

V. M. 英格腊姆

血红蛋白 的 遗传与进化

科学出版社

血红蛋白的遗传与进化

V. M. 英格腊姆 著

刘祖洞 项 维 译

V. M. INGRAM
THE HEMOGLOBINS IN
GENETICS AND EVOLUTION

Columbia University Press
New York and London, 1963

內 容 簡 介

本书是血红蛋白的遗传与进化方面的一本专著，比较全面地介绍正常的与异常的人类血红蛋白在遗传和进化中的生物化学变化，报导了最近的研究成果。可供遗传学、生物化学、进化和血液学研究工作者及教学工作参考。

血红蛋白的遗传与进化

V. M. 英格腊姆 著

刘祖洞 项 维 译

*

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 117 号

北京市书刊出版业营业许可証出字第 061 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

*

1965 年 9 月第 一 版 开本：850×1168 1/32

1965 年 9 月第一次印刷 印张：4 11/16

印数：0001—2,700 字数：120,000

统一书号：13031·2189

本社书号：3332·13—10

定价：[科七] 0.80 元

序 言

这书是根据于 1962 年 3 月间在哥伦比亚大学动物系里所作的 6 个 Jesup 演讲而写成的。我接受作这几个演讲的邀请时,有点儿惶恐。我要讨论的主题是很多不同领域的一部分,诸如生物化学、人类遗传学、分子遗传学和进化论,还有血液学,而我感觉到,我自己太专于一行,在生物学家听众之前难以公平地评论所有这些方面。尤其是早年的训练是经典有机化学和动物学,以后逐渐转入生物化学及其它领域,只获得一些直接有关的知识,而对其它很多领域则一直没有接触。因而试图作一个平衡的综合似乎太感胆怯。反之,对于自己衷心喜爱的主题可以表达自己的思想,并把它发展,这样一个机会的诱惑是无法抵御的。结果就是这本书,现在呈献在读者面前,希望这本书能吸引读者,而且也许能激发读者对某些提出的观念有不同的看法。

在这样一本小书里,要包括有关各个作者的文献是不可能的。文献的选择常常不免是主观的,谨对未提及的作者表示歉意,不过他们的工作还是受到重视的。

V. M. 英格腊姆

1962 年 6 月于麻省剑桥

目 录

序 言.....	iii
第一章 引言.....	1
第二章 血红蛋白的结构与合成.....	12
第三章 蛋白质结构的质的控制：异常血红蛋白.....	30
第四章 蛋白质合成的量的控制：血红蛋白A ₂	66
第五章 胎儿蛋白质转变为成体蛋白质.....	81
第六章 血红蛋白的进化.....	110
参考文献.....	124
索 引.....	135

第一章 引言

本书所编写的六个演讲打算在生化遗传学和进化方面提出个人的看法。这两个论题几乎完全是用血红蛋白的生物化学来阐述的,但并不想在这些科学成就的广泛范围内提出平衡的观点。在哥伦比亚大学动物学系的愉快环境里举行 Jesup 讲座的欣慰工作时,所拟定的计划还是没有改变,但把一个人的思想和偏见写成文字时就变成相当艰巨的工作了。甚而在血红蛋白这个较为局限的领域内,包括正常的和异常的,也不将在这里详尽地综述,因为这在最近的几篇综合评论(见后面)中已经做得够了。所以本书只讨论作者感到特别有兴趣的几个方面。

在讨论生化遗传学的大多数书籍中,开始时都引用了本世纪初 Garrod 的工作。事情应该是这样的,因为他在 1902 年最早描述了人类生化遗传疾病,即黑酸尿,并且他定出了“代谢的先天误差”这一术语(见 Garrod, 1923),这一名词一直沿用下来,作为这类疾病的一种最有用的描述,它强调这样的观点,就是说我们现在是讨论一种生化水平上遗传性缺陷。在黑酸尿中人们能够确切地指出,这种缺陷是缺乏活性的酶,这种酶正常地把尿黑酸转变成苹果酰乙酰乙酸,是酪氨酸代谢的一部分。最近,“代谢的先天误差”这一术语已成为某一生化重要物质在化学结构上发生“误差”或改变的意思。在这样的意义下,我们可以讲遗传血红蛋白病是一种“代谢的先天误差”,它可以让我们直接研究基本的缺陷,尽管只有在最广义上说来,血红蛋白缺陷才算是一种代谢上的缺陷。

1949 年是这个问题发展中的第二个重要阶段,那年 Pauling 提出了“分子病”这个术语。就在这一年 Pauling, Itano, Singer 和 Wells (1949) 发现镰形细胞贫血症的病人具有一种血红蛋白,它在电泳性质上与正常血红蛋白不同。甚而那时已知道,这种差别

可能是由于分子水平上的某一特定的生化异常。在 1949 年 Neel 以及 Beut 也证明, 这种“先天误差”, 这种“分子病”是以一对简单孟德尔因子遗传的, 杂合体同时具有正常的和突变的等位基因所决定的血红蛋白。

这些都是人类血红蛋白异常发展史中最重要的界标。此后在这一领域中有很多研究工作, 所以我们现在对于这一蛋白质的生化遗传学就有了一个相当完整的面貌了。这方面的工作大多数已在最近的几篇综合评论中加以总结(Itano, 1957; Lehmann 和 Ager, 1960; Rucknagel 和 Neel, 1961; Baglioni, 1962)。

第三个里程碑就是 Beadle 和 Tatum (1941) 提出的“一个基因一种酶”的假说, 这在我们讨论任何一个蛋白质结构的遗传控制时都是重要的。

细胞活力的遗传控制

把一个基因与其产物之间的关系, 说成是遗传 DNA 制造样板 RNA, 再由样板 RNA 制造蛋白质之间的关系, 这是当前分子生物学中的口头禅了。一个基因一种酶的假说引出这样的说法, 即 DNA 的有关部分的化学结构, 将产生一个蛋白质中某一特定的化学结构。这一关系以及它的各个方面将在本书中验证, 而我们的例子大部分采用血红蛋白的生化研究工作。在这个观点上, 正如一个正常基因将产生一个正常蛋白质分子一样, 如果这一蛋白质是这个基因的第一个蛋白质产物的话, 那么一个基因突变的效应可从那个蛋白质结构上发生化学改变而察觉出来。人们很可想象, 某些蛋白质离开基因或者比血红蛋白的肽链离开基因还要远一步。有些蛋白质上面连接有碳水化合物组分, 这是由于一些酶的作用而接上去的。这些酶本身是蛋白质, 是由它们自己的基因制造的。这些基因当中有一突变就可改变或消除这种酶的功能, 结果可能使一种或更多其它蛋白质的碳水化合物部分发生改变, 而其肽链的顺序仍为正常。这是一个基因突变对蛋白质结构的一种较不直接的效应。

当然这种遗传控制(图1-1)的复杂系统还有许多方面不了解,特别是用各类基因(调节基因、操纵基因、结构基因)之间的关系来说明,或在哺乳类系统中要不要假定这些基因时,确是更不清楚。虽然如此,但这种图解对于验证生化遗传学的一些发现以及指导实验的设计则提供一个方便和有用的方法。

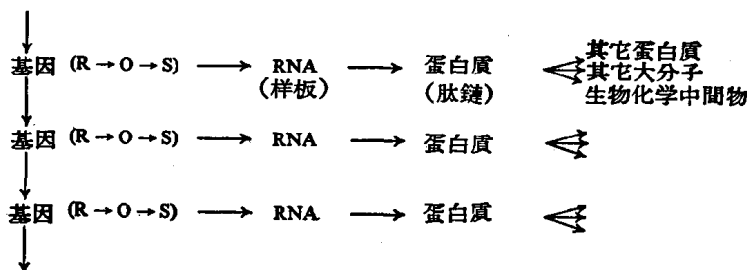


图 1-1 蛋白质合成的遗传控制的图解
表明三个连续步骤。R: 调节基因; O: 操纵基因; S: 结构基因
(参阅 Jacob 和 Monod, 1961)

假定这个细胞控制的程序可用在细菌中也可用在哺乳类中。事实上遗传与蛋白质结构之间对应关系研究得最完善的例子是来自细菌体系 (Dreyer, 1960; Jacob 和 Monod, 1961; Garen, Levinthal 和 Rothman, 1961; Helinski 和 Yanofsky, 1962)。样板(信使)RNA 作用的证明也是如此(例如参阅 Brenner 等, 1961; Gros 等, 1961)。但是,在本书中单是把更易研究的微生物体系中得到的原理,应用在血红蛋白的合成和结构的控制。

在讲血红蛋白之前,我们必须指出,还有其它的人体蛋白质能够用来研究图 1-1 所列示的程序,这里只谈其中两个蛋白质,即葡萄糖六磷酸脱氢酶(G-6-P-D)和结合珠蛋白。

G-6-P-D 缺失

在美国的许多黑人中(10%)曾显示出遗传性的葡萄糖六磷酸脱氢酶的缺失,当他们服用某些药物时,则显现出严重的溶血性贫血症(参阅 Marks, 1960; 以及 Marks 等, 1961; Ramot 等, 1961; Adinolfi 等, 1961)。这些药物包括磺胺和伯氨喹啉。这种疾病的

一般类型是由伴性的中间显性基因制约的。这种疾病中有关的生化反应以及 G-6-P-D 酶所参与的生化反应大致如下：葡萄糖六磷酸 + 2 TPN $\rightarrow$ 6-磷酸葡萄糖酸 + 2 TPNH⁺。所产生的 TPNH 在细胞中用处很多；例如用来维持谷胱甘肽的还原态。

Siniscalco, Bernini 和 Latte (1961) 发现,在撒丁岛中,G-6-P-D 缺失是与色盲和血友病连锁的。至于这一疾病在世界各地是否真的都是一个种类,则仍旧有所争论。虽然临床征状是相似的,但可能是包括各种酶的缺陷。在意大利以及其它地方,察觉这种缺失的其它方式乃在吃食蚕豆以后,具有这种缺陷的人也会引起溶血性贫血症。Siniscalco 等(1961)发现,在撒丁岛的一部分地区中,G-6-P-D与过去或现在的疟疾流行有很大的关系。这是一个平衡多态现象的例子,一个基因的不利通常被某些选择上有利的杂合子所平衡,结果使一个有害基因的频率达到意外的高水平。我们将要讨论血红蛋白系统中这种现象的其它例子。具有 G-6-P-D 缺失毕竟是有害的,但没有人知道真正有多少害处,然而频率却很高。因为疟疾的分布与这一基因分布之间在统计上有正相关,所以人们猜想,对疟疾有部分的保护作用就是它的机制。但在这种特殊的生化异常中,尚无真正的证据,证明有这种保护作用。在我们后面谈到镰形细胞贫血症时,我们将发现有平衡多态的相似情况,并且现在已有相当多的证据,证明疟疾真正与镰形细胞贫血基因频率的增加有关。至于 G-6-P-D 缺失的情况,我们目前仅发现有相关。撒丁岛是研究平衡多态现象的理想地方,因为有些在高山的村庄很少发生疟疾,而在低地的村庄现在或者过去有疟疾流行。正因为 G-6-P-D 缺失与疟疾正相关,所以它与海拔高度成负相关。

Ramot 等(1961)在以色列犹太人中间所研究过的 G-6-P-D 缺失可能不是同一种类。她也发现 G-6-P-D 缺失与色盲连锁,但这里两个基因是相斥的,而在撒丁岛则为相引的。Ramot 也研究过红细胞以外的组织中的酶含量(表 1-1),发现罹病个体的酶活力有不同的水平,这表明基因突变影响好几型细胞中的酶,如不影

响全部细胞的话。

还没有完全弄清楚,同一结构基因是否参与不同组织中相似机能的酶的形成。有些化学上的证据,证明狗的脾和脑的溶菌酶在化学上是不同的;虽然有关系,但可能是不同的结构基因参与这些酶的形成。另一方面,就人体的 G-6-P-D 而言,看来似乎只有

表 1-1 各种组织中的 G-6-P-D 活力

组 织	数 目	对 照	数 目	“突 变 型”
红血球°	103	12.6±1.18	55	1.08±1.04
血小板°°	56	0.127±0.038	34	0.024±0.017
白血球°°	26	34.70±11.20	25	7.59±2.72
唾液**	26	8.00±6.3	14	0.54±0.4
肝*	18	0.112±0.038	3	0.010—0.030
皮肤**	9	2.6—20.9	2	0.167—1.6

° 单位 = ΔOD /克 Hb/分钟±标准差;

°° 单位 = ΔOD /10⁹ 细胞/分钟;

** 单位 = ΔOD /毫克蛋白质/分钟;

* 单位 = ΔOD /100 毫克湿肝组织/分钟。

表 1-2 葡萄糖六磷酸脱氢酶的性质,自正常的和缺失此酶的人体红细胞中提纯

来 源	红细胞酶活力单位/克 Hgb	K_{m1} TPN $M \times 10^{-8}$	K_m G6P $M \times 10^{-5}$	K_m 2-D-G6P $M \times 10^{-8}$	K_m 烟碱胺 $M \times 10^{-3}$	最适 pH	电泳百分率
正常人(7)	11.5—18.2	3.4—7.1	3.5—5.6	3.0—3.6	2.0	8.5—9.3	100.0
患者:							
黑人男性(4)	1.2—4.1	4.4—8.0	3.7—4.1	4.2—5.0	2.0—3.0	8.5—9.3	100.0
黑人女性(1)	8.7	3.6	4.0	4.0	2.0	8.5—9.3	100.0
Barbieri男性(2)	6.5—7.2	12—28	5.6—8.0	2.5—5.9	2.0	8.5—9.3	135.0
Barbieri女性(1)	8.0	24	6.6	5.0	2.0	8.5—9.3	131.0
高加索男性(1)	0.9	9.2	3.4—6.7	4.5	—	8.5—9.3	100.0
高加索女性(1)	0.8	5.0	2.8	—	—	8.5—9.3	100.0
高加索-黑人男性(1)	1.5	14	7.5	7.2	—	8.6—9.3	—

缩写: TPN, 三磷酸吡啶核苷; G6P, 葡萄糖六磷酸; 2-D-G6P, 2-脱氧葡萄糖六磷酸。如研究的酶制备样本在一个以上时,表中数值表示数值范围。

一个结构基因参与作用;不管突变是那一种,在不同组织中都同样地影响 G-6-P-D 酶。Marks 等(1961,1962)报告,从正常个体和一些突变个体采取 G-6-P-D 酶,进行生化性质的研究,证明可以找到化学上各不相同的酶(表 1-2)。例如,在正常人和罹病黑人中此酶在淀粉凝胶电泳中有一定的迁移率,但在一意大利家庭中, G-6-P-D 酶的电泳迁移率增加 35%;因此我们可以猜想,在这些个体中具有不同的蛋白质,显示出至少有两型的 G-6-P-D 缺失。

我们是很幸运,因为血红蛋白中的蛋白质容易制备出来。甚至突变型血红蛋白通常也容易获得。因此我们能够比较容易解决问题,不论我们是在研究突变型蛋白质,还是在研究异常血红蛋白产生的不同速率。

结合珠蛋白

在人体系统中另一遗传性异常就是结合珠蛋白。这些人体蛋白质可能是一种抗体,至少它们能专一地与血红蛋白结合(Jayle 和 Boussier, 1955; Moretti 等, 1957)。看来似乎一个分子的结合珠蛋白将与一个分子的血红蛋白结合,就是每一结合珠蛋白分子具有一个结合位置,这也许只有对于所谓 1-1 型结合珠蛋白是这样的(Smithies 和 Connell, 1959); 2-1 型或 2-2 型可能与一个以上的血红蛋白分子结合,其理由后面将要谈到。通常一个典型抗体具有两个结合位置,所以它能够与蛋白质形成一个三维空间的网,由此与蛋白质作用,并把那种蛋白质沉淀。结合珠蛋白并不沉淀血红蛋白,但形成一强力的复合物,这似乎是从血清溶液中移去游离血红蛋白的一种机制。当发生溶血危机时,血红蛋白释放,进入血清,结合珠蛋白与它结合,于是结合珠蛋白-血红蛋白复合物即被排除。在一严重溶血危机后,人们不能发现任何结合珠蛋白,因为它已被用掉。事实上有许多人,他们任何时候都没有结合珠蛋白。非洲的一些黑人羣体中约有 3—4%,表现这种结合珠蛋白的缺少(Allison 等, 1958)。这种珠蛋白的缺少似乎并不有害,所以可能结合珠蛋白并不是身体中生化机制的必要部分。另一方面,

也许这种蛋白质还有其它机能,这我们还一点都不知道。

Smithies 在 1956 年引用了一个完美的技术来分离血清蛋白质(在 Smithies, 1959 的综合评述中)。他在淀粉凝胶中进行这些蛋白质的电泳, 这方法能比以前的方法更好地分开和鉴别人体蛋白质。这种技术使他能够检出这些结合珠蛋白; 在群体中进行筛选时, 他发现人的结合珠蛋白有三种不同类型 (Smithies 和 Connell, 1959)。称为 1-1 型, 2-1 型和 2-2 型。1-1 型来自纯合体 Hp^1/Hp^1 , 2-2 型是等位基因系统中的另一纯合体(Hp^2/Hp^2), 而 2-1 型是杂合体 Hp^1/Hp^2 所产生的。1-1 型结合珠蛋白的分子量约为 85,000 (Moretti 等, 1957); 它不完全是一种简单蛋白质, 还含有一些碳水化合物; 这是由 Jayle 和 Boussier (1955) 在 Smithies 的工作前一些时候发现的。Parker 和 Bearn (1962) 最近发现, 神经酰胺酶能改变人体结合珠蛋白 1-1 型的电泳迁移率, 这种酶大概是移去了一个碳水化合物的组分。

图 1-2 是取自 Smithies 工作的一幅淀粉凝胶电泳图, 左面表示所发现的三种结合珠蛋白类型。纯合体 Hp^2/Hp^2 产生一系列横带, 有些较深, 有些较淡, 可能是由于这类分子的联合。杂合体产生一系列的蛋白质, 它们的性质介于两种纯合体之间。还原态的 1-1 型和 2-2 型在不同的电泳位置显示简单的蛋白质带。杂合体 2-1 在还原以后同时具有 1-1 和 2-2 所特有的带。还原蛋白质所显示的表现型是与基因型中的等位基因相对应的。

在异常血红蛋白中, 杂合体表现等位基因系统中的两型血红蛋白分子, 而事先并不需要蛋白质的降解。人们还不能真正得到由两个等位基因产生的肽链所组成的杂种分子, 象在结合珠蛋白中所发生的那样。这是两个系统的一个很明显的区别。

人们能够识别结合珠蛋白中的两型肽链: α 链和 β 链。图 1-2 仅表示 α 链, 因为在这个电泳系统中 β 链留在原点而不溶解。但最近已有可能把 β 链从原点移走 (Connell, Dixon 和 Smithies, 1962), 并证明 β 链在这三种类型中是相同的。区别各型结合珠蛋白的突变差别是在 α 链中。

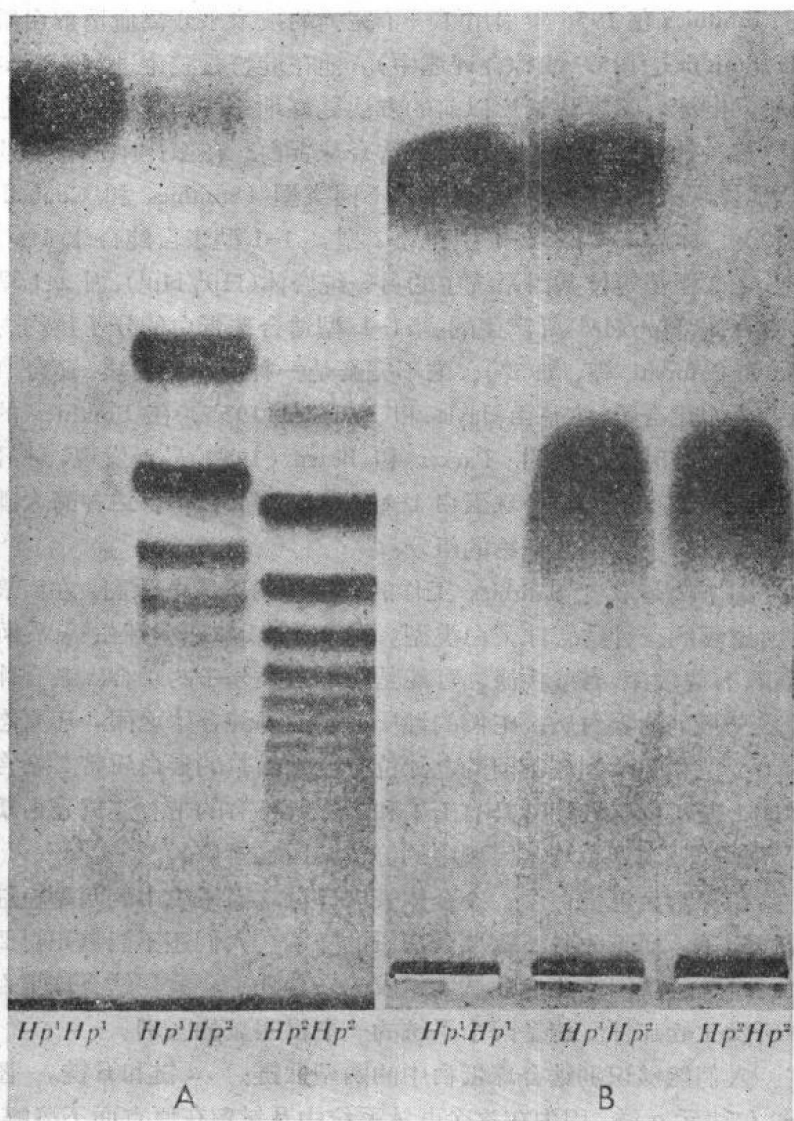


图 1-2 三种基因型 Hp^1/Hp^1 , Hp^1/Hp^2 和 Hp^2/Hp^2 的结合珠蛋白
 A: 纯化的结合珠蛋白, B: 双硫键还原以及游离的 $-SH$ 基羟化后的结合
 珠蛋白。淀粉凝胶电泳, $pH3.2$ 。(Oliver Smithies 博士特许借用)

事实上似有三种 1-1 型的结合珠蛋白, 即所谓 $1^{快}-1^{快}$, $1^{快}-1^{慢}$ 和 $1^{慢}-1^{慢}$, 这是指它们的 α 链在电泳中的速率而言 (Connell, Dixon 和 Smithies, 1962)。

图 1-3 以图解形式表明 Smithies、Connell 和 Dixon (1962) 的一些化学上的数据, 他们把肽链用糜蛋白酶消化, 并把所得的片段用第三章中所讨论的相似方法加以分离和作成指纹, 然后获得了这些数据。Smithies 证明, Hp^2 肽链与 $Hp^{1^{快}}$ 和 $Hp^{1^{慢}}$ 不同, α 肽链几乎长一倍, 他把这些链的酶消化物精心纯化并作成指纹, 得出推论认为 (Smithies, Connell 和 Dixon, 1962), 来自 $Hp^{1^{快}}$ 链的大多数肽在 Hp^2 链中也存在, 但 Hp^2 链似乎是由一 $Hp^{1^{快}}$ 链和一 $Hp^{1^{慢}}$ 链结合在一起而组成的, 在结合处失去一些氨基酸。 $Hp^{1^{快}}$ 与 $Hp^{1^{慢}}$ 不同, $Hp^{1^{快}}$ 具有一赖氨酸残基, 而不是谷氨酸或谷酰胺 (见图 1-3), 从而

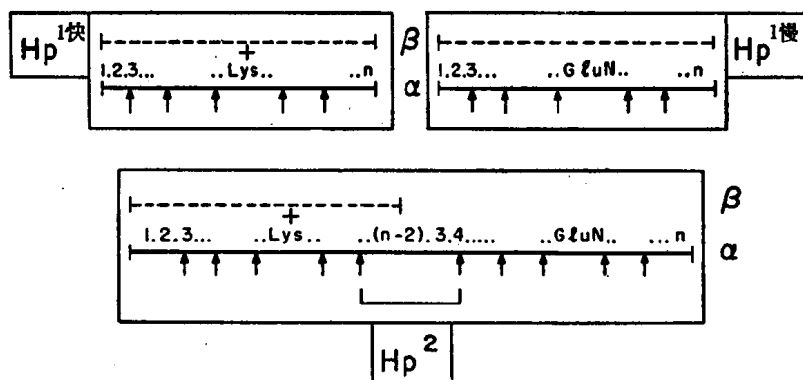


图 1-3 图解说明结合珠蛋白的 $Hp^{1^{快}} (=1^{快})$, $Hp^{1^{慢}} (=1^{慢})$ 和 Hp^2 的 α 肽链的化学上区别 (根据 Smithies 等 1962 年的结果)

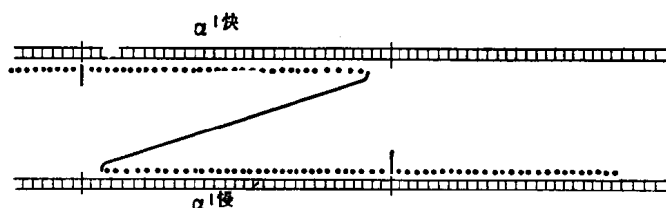
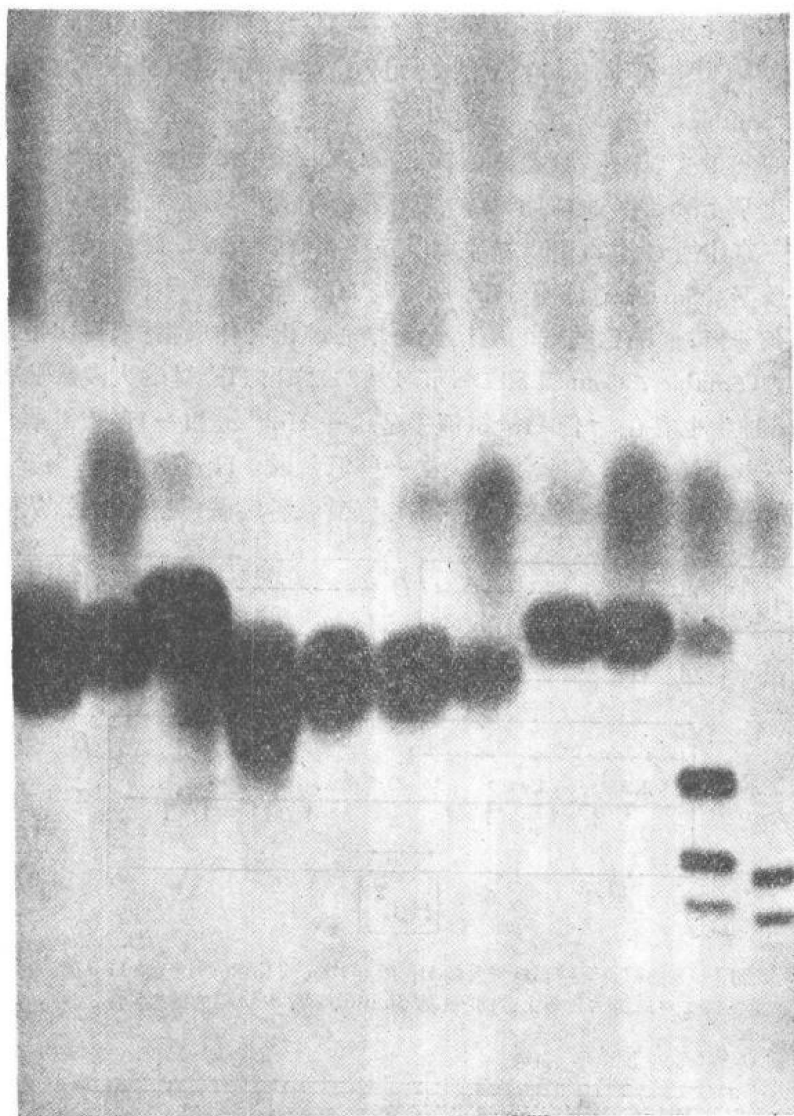


图 1-4 图示不等交换机制, 说明 Hp^2 的 α^2 链来自具有一 $\alpha^{1^{快}}$ 和一 $\alpha^{1^{慢}}$ 基因的杂合体 $Hp^{1^{快}}/Hp^{1^{慢}}$



美 长 松 无 恒 大 黑 狒 1-1 2-1 2-2
髯 臂 鼠 尾 河 面 猴 猴
猴 猴 猴 猴 猴 猴 猴 猴

图 1-5 人类和灵长类中结合球蛋白的变异；垂直淀粉凝胶电泳后用联苯胺染色血清样本从左起是美髯猴、长臂猴、松鼠猴、无尾猴、豚猴、大面猴、黑猴、狒狒以及三种普通的人类表现型。在好几个样本中可看到有一多余的血红蛋白带，在人类 Hp^{1-1} 带的稍前方也可看到血红蛋白与白蛋白结合 (Parker 和 Bearn, 1961)

说明了电泳上的区别。 Hp^1 和 Hp^2 的整个分子在电泳上的明显差别是由于分子复杂性的大量增加,有意义的是,控制 $\text{Hp}^2 \alpha$ 链的基因必定来自同时带有 $\text{Hp}^{1^{\text{H}}}$ 和 $\text{Hp}^{1^{\text{L}}}$ 基因的杂合体,因为这两链所特有的氨基酸成分都在 $\text{Hp}^2 \alpha$ 链中存在。这种 $\text{Hp}^2 \alpha$ 链很可能由 $\text{Hp}^{1^{\text{H}}}/\text{Hp}^{1^{\text{L}}}$ 杂合体中所发生的非同源交换而产生的(图 1-4)。这样的事情并不能引起完整的基因重复,而是发生一不完全的基因重复,结果单个基因几乎有它通常长度的二倍,但仍作为一个单个基因而发生作用。

在研究结合珠蛋白类型的分布中(Parker 和 Bearn, 1961),已经阐明 Hp^2 基因在世界的许多地区都发现有高频率,尤其是在印度, Hp^2 是主要的类型。现在如我们所知道的,控制 $\text{Hp}^2 \alpha$ 链的基因必定是在 $\text{Hp}^{1^{\text{H}}}$ 和 $\text{Hp}^{1^{\text{L}}}$ 基因存在后产生的,因为它同时含有两种基因,大概 Hp^2 基因使带有这基因的人们在选择上有利,特别是在印度,这个有利竟达这样的一种程度,就是这基因产生后,它已开始代替较老的基因 Hp^1 。我们这里有了一个进化在发生作用的例子。 Hp^2 基因的传布大概还没有完全,是否终究将要完全,当然也不知道。它在选择上究竟怎样有利,同样也不清楚,虽然人们可以猜想,在大小上加倍以及分子以后能够多聚,可能使它在血红蛋白的结合机能上更为有效,如果这真的就是它的机能的话。

Parker 和 Bearn 的发现(1961)加强了 2-2 型结合珠蛋白是最近进化的论点,他们发现其它八种灵长类所具有的结合珠蛋白型式与人类的 1-1 型相似,即含有单个组分(图 1-5)。 Hp^2 基因所特有的多重区带很可能是人类所专有的一个特色。

第二章 血紅蛋白的結構与合成

血红蛋白长时期来已被化学家、物理化学家和生物化学家充分地研究过,所以每一个从事这种蛋白质研究工作的人都得到很多帮助。这个有利的情况使人们在解释临床上所发现的遗传性改变的血血红蛋白时,比必须从一个知道得很少的蛋白质开始,可以容易得多了。为了讨论血红蛋白的异常,我们在这一章将要讨论血红蛋白结构化学的某些方面,同时也要讨论这一蛋白质生物合成的一些问题。

首先必须对于有关蛋白质结构的一些术语下个定义(Low 和 Edsall, 1956)。所谓蛋白质的初_一级结构,我们理解为多肽链的共价结构,特别是氨基酸的顺序;所谓次_二级结构,我们理解为这种多肽链的空间规则排列,例如在 Corey、Pauling 和 Branson (1951)的 α 螺旋中;三_三级结构是这种螺旋的空间排列,产生分子的大折迭;最后,蛋白质的四_四级结构是指单个多肽链所组成的亚单位的集合,形成最终的分子。

血红蛋白具有四个这种亚单位(Schroeder, 1959):两个 α 多肽链和两个 β 多肽链,每一链形成多少是球形的亚单位(Perutz 等, 1960)。完整的血红蛋白,即一四聚体的分子量约为 67,000 左右。看来大多数脊椎动物的血红蛋白都是这种方式组成的,而圆口类的血红蛋白是例外。血红蛋白含有球蛋白和四个正铁血红素基团,所以可看作为一种复合蛋白;正铁血红素是由原卟啉环所组成的分子,每一个环的中心有一铁原子。这样,四个亚单位中的每一个亚单位都含有一条肽链,以及与肽链在一起的正铁血红素。在每一正铁血红素基团中心有一铁原子(Fe^{++}),它在功能上是分子的最重要部分,因为血红蛋白发挥正常生理作用时,在氧合作用和脱氧作用的过程中,氧分子就可逆地接合在这个地方。