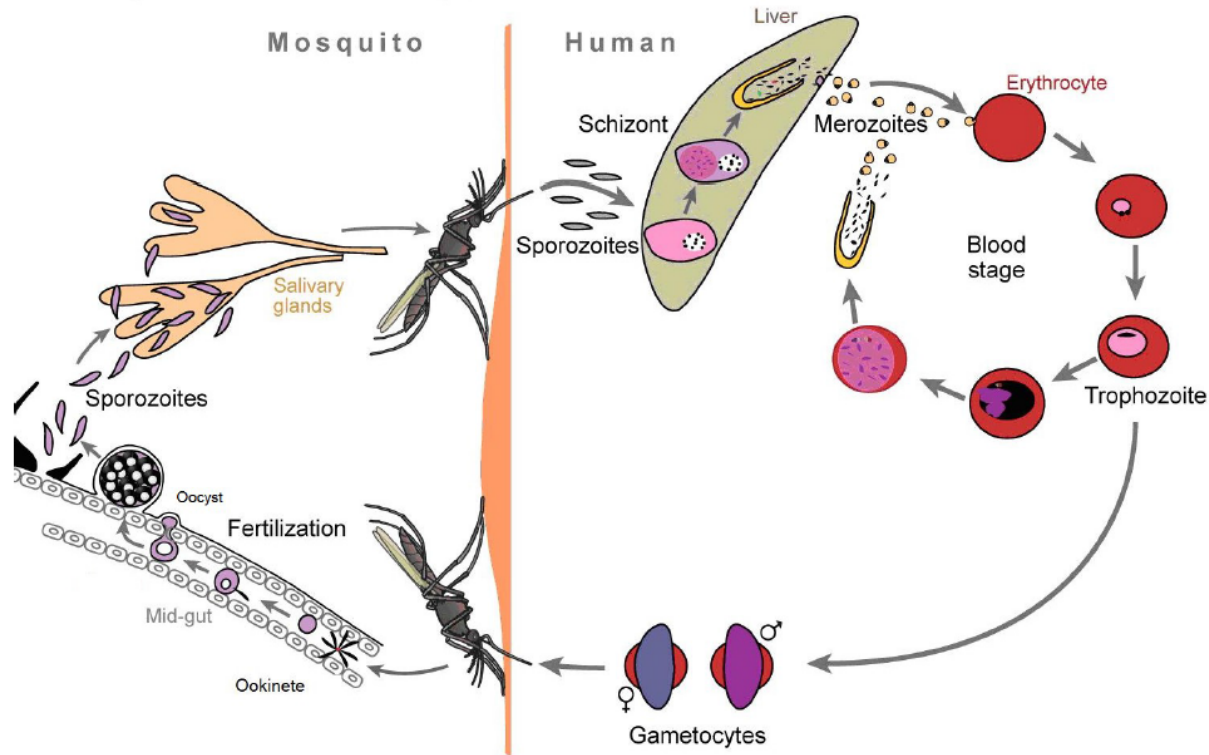


# Evoluční výhoda HbS



SOURCES: WHO; crocodile-attack.info; Kasturiratne et al. (doi.org/10.1371/journal.pmed.0050218); FAO (webcitation.org/6CgpS8SVO); Linnell et al. (webcitation.org/6ORL7DBUO); Packer et al. (doi.org/10.1016/j.jrnl.2010.10.10103882f436927a); Alessandro De Maddalena. All calculations have wide error margins.

# Infekce malarickým plasmodiem



Známé druhy způsobující nákazu u lidí jsou [\*Plasmodium falciparum\*](#) (který je zodpovědný za 80% známých případů a asi 90% úmrtí) a [\*Plasmodium vivax\*](#), dále pak [\*Plasmodium ovale\*](#), [\*Plasmodium malariae\*](#), [\*Plasmodium knowlesi\*](#) a [\*Plasmodium semiovale\*](#).

# Historie malárie a HbS

## Teorie původu srpkovité alely

### Teorie jediné mutace

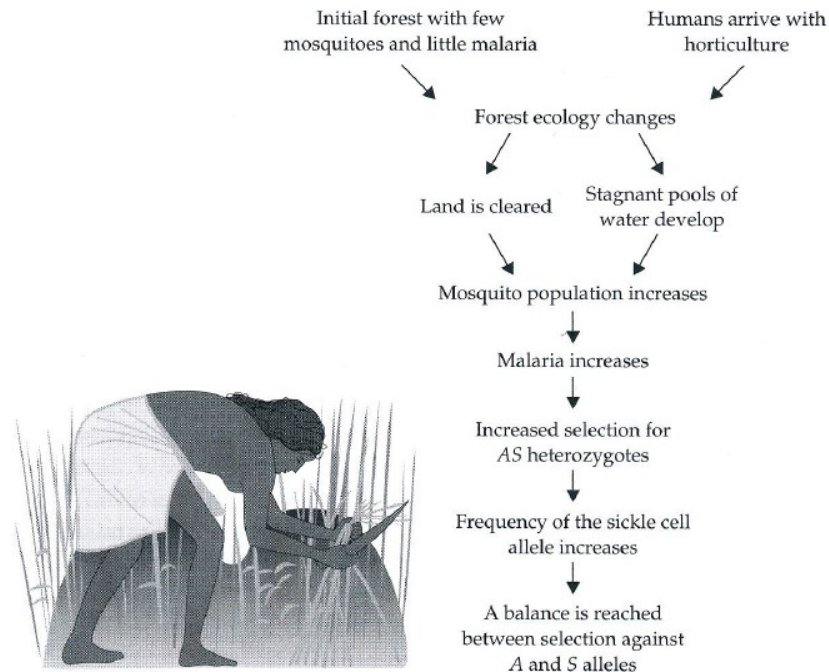


Figure 6.9. Cultural and environmental factors resulting in changes in the frequency of the sickle cell allele in Africa. (From Relethford 2003b, 159.)



# Teorie původu srpkovité alely

## Teorie vícenásobné mutace

- štěpení sekvencí betaglobinového genu restričními endonukleázami
- u afrických populací objeveny 4 haplotypy, v Asii 1 haplotyp
- haplotypy v beta globinu byly pojmenovány podle zemí, kde byly objeveny:  
**Senegal, Benin, Bantu, Kamerun a Asie.**

Tyto výsledky ukazují, že srpkovitá alela se musela objevit nezávisle alespoň v pěti případech. A protože měla v malarickém prostředí selektivní výhodu, postupně se její frekvence zvýšily a rozšířil prostřednictvím genového toku. Haplotyp Benin je rozšířen v severní Africe a ve Středomoří. Tento haplotyp se rozšířil až do Portugalska, a to mezi 8. – 13. stoletím. Patrně kolem 15. století se dostaly do Portugalska také haplotypy Bantu a Senegal. Haplotypy Bantu, Senegal a Benin byly také objeveny v S a J Americe. Předpokládá se, že se tam dostaly prostřednictvím obchodu s africkými otroky.

# Hemoglobin E

- na 26. pozici v řetězci beta je kyselina glutamová nahrazena lysinem (GAG na AAG)
- po srpkovitém hemoglobinu je druhým nejrozšířenějším typem abnormálního hemoglobinu na světě
- relativně častý v oblastech JV Asie - Kambodža a Indie (frekvence dosahující až 50% u některých izolovaných skupin)
- ojediněle byl zjištěn také v Turecku a Řecku, kde malárie endemicky vyskytuje od historických dob. V těchto zemích se však častěji vyskytuje talasémie.
- migrací se dostal tento gen také z jihovýchodní Asie na Madagaskar na Filipíny
- Klinické výzkumy ukázaly, že lidé s hemoglobinem HbE jsou odolnější proti malarické nákaze. Ochrana proti malárii u hemoglobinu E spočívá v zatím neidentifikované abnormalitě ve vlastnostech membrány červených krvinek, tyto vlastnosti činí červené krvinky s hemoglobinem E odolnější proti malárii.
- Opět se ukazuje selektivní výhoda heterozygotů HbAE. Homozygoti HbEE nejsou postiženi tak silně jako např. homozygoti v srpkovitém genu nebo u talasémie.
- To znamená, že tato adaptace populaci postihuje méně než třeba adaptace HbS a nebo talasémie.

# Hemoglobin C

- HbC vzniká mutací v beta řetězci HbA1, kde kyselina glutamová na 6. pozici je nahrazena lysinem. Jedná se o jedno a totéž místo jako v případě HbS, ale místo valinu je zde již zmíněný lysin.
- Lokalizován do západní Afriky, nejvyšší frekvence dosahuje v Burkině Faso a Mali (frekvence se zde pohybuje mezi 2-30%)
- U nositelů hemoglobinu C se opět předpokládá větší rezistence k malarické nákaze
- Homozygoti CC trpí hemolytickou anémií, která však není tak nebezpečná jako anémie srpkovitá
- Heterozygoti AC jsou v podstatě bez zdravotních obtíží
- Plasmodium není schopno se množit v buňkách u homozygotů CC
- Heterozygotů AC je riziko onemocnění malárií o 29% nižší než u nositelů zdravého hemoglobinu, zatímco u homozygotů pro hemoglobin CC je riziko onemocnění nižší o 93%
- Na rozdíl od předchozích variant abnormálního hemoglobinu se ukazuje, že **přítomnost hemoglobinu HbC chrání lidi před infekcí malárií lépe v homozygotním stavu (HbCC) než v heterozygotním stavu.**

# HbC a HbE

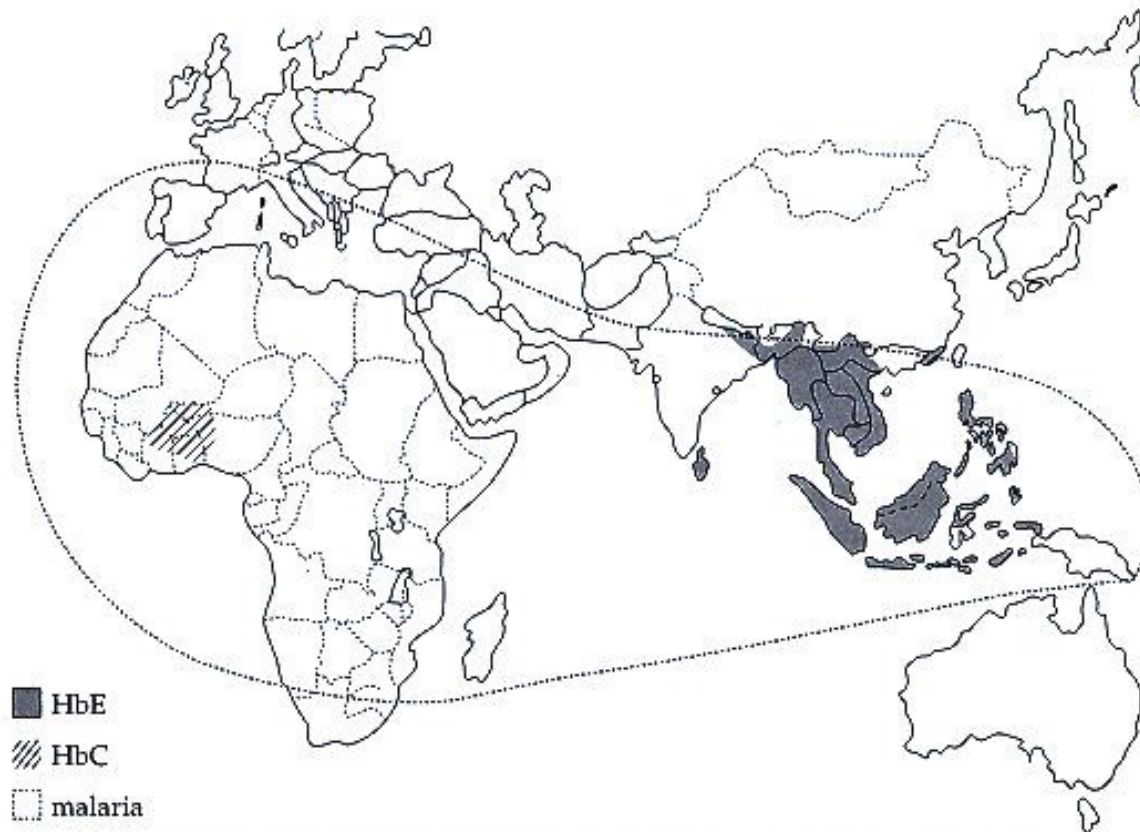


Figure 6.13. Distribution of HbC, HbE, and malaria. (Honing and Adams 1986, 238.)

# Další hemoglobinopatie

- Existují ještě další varianty hemoglobinu jako např. **hemoglobin HbD**, také zvaný hemoglobin Los Angeles nebo hemoglobin D-Punjab (mutace na 121. pozici - kyselina glutamová za glutamin), který dosahuje nejvyšších frekvencí v Indii v Pandžábu.
- Objevuje se také v Anglii a v afrických a amerických populacích afrického původu a v karibské oblasti. Tato mutace nezpůsobuje žádné klinické potíže, na rozdíl od ostatních hemoglobinopatií.
- HbD a další varianty jsou užívány ke studiu migrace populací v historii a změn v populační struktuře asijského obyvatelstva.
- K tomu bylo např. využito 24 abnormálních variant hemoglobinu, které se vyskytují podél Hedvábné stezky a zahrnují HbD, **HbG-Taipei** (na 22. pozici kyselina glutamová za glycin) a **HbG-Coushatta** (na 22. pozici kyselina glutamová za alanin). Tyto varianty měly vzniknout ve střední Asii, jsou rozšířeny mezi jednotlivými etnickými skupinami, které obývají oblast podél Hedvábné stezky v Číně.
- Podobně varianty HbS a HbJ (59. pozice lysin za asparagin) a další varianty jsou afrického původu a rozšířily se do dalších oblastí prostřednictvím obchodních styků

# Talasémie

- Porucha syntézy  $\alpha$ -globinového řetězce ( $\alpha$ -thalasemie) nebo  $\beta$ -globinového řetězce ( $\beta$ -thalasemie)
- Druhý řetězec se syntetizuje v normálním množství a je v relativním nadbytku
- **$\alpha$ -thalasemie**
- Porucha tvorby  $\alpha$ -globinového řetězce
- Poškozena tvorba fetálního i dospělého hemoglobinu.
- Hemoglobin ze čtyř řetězců gama nebo čtyř řetězců beta – tyto tetramery nejsou schopné přenášet kyslík!
- Nejčastější příčinou jsou delece; přítomnost dvou identických genů  $\alpha$  na 16. chromozomu zvyšuje pravděpodobnost inekvální synapse; následným crossing-overem vzniká triplikace genu  $\alpha$  na jednom chromozomu a delece na druhém. V genotypu jsou dva geny (čtyři alely) pro  $\alpha$ -globinový řetězec, stupeň závažnosti onemocnění odpovídá počtu postižených alel:
- delece jedné alely je bez klinických příznaků,
- delece dvou podmiňuje thalasemii minor (možná je trans forma  $A-/A-$ , nebo cis forma  $--/AA$ ) a mírnou anemii
- delece 3 alel – těžká hemolytická anemie s tvorbou nestabilního hemoglobinu HbH ( $\beta_4$ ), který precipituje na membráně a cytoskeletu erythrocytů jako Heinzova tělíska,
- delece čtyř alel letální již v průběhu intrauterinního vývoje

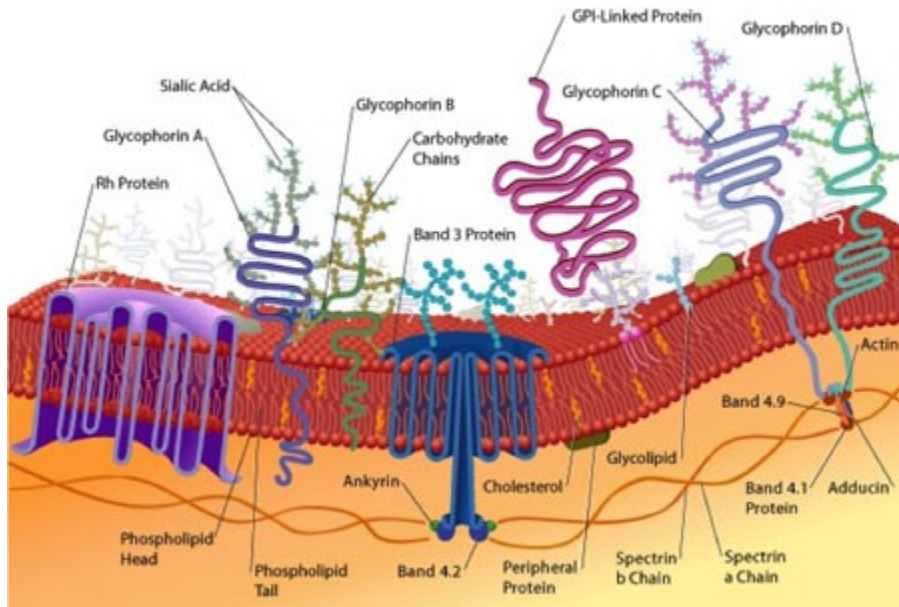
# Talasémie

- **$\beta$ -thalasemie**
- její homozygotní formu nazýváme „**talasémie major**“ neboli Cooleyho
- anémie, heterozygotní formu nazýváme „**talasémie minor**“
- v obou případech se jedná o primární defekt ve schopnosti vytvářet normální adultní hemoglobin (HbA1)
- homozygoti nedokáží vyprodukovat odpovídající množství normálního hemoglobinu A1 a jen zřídka se dožívají reprodukčního věku
- heterozygoti sice adultní hemoglobin A1 vytváří, ovšem jeho celkové množství je sníženo určitým množstvím hemoglobinu A2 a hemoglobinu fetálního (HbF)
- Až po 3. měsíci života, v době, kdy syntéza HbF ( $\gamma$ -řetězce) je vystřídána syntézou HbA ( $\beta$ -řetězce).
- nadbytek  $\alpha$ -řetězců poškozuje erythroidní buňky a ty se rozpadají již v kostní dřeni (neefektivní erythropoesa)
- Při úplném chybění  $\beta$ -řetězců se v krvi vyskytují HbF ( $\alpha_2\gamma_2$ ) a HbA2 ( $\alpha_2\delta_2$ ). V erythrocytech je zvýšené množství HbF a HbA2, neboť produkce řetězců  $\gamma$  a  $\delta$  není postižena.
- $\beta$ -řetězec může být syntezován nedostatečně ( $\beta^+$  thalasemie) nebo není vytvářen vůbec ( $\beta_0$  thalasemie).  $\beta$ -řetězec je kódován 5 geny na 11. chromozomu.
- $\beta$ -thalasemie může být způsobena všemi známými poruchami mechanismu proteosyntézy: mutací promotoru (mírná BT, Japonsko), delecí části  $\beta$ -globinového genu (těžká BT, Indiáni), fúzí řetězců (těžká BT Lepore, Itálie), mutací sestřihového místa mRNA a vznikem nového sestřihového místa (těžká BT, Afrika), mutací místa čepičky (lehká BT, Asie), poruchou polyadenylace konce mRNA (mírná BT, Afrika), vytvořením stop kodonu (těžká BT, středomoří) nebo posunem čtecího rámce (těžká BT, Indiáni)

# Krevní skupiny

- Antigeny na membráně červených krvinek
- Antigeny = glykolipidy, sacharidy, glykoproteiny nebo proteiny
- Přes 30 různých systémů krevních skupin

Red Blood Cell Plasma Membrane





	System name	System symbol	Epitope or carrier, notes	Epitope or carrier, notes
1	ABO	ABO	Carbohydrate (N-Acetylgalactosamine, galactose). A, B and H antigens mainly elicit IgM antibody reactions, although anti-H is very rare, see the Hh antigen system (Bombay phenotype, ISBT #18).	Carbohydrate (N-Acetylgalactosamine, galactose). A, B and H antigens mainly elicit IgM antibody reactions, although anti-H is very rare, see the Hh antigen system (Bombay phenotype, ISBT #18).
2	MNS	MNS	GPA / GPB (glycophorins A and B). Main antigens M, N, S, s.	GPA / GPB (glycophorins A and B). Main antigens M, N, S, s.
3	P	P	Glycolipid. Three antigens: P1, P, and Pk	Glycolipid. Three antigens: P1, P, and Pk
4	Rh	RH	Protein. C, c, D, E, e antigens (there is no "d" antigen; lowercase "d" indicates the absence of D).	Protein. C, c, D, E, e antigens (there is no "d" antigen; lowercase "d" indicates the absence of D).
5	Lutheran	LU	Protein (member of the immunoglobulin superfamily). Set of 21 antigens.	Protein (member of the immunoglobulin superfamily). Set of 21 antigens.
6	Kell	KEL	Glycoprotein. K1 can cause hemolytic disease of the newborn (anti-Kell), which can be severe.	Glycoprotein. K1 can cause hemolytic disease of the newborn (anti-Kell), which can be severe.
7	Lewis	LE	Carbohydrate (fucose residue). Main antigens Lea and Leb — associated with tissue ABH antigen secretion.	Carbohydrate (fucose residue). Main antigens Lea and Leb — associated with tissue ABH antigen secretion.
8	Duffy	FY	Protein (chemokine receptor). Main antigens Fy <sup>a</sup> and Fy <sup>b</sup> . Individuals lacking Duffy antigens altogether are immune to malaria caused by Plasmodium vivax and Plasmodium knowlesi.	Protein (chemokine receptor). Main antigens Fy <sup>a</sup> and Fy <sup>b</sup> . Individuals lacking Duffy antigens altogether are immune to malaria caused by Plasmodium vivax and Plasmodium knowlesi.
9	Kidd	JK	Protein (urea transporter). Main antigens Jk <sup>a</sup> and Jk <sup>b</sup> .	Protein (urea transporter). Main antigens Jk <sup>a</sup> and Jk <sup>b</sup> .
10	Diego	DI	Glycoprotein (band 3, AE 1, or anion exchange). Positive blood is found only among East Asians and Native Americans.	Glycoprotein (band 3, AE 1, or anion exchange). Positive blood is found only among East Asians and Native Americans.
11	Yt	YT	Protein (AChE, acetylcholinesterase).	Protein (AChE, acetylcholinesterase).
12	XG	XG	Glycoprotein.	Glycoprotein.
13	Scianna	SC	Glycoprotein.	Glycoprotein.
14	Dombrock	DO	Glycoprotein (fixed to cell membrane by GPI, or glycosyl-phosphatidyl-inositol).	Glycoprotein (fixed to cell membrane by GPI, or glycosyl-phosphatidyl-inositol).
15	Colton	CO	Aquaporin 1. Main antigens Co(a) and Co(b).	Aquaporin 1. Main antigens Co(a) and Co(b).
16	Landsteiner-Wiener	LW	Protein (member of the immunoglobulin superfamily).	Protein (member of the immunoglobulin superfamily).
17	Chido	CH	C4A C4B (complement fractions).	C4A C4B (complement fractions).
18	Hh	H	Carbohydrate (fucose residue).	Carbohydrate (fucose residue).
19	XK	XK	Glycoprotein.	Glycoprotein.
20	Gerbich	GE	GPC / GPD (Glycophorins C and D).	GPC / GPD (Glycophorins C and D).
21	Cromer	CROM	Glycoprotein (DAF or CD55, regulates complement fractions C3 and C5, attached to the membrane by GPI).	Glycoprotein (DAF or CD55, regulates complement fractions C3 and C5, attached to the membrane by GPI).
22	Knops	KN	Glycoprotein (CR1 or CD35, immune complex receptor).	Glycoprotein (CR1 or CD35, immune complex receptor).
23	Indian	IN	Glycoprotein (CD44 adhesion function?).	Glycoprotein (CD44 adhesion function?).
24	Ok	OK	Glycoprotein (CD147).	Glycoprotein (CD147).
25	Raph	RAPH	Transmembrane glycoprotein.	Transmembrane glycoprotein.
26	JMH	JMH	Protein (fixed to cell membrane by GPI). Also known as Semaphorin 7A or CD108.	Protein (fixed to cell membrane by GPI). Also known as Semaphorin 7A or CD108.
27	Ii	I	Branched (I) / unbranched (i) polysaccharide.	Branched (I) / unbranched (i) polysaccharide.
28	Globoside	GLOB	Glycolipid. Antigen P.	Glycolipid. Antigen P.
29	GIL	GIL	Aquaporin 3.	Aquaporin 3.
30	Rh-associated glycoprotein	RHAg	Rh-associated glycoprotein.	Rh-associated glycoprotein.
31	Forssman	FORS	Globoside alpha-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (GBGT1)	Globoside alpha-1,3-N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (GBGT1)
32	Langereis <sup>[4]</sup>	LAN	ABCB6. Porphyrin transporter	ABCB6. Porphyrin transporter
33	Junior <sup>[4]</sup>	JR	ABCG2. Multi-drug transporter protein	ABCG2. Multi-drug transporter protein

# Krevní systém AB0

1900 **Karl Landsteiner** – krevní skupiny systému AB0

1930 Nobelova cena

1902 Decastello a Sturli – krevní skupina AB

1907 Jan Jánský – krevní skupiny I-IV

1990 Yamamoto a kol. – naklonován lokus AB0



**aglutinogeny** A, B a H

protilátky v séru: **aglutininy** anti-A, anti-B

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in Plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in Red Blood Cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

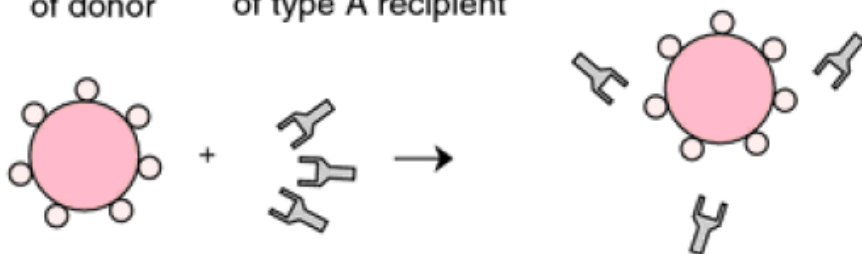
# Průběh aglutinace

A

Type A blood  
of donor

"Anti-B" agglutinins  
of type A recipient

No agglutination



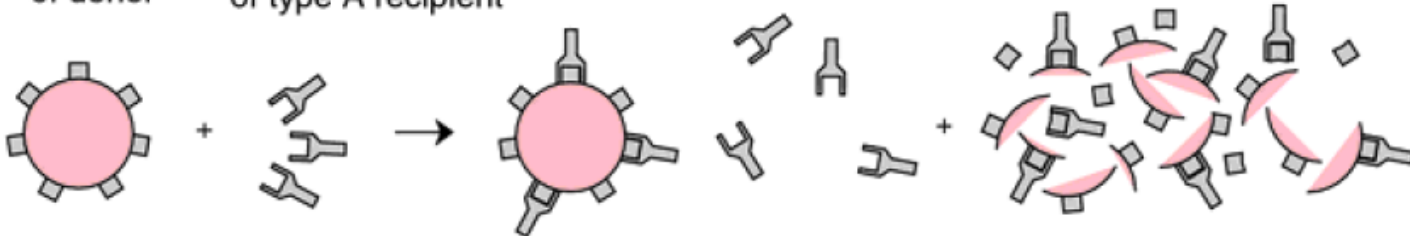
B

Type B blood  
of donor

"Anti-B" agglutinins  
of type A recipient

Agglutination

Hemolysis



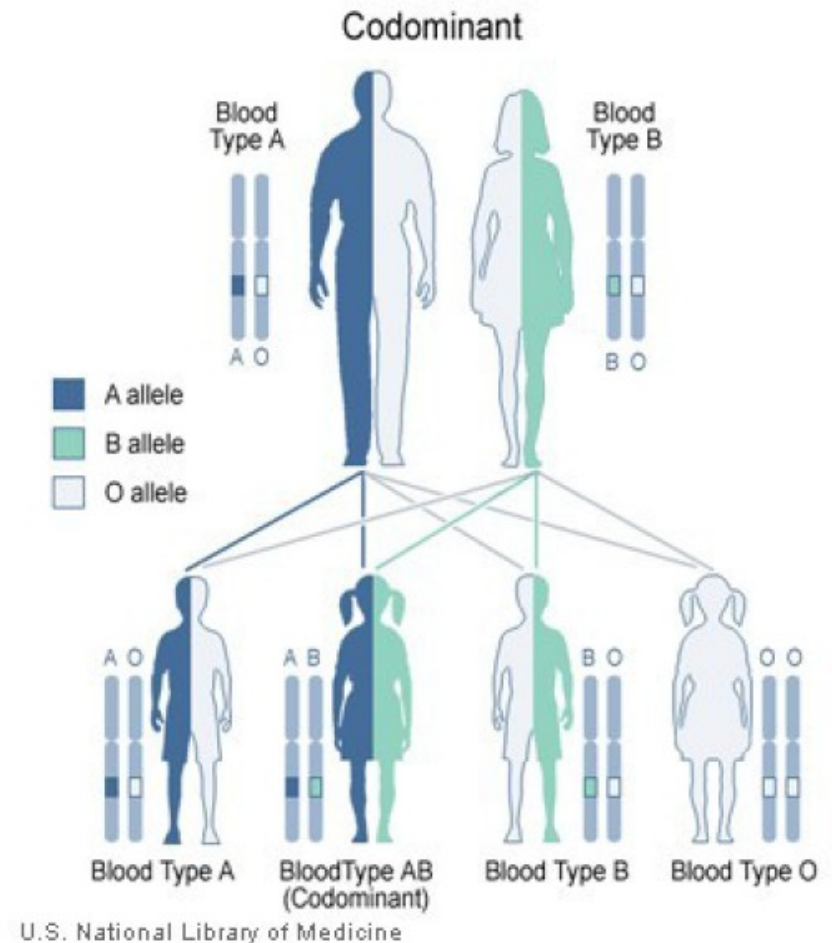
# Monogenní typ dědičnosti Krevní skupiny systému AB0

klasický mendelovský typ dědičnosti  
gen AB0, na 9. chromozomu  
3 alely:  $I^A$ ,  $I^B$ ,  $i$   
 $I^A$ ,  $I^B$  vztah kodominance  
alela  $i$  je recesivní

## ABO Blood Groups in Humans

Blood phenotype	Genotype
O	$ii$
A	$I^A I^A$ or $I^A i$
B	$I^B I^B$ or $I^B i$
AB	$I^A I^B$

(Table 4-1)



## Nejběžnější alely v populaci člověka a jejich polymorfismy

- zásadní rozdíl mezi alelou A a B je v sekvenci 6. a 7. exonu
- alela 0 se od sekvence A liší delecí jednoho nukleotidu v pozici 261 – posun čtecího rámce, vznik stop kodonu – kratší protein bez enzymatické aktivity

Exon	1	2	3	4	5	6	7
nt. position		53	106	188 189	220	261 297 352	467 526 646 657 681 703 771 796 802 803 829 930 1061 1062 1096 1126
Consensus		G	G	G C	C	G A T	C C T C G G C C G G G C G G T
<i>A</i> <sup>1</sup> -1							
<i>A</i> <sup>1</sup> -2							T
<i>A</i> <sup>2</sup>							T
<i>B</i>						G	G T A A C A A
<i>O</i> <sup>1</sup>						-	
<i>O</i> <sup>1v</sup>			T	A T	T	- G	A A T A
<i>O</i> <sup>2</sup>		T			T	G	G A A
Amino acid		18	36	63 63	74	87 99	156 176 216 219 227 235 257 266 268 268 277 310 354
Consensus		Arg	Val	Arg Arg	Pro	Val Thr	Pro Arg Phe His Pro Gly Pro Leu Gly Gly Val Leu Pro
Change		Leu	Phe	His	Ser		Leu Gly Ile Ser Arg Ala Met

Olsson a Chester, 2001

- změny v jednotlivých alelách vyznačeny oproti sekvenci alely *A*<sup>1</sup> (konsensní sekvence)

## Podskupiny AB0 systému

fenotyp	genotyp	reakce s aglutininem anti- A	reakce s aglutininem anti-A <sub>1</sub>	reakce s aglutininem anti- B
0	00	není	není	není
A <sub>1</sub>	A <sub>1</sub> A <sub>1</sub> ; A <sub>1</sub> A <sub>2</sub> ; A <sub>1</sub> O	reaguje	reaguje	není
A <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> A <sub>2</sub> ; A <sub>2</sub> O	reaguje	není	není
B	BB ; B0	není	není	reaguje
A <sub>1</sub> B	A <sub>1</sub> B	reaguje	reaguje	reaguje
A <sub>2</sub> B	A <sub>2</sub> B	reaguje	není	reaguje

Velmi vzácné alely typů A a B.

**alela A:** A<sub>3</sub>, A<sub>x</sub>, A<sub>bantu</sub>, A<sub>el</sub>, A<sub>end</sub>, A<sub>finn</sub>, A<sub>h</sub>, A<sub>m</sub> a A<sub>y</sub>.

**alela B:** B<sub>3</sub>, B<sub>x</sub>, B<sub>h</sub>, B<sub>m</sub> a B<sub>el</sub>.

Chemická struktura aglutinogenů AB0 systému. Geny A a B kódují enzymy, které přidávají odlišné cukry do konců řetězců společného prekursoru – tím je **H antigen**.

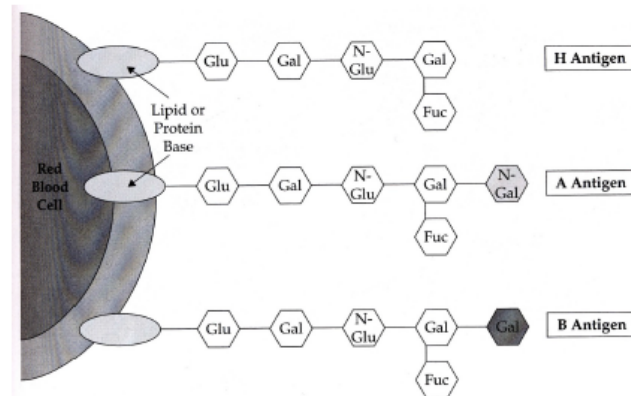


Figure 4.3. Chemical structure of the ABO blood group antigens. The *A* and *B* genes encode enzymes that add different terminal sugars to a common precursor substance, H antigen. Glu, glucose; Gal, galactose; N-Glu, N-acetylglucosamine; N-Gal, N-acetylgalactosamine; Fuc, fucose.

Aby byl vyprodukován antigen H, gen H kóduje enzym (alfa- 2-L fucosyltransferáza) jejíž funkcí je připojit cukr (alfa-L-fukózu) ke společnému prekursoru.

Takto vzniklý antigen H slouží jako substrát pro působení dalších enzymů produkovaných A a B geny:

**Alfa-3-N-acetylgalactosaminyltransferáza - vznik antigenu A**

**Alfa-3-D-galaktosyltransferáza - vznik antigenu B**

Lidé, kteří mají fenotyp 0, nevykazují žádnou aktivitu výše uvedených enzymů a mají ve svých červených krvinkách pouze nemodifikovaný antigen H.

# Antigen H (systém FUT1)

- Původně se předpokládalo, že krevní skupina 0 nemá aglutinogeny A a B a tedy nebude reagovat s žádným aglutininem (anti-A ani anti-B). Ukázalo se, že v krevní skupině 0 existuje **aglutinogen H, kódovaný genem H (také známým jako FUT1)** na chromozomu 19. Přítomnost tohoto genu je nezávislá na krevní skupině AB0.
- Lidé, kteří mají krevní skupinu A nebo B a zároveň mají alelu H, nereagují s aglutininem anti-H (lidé s podskupinou A2 však s antisérem anti-H reagují).
- Jedinci, kteří nemají alelu H, mají genotyp hh nebo **O/h (nazvaný Bombay)**. H antigen je prekurzorem oběma antigenům A a B. Proto se oba A a B aglutinogeny u lidí s fenotypem Bombay nevyskytují. 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.



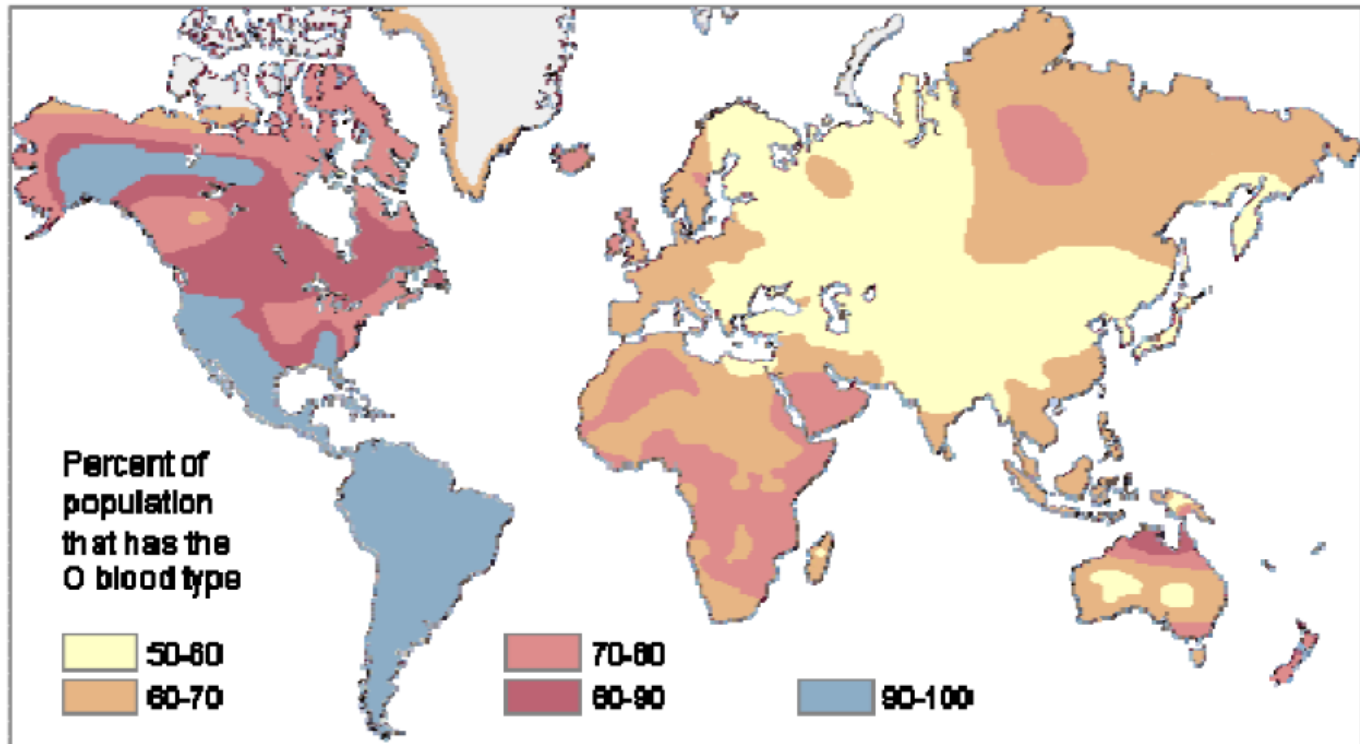
## Sekretorský systém (FUT2)

- sekretorský systém je nezávislý na systému krevních skupin
- sekretorství závisí na zdědění nejméně jedné alely Se (FUT2 lokusu)
- FUT1 i FUT2 lokus se nachází na 19. chromozomu

Fenotyp (vyučování aglutinogenů do tělních tekutin)	genotyp
<b>Sekretor (vyučuje)</b>	<b>SeSe</b>
<b>Sekretor (vyučuje)</b>	<b>Sese</b>
<b>Nesekretor (nevyučuje)</b>	<b>sese</b>

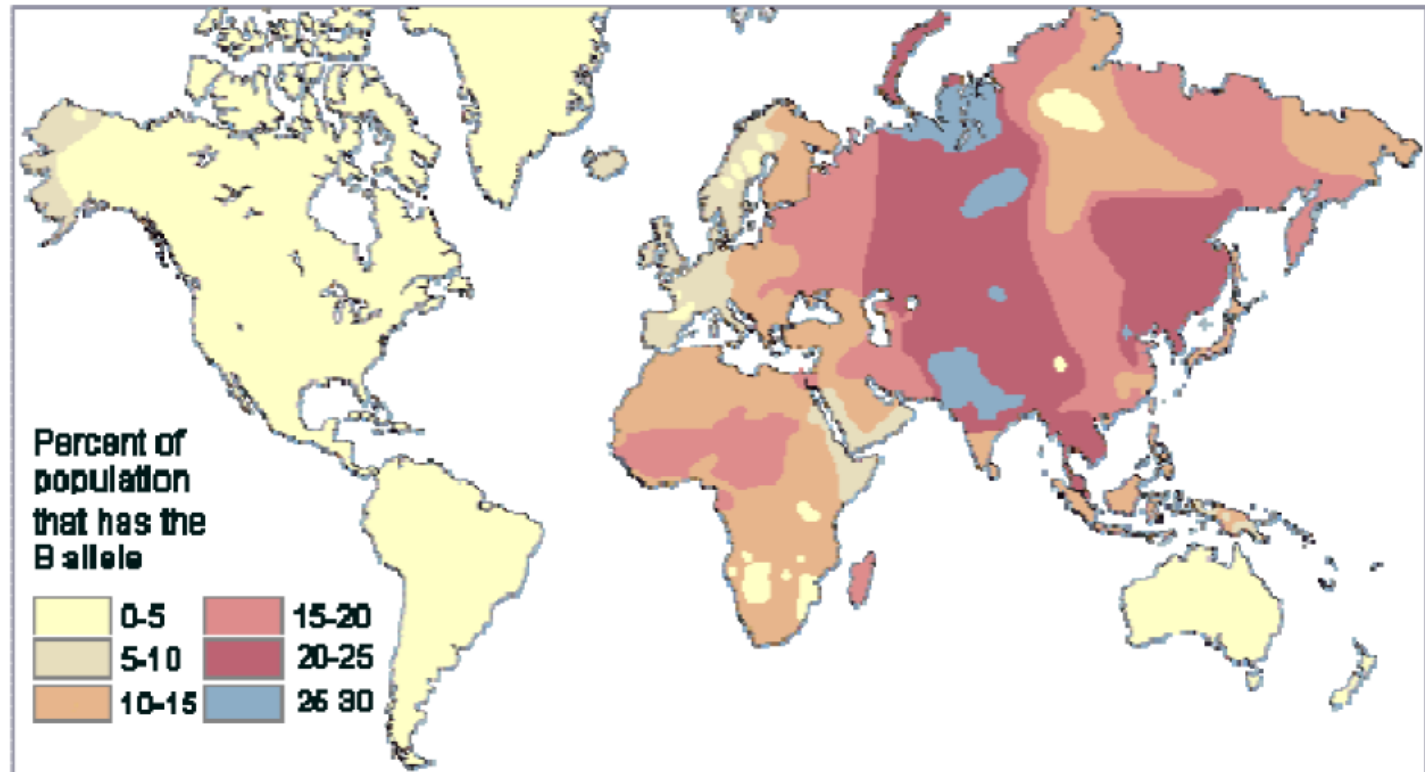
Nositelé dominantní alely **Se** mají schopnost vylučovat antigeny A, B a H do tělních tekutin.

## Rozšíření alely 0



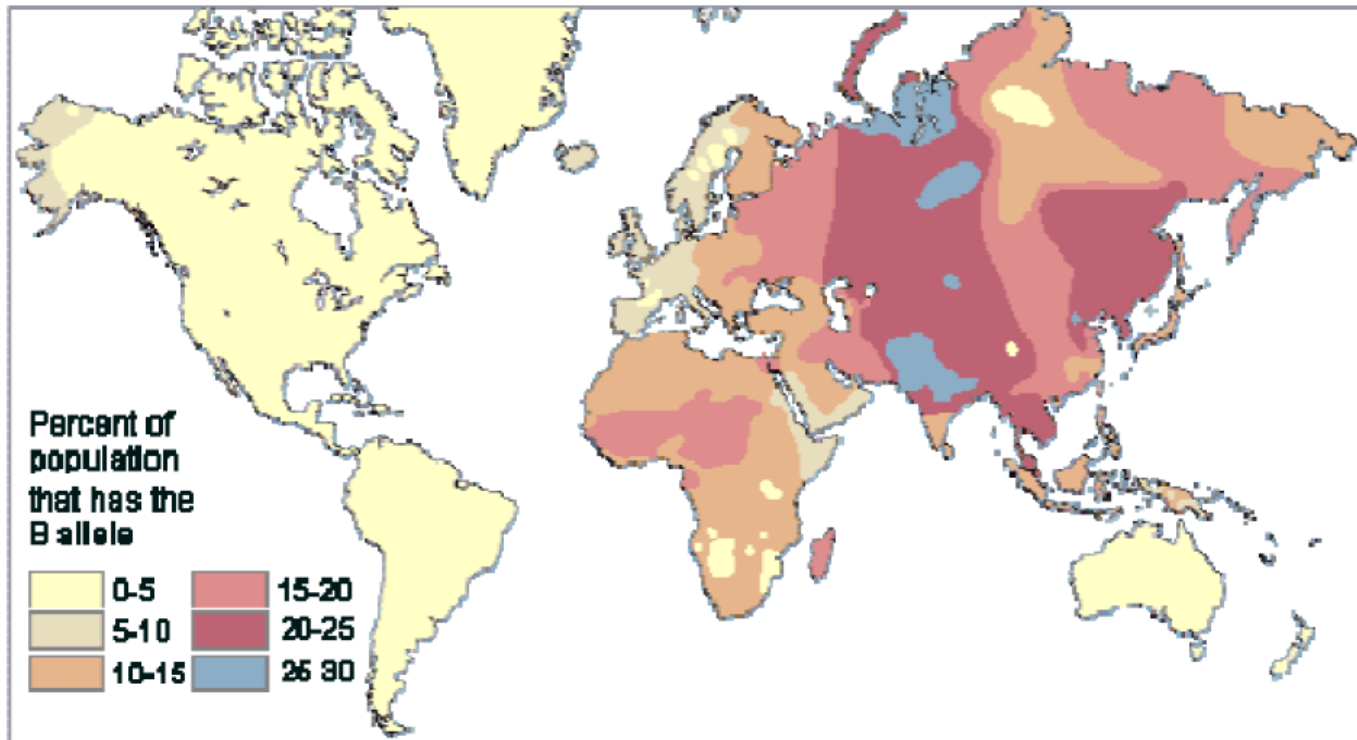
- celosvětově výskyt v 63%
- vysoké frekvence v S a J Americe a nízké v Asii

## Rozšíření alely B



- celosvětově výskyt v 16%
- vysoké frekvence jsou v Asii a nízké v S a J Americe a Austrálii

## Rozšíření alely B



- celosvětově výskyt v 16%
- vysoké frekvence jsou v Asii a nízké v S a J Americe a Austrálii

## Rozšíření krevních skupin AB0 systému v české populaci:

Skupina A - 45 %

Skupina 0 - 30–35 %

Skupina B - 15–20 %

Skupina AB 5–7 %

Rh pozitivní je 83% české populace

## Neinfekční nemoci

- Rakovina obecně se vyskytuje nejvíce u pacientů s krevní skupinou A. Mnohem méně v spojení se skupinou B.
- Krevní skupina O asociuje s onemocněními trávicího traktu a vředy dvanáctníku.

Tyto chronické nemoci (neinfekčních) napadají 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 také druhem receptorů přítomných na povrchu buněk (původem glykoproteiny).

# Infekční nemoci

- Infekční nemoci ovlivňují složení populací zcela jiným způsobem než neinfekční nemoci
- Tyto choroby mohou velice významným způsobem působit jako selekční faktor genetického složení populací. Právě tyto nemoci totiž postihují lidi před dosažením reprodukčního věku.

Jedná se především o nemoci epidemického charakteru:

- **Cholera** (*Vibrio cholerae*)
- **Syfilis** (*Treponema pallidum*)
- **Mor** (*Yersinia pestis*)
- **Neštovice** (*Variola*)
- **Infekční průjem** (*Escherichia coli*)

## Další možné selekční faktory proti krevnímu systému AB0

- kromě uvedených příkladů jsou ještě předpokládány další selekční mechanismy, které působí na rozložení frekvencí alel systému AB0 ve světové populaci:

- **výskyt komárů** – moskytů a jejich adaptace na lidské hostitele (moskyti si vybírají spíše jedince s krevní skupinou 0, riziko malárie)
- **rozdíly ve složení stravy ve světových populacích**
- **variabilita v proporcích a rozměrech těla**



## Lewisův krevní systém - Lele (FUT3)

genotyp		přítomnost enzymů		fenotyp		
sekretor	Lewis	sekretor	Lewis	sliny	aglutinini v krevní plasmě	Aglutinogen (kr.skupina)
se/se	Le/Le Le/le	ne	ano	nesekretor	Le (a+b-)	Le <sup>a</sup>
Se/Se Se/se	Le/Le Le/le	ano	ano	sekretor	Le (a-b+)	Le <sup>b</sup>
se/se	le/le	ne	ne	nesekretor	Le (a-b-)	prekurzor H typu 1
Se/Se Se/se	le/le	ano	ne	sekretor	Le (a-b-)	

Existuje také fenotyp Le (a+b+): s největší pravděpodobností se vyskytuje pouze ve spojení s vzácnou alelou sekretorského systému Se<sup>w</sup> (Oriol 1995)

- Chemická struktura antigenu H a Lewisových antigenů. Oba antigeny vznikají z jediného prekursoru:

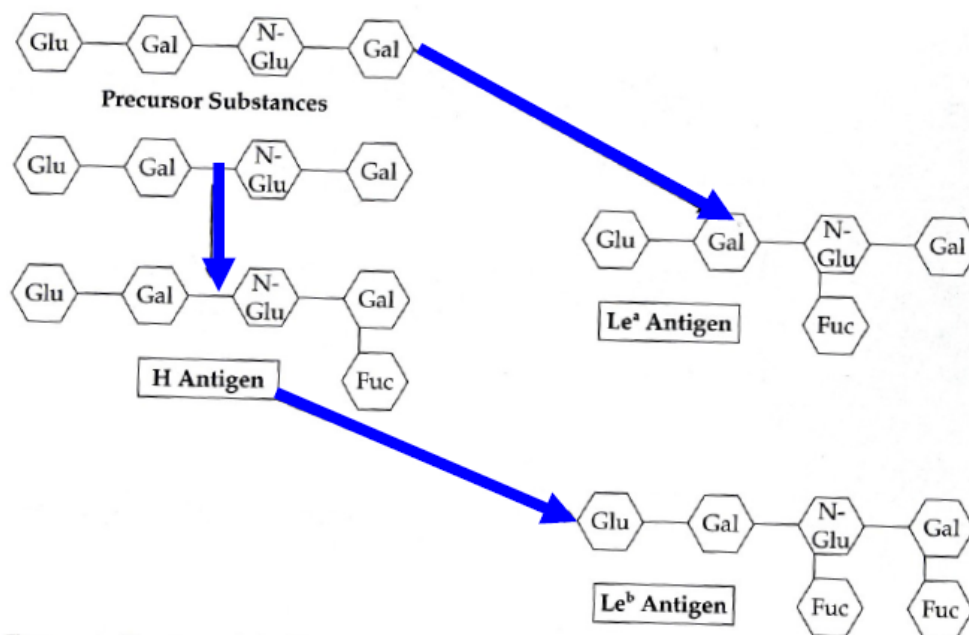


Figure 4.4. Structure of the H and Le blood group antigens. Two similar precursors can be converted into H antigen. If the *Le* gene is present, fucose is added to the top precursor to form Le<sup>a</sup>. By adding another fucose to the H antigen, Le<sup>b</sup> is formed.

- **antigen H** vzniká aktivací alfa-2-L- fucosyl transferázy, která připojí alfa-L-fukózu ke společnému prekursoru, přesně na konec řetězce ke galaktóze
- za přítomnosti genu *Le* vzniká **antigen Le<sup>a</sup>** spojením fukózy s N-glukózou prekursoru prostřednictvím alfa-2- fucosyl transferázy
- antigen H potom může být transformován přidáním další fukózy k N-glukóze a vznikne **antigen Le<sup>b</sup>**

# Rh systém

- haplotypy Rh systému podle zápisu **Fisher-Raceova** (model 3 genů) a **Wienerova** (jeden lokus s 8 alelami):

haplotypy		
Fisher-Race	Wiener	tvořené antigeny
<b>DCe</b>	<b>R<sup>1</sup></b>	<b>D,C,E</b>
dce	r	c,e
<b>DcE</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>D,c,E</b>
<b>Dce</b>	<b>R<sup>0</sup></b>	<b>D,c,e</b>
dcE	r <sup>''</sup>	c,E
dCe	r <sup>'</sup>	C,e
<b>DCE</b>	<b>R<sup>z</sup></b>	<b>D,C,E</b>
dCE	r <sup>y</sup>	C,E

Rh pozitivita je dána přítomností antigenu D, kdežto Rh negativita je dána absencí antigenu D.

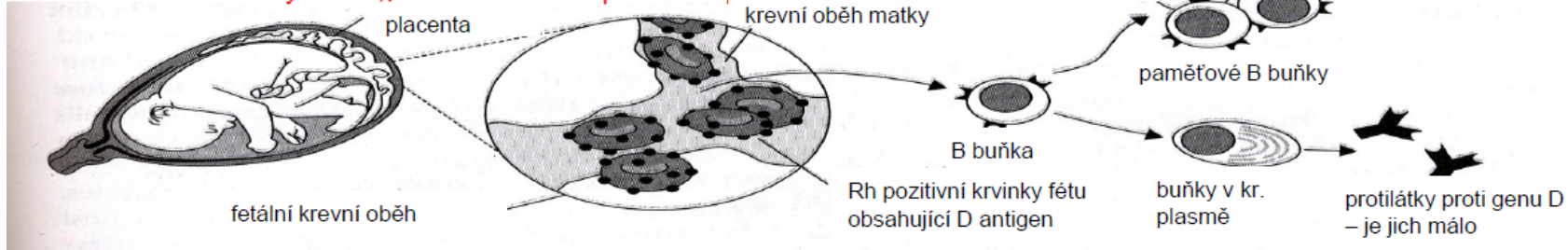
# Rh systém

- existují dva strukturální geny RH: RHD, který kóduje D polypeptid a RHCE kódující proteiny Ee a Cc.
- tyto geny spolu úzce souvisí a jsou děděné společně jako jeden haplotyp. Absence nebo presence RHD genu určuje Rh pozitivitu nebo Rh negativitu (D/d).

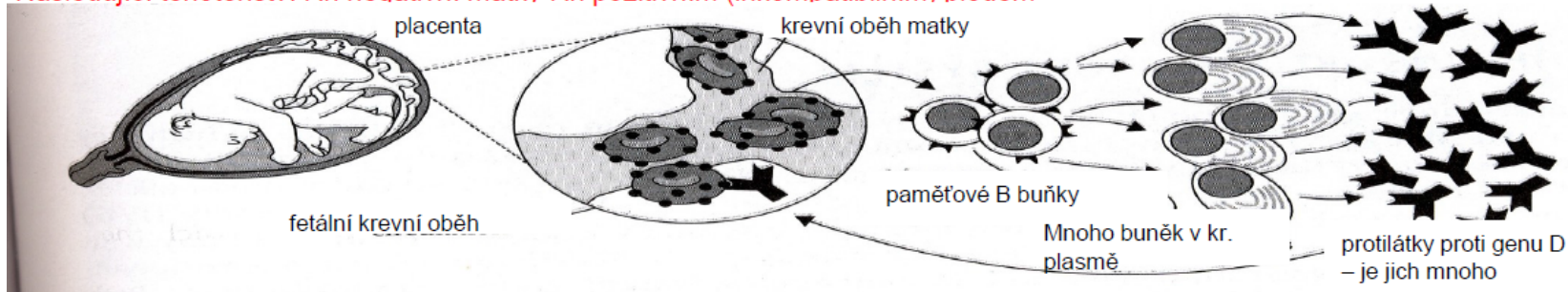
V mnoha případech není RHD gen přítomen. V některých případech je částečně deletován, nebo nekóduje RHD protein, je tzv. tichý. To znamená, že všechny změny, které inaktivují RHD gen vedou k Rh negativě.

- identifikováno celkem 45 různých antigenů: viz tab.

### První těhotenství matky Rh negativní s Rh inkompatibilním plodem



### Následující těhotenství Rh negativní matky Rh pozitivním (inkompatibilním) plodem



### Vznik hemolické choroby novorozence (Morbus haemolyticus neonatorum)

**Obrázek nahoře** – při prvním těhotenství se některé červené krvinky plodu obsahující D antigen dostanou do krevního oběhu Rh negativní matky. Nejčastěji k tomu dochází při porodu. V oběhu matky se vytvoří paměťové buňky a také v malém množství již anti -D protilátky. Dítě se však narodí zdravé.

**Obrázek dole** - při dalším těhotenství krvinky Rh pozitivního plodu stimulují v krevním oběhu matky paměťové buňky, které velmi rychle způsobí vznik velkého množství anti -D protilátek. Tyto protilátky se dostanou do krevního oběhu dítěte a začnou ničit krvinky Rh pozitivního dítěte. Dítě se brání rychlejší krvetvorbou, vyplavováním nezralých erytrocytů a je anemické a může dojít až ke smrti plodu.

## Křížení a problémy s inkompatibilitou Rh v těhotenství

	otec		
matka	DD (Rh+)	Dd (Rh+)	dd (Rh-)
DD (Rh+)	DD	DD, Dd	Dd
Dd (Rh+)	DD, Dd	DD, Dd, dd	Dd, dd
dd (Rh-)	Dd	Dd, dd	dd

Rh negativní matka

genotyp plodů ohrožených fetální erytroblastózou

Rh inkompatibilní plod může tedy vzejít ze spojení

Matka dd x otec DD nebo matka dd x otec Dd

V České republice je 83 – 85% populace Rh pozitivní

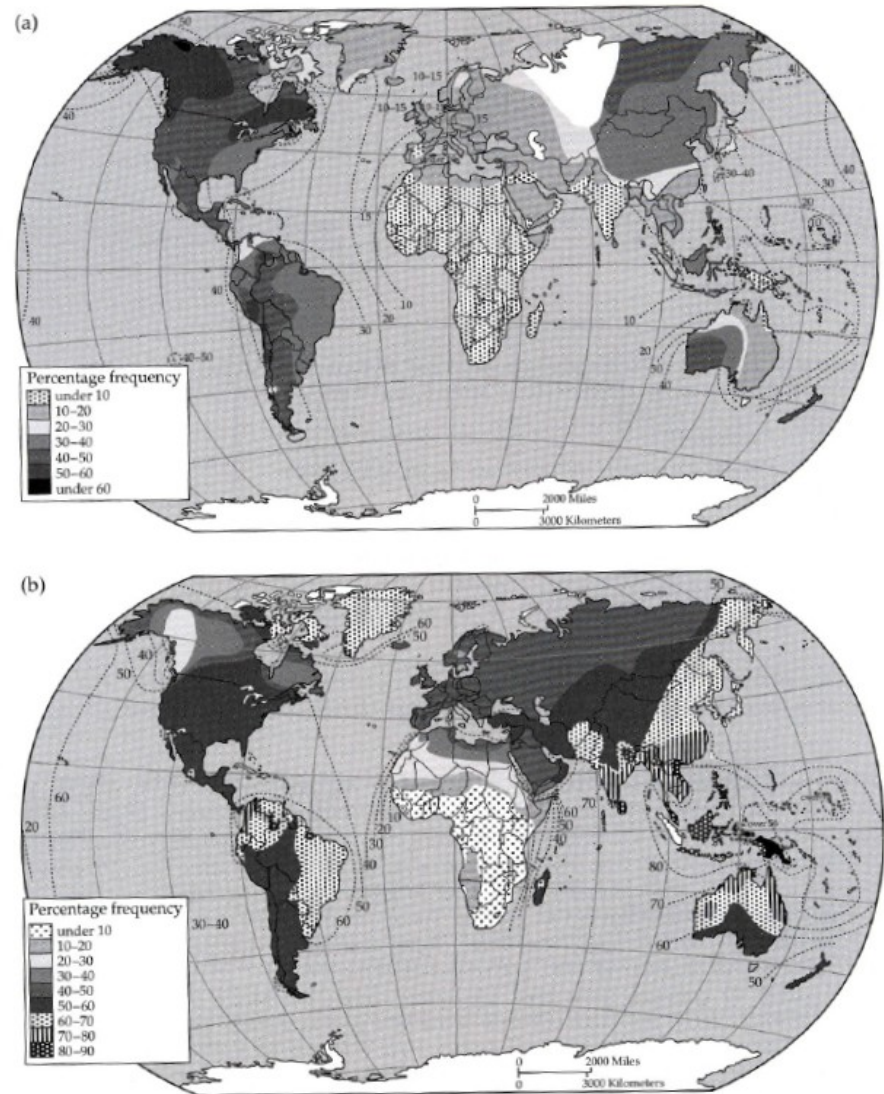


Figure 4.9. (a) Rh E distribution (From Mourant et al. 1976, Plate 24). (b) Rh C allele distribution. (From Mourant et al. 1976a, Plate 23.)

# Zeměpisné rozdělení Rh systému

- gen RHD se vyskytuje u většiny populací v mimořádně velkém počtu (přibližně kolem 80%). Svého maxima dosahuje u Indiánů a Eskymáků (přibližně 90%), následují Polynésané, Melanésané, Papuánci, australští domorodci a Indonésané. Je také velmi častý v Číně a v Japonsku, avšak západním směrem přes Indii, Pákistán, a Afghánistán do Evropy a severní Afriky jeho četnost pozvolna klesá až pod hranici 60%.
- **Afrika** - severní a severovýchodní oblast Afriky se vyznačuje četností genu RHD v rozsahu 60-70%. Střední a jižní Afrika četnost RHD genu v rozmezí 70-80%.
- **Evropa** - Gen RHD se v Evropě vyskytuje v relativně malém počtu, v průměru pod 65%. V západní a severní Evropě je jeho četnost nižší (v průměru pod 60%) než ve východní (60-65%) a jižní (65-70%) Evropě. Toto územní rozložení je však narušováno některými místními odchylkami - např. Baskové a Walesané - u těchto populací leží hodnoty pro gen RHD hluboko pod evropským průměrem.
- gen RHCE – nerovnoměrné rozložení

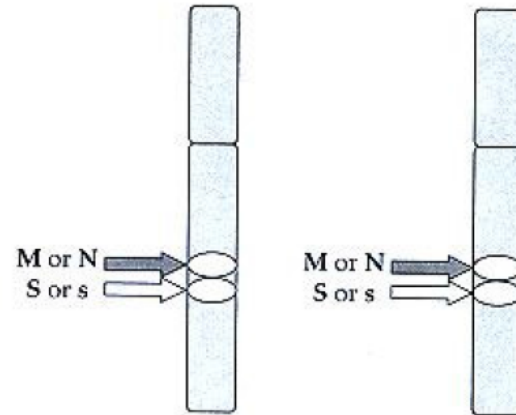


## Výskyt ostatních haplotypů Rh systému

- **DCE** - vyskytuje se vzácně. Zcela chybí u černochů, ve větším počtu se vyskytuje u australských domorodců
- **DCE** - častá kombinace u Indiánů, Mongolů a australských domorodců, méně častá u černochů
- **DcE** - výskyt u všech populací, ale častější u Indiánů, Eskymáků a u některých ostrovních populací Polynésie
- **Dce** - vyskytuje se nejčastěji u černochů. Také u Pygmejů. Byla vyslovena domněnka, že tato kombinace (Dce) je typickou genovou kombinací původních obyvatel Afriky. Z nečernošských populací byla tato kombinace zjištěna jen u Védů na Srí Lance.
- **dce** - velmi častá je u Evropanů (35%) a černochů (10-28%). Jen zřídka se vyskytuje u Mongolů. Zcela chybí u Indiánů, Eskymáků, Melanésanů a australských domorodců.

# System MNSs

- pozice alel krevního systému MNSs (glykoforin A a glykoforin B) na chromozomu 4q28-q31. Možná kombinace alel je MS, Ms, NS nebo Ns

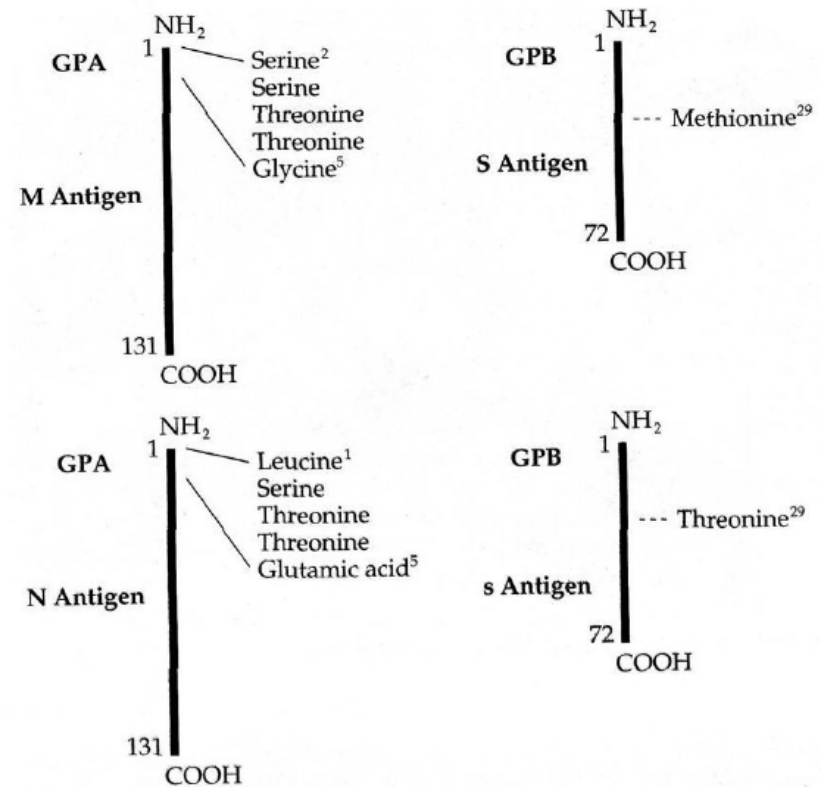


- možné fenotypy a genotypy systému MNSs:

Fenotyp	Genotyp
MS	MS/MS, MS/Ms
Ms	Ms/Ms
MNS	MS/NS, MS/Ns, Ms/NS
MNs	Ms/Ns
NS	NS/NS, NS/Ns
Ns	Ns/Ns

# Molekulární struktura antigenů MN a Ss (GPA – struktura glykoforinu A a GPB – struktura glykoforinu B)

- antigeny systému MNSs jsou součástí glykoproteinů červených krvinek
- antigeny M a N se nacházejí na glykoforinu A (GPA), zatímco antigeny S a s se nacházejí na glykoforinu B (GPB)
- antigeny M a N se od sebe liší ve dvou aminokyselinách a to na pozici 1 a 5 v polypeptidovém řetězci (u M je 1- serin, 5- glycin, kdežto u N je 1-leucin a 5-kys. glutamová)
- antigeny S a s se od sebe liší jen v substituci jedné aminokyseliny na pozici 29 v polypeptidovém řetězci (S – methionin, s – threonin)



## Další antigeny spojené se systémem MNSs

- u krevního systému MNSs bylo objeveno 40 antigenů
- hlavní varianty MN systému obsahují antigeny M<sup>c</sup>, M<sup>r</sup>, M<sup>z</sup>, M<sup>a</sup>, N<sub>2</sub> a N<sup>a</sup>. Většina z těchto variant je velmi vzácná.

Dalším antigenem, který je úzce provázán se systémem MNSs, je **antigen U**. K jeho expresi dochází v případě interakce glykoforinu B a bílkoviny spojené s Rh antigeny – glykoforinu Rh (GPRh<sub>50</sub>).

Další velice vzácné antigeny spojené s glykoforiny zahrnují antigeny Wright, Vr, Ridley (Ria), Mg, M<sup>v</sup>, St<sup>a</sup>, SAT, Hunter (Hu), Henshaw (He), Hill, Dantu, Hop a M<sup>e</sup>.

Byly prokázány také velice vzácné nulové fenotypy jako jsou En(a-), S-s-U- a M<sup>k</sup>, které nemají buď vždy jeden z glykoforinů (GPA nebo GPB) a nebo jim chybí oba – tedy všechny glykoproteiny spojené se systémem MNSs. Tito lidé jsou zcela zdraví a jejich buňky fungují normálně.

# Zeměpisné rozdělení systému MNSs

- **alela M:** u původních obyvatel Ameriky frekvence 70-90%, naopak u původních obyvatel Austrálie pouze 10-30%
- **alela S:** frekvence 60% u obyvatel střední Asie, naopak nízký je její výskyt v západní Africe a Austrálii (10-20%)
- **haplotyp Ms** má vysokou frekvenci v JV Asii (nad 70%) a nízkou v Evropě a Skandinávii (30-40%)
- **haplotyp NS** je častý ve střední Asii (25-30%)
- **haplotyp Ns** častý výskyt Austrálie a Nová Guinea, nízký u původních obyvatel Ameriky (pod 20%)

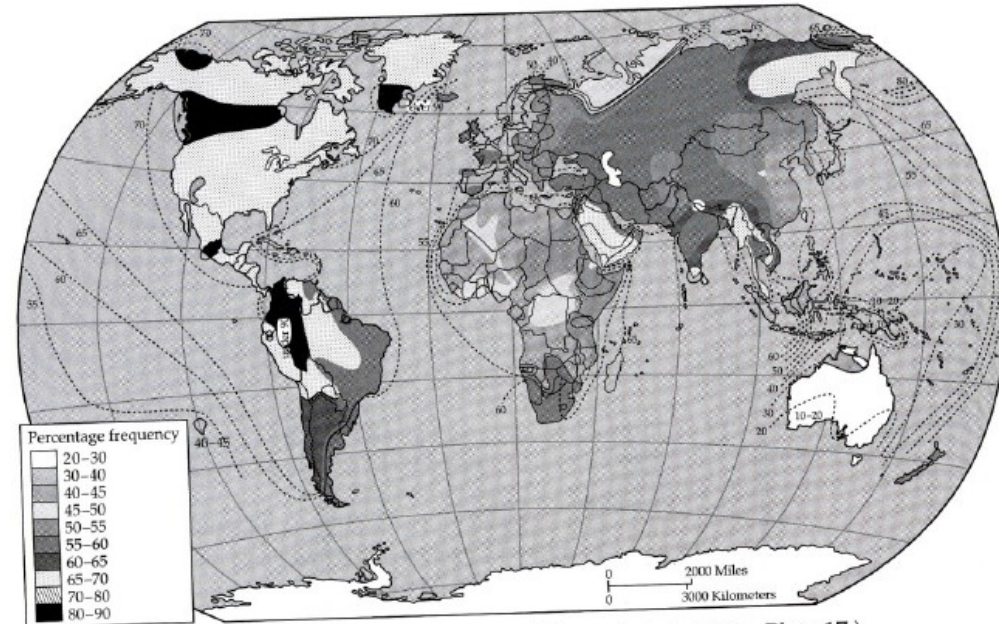
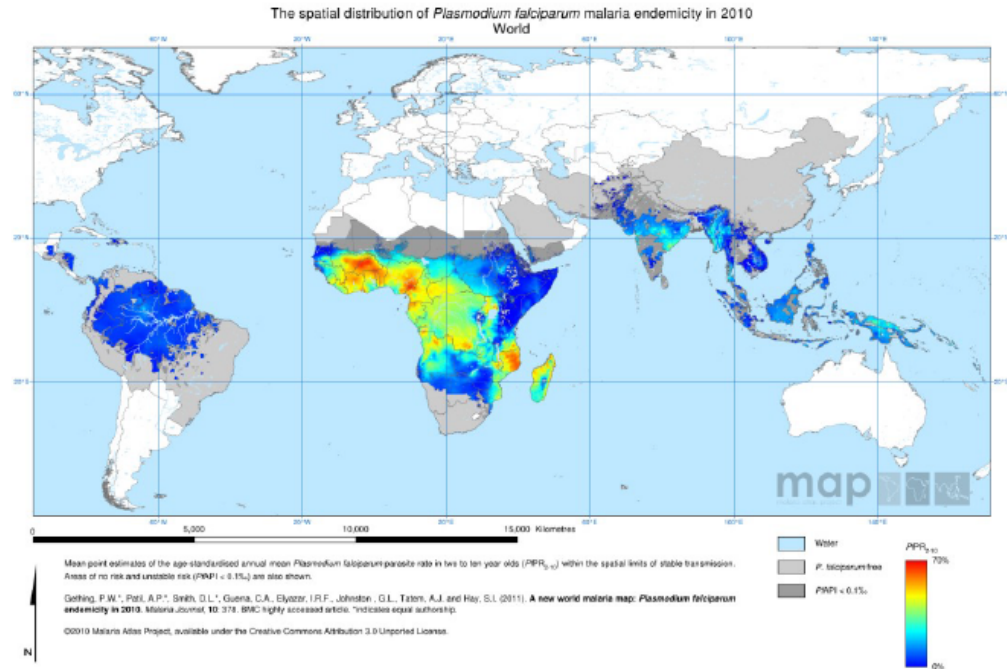


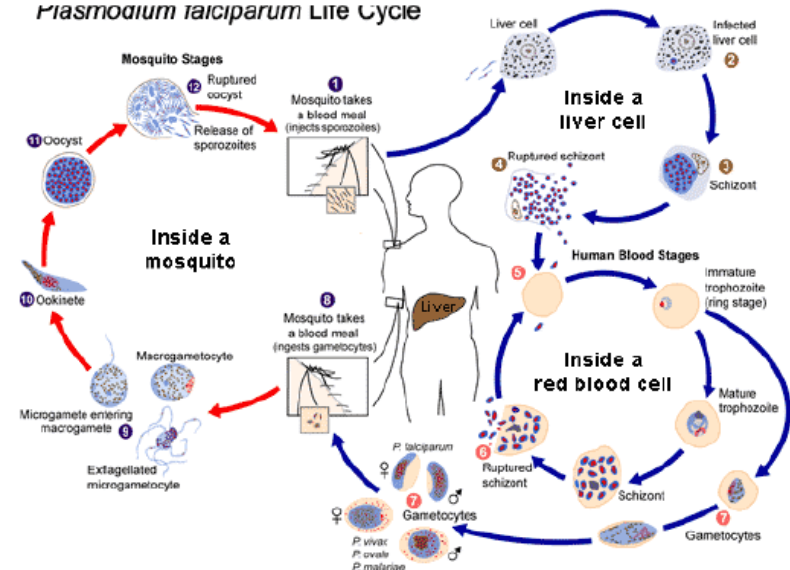
Figure 4.12. M blood group distribution. (From Mourant et al. 1976a. Plate 17.)

- frekvence skupiny M je obecně vyšší než frekvence skupiny N

- glykoforin jako receptor pro *Plasmodium falciparum* (původce malárie)
- jedinci En(a-) relativně odolní vůči invazi *P. falciparum*
- fenotyp S-s- ve střední Africe koreluje s rozšířením malárie
- jedinci s En(a-) postrádající  $Wr^b$  antigen jsou odolní vůči invazi *P. falciparum*



*Plasmodium falciparum* Life Cycle



# System Duffy

## alela $Fy^a$

- vysoce zastoupena u Evropanů a Asiatů a její frekvence jsou velice nízké u Afričanů
- protože  $Fy^a$  se nenachází mezi africkými populacemi, je tento systém používán pro studium míšení Afričanů s evropskými populacemi
- v evropských populacích dosahují frekvence genu  $Fy^a$  až 90%, podobně je tomu v Asii, kde nacházíme vysoké frekvence u Číňanů (okolo 99%)
- nízký výskyt je mezi Indiány 30–70%
- malá distribuce Duffyho genů v Africe byla dána do souvislosti s malárií

## alela $Fy^b$

- $Fy^b$  vykazuje nejvyšší frekvence v Evropě a v populacích s evropskými kořeny
- malý výskyt v asijských (10%) a afrických populacích (31%)

Frekvence alel jako jsou  $Fy3$ ,  $Fy5$  a  $Fy6$  jsou v Africe nízké (asi 30%), avšak v ostatních částech světa jsou velice silně rozšířené (100%).

aglutinogeny v krvinkách	reakce s antisérem	fenotypy
$Fy^a$	anti- $Fy^a$	$Fy(a+b-)$
$Fy^b$	anti- $Fy^b$	$Fy(a-b+)$
$Fy^a/Fy^b$	anti- $Fy^a$ /anti- $Fy^b$	$Fy(a+b+)$
-	-	$Fy(a-b-)$
$Fy3$	anti- $Fy3$	$Fy3$
$Fy5$	anti- $Fy5$	$Fy5$
$Fy6$	anti- $Fy6$	$Fy6$

## System Lutheran

- lokalizován na 19. chromozomu
  - skládá se z nejméně 18 antigenů
  - funkce tohoto systému je neznámá, avšak může být zapojen do intracelulární signalizace
  - není známa žádná asociace s nemocemi
- 
- hlavní fenotypy: Lu(a+b-), Lu(a-b+), Lu(a+b+) a Lu(a-b-)
  - alely **Lu<sup>a</sup>** (vzácná) a **Lu<sup>b</sup>** (celosvětově nejrozšířenější)
  - Lu<sup>a</sup> dosud nezjištěn u Mongolů, severoamerických Indiánů a obyvatel Tichomoří
- 
- součástí systému Lutheran je také systém Auberger (antigeny Au<sup>a</sup> neboli Lu18 a Au<sup>b</sup> neboli Lu19)



# System Kell

- **gen KEL** lokalizován na dlouhém raménku 7. chromozomu
- antigeny systému Kell, zejména pak K antigen, patří k významným z hlediska své imunogenicity ihned po ABO a Rh antigenech (způsobují HDN a problémy při transfúzích nekompatibilních krví)

aglutinogeny	fenotypy
K a k	K-k+
	K+k-
	K+k+
Kp <sup>a</sup> a Kp <sup>b</sup>	Kp(a+b-)
	Kp(a-b+)
	Kp(a+b+)
Js <sup>a</sup> a Js <sup>b</sup>	Js(a+b-)
	Js(a-b+)
	Js(a+b+)

Reakce erytrocytů s:		Fenotyp	Genotyp	Přibližná frekvence v populaci	
Anti-K	Anti-k			Běloši	Černoši
+	-	K+k-	KK	0,2%	< 0,1%
+	+	K+k+	Kk	8,8%	3,5%
-	+	K-k+	kk	91,0%	96,5%

- bylo identifikováno 24 antigenů spojených reagujících na Kell antiséra, některé jsou velmi vzácné

## System Diego

- mendelisticky děděný. Předpokládají se dvě alely  $D_i^a$  a  $D_i^b$  v jednom lokusu. Přítomnost antigenu  $D_i^a$  (fenotyp  $D_i(a+)$ ) je dominantní nad jeho nepřítomností (fenotyp  $D_i(a-)$ ).

- jsou známy 3 genotypy a 2 fenotypy:

$D_i^a$ a $D_i^a$	$D_i(a+)$
$D_i^a$ a $D_i^b$	$D_i(a+)$
$D_i^b$ a $D_i^b$	$D_i(a-)$

Nejrozšířenější je v Jižní Americe - u některých indiánských kmenů je četnost až 46%. Směrem na sever četnost se snižuje. Zcela chybí  $D_i^a$  u evropských populací, afrických, australských, polynéských, a proto se označuje za spolehlivý „mongoloidní indikátor“.

# Plasmatické bílkoviny

- Všechny extracelulární proteiny obsažené ve vodné fázi krve
- ~ 289 proteinů, až 50 000 forem – obrovský zdroj variability
- Výzkum evoluce, predikce, monitorování, diagnostika a léčba chorob
- Výzkum od 19. století, ještě před „definicí“ bílkovin
  - Chemické metody
  - Studium enzymů
  - Výzkum monoklonárních protilátek
  - Separační metody
  - Genomika
  - Prediktivní proteomika

# Haptoglobiny – alfa 2 globuliny

- Glykoprotein tvořený v játrech
- Vazba na volný (extrabuněčný) hemoglobin
- Tetramer, alfa a beta řetězce
- U člověka 3 fenotypy

# Polymorfismus haptoglobinů

- Existují také rychlé formy **Hp1F** a pomalá forma **Hp1S**, jedná se o varianty alfa1 řetězce, které se liší v pořadí aminokyselin v řetězci. Vznikly záměnou lysinu (u rychlé formy) za kyselinu glutamovou (pomalá forma) na 54 pozici.
- Alfa 2 řetězec byl objeven pouze u člověka (patrně vznikl kombinací dvou alel Hp1). Alfa dva řetězce jsou delší a tedy redukuje ztráty hemoglobino-haptoglobinového komplexu větší míře.

## Rozšíření alely Hp1 po světě (podle Cavaliho Sforzy 1994):

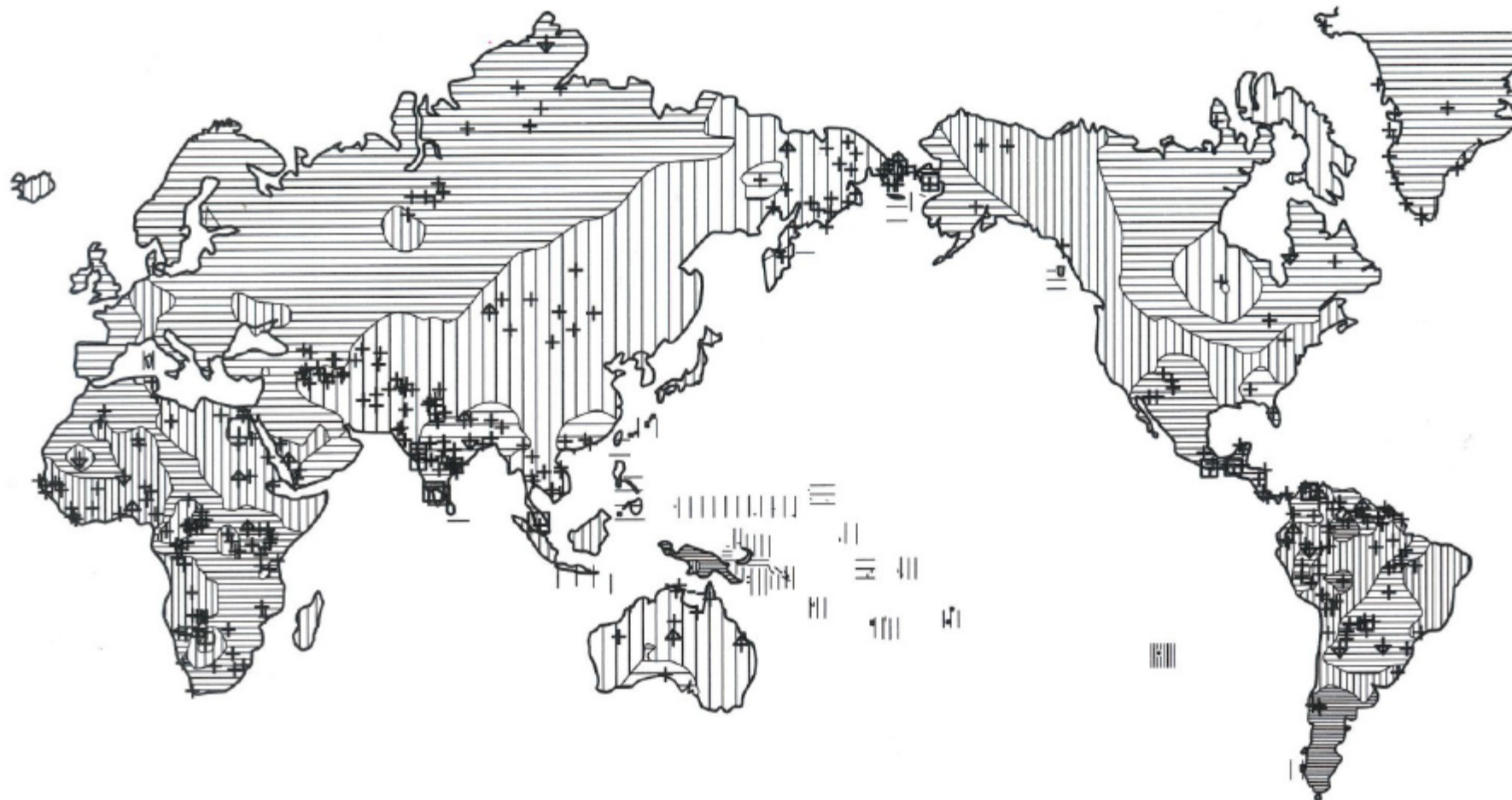


Figure 5.6. World map showing distribution of haptoglobin (Hp<sup>1</sup> allele). (From Cavalli-Sforza, Luca, *The History and Geogenetics of Humans*. © 1994 Princeton University Press. Reprinted by permission of Princeton University Press.)

# Transferiny



- Glykoproteiny, syntetizován v játrech
- Přenáší železo z místa jeho vstřebání do místa jeho využití
- Tři skupiny variant: **TfC, TfB a TfD**
- **Transferinanémie, haemosiderosa**
- TfC - 90% světové populace, rychlejší varianta TfB a pomalejší varianta TfD
- Vzácné varianty a geografické varianty jako jsou (D-chi a D –Montreal) nebo vzácné typy jako TfC1, TfC2, TfD1, TfB2, TfBv, TfB0-1)

# Group - specific components (alfa globulin vážící vitamín D)

- Existují tři fenotypy: **Gc1-1, Gc2-2 a Gc2-1** (skládá se z obou prvních variant)
- Hirschfeld předpokládal, že Gc polymorfismus je kódován dvěma alelami Gc1 a Gc2 v lokusu Gc. Potom Gc1-1 je homozygot v alele Gc1 a Gc2-2 je homozygot v alele Gc2 a Gc2-1 je heterozygot obou alel.
- Ve stejném roce byl objeven jiný sérový protein nazvaný bílkovina vážící vitamín D nebo také vitamín D vážící alfa 2 globulin. Později se ukázalo, že obě bílkoviny jsou identické.
- Kromě nejběžnějších tří alel (Gc2, Gc1F a Gc1S) bylo objeveno ještě dalších 120 variant alely Gc, některé z nich velmi vzácné: Gc X, Gc Y, GcZ, Gc Chippewa, Gc Aborigin, Gc Norway, Gc Bangkok, Gc Darmstadt
- Tento systém je stálý, je závislý jen na albuminu. Fylogeneticky není starý, byl nalezen pouze u savců.



## Group - specific components (alfa globulin vážící vitamín D)

Rozšíření Gc polymorfismu po světě- rozšíření alely Gc1, podle Cavaliho Sforzy 1994:

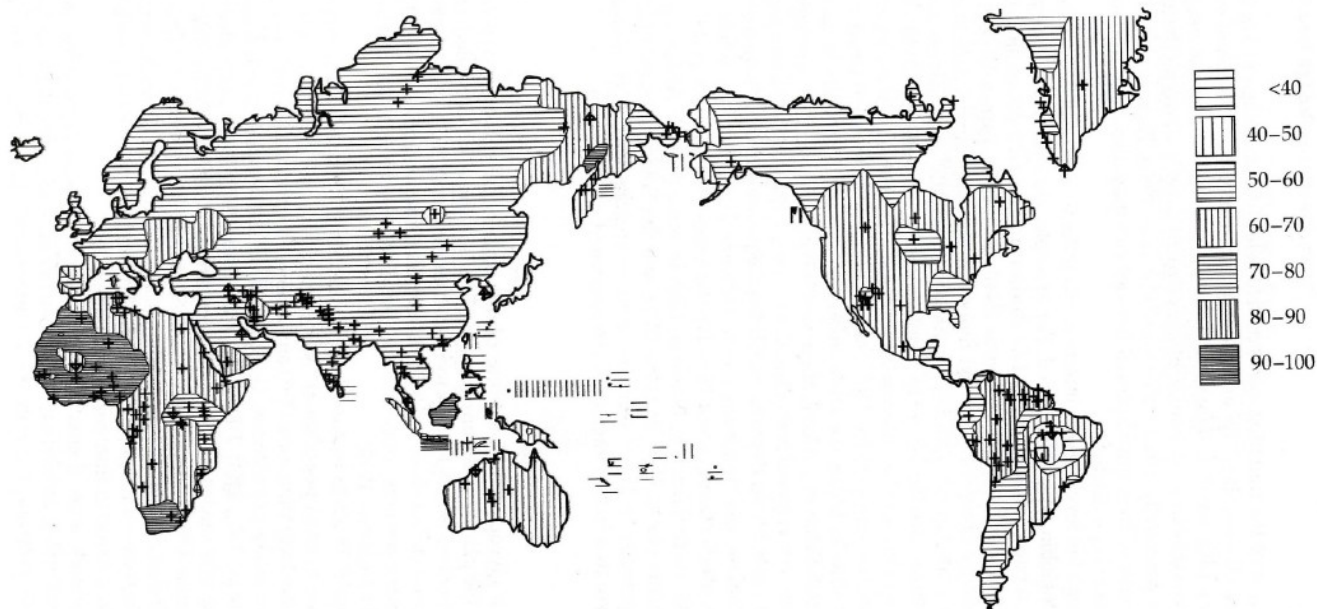


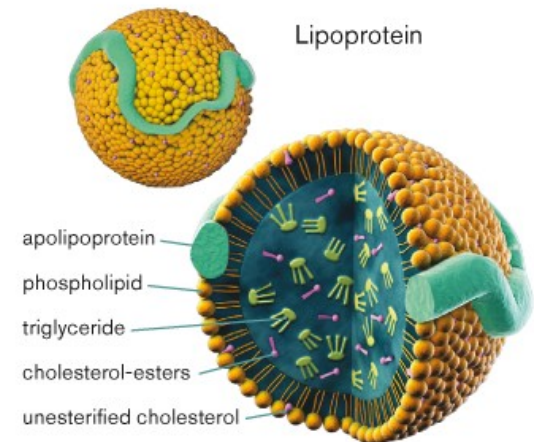
Figure 5.7. World map showing distribution of the Gc plasma protein system (Gc<sup>1</sup>). (From Cavalli-Sforza, Luca, *The History and Geography of Human Genes*. © 1994 Princeton University Press. Reprinted by permission of Princeton University Press.)

# Pseudocholinesteráza

- Cholinesteráza přítomná v krevním séru se nazývá **butyrylcholinesteráza (BCHE) a nebo pseudocholinesteráza (lokus E1 nebo CHE1)**.
- Jsou známy čtyři typy alel: jedna tzv. „normální“ Eu 1 (CHE1\*U), která se vyskytuje ve vysokých frekvencích ve většině světových populací
- druhý typ Ea 1, která způsobuje sníženou aktivitu pseudocholinesterázy
- třetí alelou je Ef 1
- čtvrtou alelou je Es 1 (tzv. tichý gen), který inaktivuje pseudocholinesterázu
- Přítomnost čtvrté alely Es 1 způsobuje alergii na suxamethonin.
- - gen E2 (CHE2): produkuje navíc další komponentu enzymu tzv. C5. Ve většině světových populací je gen E2 tichý. Jeho expresi pozorujeme jen u populací s evropskými kořeny.

# Apolipoproteiny, beta – lipoproteiny, beta2 – glykoproteiny

- Existuje velké množství bílkovin v krevní plasmě, které jsou spojeny s metabolismem lipidů a jsou to složky (LDL) low density, (HDL) high density nebo very low density (VLDL) lipoproteinů. Mají velkou hodnotu pro antropologické studie, protože jsou velmi polymorfní a jsou spojeny s různými nemocemi (arterioskleróza, onemocnění srdečních tepen nebo Alzheimerovou chorobou).
- Tyto genetické systémy zahrnují také:
  - apolipoprotein  $\alpha$  nebo-li LPA (také zvaný  $\beta$ -lipoprotein, přesně systém Lp)
  - A-I (APOA1 gen)
  - A-II (APOA2)
  - A-IV (APOA4)
  - A-V (APOA5)
  - B (APOB, také zvaný  $\beta$ -lipoprotein – systém Ag)
  - C-I (APOC1)
  - C-III (APOC3)
  - C-IV (APOC4)
  - D (APOD)
  - E (APOE)
  - H (APOH nebo-li  $\beta$ -2 glykoprotein I, přesně Bg systém)
  - $\beta$ -lipoprotein, specifický Ld systém.
- Všechny tyto systémy byly využity v antropologických studiích ke studiu variability populace, mezipopulačních vztahů a působení přírodního výběru. Jediný z nich, a to apolipoprotein E, nejlépe ilustruje, jakým způsobem lze tyto markery využít k antropologickému výzkumu variability člověka. To ovšem nesnižuje hodnotu ostatních systémů.



# Apolipoprotein E (APOE)

- Apolipoprotein E (apoE) udržuje hladinu tuků v krevní plasmě, řídí transport tuků ke tkáním a také absorpci cholesterolu tlustým stěvem.
- **Gen APOE** se nachází na chromozomu 19, kde tři alely (APOE-2, APOE-3, APOE-4) kódují tři formy apolipoproteinu E (apoE2, apoE3, apoE4).
- K nejrozšířenějším alelám bylo navíc objeveno asi 30 variant tohoto lipoproteinu.
- Ancestrální populace, které obývají pás mezi 20 stupni jižní šířky a 40 stupni severní šířky, živící se lovem a sběrem nebo se jedná o kočovníky, mají vyšší frekvence starší alely E4 než podstatně mladší, zemědělské populace.

# Apolipoprotein E (APOE)

- Apolipoprotein E se ukazuje jako úzce spojený s kardiovaskulárními onemocněními, onemocněními týkajícími se hladiny lipidů v krvi, Alzheimerovou chorobou a dalších neurologických potížích. Alela E2 by měla svým nositelům poskytovat ochranu proti Alzheimerově chorobě.
- Homozygoti nebo heterozygoti v alele E4 mají větší riziko onemocnění touto chorobou a nebo demencí.
- Nositelé alel E2 a E4 mají větší riziko onemocnění ischemickou chorobou
- srdeční než nositelé alely E3.

# Ceruloplasmin

- CP lokus – umístěn na chromozomu 3
- Byly objeveny tři varianty.
- Ceruloplasmin je glykoprotein nebo tzv. plasma metaloprotein. Řídí v plasmě přenos mědi a ovlivňuje také hladiny transferinů.
- Jedná se tedy o zásadní bílkovinu, která se podílí na homeostáze železa
- v organismu a životnosti neuronů v CNS. Díky jeho funkci v organismu, někteří autoři předpokládali, že některé alely budou poskytovat svým nositelům selektivní výhodu v prostředí, kde je nedostatek mědi.
- Ceruloplasmin je také důležitý pro normální vylučování železa buňkami. Lidé, kteří mají ceruloplasminu málo, akumulují železo ve svých tkáních.
- Nejběžnější je **alela CPB** , v evropské populaci se vyskytuje v 99%. Americké a africké populace mají vyšší výskyt alely **CPA** asi 5%.