

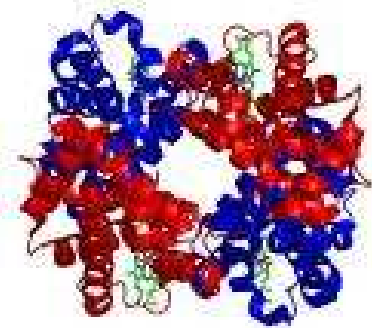


鐮刀型血球貧血症 (Sickle-Cell Anemia) 與瘧疾 (Malaria)

許多疾病是由單一 DNA 的突變所引起的，鐮刀型血球貧血症患者的血紅素(hemoglobin; Hb)產生突變，是屬於體染色體隱性遺傳的一種疾病。要了解貧血，就得先了解紅血球的載氧功能。

紅血球在骨髓（骨頭內部的間隙）形成後，移動到血液之中，開始執行它的功能：運送氧氣與二氧化碳。由於紅血球在形成的時候，會將細胞核（儲藏 DNA 的地方）排出丟棄，所以我們可以把紅血球想像成一個純粹裝滿特殊蛋白質的小袋子。紅血球在肺泡（肺部的特殊構造，由一層很薄的細胞包圍住的囊袋，方便氣體擴散至體內）周圍的微血管中，遇到了由肺泡進入體內而溶解在血液中的氧氣。溶解的氧氣可以穿透包著紅血球的袋子（細胞膜），進入血球內部，與那些特殊的蛋白質結合。紅血球離開肺部之後，隨著血液漂流到全身的細胞，將結合住的氧分子釋放出來。所以任何會影響這些蛋白質或是袋子（細胞膜）本身的因素，都可能影響紅血球的載氧功能。而這特殊的蛋白質，就是血紅素（hemoglobin）。

血紅素是紅血球中負責攜帶氧氣的蛋白質，血紅素本身又是由四個蛋白質分子- $\alpha 1$ ， $\alpha 2$ ， $\beta 1$ ， $\beta 2$ -拼湊起來的，而這每一個小單位，都各自有一個鐵化合物（heme）在蛋白質的中心，負責與氧結合。圖中 α 與 β 分子，分別以紅色和藍色顯示出來，而四個 heme 則顯示為綠色。

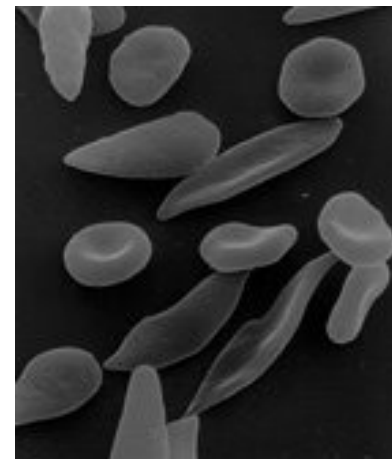


所以正常成人的血紅素是由兩條 α 胜肽鏈和兩條 β 胜肽鏈所構成，其中 α 胜肽鏈由 141 個胺基酸組成，基因(HbA) 位於第 16 對染色體； β 胜肽鏈則由 147 個胺基酸組成，基因(HbB) 位於第 11 對染色體。鐮型血球貧血症患者的 α 胜肽鏈完全正常，但其 β 胜肽鏈的 DNA 序列在起始端的第 20 個核苷酸發生點突變，由原來的三聯密碼子-GAG-變成-GTG-，因此在轉譯時， β 胜肽鏈近 N (前)端的第 6 個胺基酸，則由麩氨酸(glutamic acid)變成纈胺酸(valine)。

HBB Sequence in Normal Adult Hemoglobin (Hb A):							
Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GAG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

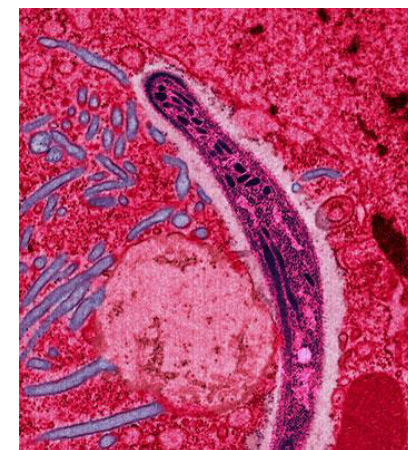
HBB Sequence in Mutant Adult Hemoglobin (Hb S):							
Nucleotide	CTG	ACT	CCT	GTG	GAG	AAG	TCT
Amino Acid	Leu	Thr	Pro	Val	Glu	Lys	Ser
	3			6			9

如果 $\beta 2$ 蛋白的第六個胺基酸（蛋白質的組成分子）發生突變， $\beta 2$ 蛋白的結構會產生變化，進而影響到血紅素的整體構造。這變種的血紅素蛋白，不但不能載氧，更會與鄰近的血紅素聚集成一條條棍子狀的結晶。紅血球被內部的蛋白棍子撐成長橢圓形（鐮刀狀），就是所謂的鐮刀型貧血（Sickle-Cell Anemia）。



正常血紅素的蛋白質構造呈球形，而突變後的結構發生改變，在氧氣不足的情況下，例如登高山或劇烈運動時，易凝聚成長條狀結構使紅血球扭曲成鐮刀型。這個結果除了會導致紅血球的攜氧量降低之外，同時也會傷害紅血球的細胞膜，並使血液的黏滯度增大；且鐮刀型紅血球較硬，不容易變形，易造成微血管阻塞，干擾血流的順暢，使得部分組織不易獲得氧氣，而導致局部缺血和梗塞。通常健康的紅血球的壽命約為 120 天，但鐮刀形紅血球壽命卻沒有這麼長，有些只有 10 至 20 天。加上血紅蛋白纖維長鏈會傷害細胞膜，使紅血球發生溶血(haemolysis)，導致嚴重貧血(anaemia)。由於鐮型血球的等位基因發生突變，會影響到許多性狀，因此稱之為基因多效應(Pleiotropy)。

瘧疾是一種由瘧原蟲造成的，通過瘧蚊傳播的全球性急性寄生蟲傳染病。世界範圍內，僅是呈現臨床癥狀的患者病例每年就在 3 億到 5 億之間，而每年因患瘧疾而死亡的人數則則在一到三百萬之間，這其中大部分為兒童。兒童、孕婦、旅遊者和各地的新移民對本地流行的瘧原蟲免疫力較差，故是易患瘧疾的高危人群。瘧疾主要的流行地區是非洲中部、南亞、東南亞及南美北部的熱帶地區，這其中又以非洲的疫情最甚。就中國而言，瘧疾主要的流行地帶為華中華南的叢林多山地區，但疫情遠較非洲為輕。



就自然法則而言，突變是隨機沒有目的性的。瘧疾在非洲造成許多人死亡，然而鐮型血球貧血症患者因血球的型態與正常人不同，紅血球很容易破裂而溶血，且血紅蛋白聚合成的纖維長鏈令到瘧原蟲不能消化血紅蛋白，瘧原蟲無法在鐮刀形紅血球內成長，因禍得福而不會感染瘧疾。由於此貧血症患者大量存活並生育下一代，使得此突變基因序列成功地傳遞給子代，故鐮刀型貧血症在黑種人身上的發生率約為六百分之一，這在其他人種相當罕見。

※ 摘錄自【高瞻自然科學教學資源平台】<http://highscope.ch.ntu.edu.tw/wordpress/?p=1145>

