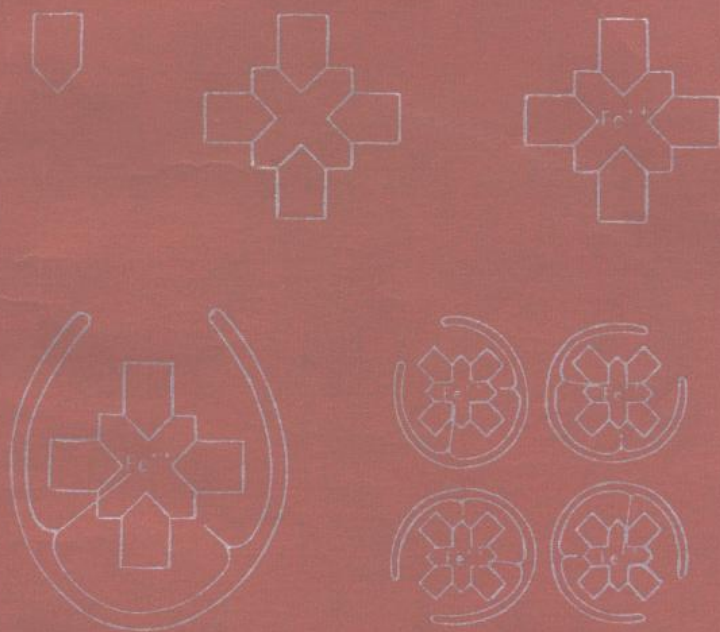


血 红 蛋 白

〔英〕 N. 麦克利恩 著



科 学 出 版 社

血 红 蛋 白

〔英〕 N. 麦克利恩 著

鲁子贤 徐 珣 译

科 学 出 版 社

1 9 8 3

内 容 简 介

本书通俗地介绍了血红蛋白的基础知识,包括血红蛋白的结构和功能、合成及其控制、遗传和进化等,还介绍了血红蛋白在生物体内的分布,以及综述了与研究血红蛋白有关的实验。

本书可供生物化学、分子生物学、生理学、医学方面的师生和研究人员参考。

N. Maclean

HAEMOGLOBIN

EDWARD ARNOLD, 1978

血 红 蛋 白

〔英〕 N. 麦克利恩 著

鲁子贤 徐 珏 译

责任编辑 高小琪

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

1983年8月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1983年8月第一次印刷 印张: 2 1/2

印数: 0001—7,000 字数: 68,000

统一书号: 13031·2349

本社书号: 3210·13-10

定 价: 0.45 元

总 序

当前要使一本教科书既能概括整个生物学领域，又能充分反映其最新成果，这已经是不再可能的了。同时，中学和大专院校的师生们还需要掌握这个学科的最新动向和了解哪些领域有了重大发展。

为了满足进一步探求这些知识的需要，几年来我们生物研究所主持编辑了这套小丛书，题目由专门编辑小组精心选定，并受到中学和大专院校师生们对这套小丛书的热情欢迎，这就表明这套书的选题范围，特别是在研究方面和观点的进展方面，以及阐述简明而内容新颖，对读者是具有实用价值的。

这套小丛书的特点是注意研究方法，并尽可能为实际工作提出建议。

作者和本研究所主管教育负责人欢迎读者批评。

生物研究所 伦 敦

前 言

许多年来，大鼠一直是生物学研究者的模型动物。因为它是一种具有明显特征的动物，对它进行的解剖学、生理学和行为学的研究，为哺乳动物的生物学提供了知识。老鼠对动物学家所起的作用正好象血红蛋白分子对分子生物学家和生物化学家所起的作用一样。血红蛋白是一个模型分子，一位学者如果详细地掌握了血红蛋白结构和功能的知识，那么，他在现代生物化学的复杂迷宫里就不会迷失方向。

事实上，血红蛋白不只是一个很好的模型。对于一个先驱研究者来说，在许多奇妙的和闪烁着胜利之光的实验中，它还曾经是一个很有价值的工具。因此，在这本小书中，我尝试通过对血红蛋白的讨论来揭示蛋白质的分子生物学的基本概念和现代生物学研究中某些令人兴奋的成就。

我的朋友麦克法迪恩 (John Macfadyen) 以一个外行人身分阅读了我的书，韦瑟罗尔 (D. J. Weatherall) 教授作为一个专家审阅了它，他们都提出了一些修改和订正的意見，在此表示衷心感谢。

作 者

目 录

1	血红蛋白的分布和生理学	1
1.1	血红蛋白和有关分子在活的机体中的分布	1
1.2	血红蛋白和氧的结合	5
1.3	影响氧结合曲线的因素	8
1.4	二氧化碳的输送	12
2	血红素和珠蛋白——血红蛋白的结构和它的变异	13
2.1	血红素基团的结构	14
2.2	珠蛋白的结构	16
2.3	血红蛋白结构的变异	22
2.4	多重血红蛋白类型的意义	26
3	血红蛋白的合成和它的控制	29
3.1	合成部位	29
3.2	血红素的合成	29
3.3	珠蛋白的合成	31
3.4	血红蛋白的装配	36
3.5	血红蛋白的降解	37
3.6	促红细胞生成素	38
4	血红蛋白的遗传和进化	39
4.1	珠蛋白基因, 它们的检出和定位	39
4.2	多倍体基因拷贝和遗传进化	42
4.3	镰刀状细胞贫血症	48
4.4	地中海贫血症	52
5	红细胞	56

5.1	红细胞的发育和分化	56
5.2	红细胞中的血红蛋白	61
5.3	红细胞生成的控制	63
5.4	红细胞表面	66
6	某些重要的技术和实验	70
6.1	在研究血红蛋白时使用的常规技术	70
6.2	有关血红蛋白的重要实验	76

1 血红蛋白的分布和生理学

1.1 血红蛋白和有关分子在活的机体中的分布

人们普遍认为，血红蛋白是脊椎动物血液的红色素。但是事实上，它的分布还要远为广泛。虽然在细菌和任何原核细胞中并没有发现过它，但是在象酵母那样的原始的有核细胞、草履虫和许多无脊椎动物中却都有它。甚至于连植物细胞也不能完全离开它，例如，豆科的植物根瘤就包含一种形式上与血红蛋白略有差异的分子，称做豆血红蛋白。血红蛋白在无脊椎动物中的分布这样参差不齐，使得人们设想，这个分子在最终进化成脊椎动物循环系统的主要载氧体之前，已经不止一次地进化成为载氧色素了。

首先，让我们扼要地谈谈血红蛋白在低等动物中的分布情况。在许多环节动物蠕虫、纽虫、甲壳虫（如水属中水蚤）、昆虫和一些软体动物中都发现有血红蛋白。在大部分的这些有机体中，这个色素并不是存在于血液细胞中，而是游离在血淋巴液里，并且往往具有很高的分子量。其分子之所以大，就是因为许许多多的亚基聚集形成了很大的多聚体分子的缘故。更有趣的是，在象纽虫和软体动物蚶一类无脊椎动物的血液细胞中，也发现了血红蛋白。甚至于连色素在特化的血液细胞中的浓度也在进化的早期就定下来了。但是还应该指出，在这些低等有机体中，虽然血红蛋白始终是一个氧载体，但它并不一定起呼吸色素的功能。例如，在一些蜗

牛的咽肌和海鼠鳞沙蚕的神经索中都发现有血红蛋白。毫无疑问，在这些部位中，这个分子是用来贮存氧以防止局部缺氧的。这就好象在脊椎动物的肌肉中肌红蛋白所起的作用一样。

当我们讨论血红蛋白在组织和机体中的分布时，简要地考虑一下生命系统中其它的用来作为氧载体的分子是恰当的（见图 1-1）。在自然界中，血红蛋白并不是唯一的选择，还有其它三个经常遇到的呼吸色素。第一个是蚯蚓血红蛋白，它是某种形式的血红素，不与蛋白质偶联。在少数海洋蠕虫中，它是唯一的呼吸色素。第二个是血绿蛋白，它是血红素和蛋白质的络合物，非常类似于血红蛋白，只是它们的辅基血红素略微有些不同。在许多软体动物和蠕虫中，这个分子就是作为呼吸色素。而在龙介（虫）属之类的海洋蠕虫中，血红蛋白和血绿蛋白二者都存在。第三种分子是许

蛋白质	金属-辅基的结合	分 布
(1) 肌红蛋白	铁-血红素	肌肉细胞——广泛地分布在从软体动物到人的动物中
(2) 血红蛋白	铁-血红素	循环体液——广泛地分布在动物中，除去原脊索动物和大多数昆虫外。
(3) 血蓝蛋白	铜-不和卟啉连接	循环体液——软体动物和甲壳虫。
(4) 血绿蛋白	铁-血红素	循环体液——某些环节动物中的多毛目蠕虫。
(5) 蚯蚓血红蛋白	铁-不含卟啉（非血红素）	循环体液——某些gephyrean环节动物

图1-1 不同类型的呼吸蛋白

多软体动物所利用的不含铁而含铜的载氧分子，这种分子称为血蓝蛋白。

因此，我们看到，在低等有机体中，血红蛋白是很普遍的，但决不是唯一的氧载体。即使在脊椎动物中，它也不完全是普遍分布的。普通鳗形鱼的幼体和图 1-2 所示的称为冰鱼的一种南极鱼，就是众所周知的两个缺少血红蛋白的例子。

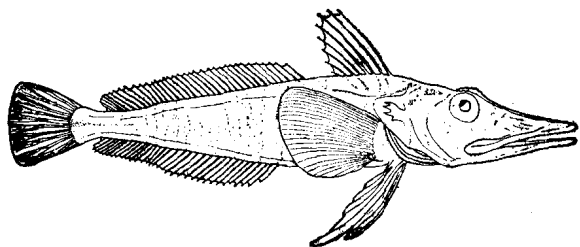


图1-2 冰鱼 (*Chaenocephalus aceratus*)，一种完全没有血红蛋白的南极鱼，长约60cm

必须记住，血红蛋白的分布与它的辅基血红素的分布没有直接关系。在细胞色素酶系，过氧化氢酶、过氧化物酶、肌红蛋白和血红蛋白的结构中都含有血红素。在所有动植物细胞的线粒体中，以及在好气性细菌里也都发现有血红素。一般假定，在没有血红蛋白的有机体和组织中，血红蛋白的珠蛋白部分是不存在的。但我们必须承认，这个假定还没有什么证明。

为了较全面地讨论呼吸色素和它们在自然界中的分布这个问题，我们将简单地描述一下肌红蛋白。这个分子是在脊椎动物肌肉中发现的，它在红色肌肉中特别浓集。红色肌肉就是由这一呼吸色素提供显示特征的颜色。在肌肉中与其说肌红蛋白是氧载体，还不如说它是贮氧分子。它是由一个血红素与一个珠蛋白结合而形成的单链单体。肌红蛋白中的珠

蛋白虽然不同于血红蛋白中所发现的珠蛋白，但它和血红蛋白中珠蛋白链非常相似，这就提示这两种蛋白质都是从一个祖先珠蛋白基因上发展而来的。

1.1.1 细胞内外的血红蛋白

在许多简单的有机体中，并不需要专门的呼吸循环，因为细胞通过简单的扩散就能获得足够的氧气。举几个明显的例子，大多数昆虫、纽虫和水母依靠氧和二氧化碳的扩散就能完成它们的细胞和环境之间的气体交换。进化发展的下一步是有机体趋向于变大变复杂，于是首先遇到了循环系统问题，这就需要载氧分子。但是最初，血红蛋白或者其它的氧载体是简单地直接溶解在循环体液中的。实际上，某些无脊椎动物不需要专门载氧分子的帮助就能使溶解的氧循环。将载氧分子放在特化的血液细胞中这种事，只存在于少数无脊椎动物，如纽虫和一些软体动物及棘皮类动物中。在这些动物中，细胞内的血红蛋白的分子量较低。而在更原始的无脊椎动物中，细胞外自由循环的血红蛋白却反而是极其复杂的。这两者形成了有趣的对照。然而，为什么细胞内的血红蛋白会变成脊椎动物循环的恒定主题呢？答案主要是有效的浓缩和循环。假如血红蛋白在循环血液中是游离的，这些大分子将使流体很粘稠而难于循环。当分子浓缩而装在细胞内的时候，总的粘度降低了。大多数脊椎动物中的血细胞是有核的。哺乳动物中的血细胞是无核的，它们都非常小，因而足以挤入遍布于组织中的毛细血管中。用低倍光学显微镜透光观察活青蛙脚上毛细血管中血液的循环是很吸引人的：青蛙心脏的每一次搏动将扁椭圆形的血球往前推，挤进比它们自己的直径稍微大一些（有时候略小些）的血管中。

在这儿考虑一下下述的呼吸问题是恰当的，这就是，假

如脊椎动物缺乏载氧分子将面临什么情况？如果一个人缺乏血红蛋白而强制输送溶解在水中的氧气，那么他就需要有30倍体积的血液，或者他将使等体积的血液以快30倍的速度循环。这是涉及呼吸色素效率的一些度量，因而它自然地把我们带到血红蛋白的生理特征方面去。

1.2 血红蛋白和氧的结合

血红蛋白有一些与氧结合能力有关的引人注意的性质。原则上，血红蛋白分子的功能是在氧张力高时吸收氧；在氧张力低时释放氧。这里，氧张力表示氧的相对压力或者表示氧在溶液中的浓度。血红素的核心是二价铁原子，实际上，氧是和铁结合的，但是血红蛋白的珠蛋白部分起活的功能，这也就是说，氧和血红素的结合是不可逆的，只有在血红素与珠蛋白络合时它们才可逆地结合。假如我们暂且设想，所有的血红蛋白是只有一个珠蛋白与一个血红素结合而组成的单体分子（如七鳃鳗和八目鳗的血红蛋白那样），我们就能更容易地讨论氧结合的第一个题目了。当这样一个单体分子暴露在高氧张力下，它的血红素基团将吸收一个氧原子。只要周围的氧张力依然很高，这个结合氧将继续结合在该血红蛋白单体上。但是，假如血红蛋白被输送到一个氧张力较低的地方，键就变得不稳定，于是将从血红素基团上释放氧。这就用简单的语言解释了氧是怎样从氧张力高的脊椎动物的肺部被输送到氧张力低得多且较远的组织细胞中去的。血红蛋白和氧之间这种简单的结合关系就是如图1-3所示的曲线。这曲线表示：即使在相当低的氧张力中，氧也能和所有的血红蛋白分子结合。但是稍微降低一些氧张力，氧也就很容易被释放出来。换言之，血红蛋白很容易被饱和，但它经常在

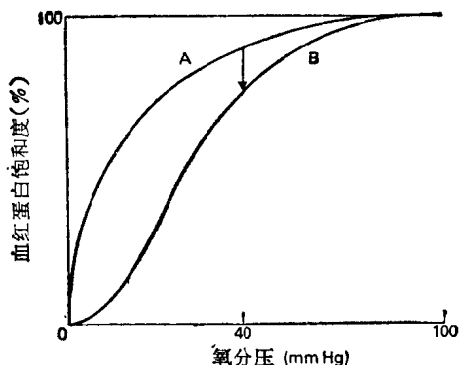


图1-3 血红蛋白的氧结合曲线以双曲线(A)和S形曲线(B)表示。当色素在100及40mmHg的氧分压之间时,箭头的长度表示S形曲线增加的效应

到达实际需要氧的部位之前就已经释放了氧。

血红蛋白提高氧载体效率的重大突破是与血红蛋白多聚体的性质有关的。假如简单的血红素和珠蛋白形成的单体相互组合而产生了二聚体和四聚体,那么接着就会经常出现这种情况:一个单体的氧吸收曲线因其它单体结合了一个氧原子而改变。(在这些术语中,单体是一个单位。二聚体是两个单体组成的单位,四聚体是四个,多聚体是许多个单体组成的单位。)象大多数脊椎动物的血红蛋白那样,当四个单体聚合成一个四聚体时,分子络合物接受或释放氧时的氧张力大大地被伸展,产生了不是双曲线而是S形的结合曲线(形状是 $\swarrow$ 或者是 $\searrow$,见图1-3)。这种S形的结合曲线在脊椎动物的生理中是极端重要的。因为它允许动物在一个较宽的氧浓度范围内结合或者释放氧。此外各种动物还可以根据不同的生活方式来回移动S形曲线,从而进一步利用它们的血红蛋白。所以生活在静水中的鱼的曲线移动到左面,使得

它容易从水中捕获氧，同时在更低的氧张力下将氧释放到组织中去。而另一方面，生活在富氧地区的鱼则有偏移到右面的曲线。

我们还没有解释S形结合曲线究竟是如何得到的；或者从另一个角度讲，还没有解释血红蛋白单体之间的协作为什么能够改变它们对各个氧的结合特征。这个解释就在于所谓的别构现象。别构就是，当一个分子的活性部位之一结合了其它分子时，随之而发生的分子形状和性质的改变（见图1-4）。在一个四聚体的血红蛋白分子中，当一个血红素结

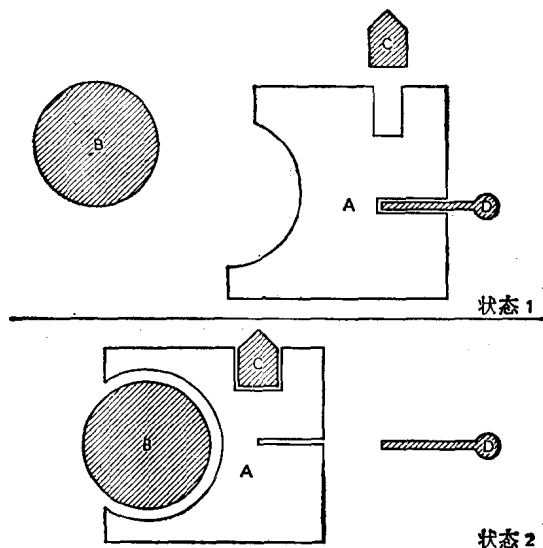
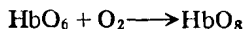
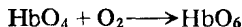
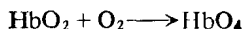
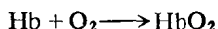


图1-4 别构示意图。状态1，在相应的附着部位，分子A没有和分子B偶联，于是分子D可以偶联，但是不允许C偶联。然而在状态2中，在分子B附上去后，A的形状改变了，于是不允许D附着，而允许C附着

合一个氧分子时，不仅这个与氧结合的单体的形状发生了细

微的变化，而且这个变化改变了整个四聚体络合物的构造。当亚基 2 和亚基 3 也结合氧的时候，就发生了进一步的改变，结果，最后一个血红素基团的氧结合特征和第一个血红素基团的氧结合特征截然不同。实际上，发生在血红蛋白别构中的位移是相当小的，每结合一个氧，亚基相互间才移动几个 Å（1 Å 是 0.1 毫微米，1 毫米为 1 千万 Å）。但这个移动改变了血红蛋白的氧结合特征，使它的最后一个血红素对氧的亲合力比第一个血红素对氧的亲合力大几百倍。S 形曲线也适用于氧的释放。它使第一个氧分子*很容易地释放到组织中去，但却使下一个氧分子*的释放增加了困难，因而需要大大地降低氧分压。哺乳动物血红蛋白的氧结合可以用四个步骤的过程来表示：



1.3 影响氧结合曲线的因素

表示氧和血红蛋白缔合和解离的 S 形曲线自身受到许多因素的影响，我们将要讨论其中的一些因素。

1.3.1 珠蛋白肽链的性质

我们已经说过，在和氧的结合中，血红素基团自身受到珠蛋白的影响，而且确实只有在和珠蛋白结合时，它才有效地和氧结合。大多数脊椎动物的血红蛋白是一个至少有两种

• 原文误作氧原子。——译者注

不同亚基组成的四聚体，而且这些亚基的复杂结构是造成别构的结合曲线的主要原因。由单一种类的亚基人工组合成的四聚体仅仅显示很小的别构效应，其结合曲线接近于双曲线形。此外，正如我们在第二章中将要详细讨论的那样，在任何动物中，许多不同的珠蛋白可以同时合成，也可以在不同时间合成。所以大多数的脊椎动物在不同的发育阶段中，具有不同类型的血红蛋白四聚体，它们的性质也不同。在成熟生物的红细胞中，这些不同类型的四聚体也能共存。这就赋予成熟脊椎动物有能力在很不相同的环境下进行有效的呼吸。

1.3.2 玻尔 (Bohr) 效应

已经发现细胞的氢离子浓度是调节血红蛋白功能的一个重要的因子。氢离子浓度通常以 pH 表示，它对氧和血红蛋白

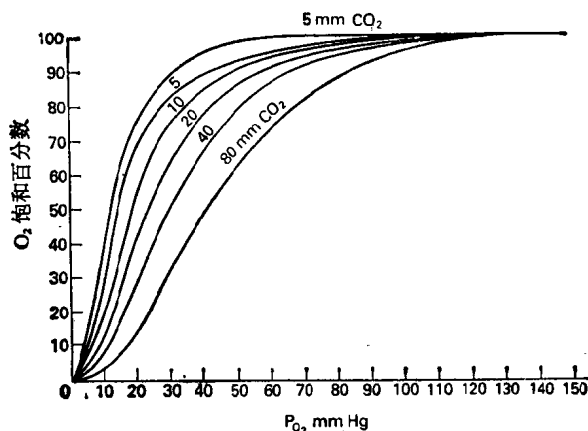


图1-5 玻尔、哈斯巴尔奇(Hasselbalch)和克罗(Krogh) (1904年)的原始图，证明了 P_{CO_2} 对人血液中氧亲和力的影响（即玻尔效应）。纵座标：氧饱和度和百分数，横座标： P_{O_2} 温度： $37^{\circ}C$

白间的亲和力的影响就是所谓的玻尔效应。它由瑞典生理学家玻尔发现，因而命名。对大多数的血红蛋白来说，这种关系是直接的，PH的降低导致对氧亲和力的降低（见图 1-5）。

玻尔效应的一个重要而引人注目的结果是：在脊椎动物的组织中，二氧化碳浓度的增高导致 pH 的降低，随之，又引起血红蛋白对氧的亲和力的降低。换言之，在组织中随着二氧化碳含量的增高，氧的释放也就更容易。这是多么有用的设计啊！

1.3.3 鲁特(Root)效应

1931年，英国生物学家鲁特发现氢离子浓度不仅影响血红蛋白与氧结合的速率，而且在某些情况下，还影响它载氧的能力。在高 pH 值时，血红蛋白载氧能力增加，反之亦然（见图1-6）。在某些种属中可以有玻尔效应，而没有任何明显的鲁特效应，但是大的鲁特效应通常总是伴随着高的玻

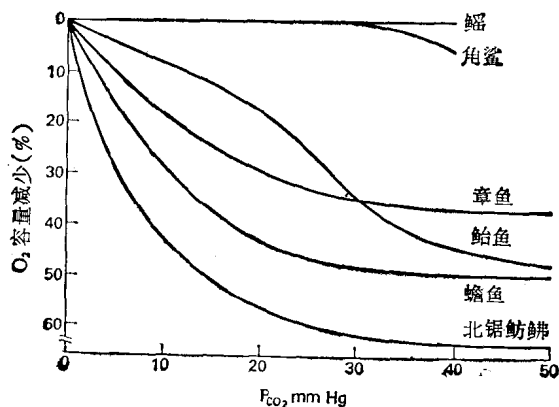


图1-6 各种鱼类血液中的鲁特效应