

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Tereza Holoubková

Evoluční aspekty (epi)genetické determinace laterality se zaměřením na horní končetinu
Evolutionary aspects of (epi)genetic determination of laterality with a special focus on upper limb

Bakalářská práce

Vedoucí závěrečné práce: RNDr. Pavlína Daňková, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 01.06.2020

Tereza Holoubková

Poděkování

Ráda bych poděkovala své školitelce RNDr. Pavlíně Daňkové, Ph.D. za cenné rady, ochotu, trpělivost a čas, které mi během zpracování mé bakalářské práce věnovala.

Abstrakt

Preference horní končetiny je jednou z nejvíce zřetelných asymetrií lidského těla. V populaci se vyskytuje přibližně 90 % pravorukých, což je ten nejsilnější sklon k používání jedné z končetin mezi veškerými primáty. Preference horní končetiny je spojená s lateralizací mozku pro řeč a je podmíněná jak geneticky, tak i faktory prostředí. Genetické podmínění preference horní končetiny nebylo stále rozklíčováno, i když je v dnešní době množství genů a oblastí, které se dají považovat za kandidátní. Kromě kandidátních genů se ke genetickému podmínění vážou i epigenetické vlivy a role testosteronu. Preference horní končetiny se začala projevovat už na počátku vývoje lidské populace, přibližně v době středního pleistocénu, a to se stejným procentuálním výskytem levorukých jako dnes. Polymorfismus levorukosti se v populaci udržuje na základě frekvenčně-dependentního modelu, jelikož levorukost s sebou přináší mnoho výhod, ale také nevýhod.

Klíčová slova: preference horní končetiny, levorukost, lateralita, asymetrie, lateralizace, polymorfismus, evoluce člověka, frekvenčně-dependentní selekce, epigenetika

Abstract

Handedness is one of the most distinct asymmetries of the human body. There is approximately 90 % of right-handers in the population, which is the strongest bias in handedness among all primates. Handedness is connected with lateralization of brain for language and is determined both genetically and by the environment. Genetic determination of the handedness has not been yet figured out, although there are many candidate genes and regions. In addition to candidate genes, the genetic determination is shaped by the epigenetic mechanisms and the role of testosterone. Handedness occurred alongside the beginning of the human population development, approximately in the Middle Pleistocene, with the same percentage of left-handers as today. Handedness polymorphism is maintained in the population based on the frequency-dependent model because of the advantages and disadvantages associated with left-handedness.

Key words: handedness, left-handedness, laterality, asymmetry, lateralization, polymorphism, human evolution, frequency-dependent selection, epigenetics

Seznam zkratek

| | |
|------------------|---|
| <i>APOE</i> | gen pro apolipoprotein E |
| <i>AR</i> | gen pro androgenový receptor |
| <i>CAG</i> | glutamin |
| <i>COMT</i> | gen pro katechol-O-metyltransferázu |
| <i>CpG</i> | cytosin-fosfát-guanin |
| <i>DNA</i> | deoxyribonukleová kyselina |
| <i>DZ</i> | dizygotní |
| <i>FOXP2</i> | gen pro forkhead box protein P2 |
| <i>fTCD</i> | funkční transkraniální Dopplerova ultrasonografie |
| <i>G-G</i> | Geschwind-Galaburda |
| <i>GWAS</i> | celogenomová asociační studie |
| <i>H3</i> | histon H3 |
| <i>LH</i> | levoruký |
| <i>LRRTM1</i> | gen pro transmembránový protein 1 bohatý na leucinové repetic |
| <i>miRNA</i> | mikro ribonukleová kyselina |
| <i>MZ</i> | monozygotní |
| <i>PCDH11X/Y</i> | gen pro protokadherin 11X/Y |
| <i>PCSK6</i> | gen pro proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 6 |
| <i>RH</i> | pravoruký |
| <i>R-L</i> | pravo-levý |
| <i>SET</i> | proteinová doména s metyltransferázovou aktivitou |
| <i>SETDB2</i> | gen pro histon lysin metyltransferázu 2 s rozdvojenou doménou SET |
| <i>SNP</i> | jednonukleotidový polymorfismus |
| <i>Val158Met</i> | polymorfismus – záměna valinu na pozici 158 za metionin |
| <i>VNTR</i> | polymorfismus v počtu tandemových repetit |

Obsah

| | | |
|-------|---|----|
| 1 | Úvod..... | 1 |
| 2 | Lateralita, vznik levorukosti a procentuální výskyt leváků | 2 |
| 2.1 | Asymetrie..... | 2 |
| 2.2 | Levorukost, pravorukost, obourukost a smíšená preference horní končetiny | 3 |
| 2.3 | Patologická levorukost a lateralizace hemisfér pro řeč | 4 |
| 2.4 | Procentuální zastoupení leváků v populaci | 5 |
| 2.4.1 | Rodinná levorukost a levorukost dvojčat..... | 7 |
| 3 | Genetické modely preference horní končetiny | 8 |
| 3.1 | The right shift theory | 8 |
| 3.2 | Modely pracující s alelami pravostranné preference a náhody | 9 |
| 3.3 | Model pracující se dvěma geny | 10 |
| 4 | Epigenetické vlivy a kandidátní geny preference horní končetiny | 11 |
| 4.1 | Geny podmiňující pravo-levou asymetrii | 11 |
| 4.1.1 | Gen pro transmembránový protein 1 bohatý na leucinové repeticce (<i>LRRTM1</i>) | 11 |
| 4.1.2 | Gen pro proprotein konvertázu substilisin/kexin typu 6 (<i>PCSK6</i>)..... | 12 |
| 4.1.3 | Gen pro histon lysin metyltransferázu 2 s rozdvojenou doménou SET (<i>SETDB2</i>)..... | 13 |
| 4.2 | Geny podmiňující lateralizaci řeči..... | 13 |
| 4.3 | Gen pro androgenový receptor (<i>AR</i>) a androgenové teorie | 13 |
| 4.4 | Další kandidátní geny, oblasti a epigenetické vlivy | 15 |
| 4.4.1 | Gen pro katechol-O-metyltransferázu (<i>COMT</i>)..... | 16 |
| 4.4.2 | Gen pro apolipoprotein E (<i>APOE</i>) | 16 |
| 4.4.3 | Další epigenetické mechanismy..... | 17 |
| 5 | Evoluce preference horní končetiny | 18 |
| 5.1 | Vznik preference horní končetiny v evoluci..... | 18 |
| 5.2 | Preference horní končetiny u předků moderního člověka | 19 |
| 5.2.1 | Primáti | 19 |
| 5.2.2 | Homininé..... | 20 |
| 6 | Polymorfismus levorukosti v lidské populaci..... | 22 |

| | | |
|-------|--|----|
| 6.1 | Výhody levorukosti | 22 |
| 6.1.1 | Výhoda v boji..... | 22 |
| 6.1.2 | Výhoda v kontaktních sportech..... | 23 |
| 6.1.3 | Další výhody levorukosti | 24 |
| 6.2 | Nevýhody levorukosti..... | 25 |
| 6.2.1 | Kratší délka života..... | 25 |
| 6.2.2 | Vyšší pravděpodobnost nehod | 25 |
| 6.2.3 | Stres, nepravidelný fyziologický vývoj a hormony | 26 |
| 6.2.4 | Další nevýhody levorukosti..... | 26 |
| 7 | Závěr | 27 |
| 8 | Seznam použité literatury | 28 |

1 Úvod

Preference horní končetiny je typickým projevem asymetrie a s převahou pravorukých jedinců, tzv. praváků, unikátním lidským znakem, který se nevyskytuje v žádné jiné populaci primátů (Hopkins, 2006; Brandler *et al.*, 2013; Papadatou-Pastou *et al.*, 2020). Tato nerovnováha vznikla už v době středního pleistocénu a se stejným procentuálním zastoupením levorukých jedinců, tzv. leváků, se udržuje dodnes (Frayner *et al.*, 2012). Je více názorů na to, jak vlastně preference horní končetiny spolu s větším výskytem přibližně devíti praváků na jednoho leváka vzniká a jak se udržuje, a do dnešní doby stále není její podstata zcela objasněná.

Někteří považují za normu pravorukost a levorukost charakterizují jako patologický stav preference horní končetiny, jelikož je spojená i s obratem lateralizace mozkové hemisféry pro řeč (Branch *et al.*, 1964). Lateralizací chápeme rozdíly ve fungování mozkových hemisfér, které se projevují odlišnostmi v užívání orgánů lokalizovaných na obou stranách těla (např. horní končetina, oko) (Reinholz-Trojan *et al.*, 2012). Model je podporován jednou z androgenových teorií, jež udává, že snížená lateralizace levé hemisféry je spojena s vyšší hladinou prenatálního testosteronu související se stresem v období vývoje a tím pádem i s výskytem patologické levorukosti (Satz, 1972; Geschwind & Galaburda, 1985a,b,c).

Další možností vzniku preference horní končetiny je genetický mechanismus ovlivňovaný faktory prostředí v období vývoje (Medland *et al.*, 2009). Původně se genetické podmínění vysvětlovalo na základě modelů pracujících s jedním či dvěma geny, ale v dnešní době už se kloníme k názoru multifaktoriálního podmínění preference horní končetiny, které zahrnuje více genů, jejichž počet se odhaduje na 30 až 40 (McManus *et al.*, 2013). Velmi signifikantní je i vliv prostředí ovlivňující preferenci horní končetiny ze 75 % (Medland *et al.*, 2009).

Udržení preference horní končetiny v populaci vysvětluje frekvenčně-dependentní model, jenž přisuzuje udržení levorukých jedinců v populaci výhodám, které se k levorukosti pojí. Jednou z nejvýznamnějších je výhoda v boji projevující se v dnešní době zejména jako výhoda v kontaktních sportech (Raymond *et al.*, 1996). V populaci je ale stále větší převaha praváků, jelikož k levorukosti je vázáno i mnoho nevýhod (Billiard *et al.*, 2005).

Cílem této práce je shrnout názory na podmínění preference horní končetiny se zaměřením na genetické a epigenetické vlivy a pohlédnout na ně v evolučním kontextu. Důležitou částí práce bude vysvětlení nízkého procentuálního výskytu levorukých jedinců v populaci a udržení malého počtu leváků už od dob středního pleistocénu.

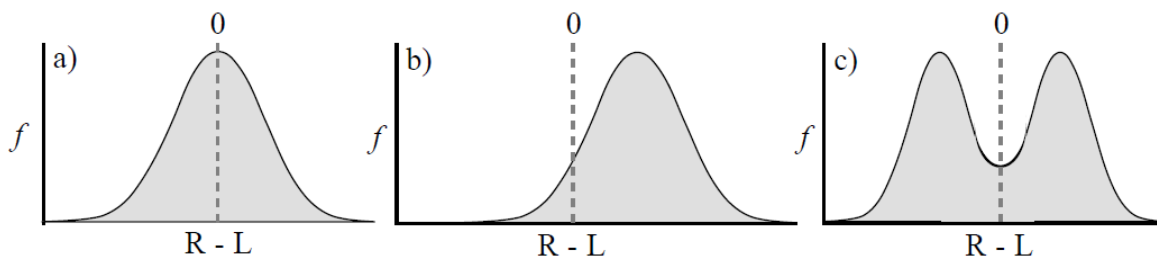
2 Lateralita, vznik levorukosti a procentuální výskyt leváků

Lateralita, konkrétně bilateralita, je jednou z hlavních charakteristik kmene *Bilateria*, do kterého se řadí i lidská populace. Vznik kmene *Bilateria* společně s bilaterální symetrií se datuje 40 až 55 miliónů let před počátkem kambria, tedy na dobu před téměř 600 milióny lety (Chen *et al.*, 2004). Bilaterální symetrie se nevyskytuje pouze u kmene *Bilateria*, ale můžeme ji nalézt také u kmene *Cnidaria*, jelikož vznikla ještě před oddělením těchto dvou kmenů (Finnerty *et al.*, 2004).

Bilaterální symetrie organismů je definována existencí jedné roviny symetrie, která rozděluje tělo na dvě zrcadlové poloviny. Neexistuje zde žádná osa symetrie a v důsledku toho se u bilaterálních organismů vyskytují dvě ortogonální osy polaritý těla – osa anterioposteriorní a osa dorsoventrální (Manuel, 2009). Tyto dvě osy se spolu s mediolaterální vnitřní osou používají k popisu bilaterálně symetrického organismu. Narušení symetrie a rozdíly mezi levou a pravou stranou mediolaterální osy se poté projeví jako pravo-levá asymetrie (Meinhardt, 2001).

2.1 Asymetrie

Odchytky organismu, nebo jeho části od perfektní symetrie můžeme rozdělit do tří kategorií, které se mohou vyskytovat jak samostatně, tak pospolu. První z nich je direkcionální asymetrie, při níž je určitý znak více vyvinut na jedné straně, a to souhlasně na stejné straně v rámci celé populace. Tento typ asymetrie může být pod částečnou genetickou kontrolou a jeho příkladem je lidské srdce. Dalším, méně častým typem je antisymetrie (náhodná asymetrie), při níž se v organismu určitý znak vyskytuje asymetricky na levé, nebo pravé straně a je variabilní, na které ze stran se rozvíjí více. Do této skupiny spadá i preference horní končetiny s lidskou populací tvořenou praváky, leváky, ale i obourukými jedinci. Posledním typem je kolísavá neboli fluktuální asymetrie, která je pozůstatkem po pokusu organismu vyvinout se co nejvíce symetricky. Jejím výsledkem jsou malé náhodné odchytky od perfektní bilaterální symetrie, které nejsou geneticky kontrolované, a tudíž asymetrie fluktuuje náhodně z generace na generaci. Příkladem může být třeba rozdílná velikost zubů na levé a pravé straně, která nemusí být pozorována lidským okem (Valen, 1962; McManus, 1985; Palmer, 1996).



Obr. 1. Tři typy pravo-levých (R-L) asymetrií u bilaterálních organismů: a) fluktuální asymetrie, b) direkcionalní asymetrie, c) antisymetrie (převzato podle Palmer, 1994).

Lidský mozek a celé tělo vykazují překvapující pravo-levé asymetrie. Jednou z nejvíce zřetelných asymetrií typických pro lidskou populaci je sklon k upřednostňování používání pravé horní končetiny nad levou při většině jednoručních činností (Brandler *et al.*, 2013). Preference horní končetiny se poprvé začíná projevovat už v desátém týdnu gestace, což je první doba, při které lze lateralizované chování pozorovat. Plod v tomto období začíná poprvé pohybovat pažemi, a to ve většině případů spíše pravou paží (85,7 %) (Hepper *et al.*, 1998).

Mezi další pravo-levé asymetrie lidského těla patří například preference dolní končetiny, oka či ucha. Všechny tyto asymetrie se dají dále dělit do tří kategorií – pravá, levá a smíšená, na základě toho, kterou ze stran daný jedinec preferuje (Tran *et al.*, 2014).

2.2 Levorukost, pravorukost, obourukost a smíšená preference horní končetiny

Klasifikace preferencí horní končetiny je velice problematická. Nejčastějším problémem je rozlišení ve směru preference horní končetiny (pravá nebo levá) a ve stupni preference horní končetiny (jak pravoruký či levoruký jedinec je, silně nebo slabě) (McManus, 1985).

Nejjednodušším systémem je rozdělení populace pouze na levoruké a pravoruké jedince. Většina takzvaných leváků používá pro určité úkony pravou horní končetinu, ale stále jsou klasifikováni jako leváci, jelikož levou horní končetinou provádějí alespoň nějakou z jednoručních činností. Občasné používání pravé horní končetiny v určitých dovednostech se dá přičítat rozdílným kulturním tlakům na levoruké jedince (Annett, 1967). Toto dělení se často používá v mnoha genetických a fyziologických studiích a není při něm přihlíženo k rozdílnému stupni a konzistenci preference levé horní končetiny testovaných jedinců (Annett, 1967).

Druhý klasifikační systém rozděluje preferenci horní končetiny na levou, pravou a smíšenou, do které se řadí jedinci, kteří používají pro některé aktivity pravou horní končetinu a pro jiné levou, ale také jedinci, kteří jsou schopni používat obě horní končetiny stejnou měrou (Annett, 1967). V mnoha případech je ale velmi složité rozlišit, zda někdo disponuje smíšenou preferencí horní končetiny, či zda je čistě levoruký a používá pravou horní končetinu pro určitý úkon pouze na základě kulturního tlaku. Neschopnost rozlišení těchto dvou stupňů preference horní končetiny velmi komplikuje výzkumy dědičnosti a rozdílné dominance hemisfér pro řeč (Annett, 1967). Někteří autoři řeší tento problém zahrnutím levorukých jedinců a jedinců se smíšenou preferencí horní končetiny do jedné kategorie, kterou nazývají nepravorucí (Rasmussen & Milner, 1977).

Další autoři používají pro odlišení třetí kategorie preference horní končetiny spolu s názvy levoruký a pravoruký ještě termín obouruký neboli ambidextrní. Tento termín se používá ve smyslu člověka, který je schopný používat obě horní končetiny stejnou měrou (Knecht *et al.*, 2000; Corballis *et al.*, 2008; Vuoksima *et al.*, 2009).

I když je chvályhodné snažit se preferenci horní končetiny rozdělit na více kategorií, než je levá a pravá, stále nastávají problémy kvůli nepřesně zavedené terminologii pro nepravoruké a nelevatoruké jedince, které mohou způsobit velké rozdíly ve výsledcích výzkumů preferencí horní končetiny.

2.3 Patologická levorukost a lateralizace hemisfér pro řeč

Mezi dva základní typy levorukosti patří levorukost rodinná (familiální) vznikající na základě zděděného genotypu a levorukost patologická vyvíjející se kvůli stresu v období vývoje (Harris & Carlson, 1988; cit. dle Llaurens *et al.*, 2009).

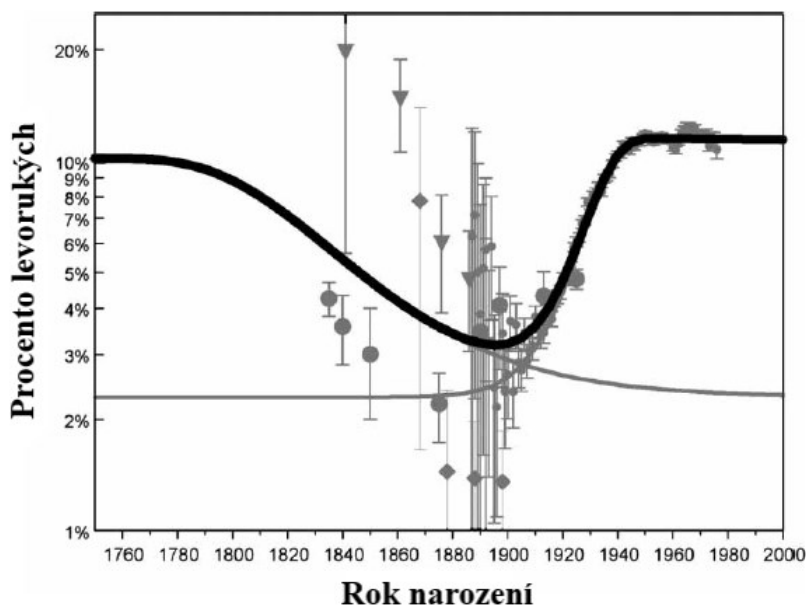
Úrazy mozku v raném věku mohou způsobit změnu preference horní končetiny daného jedince. Patologická levorukost může být totiž spojena se změnou lateralizace hemisféry pro řeč a je tedy možné, že poškození levé hemisféry vyústí v opačnou lateralizaci a rozdílnou preferenci horní končetiny (Branch *et al.*, 1964; Satz, 1972). Levorukost se tak může stát dominantním fenotypem u lidí trpících různými patologiemi kvůli zvýšené senzitivitě levé hemisféry ke zraněním (Coren & Halpern, 1991). Tyto patologie mohou být způsobené stresem v období vývoje (de Kovel *et al.*, 2019), kterému se bude věnovat jedna z dalších částí práce.

U pacientů s poškozením levé hemisféry je levá hemisféra dominantní pro řeč u 81 % pravorukých a 28 % nepravorukých jedinců. Pravou hemisféru má dominantní 12 % pravorukých a 53 % nepravorukých pacientů s poškozením levé hemisféry a zbylých 7 % a 19 % má bilaterální dominanci hemisfér (Rasmussen & Milner, 1977).

V současnosti se stále více používá technika funkční transkraniální Dopplerovy ultrasonografie (fTCD), díky které lze neinvazivně pozorovat vztah mezi preferencí horní končetiny a dominancí hemisfér pro řeč u zdravé populace (Knecht *et al.*, 1998; Deppe *et al.*, 2000). Mezi zdravými jedinci mají pouze 4 % silně pravorukých pro řeč dominantní pravou hemisféru. U obourukých lidí je to pouze 15 % a u silně levorukých 27 %. Tato data podporují lineární trend mezi stupněm preference horní končetiny a dominancí pravé hemisféry pro řeč. Levorukost tedy zvyšuje pravděpodobnost dominance pravé hemisféry pro řeč, ale není jejím předpokladem ani důsledkem (Knecht *et al.*, 2000).

2.4 Procentuální zastoupení leváků v populaci

Procentuální výskyt levorukých osob v populaci se v průběhu let měnil a je ovlivňován jak oblastí, kde daný člověk vyrostl, tak dobou a místem narození a kulturním tlakem (Annett, 1967; McManus, 2009; de Kovel *et al.*, 2019).



Obr. 2. Vývoj zastoupení levorukých osob v populaci v průběhu 18.-20. století (převzato podle McManus *et al.*, 2010).

V 18. století bylo v populaci kolem 10,2 % levorukých osob. V letech 1770-1780 začal jejich výskyt klesat, až kolem roku 1896 dosáhl minima 3,18 %. Následně se začal výskyt levorukosti opět zvyšovat, až se mezi lety 1945-1950 ustálil na dnešní hodnotě 11,41 % (McManus *et al.*, 2010).

Pozdější metaanalýzy předešlých výzkumů pracující se souborem téměř 2,4 miliónu osob tento procentuální výskyt zpřesňují a uvádí, že v populaci se v dnešní době vyskytuje 10,6 % levorukých (10,4 %, pokud vyloučíme vrcholové atlety, kteří mohou podléhat selekčnímu zkreslení, kvůli dále zmíněné výhodě ve sportu) (Papadatou-Pastou *et al.*, 2020).

Muži mají větší sklon k levorukosti než ženy, a to přibližně o 2 %. Průměrně se v populaci vyskytuje 9,53 % levorukých žen a 11,62 % levorukých mužů (Papadatou-Pastou *et al.*, 2020). Naopak žádný rozdíl mezi muži a ženami není ve výskytu obourukých jedinců (Vuoksima *et al.*, 2009). Je tedy možné, že levorukost je spojená s pohlavními chromozómy, či vlivem testosteronu (Hampson & Sankar, 2012).

V australské populaci se vyskytuje 12,5 % levorukých žen a 14,6 % levorukých mužů. V nizozemské populaci je percentil vyšší a to 15,2 pro ženy a 17,6 pro muže (Medland *et al.*, 2009), což podporuje tvrzení, že zastoupení levorukých se mění spolu s místem, kde daný jedinec vyrůstal. V některých studiích se liší výsledky výskytu leváků i v rámci jedné země, a proto bychom měli vzít v úvahu i vliv socioekonomického statutu a vzdělání (Raymond & Pontier, 2004).

V evropské populaci je přibližně 11,12 % leváků, v subsaharské Africe se jich vyskytuje 7,71 % a ve východní Asii pouze 5,69 %. Tento rozdílný výskyt může být způsoben geneticky, rozdílnými hladinami prenatálního testosteronu v různých oblastech, nebo kulturními faktory, kterým je přičítána velká váha (Manning *et al.*, 2000; Papadatou-Pastou *et al.*, 2020). Rozdílné zastoupení leváků se dá pozorovat i mezi různými etnickými skupinami (Halpern *et al.*, 1998).

V rámci určité populace si můžeme všimnout také menšího výskytu leváků ve starší části obyvatelstva, a to pravděpodobně z důvodu sociálního tlaku na počátku 20. století, kdy se pravorukost upřednostňovala před levorukostí a leváci tak byli nuceni hlavně při psaní k používání pravé ruky (Vuoksima *et al.*, 2009; de Kovel *et al.*, 2019). Jako další z možností k vysvětlení tohoto trendu se nabízí kratší délka života levorukých osob, o které bude pojednáno dále (Coren & Halpern, 1991).

2.4.1 Rodinná levorukost a levorukost dvojčat

Preference horní končetiny dětí je ovlivněná preferencí jejich rodičů. To ale neplatí pro adoptované děti, což naznačuje alespoň částečnou genetickou determinaci této vlastnosti (Carter-Saltzman, 1980). V rodinách se vyskytuje průměrně 10 %, 40 % a 20-25 % levorukých potomků podle toho, zda jsou jejich rodiče v páru pravoruký×pravoruký (RH×RH), levoruký×levoruký (LH×LH) či RH×LH (LH×RH) (McManus, 1985).

V rodinách, kde je alespoň jeden z rodičů levoruký, se tedy vyskytuje více levorukých potomků než v rodinách s oběma pravorukými rodiči. Na finální preferenci horní končetiny dítěte má pravděpodobně větší vliv preference horní končetiny matky (Annett, 1972; McKeever, 2000). Pokud je tedy levoruká pouze matka, bude mít s větší pravděpodobností více levorukých potomků, než pokud by byl levoruký pouze otec.

Mezi dvojčaty se může objevit jak stejná, tak rozdílná preference horní končetiny. Jednotlivci, kteří nemají silnou genetickou predispozici ani k jednomu směru preference horní končetiny, mohou mít preferenci určenou faktory prostředí. Naopak jednotlivce s geneticky silným sklonem k jedné či druhé straně prostředí neovlivní (Rife, 1940). U monozygotních (MZ) dvojčat, která mají stejný genetický předpoklad pro preferenci horní končetiny, se vyvine stejná preference pouze v případě, budou-li mít geneticky silný sklon k jedné straně; pokud ne, bude jejich preference horní končetiny ovlivněná prostředím, což může vyústit v rozdílnou preferenci (Rife, 1940). Stále je ale u MZ dvojčat větší pravděpodobnost konkordance v preferenci horní končetiny než u dvojčat dizygotních (DZ) (Sicotte *et al.*, 1999).

V populaci se vyskytuje více levorukých dvojčat (8,1 %) a trojčat (7,1 %) než jednotlivě narozených dětí (5,8 %), přitom není signifikantní rozdíl ve výskytu leváků mezi MZ a DZ dvojčaty. Obdobně u trojčat můžeme nalézt více obourukých jedinců (6,4 %) v porovnání s dvojčaty (3,4 %) a jednotlivě narozenými dětmi (3,5 %) (Vuoksima *et al.*, 2009). Tento trend může být částečně způsoben nižší porodní váhou a častějším výskytem perinatálních zranění u dvojčat a trojčat, která souvisí se stresem v období vývoje a vznikem patologické levorukosti zmíněnými dále (Vuoksima *et al.*, 2009; de Kovel *et al.*, 2019).

3 Genetické modely preference horní končetiny

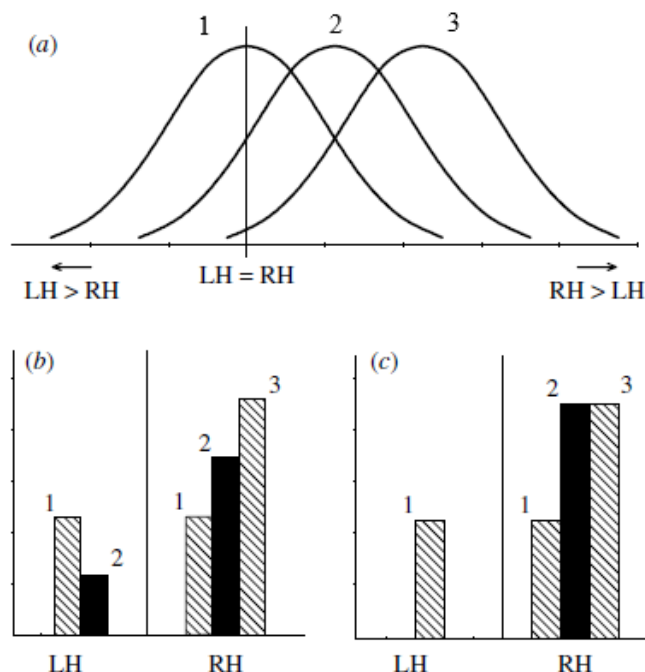
Preference horní končetiny je částečně dědičná vlastnost, která je z 25 % ovlivňována geneticky a ze zbylých 75 % ovlivňována faktory prostředí (Medland *et al.*, 2006, 2009). Z tohoto důvodu se v dnešní době většina vědců přiklání k názoru podmínění preference horní končetiny multifaktoriální dědičností (Francks *et al.*, 2002; McManus *et al.*, 2013).

Ve 20. století se genetická podstata preference horní končetiny vysvětlovala pomocí velmi jednoduchých genetických modelů pracujících s jedním či dvěma geny. Podmínkou použitelného modelu je jeho správné vysvětlení procentuálních výskytů levorukých potomků v rodinách a u dvojčat. Model musí být také schopný objasnit rozdílný výskyt leváků v různých populacích a mezi generacemi (McManus, 1985).

3.1 The right shift theory

Jeden z nejstarších a do dnešní doby nejvíce známých modelů determinujících dědičnost preference horní končetiny je tzv. The right shift theory (teorie posunu vpravo). Základ této teorie poprvé publikovala Annett (1972) a v průběhu následujících více než 30 let byla teorie propracována více do hloubky.

The right shift theory pracuje s jedním genem, pracovně označovaným RS, který buď může být u jedince přítomen (RS+), nebo může chybět (RS-). Tento gen zvyšuje pravděpodobnost lateralizace levé hemisféry a neovlivňuje tedy preferenci horní končetiny přímo. Ve všech genotypech se vyskytují jak praváci, tak leváci, ale v rozdílných poměrech, jelikož gen RS pouze zvyšuje pravděpodobnost posunu směrem k pravorukosti (a tedy lateralizaci levé hemisféry). U jedinců s genotypem RS+/+ tedy bude největší procentuální výskyt praváků. Naopak u jedinců s genotypem RS-/- je distribuce neutrální a lateralizace mozkových hemisfér se spolu se směrem preference horní končetiny zajistí naprosto náhodně (Annett, 2006).



Obr. 3. Rozložení preference horní končetiny u jednotlivců s konkrétní kombinací alel podle tří genetických modelů: a) The right shift theory, b) DC model, c) model navržený Klarem, 1) homozygot, 2) heterozygot, 3) homozygot pro alelu pravé strany (převzato podle Schaafsma *et al.*, 2009).

3.2 Modely pracující s alelami pravostranné preference a náhody

S alelou náhody či šance pracují dva velmi známé genetické modely, které jsou si do jisté míry značně podobné.

První z nich je DC model, který používá dvě kodominantní alely D (pravostranná preference) a C (náhoda). Alela D specifikuje pravorukost, alela C nechává preferenci horní končetiny náhodě. Preference horní končetiny je podle tohoto modelu dichotomická. Lidé s genotypem DD jsou pravoručí, genotyp DC zajišťuje 75 % praváků a 25 % leváků a z genotypu CC vzniká náhodná preference horní končetiny s 50 % pravorukých a 50 % levorukých (McManus, 1985).

Druhý je model navržený Klarem (1996), který vysvětluje procentuální výskyt levorukých potomků z párů RH×RH, vyšší pravděpodobnost levorukých potomků od pravorukých rodičů, jejichž rodiče byli oba levoručí, a diskordanci preference horní končetiny u MZ dvojčat. Teorie pracuje s jedním genem, pracovně označovaným RGHT, který podmiňuje pravorukost (alela R). Všichni jedinci, kteří tuto alelu vlastní (genotypy RR i Rr), budou pravoručí. Pokud chybí

alela R podmiňující pravorukost, což nastává u homozygotů rr, je o preferenci horní končetiny rozhodováno náhodně. Tento model pohlíží na preferenci horní končetiny jako na binární rozdělení na pravoruké a levoruké a za levoruké považuje i všechny obouruké jedince.

3.3 Model pracující se dvěma geny

Dalším z navržených modelů je model Levyho a Nagylakiho (1972) pracující se dvěma geny a čtyřmi alelami (L a C jsou dominantní, l a c jsou recesivní). Jeden pár alel, L a l, určuje, která z hemisfér bude dominantní pro řeč. Druhý pár, C a c, rozhoduje o tom, zda má být preference horní končetiny ipsilaterální či kontralaterální k dominantní hemisféře podmíněnou alelou L nebo l. Pro zdravé levoruké jedince v tom případě existují genotypy CCll, Ccll, ccLL a ccLl. Pro praváky poté CCLL, CCIL, CcLL, CcIL a ccll. V případě poranění řečové oblasti v levé hemisféře se homozygoti LL budou chovat rozdílně od heterozygotů Ll.

Data celogenomových asociačních studií (GWAS) nepodporují žádný z jednoduchých genetických modelů popisujících dědičnost preference horní končetiny a na jejich základě tedy můžeme všechny tyto modely s vysokou pravděpodobností vyloučit (Medland *et al.*, 2009; Armour *et al.*, 2014).

4 Epigenetické vlivy a kandidátní geny preference horní končetiny

V současné době se pro genetické podmínění preference horní končetiny používá vícelokusový model pracující s větším počtem genů, který funguje obdobně jako původní monogenetický DC model. Díky malým odlišnostem mezi těmito modely poskytují oba stejné předpovědi v distribuci preference horní končetiny mezi rodinami a dvojčaty. Počet genů podmiňujících genetiku levorukosti se odhaduje alespoň na 30 až 40, ale není vyloučeno, že by se mohl vyšplhat až ke 100 (McManus *et al.*, 2013).

Mnoho z kandidátních genů je ovlivňováno epigenetickými mechanismy. Mezi hlavní patří metylace deoxyribonukleové kyseliny (DNA), které jsou negativně spojeny s genovou expresí (Abdolmaleky *et al.*, 2006). K dalším mechanismům řadíme modifikace histonů, posttranskripční modifikace pomocí mikro ribonukleové kyseliny (miRNA) a inaktivace chromozómu X. Dále popsány jsou geny a epigenetické vlivy, které s největší pravděpodobností determinují preferenci horní končetiny a jsou nejčastěji zmiňovány v literatuře.

4.1 Geny podmiňující pravo-levou asymetrii

Za vývojem pravo-levé asymetrie a určením preference horní končetiny leží stejný biologický mechanismus (Brandler *et al.*, 2013). Díky tomuto vztahu mohou být za geny kandidátní pro podmínění lidské preference horní končetiny považovány geny zapojené ve vývoji pravo-levé asymetrie (Van Agtmael *et al.*, 2001).

4.1.1 Gen pro transmembránový protein 1 bohatý na leucinové repetice (*LRRTM1*)

Jako jeden z prvních kandidátních genů podmiňujících preferenci horní končetiny byl potvrzen gen *LRRTM1*, lokalizovaný na chromozómu 2p12. Je možné, že tento gen je podstatný také pro ustanovení pravo-levé asymetrie, a to hlavně v období před druhým týdnem gestace, což je nejranější fáze vývoje, již bylo možné u lidí analyzovat. *LRRTM1* souvisí s relativní dovedností horní končetiny, ale také se schizofrenií (Francks *et al.*, 2007).

Gen byl potvrzen při výzkumu sourozenců trpících dyslexií a je tedy možné, že behaviorální lateralizaci ovlivňuje více u části populace se sklonem k psychiatrickým dysfunkcím a poruchám nervové soustavy, než u běžné populace (Francks *et al.*, 2007). Po výzkumu tohoto genu i u zdravé části populace, kde se nepřišlo na žádnou asociaci

s preferencí horní končetiny, se kloníme k názoru, že tento gen ovlivňuje preferenci horní končetiny pouze u osob trpících dyslexií (Leach *et al.*, 2014).

V genu *LRRTM1* můžeme také pozorovat vliv epigenetických mechanismů. Gen je totiž současně imprintovaným lokusem, který je na chromozómu zděděném od matky umlčen a jeho exprese je tak vázána na otcovský chromozóm (Francks *et al.*, 2007). Velkou váhu mají metylace DNA i mimo mechanismus zajišťující imprinting. Vyšší metylace v bloku sekvencí cytosin-fosfát-guanin (CpG) v promotoru genu *LRRTM1* jsou u obou pohlaví negativně spojeny se silou preference horní končetiny (Leach *et al.*, 2014). Pokud je metylací málo, má jedinec preferenci silně vyhraněnou (ať už vpravo nebo vlevo). Pokud je metylací hodně, má jedinec smíšenou preferenci.

4.1.2 Gen pro proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 6 (*PCSK6*)

Další navrženou kandidátní oblastí pro podmínění asymetrie mozku a preference horní končetiny je jednonukleotidový polymorfismus (SNP) rs11855415 (Scerri *et al.*, 2011) a polymorfismus v počtu tandemových repetitiv (VNTR) rs10523972 (Arning *et al.*, 2013) uvnitř genu *PCSK6* na chromozómu 15q26.

PCSK6 reguluje vznik pravo-levé asymetrie u obratlovců tím, že sestříhává proprotein Nodal do jeho aktivní formy (Constam & Robertson, 1999, 2000). Jelikož je *PCSK6* součástí Nodal signální dráhy, je možné, že pro vývoj levorukosti jsou důležité i další geny vyskytující se v této dráze (Brandler *et al.*, 2013).

Gen *PCSK6* byl jako kandidátní zkoumán u jedinců s poruchami čtení. U těchto jedinců bylo také pozorováno zvýšení relativní dovednosti pravé horní končetiny a je tedy možné, že mezi *PCSK6* a geny podmiňujícími poruchy čtení se může vyskytovat epistatická interakce (Scerri *et al.*, 2011). U běžné populace byly pro podmínění preference horní končetiny detekovány jiné SNPs v jiných genech. Epistáza by se tedy mohla vyskytovat mezi všemi geny podmiňujícími dyslexii a mezi těmi, podmiňujícími preferenci horní končetiny (Brandler *et al.*, 2013). Toto tvrzení platí jak pro gen *PCSK6*, tak i pro již výše zmíněný gen *LRRTM1*, jelikož oba byly detekovány pouze u jedinců trpících dyslexií.

4.1.3 Gen pro histon lysin metyltransferázu 2 s rozdvojenou doménou SET (*SETDB2*)

Mezi další geny související se směrem preference horní končetiny patří například gen *SETDB2* (Ocklenburg *et al.*, 2016; Crespi *et al.*, 2018). *SETDB2*, který kóduje metyltransferázu *SETDB2*, je lokalizován na chromozómu 13q14 a patří mezi geny zapojené v tvorbě pravo-levé tělní osy (Zhang *et al.*, 2003). Jedinci s homozygotním haplotypem tohoto genu jsou oproti heterozygotům s větší pravděpodobností levorucí (Ocklenburg *et al.*, 2016).

Gen *SETDB2* se také účastní jednoho z dalších epigenetických vlivů, a to modifikace histonů. Protein *SETDB2* obsahující proteinovou doménu s metyltransferázovou aktivitou (SET) reguluje genovou expresi přes histon H3 a pravděpodobně se chová jako histon H3 methyltransferáza (Xu *et al.*, 2010).

4.2 Geny podmiňující lateralizaci řeči

Obdobně jako u genů podmiňujících vývoj pravo-levé asymetrie, mohou být za kandidátní považovány i některé geny zapojené ve vývoji řeči díky částečné pleiotropii mezi preferencí horní končetiny a lateralizací hemisfér pro řeč (Ocklenburg *et al.*, 2014).

Můžeme mezi ně zařadit gen pro forkhead box protein P2 (*FOXP2*) lokalizovaný na chromozómu 7q31 (Lai *et al.*, 2000, 2001), nebo genový pár pro protokadherin 11X/Y (*PCDH11X/Y*), který leží na transpozici X→Y vzniklém homologickém úseku chromozómů Xq21.3/Yp11.2 (Crow, 2002; Crow *et al.*, 2009). *PCDH11X/Y* je tak jedním z kandidátních genů preference horní končetiny lokalizovaných na pohlavních chromozómech.

Oba tyto geny jsou také regulovány dalším epigenetickým mechanismem, který má vliv na preferenci horní končetiny, posttranskripční modifikací pomocí miRNA. Variace v nepřekládaných oblastech genů *FOXP2* a *PCDH11X/Y* totiž může vytvořit nová vazebná místa pro 10 miRNAs, což by mohlo změnit regulaci mediátorové ribonukleové kyseliny, produkci proteinů a finálně podmínit lateralizaci mozku (Levchenko *et al.*, 2014).

4.3 Gen pro androgenový receptor (*AR*) a androgenové teorie

Dalším z kandidátních genů lokalizovaných na chromozómu X je gen *AR*, který souvisí s hladinami prenatálního testosteronu v období vývoje (Hampson & Sankar, 2012), jejichž vliv je popisován dvěma základními teoriemi, shrnutými v tabulce č. 1.

První z teorií, Geschwindova-Galaburdova (G-G) hypotéza, tvrdí, že po vystavení vysokým hladinám testosteronu v děloze dochází k poklesu lateralizace levé hemisféry a ke zvýšené pravděpodobnosti leváctví (Geschwind & Galaburda, 1985a,b,c).

Naopak v další teorii známé jako kalózní hypotéza se uvádí, že androgeny ovlivňují přirozeně se vyskytující axonální ztráty na každé straně *corpus callosum*, které mají následně vliv na lateralizaci hemisfér. Konkrétně jsou vyšší hladiny testosteronu spojeny s vyšší axonální ztrátou (Witelson & Nowakowski, 1991). Jelikož je *corpus callosum* menší u pravorukých jedinců, je zřejmé, že větší axonální ztráta je spojena se zvýšenou pravděpodobností pravorukosti (Witelson, 1985). Lze tedy odvodit, že vyšší hladiny prenatálního testosteronu s větší pravděpodobností vedou k rozvoji pravorukosti a to díky větší lateralizaci levé hemisféry (Witelson & Nowakowski, 1991).

Tabulka 1. Souhrn androgenových teorií

| | hladina prenatálního testosteronu | lateralizace levé hemisféry | levorukost |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------|
| G-G hypotéza | ↑ | ↓ | ↑ |
| kalózní hypotéza | ↑ | ↑ | ↓ |

(podle Geschwind & Galaburda, 1985a, 1985b, 1985c; Witelson & Nowakowski, 1991)

Podporu kalózní hypotéze poskytuje mnoho výzkumů. Například fakt, že dívky, které měly ve druhém trimestru gestace vyšší hladiny testosteronu, byly ve věku 10 let s větší pravděpodobností pravoruké a měly více lateralizovanou levou hemisféru (Grimshaw *et al.*, 1995), skutečnost výskytu vyšších hladin testosteronu u praváků a nižších u leváků (Tan & Tan, 2001), či že dospělí levorucí jedinci mají nižší hladiny prenatálního testosteronu (Moffat & Hampson, 1996).

Této teorii odpovídá i výsledek výzkumu, který tvrdí, že levoruké ženy mají nižší hladiny testosteronu než ženy pravoruké. Na druhou stranu tento výzkum uvádí, že vyšší hladiny testosteronu zapřičiňují pokles v lateralizaci levé hemisféry, což je v naopak souladu s G-G hypotézou (Gadea *et al.*, 2003).

Testosteron funguje v mozku buď přes estrogenový receptor, nebo přes aktivaci androgenového receptoru lokalizovaného na chromozómu X v oblasti Xq11-12 (Lubahn *et al.*,

1988). Předpokládá se, že vliv testosteronu na behaviorální lateralitu, shrnutý v tabulce č. 2, je zprostředkován aktivitou těchto receptorů.

V prvním exonu *AR* se vyskytují repetice kódující glutamin (CAG) (Faber *et al.*, 1989). Délka těchto repetic má vliv na aktivitu *AR* a na hladiny produkovaného testosteronu. Delší repetice CAG jsou spojeny s vyšší transkripční aktivitou receptoru (Chamberlain *et al.*, 1994). Delší polyglutaminový trakt receptoru pro androgeny je u žen příčinnou nižších hladin testosteronu (Westberg *et al.*, 2001), zatímco u mužů vede k hladinám vyšším (Krithivas *et al.*, 1999).

Vyšší počet repetic CAG souvisí u žen také s větší pravděpodobností levorukosti (Medland *et al.*, 2005; Arning *et al.*, 2015). U mužů je tento efekt opačný – s vyšším počtem repetic u nich klesá pravděpodobnost levorukosti a zároveň se zvyšuje jejich pravděpodobnost ke smíšené preferenci horní končetiny (Medland *et al.*, 2005; Hampson & Sankar, 2012; Arning *et al.*, 2015). Všechny výše zmíněné informace jsou tak v souladu s kalózní hypotézou, která uvádí, že vyšší hladiny testosteronu jsou spojeny s menší pravděpodobností levorukosti (Witelson & Nowakowski, 1991).

Tabulka 2. Vliv testosteronu na preferenci horní končetiny u mužů a žen

| | hladina prenatálního testosteronu | levorukost | počet repetic CAG |
|------|-----------------------------------|------------|-------------------|
| ženy | ↓ | ↑ | ↑ |
| muži | ↑ | ↓ | ↑ |

(podle Arning *et al.*, 2015; Hampson & Sankar, 2012; Krithivas *et al.*, 1999; Medland *et al.*, 2005; Westberg *et al.*, 2001)

Na základě těchto informací by se gen *AR* dal považovat za spojník mezi androgenovými teoriemi, které tvrdí, že lateralizace mozku je ovlivněná hladinami testosteronu, a genetickými modely, jež předpokládají lokaci genu pro preferenci horní končetiny na chromozómu X (Hampson & Sankar, 2012).

4.4 Další kandidátní geny, oblasti a epigenetické vlivy

Důkazy pro určení nových kandidátních loci a genů podmiňujících preferenci horní končetiny si často odporují a je tedy velmi nejasné, zda se další zmíněné oblasti a geny vůbec

za kandidátní považovat dají. Mezi regiony, ve kterých by se pravděpodobně mohly vyskytovat další geny podmiňující preferenci horní končetiny, patří 17p11-q23, Xp11 (Francks *et al.*, 2002), 10q26 (Van Agtmael *et al.*, 2003), 12q21-23 (Warren *et al.*, 2006) a lokus 22q13 objevený Somers *et al.* (2015). Mezi konkrétní kandidátní geny řadíme dva dále zmíněné geny lokalizované na chromozómech 22q11.2 a 19.

4.4.1 Gen pro katechol-O-metyltransferázu (COMT)

Mezi konkrétní geny patří gen *COMT* lokalizovaný na chromozómu 22q11.2. Alela Met polymorfismu Val158Met, ve kterém je valin na pozici 158 zaměněn za metionin, je spojována s vyšší dovedností pravé horní končetiny (Savitz *et al.*, 2007). Celý gen *COMT* tedy souvisí především se stupněm lateralizace dovednosti horní končetiny (Savitz *et al.*, 2007), ale také se schizofrenií a bipolární poruchou (Maier *et al.*, 2005). Sami vědci ale dodávají, že tento výsledek vyžaduje další výzkum a testování.

U jedinců trpících schizofrenií a bipolární poruchou jsou časté hypometylace promotoru genu *COMT*, které jsou pozitivně spojeny s genovou expresí. U těchto jedinců dochází ke zvýšenému přepisu genů především v levém čelním laloku, zatímco u zdravé části populace se vyskytují jednostranné částečné metylace a to častěji také v levém čelním laloku (Abdolmaleky *et al.*, 2006).

4.4.2 Gen pro apolipoprotein E (APOE)

Posledním z genů souvisejících s preferencí horní končetiny je *APOE* lokalizovaný na chromozómu 19 (Das *et al.*, 1985). Vyskytuje se ve třech alelách nazývaných $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ a $\epsilon 4$, z nichž nejčastější je alela $\epsilon 3$ (Zannis *et al.*, 1982). U dětí s genotypem $\epsilon 2/3$ byla zjištěna vyšší prevalence v používání levé horní končetiny při psaní oproti skupinám s genotypy $\epsilon 3/3$, $\epsilon 3/4$ a $\epsilon 4/4$. Genotyp $\epsilon 2/4$ byl ze studie vyřazen, jelikož hlavním záměrem bylo sledovat vliv alely $\epsilon 4$ a to bez potenciálního matoucího účinku alely $\epsilon 2$. Alela $\epsilon 2$ by proto mohla ovlivňovat faktory, které mají vliv na atypickou dominanci hemisfér (Bloss *et al.*, 2010). Další studie (Hubacek *et al.*, 2013; Piper *et al.*, 2013) naproti tomu neobjevily mezi levorukostí a genotypy *APOE* žádnou souvislost.

4.4.3 Další epigenetické mechanismy

Epigenetické vlivy, konkrétně metylace sekvencí CpG, jsou také spojeny s asymetrickou genovou expresí v míše. Ta má pravděpodobně vliv na preferenci horní končetiny, jelikož ovlivňuje nervový vývoj. V osmém týdnu po početí byla pozorována velmi rozdílná pravo-levá metylace ve tkáních míchy. V levé části míchy bylo metylovaných 31 278 CpG sekvencí, zatímco v pravé pouze 8 615. Následně bylo asymetricky přepisováno 451 z 1 690 asymetricky metylovaných genů, a to v opačném směru. Z variací v asymetrické genové expresi se tedy dá vysvětlit rozdílnou metylací pouze 27 % (Ocklenburg *et al.*, 2017).

U výše zmíněných rozdílů v asymetrické expresi v míše je patrný i vliv miRNA. Tyto rozdíly jsou částečně spuštěny asymetriemi v expresi miRNA, které vysvětlují asi 1 % této variace. V osmém týdnu po početí je totiž v pravé části míchy více exprimováno 1,66 % miRNAs, zatímco zbylé jsou exprimovány rovnoměrně (Ocklenburg *et al.*, 2017).

Do epigenetických modifikací spadá také inaktivace chromozómu X. Z genů vázaných na chromozóm X jeho inaktivaci uniká 15 % a tím vznikají rozdíly v transkripci a genové expresi mezi pohlavími (Carrel & Willard, 2005). Tento mechanismus by mohl být spojen s levorukostí, jelikož v populaci je častější výskyt levorukých mužů než žen a jelikož byly s levorukostí spojené i některé z genů vázaných na chromozóm X (např. gen *AR*) (Hampson & Sankar, 2012; Papadatou-Pastou *et al.*, 2020).

5 Evoluce preference horní končetiny

Sklon k preferenci pravé horní končetiny je jednou z čistě lidských vlastností, jelikož se v převaze devíti praváků na jednoho leváka vyskytuje pouze v lidské populaci, a ne mezi ostatními druhy primátů (Hopkins, 2006; Brandler *et al.*, 2013; Papadatou-Pastou *et al.*, 2020). Pokud chceme zjistit, kdy a jak preference horní končetiny v evoluci vznikla, musíme se podívat na preferenci našich předků, a hlavně ostatních primátů. Tyto informace by nám mohly pomoci k pochopení podstaty preference horní končetiny a k vysvětlení větší převahy praváků v naší populaci.

5.1 Vznik preference horní končetiny v evoluci

Evoluční původ preference horní končetiny popisují čtyři teorie. První dvě navrhují, že na preferenci horní končetiny mělo dopad držení těla primátů, další dvě se naopak kloní k vlivu manuálních úkonů na laterality. K těmto čtyřem teoriím se váže i teorie pátá, která uvádí, že sociální životní styl byl dalším environmentálním faktorem, který pomohl formovat manuální asymetrii primátů v průběhu evoluce (Priour *et al.*, 2017).

První z teorií, teorie posturálního původu, udává, že manuální laterality primátů je produktem funkčních adaptací při stravování spolu se strukturálními adaptacemi v podobě chápavé končetiny a postavení palce v opozici. Preference levé horní končetiny, kterou vykazují zejména poloopice, se projevuje při sahání po potravě, zatímco pravá horní končetina stabilizuje držení těla a arboreální pohyb. Poté, co se primáti začali více přizpůsobovat terestrickému pohybu, začali vykazovat více preferenci pravé horní končetiny, jelikož ji už nepotřebovali k držení těla spojeného s arboreálním způsobem pohybu. Pravá horní končetina se jim tak uvolnila k jiným úkolům, jako je například bimanuální koordinace (MacNeilage *et al.*, 1987; MacNeilage, 2007).

Teorie bipedalismu spojuje objev preference horní končetiny u lidí se vznikem bipedie. Kvůli přechodu z kvadrupedie na méně stabilní bipedii se snížila opora těla a změnilo se položení těžiště, díky čemuž se vyvinul problém kontroly balance. Tento problém vedl ke zvýšení mozkových dovedností díky lateralizaci mozku, a tudíž i k vzniku preference horní končetiny (Sanford *et al.*, 1984; Westergaard *et al.*, 1998).

Další z možností vzniku preference horní končetiny popisuje teorie používání nástrojů, která uvádí, že pravostranná preference se vyvinula díky práci s nástroji. Manipulace s objekty sdílí společné rysy s lidským jazykem, a proto je používání nástrojů považováno za předchůdce pro vznik lateralizace levé mozkové hemisféry (Frost, 1980; Higuchi *et al.*, 2009).

Poslední je teorie složitosti (komplexnosti) úkolů, která uvádí, že silná preference, či sklon k používání jedné horní končetiny se častěji projeví v komplexních úlohách spojených s manipulací, zatímco při úkolech vyžadujících nízký stupeň manipulace se preference projevat nebude, popřípadě bude jedinec obouruký (Fagot & Vauclair, 1991).

5.2 Preference horní končetiny u předků moderního člověka

To, zda se preference určité horní končetiny vyskytovala již v počátcích vzniku dnešního moderního člověka, můžeme zjistit na základě lateralit horní končetiny našich předků. Mezi předky moderního člověka můžeme zařadit přímé předky člověka, homininy, ale také ostatní primáty, do dnešní doby stále žijící příbuzné. U homininů se dá preference horní končetiny zjistit na základě kostí, kreseb, nástrojů, či opotřebování zubů, naopak u primátů ji můžeme zkoumat přímo pozorováním.

5.2.1 Primáti

Lidoopi vykazují na populační úrovni preferenci horní končetiny. Pravou horní končetinu upřednostňují gorily a šimpanzi, a to s větší mírou ti žijící v zajetí. Naopak u orangutanů byla pozorována preference levé horní končetiny. Rozdíl mezi druhy je pravděpodobně výsledkem ekologických adaptací spojených s pohybem a držením těla (Hopkins *et al.*, 2011). Lidoopi prokazují preferenci horní končetiny v určitých úkolech více než v jiných a je tedy možné, že preference je u nich závislá na specifické činnosti. Při určité aktivitě tedy mohou více používat levou horní končetinu, při jiné naopak pravou (Hopkins, 2006).

O preferenci horní končetiny volně žijících šimpanzů se stále vedou diskuse. McGrew a Marchant (2001) u nich nepozorovali žádný sklon k preferenci a navrhli, že preference horní končetiny je u šimpanzů žijících v zajetí ovlivněná jejich kontaktem s lidmi a že ji šimpanzi napodobují. Naopak sklon šimpanzů k pravorukosti pozorovali Hopkins *et al.* (2004) nebo například Corp a Byrne (2004), kteří zjistili, že samice používají při jídle spíše pravou horní

končetinu a samci naopak levou. McGrew *et al.* (2007) ale opět podpořili nedostatek jakéhokoli sklonu k preferenci horní končetiny.

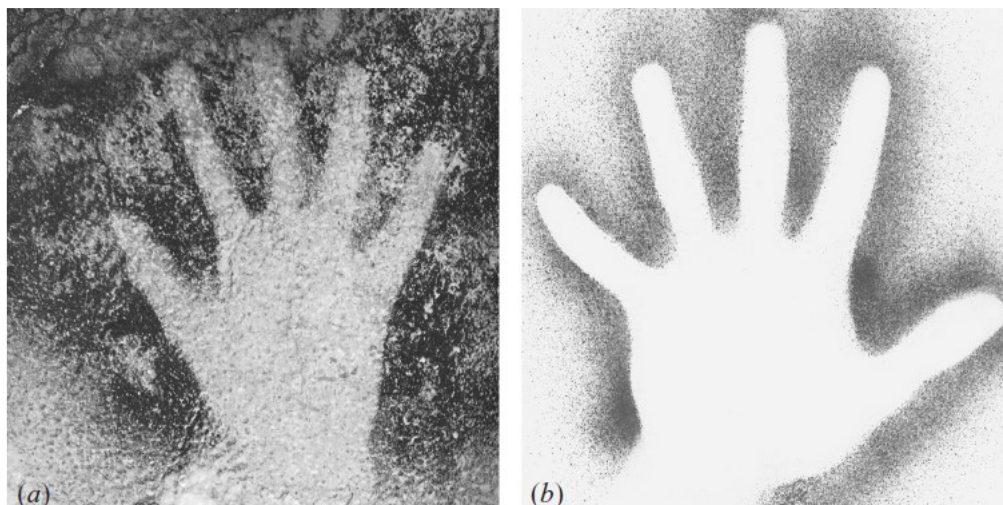
U lidoopů je stejně jako u lidí preference horní končetiny dědičnou vlastností ovlivňovanou alespoň částečně genetickými faktory (Hopkins *et al.*, 2013). Velký vliv na preferenci mají také asymetrie ve vztahu matka-potomek – chování a přeprava potomka, preference bradavek, či natočení hlavy. Tyto asymetrie a preference horní končetiny mají ve výsledku opačný směr. Pokud tedy matka chová potomka na levé straně, bude poté tento potomek preferovat pravou horní končetinu (Hopkins, 2004).

Na rozdíl od lidí se v populaci lidoopů nevyskytuje tak vysoké procento zastoupení praváků. Pravorucí ku levorukým se u nich vyskytují v poměru 2:1 a častější je také výskyt obourukých jedinců (Hopkins, 2006).

Sklon k pravorukosti je možné pozorovat i u ostatních primátů, například u malp při aktivitách souvisejících s nástroji (Westergaard & Suomi, 1996), nebo u paviánů při komunikaci gesty (Meguerditchian & Vauclair, 2009). U paviánů se vyskytuje přibližně 49 % pravorukých jedinců, 15 % leváků a 36 % obourukých, což koreluje s výskytem 49 % praváků, 4 % levorukých a 47 % obourukých jedinců u šimpanzů komunikujících gesty (Meguerditchian *et al.*, 2010, 2011).

5.2.2 *Homininé*

Z období svrchního paleolitu sebral Groenen (1997; cit. dle Faurie & Raymond, 2004) data z kreseb negativů ruky, která udávají, že v tomto období existovalo 77 % jedinců kreslících negativ levé ruky a 23 % jedinců, kteří jako negativ kreslili ruku pravou. Kresby negativů vznikaly pravděpodobně foukáním barvy na hřbet ruky, která byla přitisklá ke stěně jeskyně, či ke kameni. Barva byla foukána pomocí trubičky, kterou si jedinec přidržoval svou dominantní rukou (Groenen, 1988). Praváci tedy kreslili jako negativ svou levou ruku a leváci svou pravou ruku. Pokud v dnešní době použijeme stejnou metodu, s překvapením zjistíme, že procentuální výskyt je stále stejný. Data preference horní končetiny sebraná na základě kresby negativů ruky také korelují s daty získanými z házení a psaní a je tedy možné, že ve svrchním paleolitu se vyskytovalo stejné procentuální zastoupení levorukých jako dnes, i když tuto myšlenku je velmi obtížné ověřit (Faurie & Raymond, 2004).



Obr. 4. Kresby negativů ruky: a) negativ pravé ruky z jeskyně Le Pech-Merle, Lot, Francie (autor fotografie: J. Vertut), b) negativ levé ruky vytvořený účastníkem experimentu (převzato podle Faurie & Raymond, 2004).

Údaje o preferenci horní končetiny se dají u homininů získávat také podle opracování nástrojů. Ve spodním a středním pleistocénu upřednostňovali homininé pravou horní končetinu při práci s kamennými nástroji. Pravorukost je totiž spojená s rotací jádra kamene po směru hodinových ručiček, zatímco z něj byly tlakem nebo nárazem odstraňovány malé části. Levorucí jedinci otáčeli jádrem naopak proti směru hodinových ručiček (Toth, 1985).

Silný sklon k preferenci pravé horní končetiny se dá pozorovat už od dob středního pleistocénu (Frayner *et al.*, 2012). Na základě opotřebování zubů používali neandrtálci ze středního a brzkého svrchního pleistocénu pravou horní končetinu, a to přibližně v 90 % případů (de Castro *et al.*, 1988). To podporují i měření délky kostí horní končetiny u neandrtálců (Trinkaus *et al.*, 1994). Už v této době tedy byla frekvence výskytu pravorukých jedinců shodná s tou dnešní (Frayner *et al.*, 2012).

Evoluce pravorukosti se tedy datuje do doby před více než půl miliónem let (Frayner *et al.*, 2012). Je ale možné, že silný sklon k preferenci pravé horní končetiny se vyskytoval již dříve, například u australopitéků. Dodnes ale bohužel nemáme celou kostru, ze které by se tento poznatek dal získat (Cashmore *et al.*, 2008).

6 Polymorfismus levorukosti v lidské populaci

Již jsme si ukázali, že určitý sklon k upřednostňování jedné z horních končetin se vyskytuje jak v lidské populaci, tak i u primátů. Stále ale zůstává otázka: Proč je v lidské populaci oproti primátům tak vysoká převaha pravorukých?

V populaci se vyskytují jak leváci, tak praváci. O tom, kterou z těchto variant bude daný jedinec preferovat, rozhodují částečně genetické polymorfismy výše zmíněných kandidátních genů. Bez jakéhokoli dalšího vlivu by se v populaci mělo vyskytovat 50 % pravorukých a 50 % levorukých jedinců (Billiard *et al.*, 2005). Jak už je ale uvedeno výše, v populaci se vyskytuje přibližně 90 % praváků a 10 % leváků (Papadatou-Pastou *et al.*, 2020). Populace s takto nevyváženým rozdělením preference horní končetiny může být evolučně stabilní, pokud sebou lateralizace jedné nebo druhé strany přinese určité výhody a nevýhody (Ghirlanda & Vallortigara, 2004; Billiard *et al.*, 2005).

6.1 Výhody levorukosti

6.1.1 Výhoda v boji

V dnešní době se udržení polymorfismu levorukosti v evoluci vysvětluje pomocí frekvenčně-dependentní selekce. Aby byli v populaci udrženi leváci, je potřeba, aby měli určitou výhodu. Jednou z těchto výhod byl navržen negativně frekvenčně-dependentní selekční mechanismus spojený s interakcemi v boji (Raymond *et al.*, 1996).

Jelikož je praváků v populaci více, je pravděpodobnější, že se v boji utkáme spíše s nimi než s leváky. Většina lidí je tedy zvyklá na pravorukého protivníka a levoruký je překvapí. Leváci tím pádem mají v boji výhodu, ale pouze, pokud se jich v populaci udržuje malé množství. Pokud by bylo v populaci stejně praváků i leváků, výhoda v boji by se neuplatňovala (Raymond *et al.*, 1996).

Tuto teorii podporuje i fakt, že v populacích, v nichž je časté násilí, války, či velký počet vražd, se vyskytuje vyšší zastoupení leváků. V pacifistických společnostech jsou přibližně 3 % leváků, naopak v násilnických a bojechtivých společnostech se jejich zastoupení může vyšplhat až k 27 % (Faurie & Raymond, 2005).

Výhoda v boji by se měla vztahovat spíše jen k levorukým mužům, jelikož u nich se častěji vyskytují vzájemné projevy agrese než u žen (Mesquida & Wiener, 1999; Faurie *et al.*, 2011). Pokud je ale toto tvrzení pravdivé, jak je možné, že se v populaci stále vyskytuje určité zastoupení levorukých žen, i když je o dvě procenta nižší než u mužů?

Jak je zmíněno výše, preference horní končetiny dítěte je ovlivňována preferencí rodičů, a to více preferencí horní končetiny matky (McKeever, 2000). Levoruké ženy jsou tedy v populaci udržovány nepřímou výhodou, jelikož budou mít s větší pravděpodobností levorukého syna než ženy pravoruké, díky němuž mohou těžit z jeho výhody (Billiard *et al.*, 2005).

6.1.2 Výhoda v kontaktních sportech

Výhodu ve fyzickém boji podporují i studie kontaktních sportů, které mohou být považované za bojovou interakci. Mezi tyto sporty patří například šerm, box, karate, další bojová umění, tenis, stolní tenis, badminton, či týmové sporty jako rugby nebo kriket. V těchto sportech se vyskytuje vyšší zastoupení leváků než ve zbytku populace a než v nekontaktních sportech jako je například gymnastika, plavání, lyžování, cyklistika, či atletika (Raymond *et al.*, 1996; Richardson & Gilman, 2019). Čím vyšší je fyzická interakce mezi soupeři, tím více leváků můžeme v daném sportu nalézt, a to platí jak pro muže, tak pro ženy (Grouios *et al.*, 2000). V tenise se vyskytuje přibližně 15 % levorukých hráčů, ve stolním tenise je to 32 % a v šermu dokonce polovina (Raymond *et al.*, 1996).

Ukázalo se, že více leváků se vyskytuje ve sportech s vyšším časovým omezením, kde se účastníci musí rozhodovat, či pohybovat rychleji (např. stolní tenis, baseball, kriket), než ve sportech, kde mají hráči delší čas mezi akcemi (např. tenis, squash). Tato data vylepšují původní náhled na frekvenčně-dependentní selekci a tvrdí, že nízké zastoupení leváků v populaci ani kontaktní povaha soutěže nemusí být dostatečné pro podnícení zvýšené fitness. Biologická zdatnost je spíše spojená s časovým tlakem v určitých interakcích (Loffing, 2017).

Dá se předpokládat, že výhoda v boji by se nemusela projevovat pouze vyšším zastoupením leváků v kontaktních sportech, ale i zvýšenou pravděpodobností výhry leváků v těchto sportech. Tuto myšlenku podporují studie wrestlerů a boxerů (Ziyagil *et al.*, 2010; Richardson & Gilman, 2019), naopak další studie toto tvrzení vyvrací a uvádí, že tento trend by mohl být pravdivý pouze u neprofesionálních sportovců. Mezi profesionály se totiž

v kontaktních sportech vyskytuje více leváků. Praváci jsou na ně už zvyklí a v průběhu tréninku se připravují jak na pravoruké, tak na levoruké soupeře (Pollet *et al.*, 2013).

Výhoda leváků ve sportu tedy netrvá věčně. Mezi profesionálními hráči tenisu se v průběhu let snížil počet leváků, a to pravděpodobně z důvodu neustálého zlepšování příprav pravorukých profesionálů na zápasy proti levorukým soupeřům (Loffing *et al.*, 2012). V baseballu se počet leváků průběžně zvyšoval a poté se ustálil na konstantní hladině, ve které je leváků co nejvíce, ale stále dost málo na to, aby měli převahu ve sportu (Goldstein & Young, 1996).

Další podporu výhody leváků v kontaktních sportech přináší i výzkum mezi studenty. Oproti ostatním studentům mají sportovci více sexuálních partnerů a tím i zvýšenou fitness, pravděpodobně z důvodů větších možností k cestování a poznání více potencionálních partnerů, či zvýšené atraktivity díky dobrým výkonům ve sportu (Faurie *et al.*, 2004).

Výhoda levorukých v kontaktních sportech je podložena mnoha studiemi, nicméně stále je možné, že za ní nestojí frekvenčně-dependentní selekce, nýbrž například vrozená nadřazenost leváků v bojových sportech spojená s lepší vizuálně motorickou koordinací (Dane & Gümüstekin, 2002; Judge & Stirling, 2003), taktické a strategické výhody (Grouios *et al.*, 2000), či vyšší agresivita leváků (Dane & Şekertekin, 2005).

6.1.3 Další výhody levorukosti

Mezi další výhody levorukosti patří například vyšší platy levorukých mužů oproti pravákům, což může mít za následek vyšší fitness díky lepšímu socio-ekonomickému statutu. Ve studiích platů levorukých žen se výsledky liší, ženy mají oproti svým pravorukým kolegyním plat nižší nebo stejný (Denny & O'Sullivan, 2007; Ruebeck *et al.*, 2007). Konkrétně vysokoškolsky vzdělaný levoruký muž si může vydělat až o 15 % více než jeho pravoruký spolupracovník. Vyšší mzdy leváků mohou být zapříčiněny zvýšenou kreativitou zmíněnou dále (Ruebeck *et al.*, 2007).

Leváci bývají také často označováni jako kreativnější, či chytřejší. Zaznamenána byla vyšší kreativita u levorukých mužů (Coren, 1995), na druhou stranu v inteligenci se v běžné populaci levorucí od praváků nijak neliší (Corballis *et al.*, 2008).

6.2 Nevýhody levorukosti

6.2.1 Kratší délka života

Jednou z nejčastěji zmiňovaných nevýhod leváků je nižší výskyt levorukých osob ve starší části populace, který je často vysvětlován kratší délkou života. Po 33. roce života mají levorucí lidé přibližně o 2 % vyšší pravděpodobnost úmrtí a umírají v průměru o 9 let dříve než praváci (Halpern & Coren, 1988, 1991).

Tento trend je podmíněn patrně větším množstvím příčin, mezi které patří negativní interakce se světem přizpůsobeným pravákům, prenatální a perinatální stres, nezralý nebo nepravidelný fyziologický vývoj a narušený imunitní systém kvůli vystavení zvýšeným hladinám hormonů v děloze (Coren & Halpern, 1991).

Tato teorie je dodnes velmi kontroverzní a vyžaduje další zkoumání, jelikož menší zastoupení levorukých ve starší části populace může být způsobeno také kulturním tlakem směrem k upřednostňování pravé horní končetiny nad levou (Vuoksima *et al.*, 2009; de Kovel *et al.*, 2019).

6.2.2 Vyšší pravděpodobnost nehod

Podporu kratší délce života u leváků dodává skutečnost, že levorucí lidé mají větší pravděpodobnost nehod a zranění s nimi spojených (Coren, 1989b; Voyer & Voyer, 2015). Konkrétně mají leváci více než dvakrát větší pravděpodobnost úmrtí v důsledku zranění a 4,9 krát větší pravděpodobnost poranění než pravorucí (Salive *et al.*, 1993; Taras *et al.*, 1995).

Vyšší pravděpodobnost zranění v určitých aktivitách je spojená s nutností leváků vyrovnat se s pravostranným světem přizpůsobeným převaze pravorukých, který je staví do většího rizika vzniku nehody. Levorucí lidé se buď musí naučit používat svou méně dovednou pravou horní končetinu, nebo musí změnit postoj těla a manipulaci s většinou každodenně užívaných strojů, náčiní a náradí vyráběných primárně pro praváky (Coren, 1989b; Aggleton *et al.*, 1993). S tím souvisí i vyšší pravděpodobnost smrti leváků během války, jelikož všichni levorucí byli vycvičeni stejně jako praváci a mohli mít poté potíže s používáním některých zbraní (Aggleton *et al.*, 1993).

6.2.3 *Stres, nepravidelný fyziologický vývoj a hormony*

Prenatální a perinatální stres patří spolu s nepravidelným či opožděným vývojem a vyššími hladinami hormonů v děloze mezi další nevýhody leváků.

Vyšší zastoupení leváků se vyskytuje u jedinců, kteří byli součástí vícenásobného porodu, či osob s nízkou porodní váhou a dalšími stresory v období narození (de Kovel *et al.*, 2019). Tyto komplikace totiž mohou způsobit poškození levé hemisféry, které může vyústit v patologickou levorukost (Branch *et al.*, 1964; Satz, 1972).

K levorukosti se vztahuje i menší velikost těla, která je projevem opožděného fyziologického vývoje způsobeného narušením normálního maturačního procesu (Coren, 1989a; Fudin *et al.*, 1994).

Za stres a komplikace při porodu jsou zodpovědné také zvýšené hladiny testosteronu, což je v souladu s G-G androgenovou teorií, podle které je levorukost spojená s vyššími hladinami prenatálního testosteronu. Prenatální testosteron je také zodpovědný za zpomalení vývoje imunitního systému (Geschwind & Galaburda, 1985a,b,c).

6.2.4 *Další nevýhody levorukosti*

Mezi další nevýhody patří větší sklon nepravorukých mužů ke kriminálním a sexuálními deliktům. Vztah mezi levorukostí a spácháním trestného činu může být ovlivněn například vzděláním, ale samotná predispozice ke kriminalitě se dá považovat za nevýhodu levorukosti. Naopak na vyšší výskyt nepravorukých osob mezi pedofily vzdělání vliv nemá (Bogaert, 2001).

Leváci mají také zvýšené riziko problémů spojených s užíváním návykových látek. Mezi levorukými muži je častější požívání alkoholu. U leváků je totiž méně pravděpodobné, že by alkohol konzumovali málo nebo vůbec (Denny, 2011). Také je u nich běžnější experimentování s drogami jako je například heroin nebo halucinogeny (Preti *et al.*, 2012).

Poslední nevýhodou leváctví je zvýšený výskyt nepravorukých či levorukých osob mezi jedinci trpícími určitými onemocněními. Mezi ně patří například schizofrenie (Francks *et al.*, 2007), bipolární porucha (Maier *et al.*, 2005), autismus (Dane & Balci, 2007), dyslexie (Scerri *et al.*, 2011), astma a další atopická onemocnění (Crespi *et al.*, 2018). Více nepravorukých je také mezi osobami s poruchami intelektu (Papadatou-Pastou & Tomprou, 2015), či mezi jedinci trpícími problémy s cirkulací tělních tekutin, alergiemi na léky a kožními alergiemi (Bryden *et al.*, 2005).

7 Závěr

Preference horní končetiny je velice zkoumanou lidskou vlastností zejména kvůli velké převaze pravorukých jedinců v populaci. Průměrně se v lidské populaci vyskytuje devět praváků na jednoho leváka, což je ten nejsilnější sklon v preferenci horní končetiny mezi veškerými primáty, u kterých se preference vyvinula pravděpodobně kvůli změně držení těla nebo díky vlivu manuálních úkonů na laterální.

V populaci se udržuje konstantních 10 % levorukých už od dob středního pleistocénu, a to na základě negativně frekvenčně-dependentní selekce, která přisuzuje levákům několik výhod, ale také mnoho nevýhod. Spolu s tímto mechanismem se na procentuálním výskytu podílí také oblast, kde daný člověk vyrostl, doba a místo narození a kulturní tlak.

Mezi nejpatrnější výhody leváků patří výhoda v boji projevující se v dnešní době převážně jako výhoda v kontaktních sportech. Nízké procento levorukých je v populaci zajištěno zejména díky nevýhodám, které se k této preferenci vážou. Patří mezi ně vyšší pravděpodobnost nehod leváků kvůli nutnosti přizpůsobit se pravostrannému světu, prenatální a perinatální stres, role hormonů, či vyšší výskyt levorukých mezi lidmi trpícími určitými onemocněními. Právě testosteron a nemoci souvisí s genetickým podmíněním preference horní končetiny.

Genetické podmínění se na finální preferenci podílí pouze z 25 %, přesto není do dnešní doby zcela objasněné. V současnosti je přisuzováno většímu množství interagujících genů, z nichž je potvrzené pouze velmi malé množství. Dva z nejčastěji zmiňovaných genů, *LRRTM1* a *PCSK6*, jsou prokázány pouze u jedinců trpících poruchami čtení. *LRRTM1* související s dovedností horní končetiny podmiňuje, spolu s dalším kandidátním genem *COMT*, také schizofrenii. K roli testosteronu se váže kandidátní gen *AR*. S genetickým podmíněním souvisí i role epigenetických faktorů, z nichž největší podíl na lateralitě mají metylace DNA kandidátních genů, posttranskripční modifikace pomocí miRNA a modifikace histonů.

Podmínění preference horní končetiny není do dnešní doby objasněné zejména kvůli problémům, které se vážou k jejím výzkumům. Mezi největší problémy patří nesnadné rozlišení mezi patologickou a rodinnou levorukostí a nejasná terminologie ohledně směru preference horní končetiny. Mnohé studie vyřazují ze svých výzkumů jedince se smíšenou preferencí horní končetiny nebo obouruké jedince, někteří tyto dvě skupiny zahrnují pod jednu společnou s levorukými. Další studie by se tedy měly pokusit sjednotit náhled na směr preference horní končetiny, což by velmi pomohlo v následujících výzkumech.

8 Seznam použité literatury

Abdolmaleky HM, Cheng K, Faraone SV, Wilcox M, Glatt SJ, Gao F, Smith CL, Shafa R, Aiali B, Carnevale J. 2006. Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Human Molecular Genetics* 15: 3132–3145.

Aggleton JP, Kentridge RW, Neave NJ. 1993. Evidence for longevity differences between left handed and right handed men: an archival study of cricketers. *Journal of Epidemiology and Community Health* 47: 206–209.

Annett M. 1967. The binomial distribution of right, mixed and left handedness. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 19: 327–333.

Annett M. 1972. The distribution of manual asymmetry. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)* 63: 343–358.

Annett M. 2006. The Right Shift Theory of Handedness and Brain Asymmetry in Evolution, Development and Psychopathology. *Cognitie, Creier, Comportament (Cognition, Brain, Behavior)* 10: 235–250.

Armour JAL, Davison A, McManus IC. 2014. Genome-wide association study of handedness excludes simple genetic models. *Heredity* 112: 221–225.

Arning L, Ocklenburg S, Schulz S, Ness V, Gerding WM, Hengstler JG, Falkenstein M, Epplen JT, Güntürkün O, Beste C. 2013. PCSK6 VNTR Polymorphism Is Associated with Degree of Handedness but Not Direction of Handedness. *PLOS One* 8: e67251.

Arning L, Ocklenburg S, Schulz S, Ness V, Gerding WM, Hengstler JG, Falkenstein M, Epplen JT, Güntürkün O, Beste C. 2015. Handedness and the X chromosome: the role of androgen receptor CAG-repeat length. *Scientific Reports* 5: 8325.

Billiard S, Faurie C, Raymond M. 2005. Maintenance of handedness polymorphism in humans: a frequency-dependent selection model. *Journal of Theoretical Biology* 235: 85–93.

Bloss CS, Delis DC, Salmon DP, Bondi MW. 2010. APOE genotype is associated with left-handedness and visuospatial skills in children. *Neurobiology of Aging* 31: 787–795.

Bogaert AF. 2001. Handedness, criminality, and sexual offending. *Neuropsychologia* 39: 465–469.

Branch C, Milner B, Rasmussen T. 1964. Intracarotid sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: observations in 123 patients. *Journal of Neurosurgery* 21: 399–405.

Brandler WM, Morris AP, Evans DM, Scerri TS, Kemp JP, Timpson NJ, St Pourcain B, Smith GD, Ring SM, Stein J, Monaco AP, Talcott JB, Fisher SE, Webber C, Paracchini S. 2013. Common variants in left/right asymmetry genes and pathways are associated with relative hand skill. *PLOS Genetics* 9: e1003751.

- Bryden PJ, Bruyn J, Fletcher P. 2005. Handedness and health: an examination of the association between different handedness classifications and health disorders. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 10: 429–440.
- Carrel L, Willard HF. 2005. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 434: 400–404.
- Carter-Saltzman L. 1980. Biological and sociocultural effects on handedness: comparison between biological and adoptive families. *Science (New York, N.Y.)* 209: 1263–1265.
- Cashmore L, Uomini N, Chapelain A. 2008. The evolution of handedness in humans and great apes: a review and current issues. *Journal of Anthropological Sciences* 86: 7–35.
- de Castro JB, Bromage TG, Jalvo YF. 1988. Buccal striations on fossil human anterior teeth: evidence of handedness in the middle and early Upper Pleistocene. *Journal of Human Evolution* 17: 403–412.
- Chamberlain NL, Driver ED, Miesfeld RL. 1994. The length and location of CAG trinucleotide repeats in the androgen receptor N-terminal domain affect transactivation function. *Nucleic Acids Research* 22: 3181–3186.
- Chen J-Y, Bottjer DJ, Oliveri P, Dornbos SQ, Gao F, Ruffins S, Chi H, Li C-W, Davidson EH. 2004. Small bilaterian fossils from 40 to 55 million years before the cambrian. *Science (New York, N.Y.)* 305: 218–222.
- Constam DB, Robertson EJ. 1999. Regulation of bone morphogenetic protein activity by pro domains and proprotein convertases. *Journal of Cell Biology* 144: 139–149.
- Constam DB, Robertson EJ. 2000. SPC4/PACE4 regulates a TGFbeta signaling network during axis formation. *Genes & Development* 14: 1146–1155.
- Corballis MC, Hattie J, Fletcher R. 2008. Handedness and intellectual achievement: an even-handed look. *Neuropsychologia* 46: 374–378.
- Coren S. 1989a. Southpaws—somewhat scrawnier. *The Journal of American Medical Association* 262: 2682–2683.
- Coren S. 1989b. Left-handedness and accident-related injury risk. *American Journal of Public Health* 79: 1040–1041.
- Coren S. 1995. Differences in divergent thinking as a function of handedness and sex. *The American Journal of Psychology* 108: 311–325.
- Coren S, Halpern DF. 1991. Left-handedness: a marker for decreased survival fitness. *Psychological Bulletin* 109: 90–106.
- Corp N, Byrne RW. 2004. Sex difference in chimpanzee handedness. *American Journal of Physical Anthropology* 123: 62–68.

Crespi B, Read S, Hurd P. 2018. The SETDB2 locus: evidence for a genetic link between handedness and atopic disease. *Heredity* 120: 77–82.

Crow TJ. 2002. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry: relevance of protocadherin XY to hominid speciation and the aetiology of psychosis. Point of view. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 181: 295–297.

Crow TJ, Close JP, Dagnall AM, Priddle TH. 2009. Where and what is the right shift factor or cerebral dominance gene? A critique of Francks et al. (2007). *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 14: 3–10.

Dane S, Balci N. 2007. Handedness, eyedness and nasal cycle in children with autism. *International Journal of Developmental Neuroscience* 25: 223–226.

Dane S, Gümüstekin K. 2002. Correlation between hand preference and distance of focusing points of two eyes in the horizontal plane. *International Journal of Neuroscience* 112: 1141–1147.

Dane Ş, Şekertekin MA. 2005. Differences in handedness and scores of aggressiveness and interpersonal relations of soccer players. *Perceptual and Motor Skills* 100: 743–746.

Das HK, McPherson J, Bruns GA, Karathanasis SK, Breslow JL. 1985. Isolation, characterization, and mapping to chromosome 19 of the human apolipoprotein E gene. *The Journal of Biological Chemistry* 260: 6240–6247.

Denny K. 2011. Handedness and drinking behaviour. *British Journal of Health Psychology* 16: 386–395.

Denny K, O’Sullivan V. 2007. The economic consequences of being left-handed some sinister results. *Journal of Human Resources* 42: 353–374.

Deppe M, Knecht S, Papke K, Lohmann H, Fleischer H, Heindel W, Ringelstein EB, Henningsen H. 2000. Assessment of hemispheric language lateralization: a comparison between fMRI and fTCD. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 20: 263–268.

Faber PW, Kuiper GGJM, Van Rooij HCJ, Van der Korput JAGM, Brinkmann AO, Trapman J. 1989. The N-terminal domain of the human androgen receptor is encoded by one, large exon. *Molecular and Cellular Endocrinology* 61: 257–262.

Fagot J, Vauclair J. 1991. Manual laterality in nonhuman primates: a distinction between handedness and manual specialization. *Psychological Bulletin* 109: 76–89.

Faurie C, Llaurens V, Alvergne A, Goldberg M, Zins M, Raymond M. 2011. Left-handedness and male-male competition: Insights from fighting and hormonal data. *Evolutionary Psychology* 9: 354–370.

Faurie C, Pontier D, Raymond M. 2004. Student athletes claim to have more sexual partners than other students. *Evolution and Human Behavior* 25: 1–8.

Faurie C, Raymond M. 2004. Handedness frequency over more than ten thousand years. *Proceedings. Biological Sciences* 271 Suppl 3: S43–45.

Faurie C, Raymond M. 2005. Handedness, homicide and negative frequency-dependent selection. *Proceedings. Biological Sciences* 272: 25–28.

Finnerty JR, Pang K, Burton P, Paulson D, Martindale MQ. 2004. Origins of bilateral symmetry: Hox and dpp expression in a sea anemone. *Science (New York, N.Y.)* 304: 1335–1337.

Francks C, Fisher SE, MacPhie IL, Richardson AJ, Marlow AJ, Stein JF, Monaco AP. 2002. A genomewide linkage screen for relative hand skill in sibling pairs. *The American Journal of Human Genetics* 70: 800–805.

Francks C, Maegawa S, Laurén J, Abrahams BS, Velayos-Baeza A, Medland SE, Colella S, Groszer M, McAuley EZ, Caffrey TM, Timmusk T, Pruunsild P, Koppel I, Lind PA, Matsumoto-Itaba N, Nicod J, Xiong L, Joober R, Enard W, Krinsky B, Nanba E, Richardson AJ, Riley BP, Martin NG, Strittmatter SM, Möller H-J, Rujescu D, St Clair D, Muglia P, Roos JL, Fisher SE, Wade-Martins R, Rouleau GA, Stein JF, Karayiorgou M, Geschwind DH, Ragoussis J, Kendler KS, Airaksinen MS, Oshimura M, DeLisi LE, Monaco AP. 2007. LRRTM1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 12: 1129–1139.

Frayner DW, Lozano M, Bermúdez de Castro JM, Carbonell E, Arsuaga JL, Radovčić J, Fiore I, Bondioli L. 2012. More than 500,000 years of right-handedness in Europe. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 17: 51–69.

Frost GT. 1980. Tool behavior and the origins of laterality. *Journal of Human Evolution* 9: 447–459.

Fudin R, Renninger L, Hirshon J. 1994. Analysis of data from Reichler's (1979) *The Baseball Encyclopedia*: right-handed pitchers are taller and heavier than left-handed pitchers. *Perceptual and Motor Skills* 78: 1043–1048.

Gadea M, Gómez C, González-Bono E, Salvador A, Espert R. 2003. Salivary testosterone is related to both handedness and degree of linguistic lateralization in normal women. *Psychoneuroendocrinology* 28: 274–287.

Geschwind N, Galaburda AM. 1985a. Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: I. A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology* 42: 428–459.

Geschwind N, Galaburda AM. 1985b. Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: II. A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology* 42: 521–552.

Geschwind N, Galaburda AM. 1985c. Cerebral lateralization: Biological mechanisms, associations, and pathology: III. A hypothesis and a program for research. *Archives of Neurology* 42: 634–654.

Ghirlanda S, Vallortigara G. 2004. The evolution of brain lateralization: a game-theoretical analysis of population structure. *Proceedings. Biological Sciences* 271: 853–857.

Goldstein SR, Young CA. 1996. ‘Evolutionary’ stable strategy of handedness in major league baseball. *Journal of Comparative Psychology* 110: 164–169.

Grimshaw GM, Bryden MP, Finegan J-AK. 1995. Relations between prenatal testosterone and cerebral lateralization in children. *Neuropsychology* 9: 68–79.

Groenen M. 1988. Les représentations de mains négatives dans les grottes de Gargas et de Tibiran (Hautes-Pyrénées). Approche méthodologique. *Bulletin de la Société royale belge d’Anthropologie et de Préhistoire* 99: 81–113.

*Groenen M. 1997. Ombre et lumière dans l’art des grottes. *Cahiers d’études* 6.

Grouios G, Tsorbatzoudis H, Alexandris K, Barkoukis V. 2000. Do left-handed competitors have an innate superiority in sports? *Perceptual and Motor Skills* 90: 1273–1282.

Halpern DF, Coren S. 1988. Do right-handers live longer? *Nature* 333: 213–213.

Halpern D, Coren S. 1991. Handedness and life span. *The New England Journal of Medicine* 324: 998.

Halpern DF, Haviland MG, Killian CD. 1998. Handedness and sex differences in intelligence: Evidence from the Medical College Admission Test. *Brain and Cognition* 38: 87–101.

Hampson E, Sankar JS. 2012. Hand preference in humans is associated with testosterone levels and androgen receptor gene polymorphism. *Neuropsychologia* 50: 2018–2025.

*Harris LJ, Carlson DF. 1988. Pathological left-handedness: An analysis of theories and evidence. *Brain Lateralization in Children: Developmental Implications*: 289–372.

Hepper PG, McCartney GR, Shannon EA. 1998. Lateralised behaviour in first trimester human foetuses. *Neuropsychologia* 36: 531–534.

Higuchi S, Chaminade T, Imamizu H, Kawato M. 2009. Shared neural correlates for language and tool use in Broca’s area. *NeuroReport* 20: 1376–1381.

Hopkins WD. 2004. Laterality in Maternal Cradling and Infant Positional Biases: Implications for the Development and Evolution of Hand Preferences in Nonhuman Primates. *International Journal of Primatology* 25: 1243–1265.

Hopkins WD. 2006. Comparative and familial analysis of handedness in great apes. *Psychological Bulletin* 132: 538–559.

Hopkins WD, Adams MJ, Weiss A. 2013. Genetic and environmental contributions to the expression of handedness in chimpanzees (Pan troglodytes). *Genes, Brain, and Behavior* 12: 446–452.

Hopkins WD, Phillips KA, Bania A, Calcutt SE, Gardner M, Russell J, Schaeffer J, Lonsdorf EV, Ross SR, Schapiro SJ. 2011. Hand preferences for coordinated bimanual actions in 777 great apes: implications for the evolution of handedness in hominins. *Journal of Human Evolution* 60: 605–611.

Hopkins WD, Wesley MJ, Izard MK, Hook M, Schapiro SJ. 2004. Chimpanzees (*Pan troglodytes*) are predominantly right-handed: replication in three populations of apes. *Behavioral Neuroscience* 118: 659–663.

Hubacek JA, Piper BJ, Pikhart H, Peasey A, Kubinova R, Bobak M. 2013. Lack of an association between left-handedness and APOE polymorphism in a large sample of adults: results of the Czech HAPIEE study. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 18: 513–519.

Judge J, Stirling J. 2003. Fine motor skill performance in left-and right-handers: Evidence of an advantage for left-handers. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition* 8: 297–306.

Klar AJ. 1996. A single locus, RGHT, specifies preference for hand utilization in humans. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* 61: 59–65.

Knecht S, Deppe M, Ebner A, Henningsen H, Huber T, Jokeit H, Ringelstein EB. 1998. Noninvasive determination of language lateralization by functional transcranial Doppler sonography: a comparison with the Wada test. *Stroke* 29: 82–86.

Knecht S, Dräger B, Deppe M, Bobe L, Lohmann H, Flöel A, Ringelstein EB, Henningsen H. 2000. Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain: A Journal of Neurology* 123: 2512–2518.

de Kovel CGF, Carrión-Castillo A, Francks C. 2019. A large-scale population study of early life factors influencing left-handedness. *Scientific Reports* 9: 584.

Krithivas K, Yurgalevitch SM, Mohr BA, Wilcox CJ, Batter SJ, Brown M, Longcope C, McKinlay JB, Kantoff PW. 1999. Evidence that the CAG repeat in the androgen receptor gene is associated with the age-related decline in serum androgen levels in men. *Journal of Endocrinology* 162: 137–142.

Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Levy ER, Hodgson S, Fox M, Jeremiah S, Povey S, Jamison DC, Green ED. 2000. The SPCH1 region on human 7q31: genomic characterization of the critical interval and localization of translocations associated with speech and language disorder. *The American Journal of Human Genetics* 67: 357–368.

Lai CSL, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP. 2001. A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 413: 519–523.

Leach EL, Prefontaine G, Hurd PL, Crespi BJ. 2014. The imprinted gene LRRTM1 mediates schizotypy and handedness in a nonclinical population. *Journal of Human Genetics* 59: 332–336.

- Levchenko A, Davtian S, Petrova N, Malashichev Y. 2014. Sequencing of five left–right cerebral asymmetry genes in a cohort of schizophrenia and schizotypal disorder patients from Russia. *Psychiatric Genetics* 24: 75–80.
- Levy J, Nagylaki T. 1972. A model for the genetics of handedness. *Genetics* 72: 117–128.
- Llaurens V, Raymond M, Faurie C. 2009. Why are some people left-handed? An evolutionary perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 364: 881–894.
- Loffing F. 2017. Left-handedness and time pressure in elite interactive ball games. *Biology Letters* 13: 20170446.
- Loffing F, Hagemann N, Strauss B. 2012. Left-handedness in professional and amateur tennis. *PLOS One* 7: e49325.
- Lubahn DB, Joseph DR, Sullivan PM, Willard HF, French FS, Wilson EM. 1988. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science (New York, N.Y.)* 240: 327–330.
- MacNeilage PF. 2007. Present status of the postural origins theory. *Special Topics in Primatology* 5: 58–91.
- MacNeilage PF, Studdert-Kennedy MG, Lindblom B. 1987. Primate handedness reconsidered. *Behavioral and Brain Sciences* 10: 247–263.
- Maier W, Höfgen B, Zobel A, Rietschel M. 2005. Genetic models of schizophrenia and bipolar disorder: overlapping inheritance or discrete genotypes? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255: 159–166.
- Manning JT, Barley L, Walton J, Lewis-Jones DI, Trivers RL, Singh D, Thornhill R, Rohde P, Bereczkei T, Henzi P, Soler M, Szwed A. 2000. The 2nd:4th digit ratio, sexual dimorphism, population differences, and reproductive success: evidence for sexually antagonistic genes? *Evolution and Human Behavior* 21: 163–183.
- Manuel M. 2009. Early evolution of symmetry and polarity in metazoan body plans. *Comptes Rendus Biologies* 332: 184–209.
- McGrew WC, Marchant LF. 2001. Ethological study of manual laterality in the chimpanzees of the Mahale Mountains, Tanzania. *Behaviour* 138: 329–358.
- McGrew WC, Marchant LF, Hunt KD. 2007. Etho-archaeology of manual laterality: Well digging by wild chimpanzees. *Folia Primatologica* 78: 240–244.
- McKeever WF. 2000. A new family handedness sample with findings consistent with X-linked transmission. *British Journal of Psychology* 91: 21–39.

McManus IC. 1985. Handedness, language dominance and aphasia: a genetic model. *Psychological Medicine Monograph Supplement* 8: 1–40.

McManus IC. 2009. The history and geography of human handedness. *Language Lateralization and Psychosis*: 37–58.

McManus IC, Davison A, Armour JAL. 2013. Multilocus genetic models of handedness closely resemble single-locus models in explaining family data and are compatible with genome-wide association studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1288: 48–58.

McManus IC, Moore J, Freegard M, Rawles R. 2010. Science in the Making: Right Hand, Left Hand. III: Estimating historical rates of left-handedness. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 15: 186–208.

Medland SE, Duffy DL, Spurdle AB, Wright MJ, Geffen GM, Montgomery GW, Martin NG. 2005. Opposite effects of androgen receptor CAG repeat length on increased risk of left-handedness in males and females. *Behavior Genetics* 35: 735–744.

Medland SE, Duffy DL, Wright MJ, Geffen GM, Hay DA, Levy F, van-Beijsterveldt CEM, Willemsen G, Townsend GC, White V, Hewitt AW, Mackey DA, Bailey JM, Slutske WS, Nyholt DR, Treloar SA, Martin NG, Boomsma DI. 2009. Genetic influences on handedness: data from 25,732 Australian and Dutch twin families. *Neuropsychologia* 47: 330–337.

Medland SE, Duffy DL, Wright MJ, Geffen GM, Martin NG. 2006. Handedness in twins: joint analysis of data from 35 samples. *Twin Research and Human Genetics: The Official Journal of the International Society for Twin Studies* 9: 46–53.

Meguerditchian A, Molesti S, Vauclair J. 2011. Right-handedness predominance in 162 baboons (*Papio anubis*) for gestural communication: Consistency across time and groups. *Behavioral Neuroscience* 125: 653–660.

Meguerditchian A, Vauclair J. 2009. Contrast of hand preferences between communicative gestures and non-communicative actions in baboons: implications for the origins of hemispheric specialization for language. *Brain and Language* 108: 167–174.

Meguerditchian A, Vauclair J, Hopkins WD. 2010. Captive chimpanzees use their right hand to communicate with each other: implications for the origin of the cerebral substrate for language. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 46: 40–48.

Meinhardt H. 2001. Organizer and axes formation as a self-organizing process. *The International Journal of Developmental Biology* 45: 177–188.

Mesquida CG, Wiener NI. 1999. Male age composition and severity of conflicts. *Politics and the Life Sciences* 18: 181–189.

Moffat SD, Hampson E. 1996. Salivary testosterone levels in left- and right-handed adults. *Neuropsychologia* 34: 225–233.

Ocklenburg S, Arning L, Gerding WM, Hengstler JG, Epplen JT, Güntürkün O, Beste C, Akkad DA. 2016. Left-Right Axis Differentiation and Functional Lateralization: a Haplotype in the Methyltransferase Encoding Gene SETDB2 Might Mediate Handedness in Healthy Adults. *Molecular Neurobiology* 53: 6355–6361.

Ocklenburg S, Beste C, Arning L, Peterburs J, Güntürkün O. 2014. The ontogenesis of language lateralization and its relation to handedness. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 43: 191–198.

Ocklenburg S, Schmitz J, Moinfar Z, Moser D, Klose R, Lor S, Kunz G, Tegenthoff M, Faustmann P, Francks C, Epplen JT, Kumsta R, Güntürkün O. 2017. Epigenetic regulation of lateralized fetal spinal gene expression underlies hemispheric asymmetries. *eLife* 6: e22784.

Palmer AR. 1994. Fluctuating asymmetry analyses: a primer. *Developmental Instability: Its Origins and Evolutionary Implications*: 335–364.

Palmer AR. 1996. From symmetry to asymmetry: phylogenetic patterns of asymmetry variation in animals and their evolutionary significance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 14279–14286.

Papadatou-Pastou M, Ntolka E, Schmitz J, Martin M, Munafò MR, Ocklenburg S, Paracchini S. 2020. Human handedness: A meta-analysis. *Psychological Bulletin* 146: 481–524.

Papadatou-Pastou M, Tomprou D-M. 2015. Intelligence and handedness: Meta-analyses of studies on intellectually disabled, typically developing, and gifted individuals. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 56: 151–165.

Piper BJ, Yasen AL, Taylor AE, Ruiz JR, Gaynor JW, Dayger CA, Gonzalez-Gross M, Kwon OD, Nilsson L-G, Day INM, Raber J, Miller JK. 2013. Non-replication of an association of Apolipoprotein E2 with sinistrality. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 18: 251–261.

Pollet TV, Stulp G, Groothuis TG. 2013. Born to win? Testing the fighting hypothesis in realistic fights: left-handedness in the Ultimate Fighting Championship. *Animal Behaviour* 86: 839–843.

Preti A, Usai I, Pintus E, Sardu C, Petretto DR, Masala C. 2012. Left-handedness is statistically linked to lifetime experimentation with illicit drugs. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition* 17: 318–339.

Prieur J, Pika S, Barbu S, Blois-Heulin C. 2017. Intraspecific gestural laterality in chimpanzees and gorillas and the impact of social propensities. *Brain Research* 1670: 52–67.

Rasmussen T, Milner B. 1977. The role of early left-brain injury in determining lateralization of cerebral speech functions. *Annals of the New York Academy of Sciences* 299: 355–369.

Raymond M, Pontier D. 2004. Is there geographical variation in human handedness? *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 9: 35–51.

- Raymond M, Pontier D, Dufour AB, Møller AP. 1996. Frequency-dependent maintenance of left handedness in humans. *Proceedings. Biological Sciences* 263: 1627–1633.
- Reinholz-Trojan A, Włodarczyk E, Trojan M, Kulczyński A, Stefańska J. 2012. Hemispheric specialization in domestic dogs (*Canis familiaris*) for processing different types of acoustic stimuli. *Behavioural Processes* 91: 202–205.
- Richardson T, Gilman RT. 2019. Left-handedness is associated with greater fighting success in humans. *Scientific Reports* 9: 1–6.
- Rife DC. 1940. Handedness, with Special Reference to Twins. *Genetics* 25: 178–186.
- Ruebeck CS, Harrington Jr JE, Moffitt R. 2007. Handedness and earnings. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 12: 101–120.
- Salive ME, Guralnik JM, Glynn RJ. 1993. Left-handedness and mortality. *American Journal of Public Health* 83: 265–267.
- Sanford C, Guin K, Ward JP. 1984. Posture and laterality in the bushbaby (*Galago senegalensis*). *Brain, Behavior and Evolution* 25: 217–224.
- Satz P. 1972. Pathological left-handedness: an explanatory model. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 8: 121–135.
- Savitz J, van der Merwe L, Solms M, Ramesar R. 2007. Lateralization of hand skill in bipolar affective disorder. *Genes, Brain and Behavior* 6: 698–705.
- Scerri TS, Brandler WM, Paracchini S, Morris AP, Ring SM, Richardson AJ, Talcott JB, Stein J, Monaco AP. 2011. PCSK6 is associated with handedness in individuals with dyslexia. *Human Molecular Genetics* 20: 608–614.
- Schaafsma SM, Riedstra BJ, Pfannkuche KA, Bouma A, Groothuis TGG. 2009. Epigenesis of behavioural lateralization in humans and other animals. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 364: 915–927.
- Sicotte NL, Woods RP, Mazziotta JC. 1999. Handedness in twins: a meta-analysis. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 4: 265–286.
- Somers M, Ophoff RA, Aukes MF, Cantor RM, Boks MP, Dauwan M, de Visser KL, Kahn RS, Sommer IE. 2015. Linkage analysis in a Dutch population isolate shows no major gene for left-handedness or atypical language lateralization. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 35: 8730–8736.
- Tan U, Tan M. 2001. Testosterone and grasp-reflex differences in human neonates. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 6: 181–192.
- Taras JS, Behrman MJ, Degnan GG. 1995. Left-hand dominance and hand trauma. *The Journal of Hand Surgery* 20: 1043–1046.

- Toth N. 1985. Archaeological evidence for preferential right-handedness in the Lower and Middle Pleistocene, and its possible implications. *Journal of Human Evolution* 14: 607–614.
- Tran US, Stieger S, Voracek M. 2014. Evidence for general right-, mixed-, and left-sidedness in self-reported handedness, footedness, eyedness, and earedness, and a primacy of footedness in a large-sample latent variable analysis. *Neuropsychologia* 62: 220–232.
- Trinkaus E, Churchill SE, Ruff CB. 1994. Postcranial robusticity in Homo. II: Humeral bilateral asymmetry and bone plasticity. *American Journal of Physical Anthropology* 93: 1–34.
- Valen LV. 1962. A Study of Fluctuating Asymmetry. *Evolution* 16: 125–142.
- Van Agtmael T, Forrest SM, Del-Favero J, Van Broeckhoven C, Williamson R. 2003. Parametric and nonparametric genome scan analyses for human handedness. *European Journal of Human Genetics* 11: 779–783.
- Van Agtmael T, Forrest SM, Williamson R. 2001. Genes for left-handedness: how to search for the needle in the haystack? *Laterality: Asymmetries of Body, Brain, and Cognition* 6: 149–164.
- Voyer SD, Voyer D. 2015. Laterality, spatial abilities, and accident proneness. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 37: 27–36.
- Vuoksima E, Koskenvuo M, Rose RJ, Kaprio J. 2009. Origins of handedness: a nationwide study of 30,161 adults. *Neuropsychologia* 47: 1294–1301.
- Warren DM, Stern M, Duggirala R, Dyer TD, Almasy L. 2006. Heritability and linkage analysis of hand, foot, and eye preference in Mexican Americans. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition* 11: 508–524.
- Westberg L, Baghaei F, Rosmond R, Hellstrand M, Landén M, Jansson M, Holm G, Björntorp P, Eriksson E. 2001. Polymorphisms of the androgen receptor gene and the estrogen receptor β gene are associated with androgen levels in women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86: 2562–2568.
- Westergaard GC, Kuhn HE, Suomi SJ. 1998. Bipedal posture and hand preference in humans and other primates. *Journal of Comparative Psychology* 112: 55–64.
- Westergaard GC, Suomi SJ. 1996. Hand preference for stone artefact production and tool-use by monkeys: possible implications for the evolution of right-handedness in hominids. *Journal of Human Evolution* 30: 291–298.
- Witelson SF. 1985. The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers. *Science* 229: 665–668.
- Witelson SF, Nowakowski RS. 1991. Left out axons make men right: A hypothesis for the origin of handedness and functional asymmetry. *Neuropsychologia* 29: 327–333.

Xu P-F, Zhu K-Y, Jin Y, Chen Y, Sun X-J, Deng M, Chen S-J, Chen Z, Liu TX. 2010. Setdb2 restricts dorsal organizer territory and regulates left-right asymmetry through suppressing fgf8 activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107: 2521–2526.

Zannis VI, Breslow JL, Utermann G, Mahley RW, Weisgraber KH, Havel RJ, Goldstein JL, Brown MS, Schonfeld G, Hazzard WR, Blum C. 1982. Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. *Journal of Lipid Research* 23: 911–914.

Zhang Y, Leaves NI, Anderson GG, Ponting CP, Broxholme J, Holt R, Edser P, Bhattacharyya S, Dunham A, Adcock IM, Pulleyn L, Barnes PJ, Harper JI, Abecasis G, Cardon L, White M, Burton J, Matthews L, Mott R, Ross M, Cox R, Moffatt MF, Cookson WOCM. 2003. Positional cloning of a quantitative trait locus on chromosome 13q14 that influences immunoglobulin E levels and asthma. *Nature Genetics* 34: 181–186.

Ziyagil MA, Gursoy R, Dane S, Yuksel R. 2010. Left-handed wrestlers are more successful. *Perceptual and Motor Skills* 111: 65–70.

* originální citace převzata ze sekundárního zdroje