

居住在台灣 正常人中 不正常之 血紅蛋白

生化學科 李宏圖

血紅蛋白 (Hemoglobin) 為一種結合蛋白 (conjugated protein)，其中之蛋白質部份為血球蛋白 (globin)，分子量約為 67000，正常人之血紅蛋白中有四個 Subunits 之多勝 (polypeptides)，共有 α , β , γ , δ 和 ϵ 等五種多勝鏈，而組成各種不同之血紅蛋白。大部份人血紅蛋白含有二個 α -鏈和二個其他之鏈，通常為 β , γ , δ 或 ϵ 其中之一。例如正常成人之血紅蛋白 (Hb-A) 是由二個 α -鏈和二個 β -鏈組成而以 $\alpha_2^A \beta_2^A$ 或 $\alpha_2 \beta_2$ 來表示，大約 90% 正常成人之血紅蛋白屬於此型。人胎兒血紅蛋白 (Fetal Hemoglobin) 則為 $\alpha_2 \gamma_2$ ，正常成人血紅蛋白之少量成分 (約為 2.5%) 為 Hb-A_s，以 $\alpha_2 \gamma_2$ 來表示。至於胚胎血紅蛋白 (Embryonic Hemoglobin) 則為 $\alpha_2 \epsilon_2$ 。正常人血紅蛋白之四個多勝鏈是以非共價力結合在一起的。如圖 1 所示， α -鏈是由 141 個氨基酸， β -鏈是由 146 個氨基酸組成的 (γ 和 δ -鏈亦為 146 個氨基酸)，在 α -鏈和 β -鏈中有 65 個氨基酸之位置是相同的。

本文主要簡介 Dr. R. Quentin Blackwell (前美國海軍醫學第二研究所生化負責人，已於 1974 年 9 月間返美 NIH 工作) 在台期間所從事血紅蛋白變體 (Hemoglobin Variants) 之研究，至 1973 年底全世界人血紅蛋白之變體中屬於 α -鏈者約有 61 種， β -鏈者約為 99 種之多。

1. 屬於 α -鏈變體者：

(a) Hemoglobin G Taichung $\alpha_2^{74\text{Asp} \rightarrow \text{His}} \beta_2^{(1)}$

是由一位居住於台中市之 18 歲男人血液中發現，用 starch gel (electrophoresis) 可見到較正常的血蛋白的移動為慢，此人血液中 Hb A 與 Hb G Taichung 相對量約為 67% 和 33%，在 α -鏈上第 74 個氨基基之 aspartic acid 被 histidine 來取代，此人臨床上和血液學上之研究雖未被做過，但並無貧血之徵兆。

2. 屬於 β -鏈變體者

(a) Hemoglobin J Meinung: $\alpha_2 \beta_2^{56\text{Gly} \rightarrow \text{Asp}^{(2)}}$

為於 1962 年在美濃地區客家人中所發現之在陽極運動較快之血紅蛋白，血中 Hb J Meinung 之量較 Hb A 多， β -鏈上第 56 個氨基酸殘基之 glycine 被 aspartic acid 來取代，這些人並無臨床上和血液學上不正常之兆呈現。這種變體和在泰國 Korat 附近一家庭中所發現異常血紅蛋白 Hb J Korat 為相同。

(b) Hemoglobin J Taichung: $\alpha_2 \beta_2^{129\text{Ala} \rightarrow \text{Asp}^{(2)}}$

由居住在台中市之一位十四歲少女之血液中所發現，具有較快之電泳移動性，但其 peptide map 異於 Hb J Meinung，利用 DEAE-Sephadex 分離的結果 Hb A 與 Hb J Taichung 之比率約為 59 : 41， β -鏈中第 129 個氨基酸之 alanine 殘基被 aspartic acid 取代，臨床上和血液學上雖無詳細檢查，但此人非常健康且無貧血之顯著徵兆。

Fig. 1. Amino acid sequences of the α -, β -, and γ -chains of human hemoglobin

α	Val	Leu	Ser	Pro	Ala	Asp	Lys	Thr	Asn	Val	Lys	Ala	Try	Gly	Lys	Val	Gly	Ala		
β	Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	Ala	Leu	Try	Gly	Lys	Val	Asn	
	1	2	3	4	5					10		15								
	20										30		35							
α	His	Ala	Gly	Glu	Tyr	Ala	Glu	Ala	Leu	Glu	Afg	Met	Phe	Leu	Ser	Phe	Pro	Thr		
β																				
	20									25		29	30						35	
α	Thr	Lys	Thr	Tyr	Phe	Pro	His	Phe			Asp	Leu	Ser	His	Gly	Ser	Ala			
β	Thr	Gln	Arg	Phe	Phe	Glu	Ser	Phe	Gly	Asp	Leu	Ser	Thr	Pro	Asp	Ala	Val	Met	Gly	
	40									45		50							55	
α																				
β	55									60		65							70	
α																				
β	Asn	Pro	Lys	Val	Lys	Ala	His	Gly	Lys	Val	Leu	Gly	Ala	Phe	Ser	Asp	Gly	Leu	Ala	
	60									65		70							75	
α	75									80		85							90	
β	His	Leu	Asp	Asn	Leu	Lys	Gly	Thr	Phe	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Leu	His	Cys	Asp	Lys	
	80									85		90							95	
α	95																			
β	Leu	Arg	Val	Asp	Pro	Val	Asp	Phe	Lys	Leu	Leu	Ser	His	Cys	Leu	Leu	Val	Thr	Leu	
	100																			
β	Leu	His	Val	Asp	Pro	Glu	Asn	Phe	Arg	Leu	Leu	Gly	Asn	Val	Leu	Val	Cys	Val	Leu	
	105																		110	
α	110									115		120							125	
β	Ala	Ala	His	Leu	Pro	Ala	Glu	Phe	Thr	Pro	Ala	Val	His	Ala	Ser	Leu	Asp	Lys	Phe	Leu
	115									120		125							130	
α	130									135		140	141							
β	Ala	Ser	Val	Ser	Thr	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Tyr	Arg								
	140	141	142	143	144	145	146													

*Gaps have been introduced into the sequences of the peptide chains in order to show the similarities in the sequences of the chains. These gaps do not actually exist in the hemoglobin molecule.

(c) Hemoglobin JKaohsing : $\alpha_2\beta_2^{59\text{Lys}\rightarrow\text{Thr}}(4)$

於1969年在高雄市一閩南家庭中之14歲男孩血液中所發現的，以為在台灣所發現之第三種電泳移動較速之變體，用DEAE-Sephadex A-50-120分離的結果得知此人血液中Hb A與Hb JKaohsing之比率為53比47， β -鏈中第59個氨基酸之lysine殘基被Threonine來取代。

(d) Hemoglobin GTaiwan-Ami : $\alpha_2\beta_2^{25\text{Gly}\rightarrow\text{Arg}}(5)$

為於1964年在台灣阿美族山地同胞中所發現的，在1571年正常人之檢體中有9件(即0.57%)含有此變體，在電泳移動之速率為較正常之Hb A為慢，此變體在其山地同胞之種族中並未發現，因此可能為阿美族人之一特徵， β -鏈中第25個氨基酸之glycine殘基被arginine來取代，初步檢查的結果，血紅蛋白濃度，紅血球數目皆正常，且無貧血之徵兆。

(e) Hemoglobin GSzuhu : $\alpha_2\beta_2^{80\text{Asn}\rightarrow\text{Lys}}(6)$

由一生於慈湖之正常男人血液中所發現的，為在starch-gel電泳中移動較慢的一種，其含量約與Hb A相同， β -鏈中第80個氨基酸殘基之asparagine被lysine來取代。

(f) Hemoglobin GTaipei : $\alpha_2\beta_2^{22\text{Glu}\rightarrow\text{Gly}}(7)$

為於1967年在台北市一正常男性市民之血液中所發現的，亦為一電泳移動較慢之血紅蛋白變體，此人血液中

Hb A與Hb GTaipei之含量比率約為相等， β -鏈中第22個氨基酸殘基之glutamic acid被glycine取代。

(g) Hemoglobin GHshin-chu : $\alpha_2\beta_2^{22\text{Glu}\rightarrow\text{Ala}}(8)$

是由居住在新竹市遼寧省籍之一位男人血液中所發現的，亦屬於一種慢電泳移動之血紅蛋白，它的相異點也在 β -鏈上第22個氨基酸殘基 glutamic acid 被 alanine 來取代，值得一提的是Hb GCoshatta 發現於現居住在Texas之Alabama-Coushatta印地安人(原為北美之印地安人)和Hb GSaskatoon 發現於居住在加拿大之Santee印地安人後代亦為 $\alpha_2\beta_2^{22\text{Glu}\rightarrow\text{Ala}}$ ，即有相同之血紅蛋白變體，對於這在中國北部與北美印地安人具有相同血紅蛋白的發現，在人種學上之意義，其最後評價有待於更廣泛與更精確之研究。

我們知道在蛋白質之合成中氨基酸之次序是受到genetic code之決定。對照圖2所示之genetic code表中我們可知這些正常人血紅蛋白之變體皆為 triplet 中之一個base被改變而引起之 transitions 或 transversions 之突變。

Figure 2

The genetic code-word dictionary.

The third nucleotide of each codon

(in color) is less specific than the first

two. The codons read in the 5'→3'

direction. For example, pUpUpA =

leucine. The three nonsense codons

are in color.

	U	C	A	G
U	UUU Phe UUC Phe	UCU Ser UCC Ser	UAU Tyr UAC Tyr	UGU Cys UGC Cys
	UUA Leu UUG Leu	UCA Ser UCG Ser	UAA Ochre UAG Amber	UGA UGG Trp
	CUU Leu CUC Leu	CCU Pro CCC Pro	CAU His CAC His	CGU Arg CGC Arg
	CUA Leu CUG Leu	CCA Pro CCG Pro	CAA Gln CAG Gln	CGA Arg CGG Arg
	AUU Ile AUC Ile	ACU Thr ACC Thr	AAU Asn AAC Asn	AGU Ser AGC Ser
	AUA Ile AUG Met	ACA Thr ACG Thr	AAA Lys AAG Lys	AGA Arg AGG Arg
G	GUU Val GUC Val	GCU Ala GCC Ala	GAU Asp GAC Asp	GGU Gly GGC Gly
	GUA Val GUG Val	GCA Ala GCG Ala	GAA Glu GAG Glu	GGA Gly GGG Gly

參考資料

- R.Q. Blackwell and C.S. Liu: Biochem phys. Acta 200; 70, 1970.
- R.Q. Blackwell and C.S. Liu: Biochem phys. Reser, Communication 24; 32, 1970.
- R.Q. Blackwell, H.J. Yang and C.C. Wang: Biochem. Biophys. Acta 191; 1, 1969.
- R.Q. Blackwell, C.S. Liu and T.B. Shih: 229; 343, 1971.
- R.Q. Blackwell and C.S. Liu: Biochem. phys. Resear. Communication 30; 690, 1969.
- R.Q. Blackwell, H.J. Yang and C.C. Wang: Biochem. Biophys. Acta 188; 59, 1969.
- R.Q. Blackwell, H.J. Yang and C.C. Wang: ibid 175; 237, 1969.
- R.Q. Blackwell, C.S. Liu and H.J. Yang: Science 161, 381, 1968.