

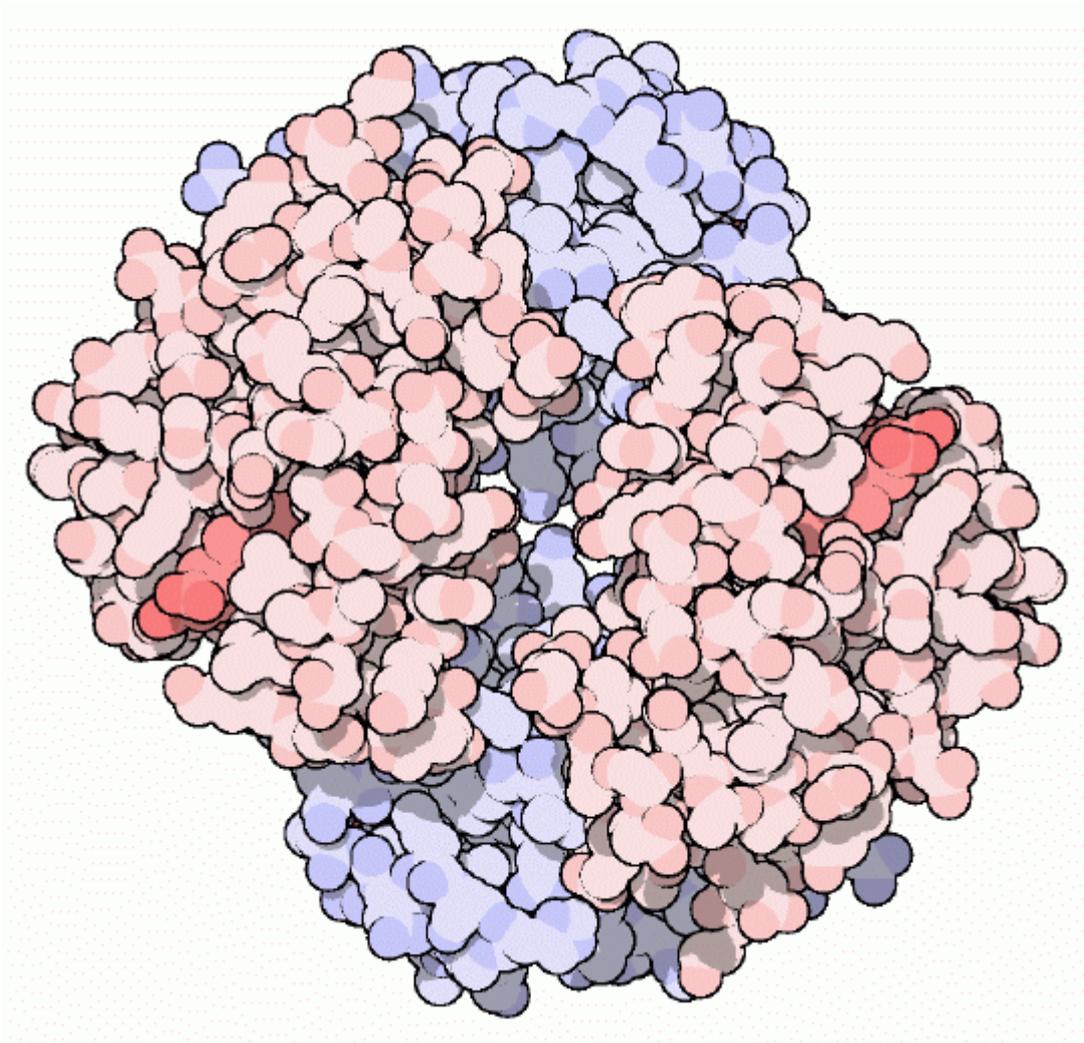
# 血红蛋白

May 2003 Molecule of the Month by Shuchismita Dutta and David Goodsell

译者：谷彦冰（农科院果树所）

吴志超（农科院作物所）

关键词：氧气运输；血液生理学；红细胞；变构性；变构蛋白；一氧化碳；镰状细胞性贫血病



## 红血，蓝血

每个人都好奇为什么血管是蓝色的？血液是鲜红色的：当你割破手指时，你看到的是鲜红色的含氧血。去氧血是深紫色的：你献血时所献的血和在医生实验室保存的血液样本一样，都要去氧后保存在真

空管中，所以看到的是深紫色的。然而深紫色的去氧血在静脉中流过时显示的是蓝色，皮肤白皙的人更是如此。这是由于不同颜色的光穿过皮肤时的吸收率不一样：蓝光在皮肤表面发生反射，红光穿透的更深。静脉中的血液吸收更多的红光（即使蓝光也达到同样的深度），所以我们看到的是皮肤表面反射的蓝光。有些生物，像蜗牛和螃蟹，使用含铜蛋白来运输氧气，所以它们的血液是蓝色的。

血红蛋白使血液的颜色为红色。血红蛋白包含 4 条蛋白质链，2 条  $\alpha$  亚基和；两条  $\beta$  亚基，而且每个环血红素蛋白组包含一个铁原子。氧气在血液中运输时可逆的和铁原子结合。肌红蛋白在肌肉和其它组织中用来储藏氧气，它的每条蛋白质链在结构上和血红蛋白的相似。然而血红蛋白的 4 条蛋白质链有额外的功能。

### 血红蛋白的使用和滥用

除去运输氧气，血红蛋白可以结合和运输其它分子，像一氧化氮和一氧化碳。一氧化氮可以影响细胞壁，使它变得松弛，这反过来又降低了血压。最近的研究表明，一氧化氮可以和血红蛋白中的特殊的半胱氨酸残基和环血红素中的铁原子绑定。因此，血红蛋白调节血压的功能被一氧化氮减弱了。一氧化碳从另一方面来讲，是一种毒气。它可以替代血红素中的氧气，形成难以分离的稳定复合体。这都影响了氧气的正常结合和释放，从而使周边的细胞缺氧。

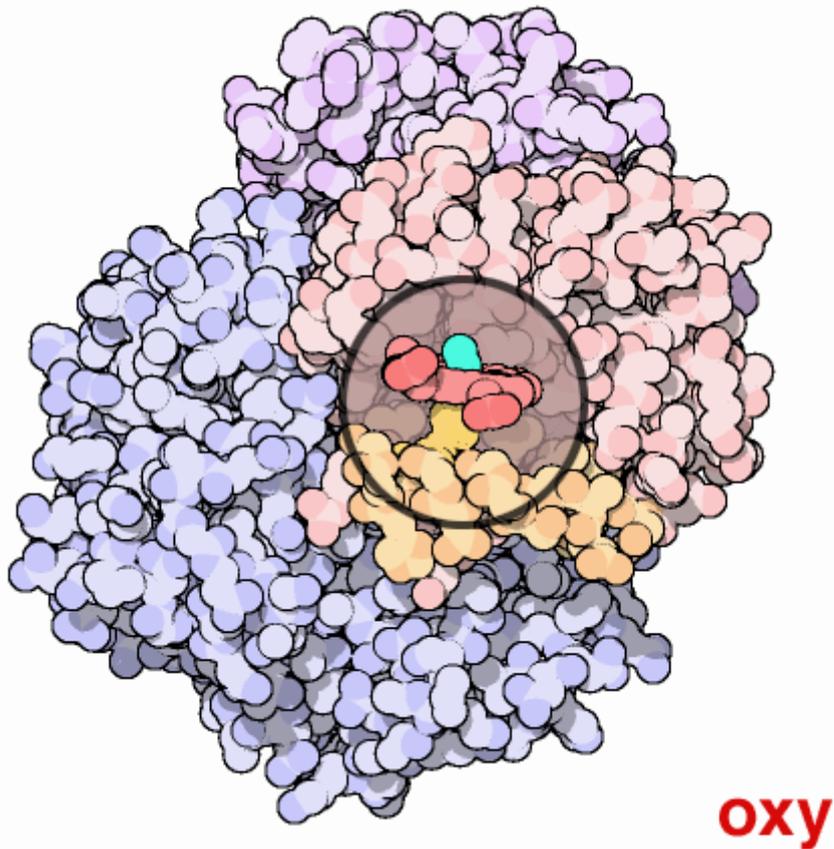
### 人造血

输血拯救了无数人的生命。然而，血型需要配对，血液储藏时间短，可能存在的污染仍然是影响输血的主要因素。基于生物化学和结

晶结构数十年的研究，人们弄清了血红蛋白的运作方式，这为血液代替品和人造血的研究提供了可能。最明显的方法是用纯血红蛋白溶液来代替失去额血液。这种方法的主要挑战是保持血红蛋白四条亚基之间的整体性。缺乏红细胞的保护作用，四条亚基发生分离。为了避免这种问题发生，新的血红蛋白分子在每两个亚基之间设计都有由两个甘氨酸残基形成的物理连接。

## 血红蛋白的表亲

通过查找蛋白质数据银行，你会发现有很多不同的血红蛋白分子。你可以找到马克斯·佩鲁茨氏发现的马血红蛋白结构，这具有开创性的意义，文章中会有图片展示。这里有人类成年和胎儿时期的血红蛋白结构。你同样可以找到不寻常的血红蛋白，像在豆类植物中发现的豆血红蛋白。它可能用于保护植物根部对氧敏感的固氮细菌。这些蛋白在过去几年里被称作截断蛋白，就像在蛋白质数据银行中血红蛋白，它的几部分经典结构已经被鉴定出来。在这个蛋白质亚基中起重要作用的、被绝对保留下来的氨基酸是和血红素中的铁原子结合的组氨酸。



### 合作起来发挥功能更容易

血红蛋白是一个很不寻常的分子机器，它通过运动和小的结构改变来调节功能。氧气和血红蛋白中的血红素上的四个结合位点的结合不是同时发生的。一旦第一个血红素结合氧气，它会导致相应的蛋白质链发生结构上的改变。这些改变会使临近链进入到容易结合氧气的状态。因此，第一个氧分子的结合是困难的，但是第二个、第三个、第四个氧分子的结合会变得越来越容易。这为血红蛋白发挥功能提供了很大的有利条件。当血液流经含氧丰富的肺部时，氧气容易和第一个亚基结合并且容易结合余下的部分。当氧气流经身体，氧的水平下降，二氧化碳的含量上升。在这种环境下，血红蛋白释放结合的氧气。一旦第一个氧分子释放掉，蛋白质结构会立马改变。这促使余下的三

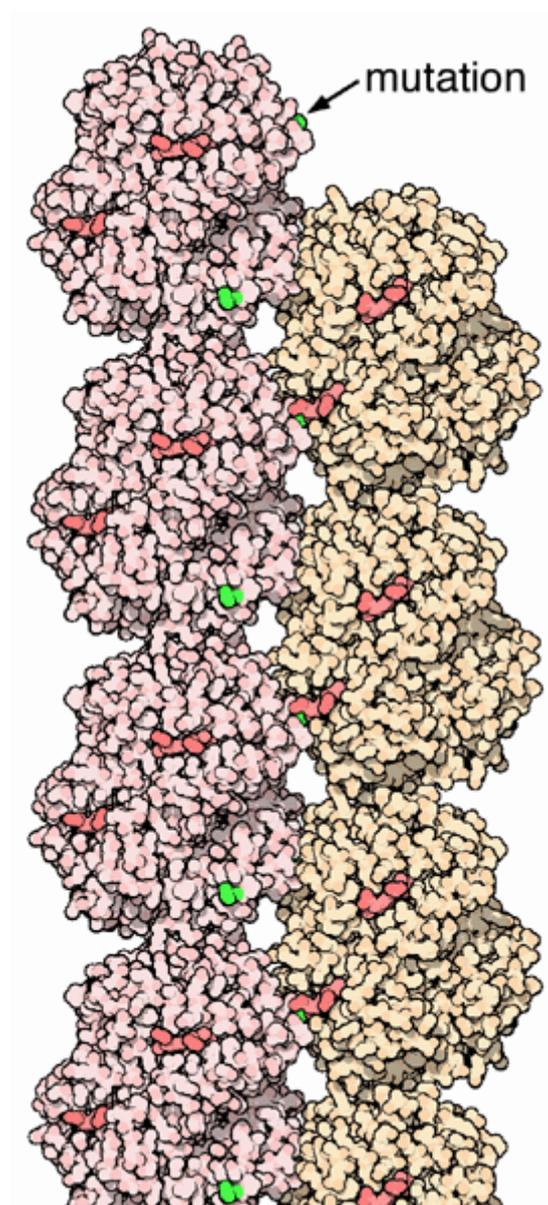
个氧分子快速的释放。这种方法，血红蛋白在肺部尽最大可能的负载氧，在需要氧的地方释放氧。

在这个动画图中，血红素组的一个亚基在一个小的圆形窗口中展示，它保持在一个位置，所以当它结合氧时，你能看到蛋白的运动。氧气分子用蓝色、绿色来表示。当它与血红素中心的铁原子结合时，促使组氨酸向血红素的底部运动。这改变了整个 $\alpha$ 螺旋的位置，在这里用血红素下面的橙色表示。这种运动传导至整个蛋白质链和其它链，最终导致两个蛋白质亚基的大摆动，这里用蓝色表示。这两种结构在蛋白质数据库中都有。

### 麻烦的血红蛋白

在不同的人群中，编码血红蛋白链的基因有小小的差别，所以人与人之间的血红蛋白氨基酸序列有轻微的差别。在大多数情况下，这种差别不会影响蛋白的功能。但是在一些情况下，这些不同的氨基酸会导致主要结构发生改变。比如镰刀形细胞中的血红蛋白， $\beta$ 链上6位的谷氨酸突变为缬氨酸。这种改变允许去氧化的血红蛋白黏连在一起，是红细胞中的血红蛋白纤维化。这反过来使红细胞产生畸形，有光滑的圆盘形变为C形或镰刀形。这种扭曲的细胞变得易碎，还经常破裂，会导致血红蛋白的丢失。这看起来只是一个可怕的事情，但是在一种情况下，它是有好处的。引起热带疾病疟疾的寄生虫，它的一部分生活史是在血细胞中完成的，它不能在发生纤维化的镰刀形细胞中存活。因此患有镰刀形细胞贫血病的人在一定程度上是抗疟疾的。导致不良血红蛋白产生的情况是 $\alpha$ 蛋白和 $\beta$ 蛋白的错配。它的这种结

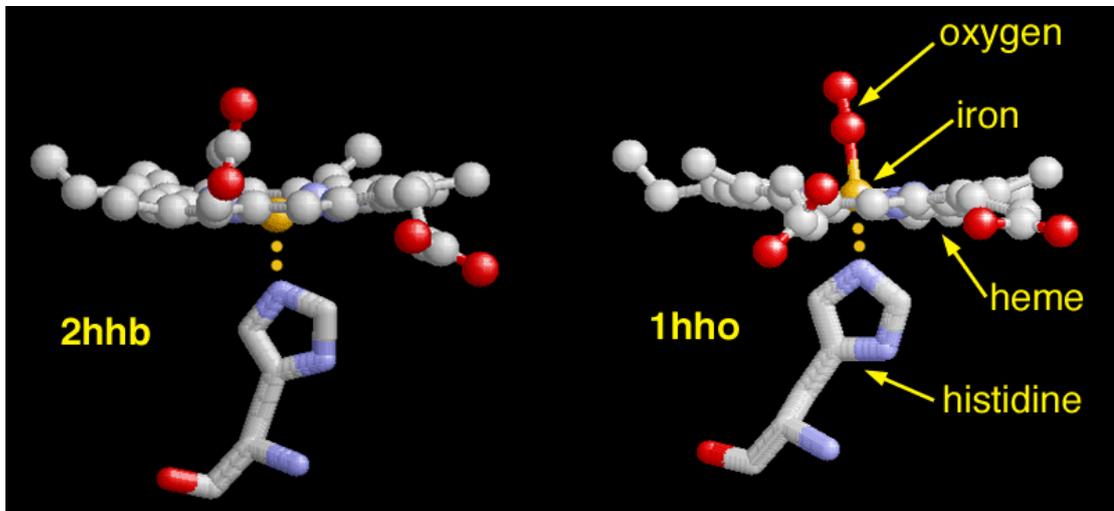
构要求同量的两种蛋白，如果其中的一种蛋白丢失，都会导致地中海贫血病的发生。



### 探索它的结构

你可以近距离看到人类血红蛋白结合氧气的两种结构变化。蛋白质数据库条目 2hhb 展示了没有和氧结合的血红蛋白。在这个图片中，从侧面看，血红素边缘的铁原子颜色是金黄色的。你可以看到关键组氨酸到达底部去结合铁原子。在蛋白质数据库条目 1hho 中，氧已经结合到铁原子上，促使它向上移动。这反过来促使组氨酸向下移动，

而且改变了整个蛋白质链的位置。这些改变传递到整个蛋白质，最终导致了大的构型改变，改变了临近位点的结合强度。



## 参考文献

Perutz, M. F. (1978). "Hemoglobin structure and respiratory transport." *Sci Am* 239(6): 92-125.

Squires, J. E. (2002). "Artificial blood." *Science* 295(5557): 1002-1005.

Blood substitutes are under development for transfusion in place of donor blood during emergencies and lengthy surgeries. The first generation of blood substitutes is currently in clinical trials.

Vichinsky, E. (2002). "New therapies in sickle cell disease." *Lancet* 360(9333): 629-631.

**CONTEXT:** New therapies have evolved from our improved understanding of the biology of sickle cell disease (SCD) and the availability of a useful transgenic animal model. Several therapeutic options are available that interrupt the sickling process at various key pathways. Nitric oxide (NO) is a critical factor in the pathophysiology of SCD and is a promising antisickling agent with vasodilation properties. NO regulates blood vessel tone, endothelial adhesion, and the severity of ischaemia-reperfusion injury and anaemia in SCD. Although NO is difficult to administer, its precursor, L-arginine, is an oral supplement. **STARTING POINT:** J R Romero and colleagues recently demonstrated in sickle transgenic mice that oral arginine supplementation induced NO production and reduced red-cell density by inhibiting the Gardos channel, which modulates cell hydration and polymerisation of haemoglobin S (*Blood* 2002; 99:1103-08). Haemoglobinopathies can be cured by stem-cell transplantation. This therapy is now accepted treatment in symptomatic children. However, most patients lack a genotypically identical family donor. G La Nasa and colleagues demonstrated unrelated-donor stem-cell transplantation may give similar results to related-donor stem-cell transplantation when extended phenotypic matching is

used (Blood 2002; 99: 4350-56). This pilot study offers the possibility of cure to patients without a family donor. WHERE NEXT: Although potential opportunities to prevent morbidity in SCD through new therapies are exciting, most patients do not have access to standard multidisciplinary specialty care. Patients require both.