

实用生物信息技术第十次作业

班级：北大一班 座位：e2 姓名：徐礼鸣

分析斑头雁血红蛋白

简介

斑头雁 (*Anser indicus*) 海拔 4000-6000 米的中国青海湖区域，每年深秋经过喜马拉雅山 (海拔约 9000 米) 迁徙到印度。它们能忍受高海拔的缺氧环境，甚至能短期暴露于 10700 米的高度¹。

灰雁是斑头雁的近亲，生活在欧洲和亚洲大陆。在中国，它们在华北生长繁殖，每年深秋迁徙到华南，它们不能承受缺氧环境¹。

本文使用生物信息学手段分析了斑头雁血红蛋白的情况，通过对比人和灰雁，希望知道其血红蛋白的哪些变化使斑头雁能更好地运输氧气，适应其长途迁徙的行为特征。

方法与结果

1. 从 PubMed 中找到斑头雁血红蛋白相关文献

在 PubMed 中使用关键词 “bar-headed goose hemoglobin” 进行搜索，得到 14 篇文献，其中一篇 review，12 篇英文文献，如图 1 所示。

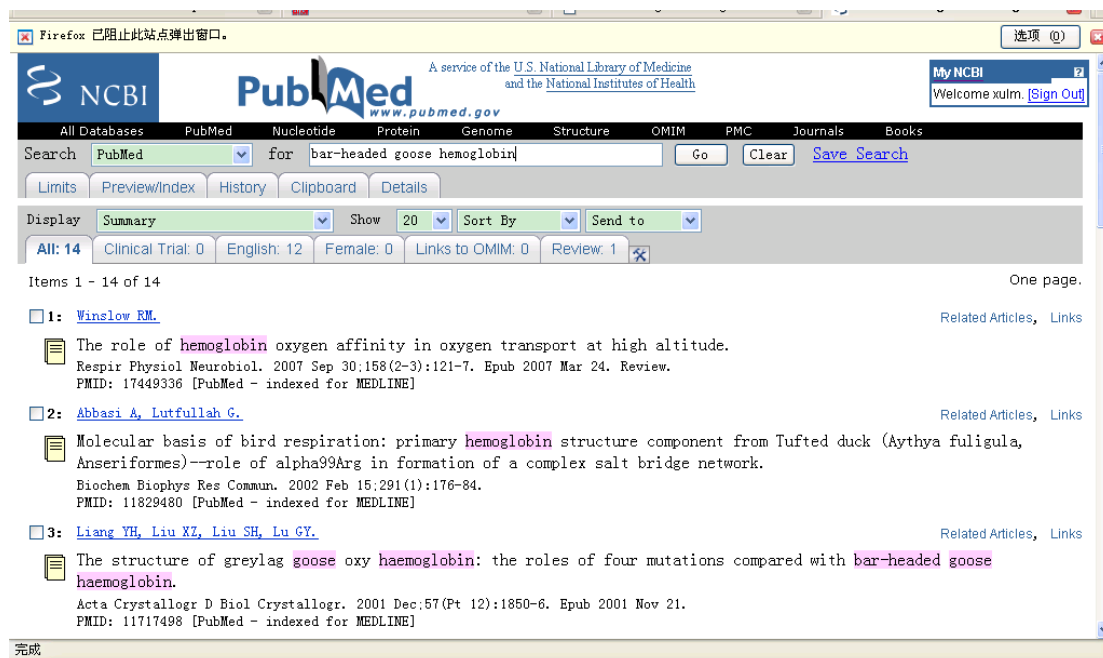


图 1: PubMed 中斑头雁血红蛋白相关文献

2. 从 Swiss-prot 中找到斑头雁血红蛋白的蛋白序列

在 Swiss-prot 中使用关键词 “bar-headed goose hemoglobin”，得到三个搜索结果，分别

是斑头雁血红蛋白 α -D 链， α 链和 β 链，见图 2。

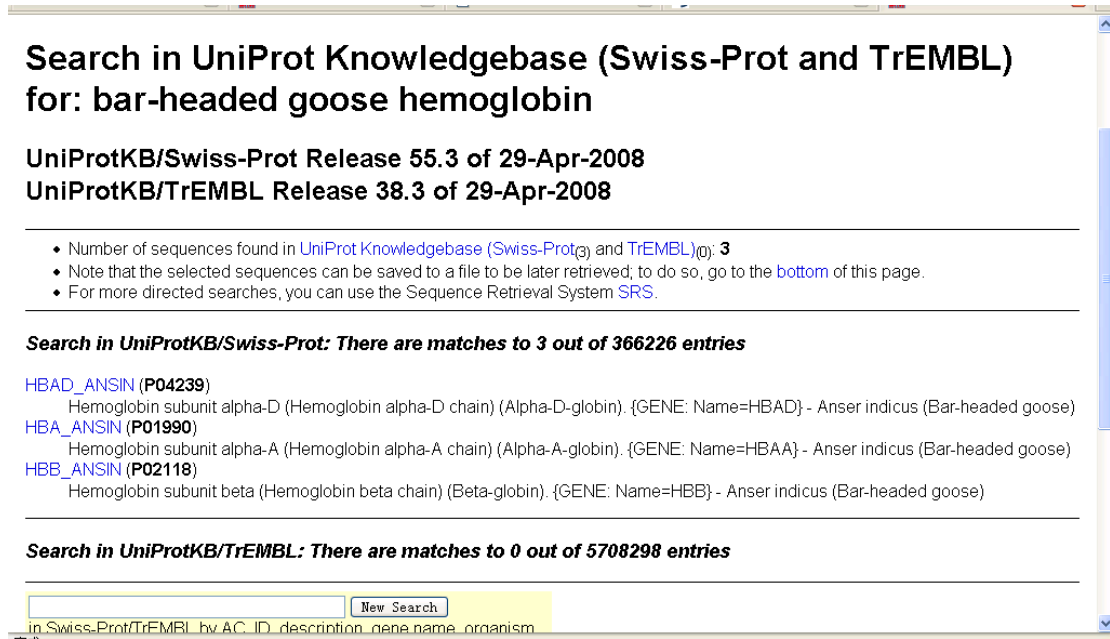


图 2: Swiss-prot 中斑头雁血红蛋白相关序列信息

3. 找到与斑头雁血红蛋白 α 链有 90%相似性的蛋白序列

打开上述 P01990 的页面，切换到新版本数据库，选择 Clusters with 90%Identity，得到与斑头雁血红蛋白有 90%相似性的蛋白序列，如图 3 所示。使用“Download”链接下载所有 16 个序列的 fasta 格式文件。

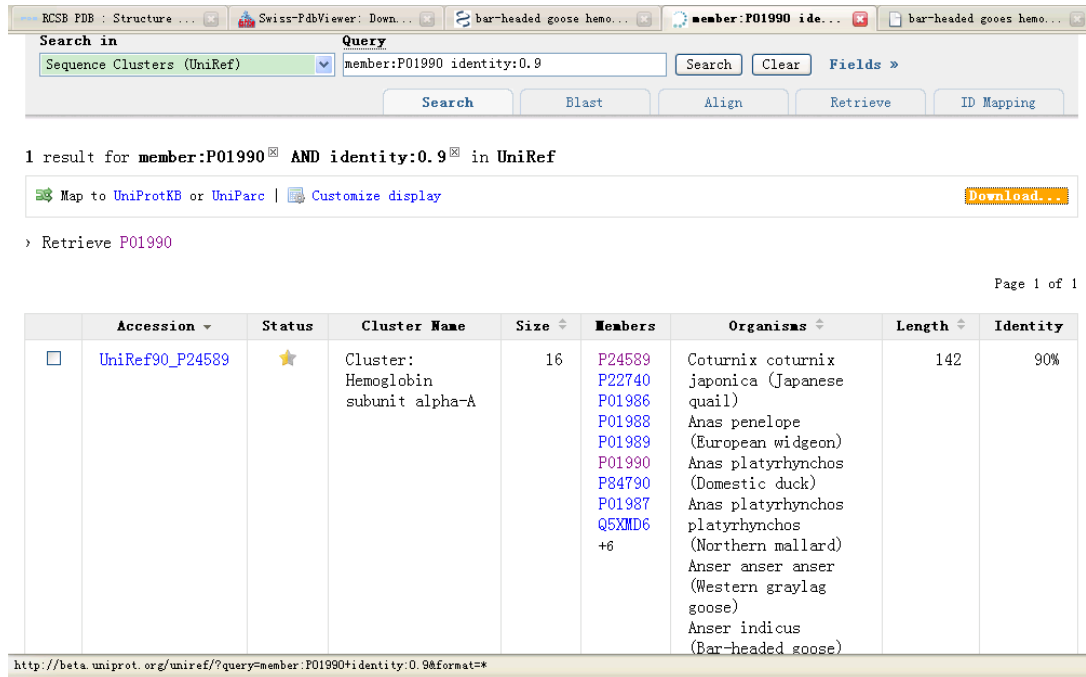


图 3: 与斑头雁血红蛋白 α 链有 90%相似性的蛋白序列

4. 将上述序列用最大简约法进行多序列比对并构建系统发育树

将上述序列上传到 weblab 中，使用 weblab 中的 macro 中的最大简约法进行系统发育树的构建，将重复次数改为 100 次，其他为默认参数，结果如图 4 所示。

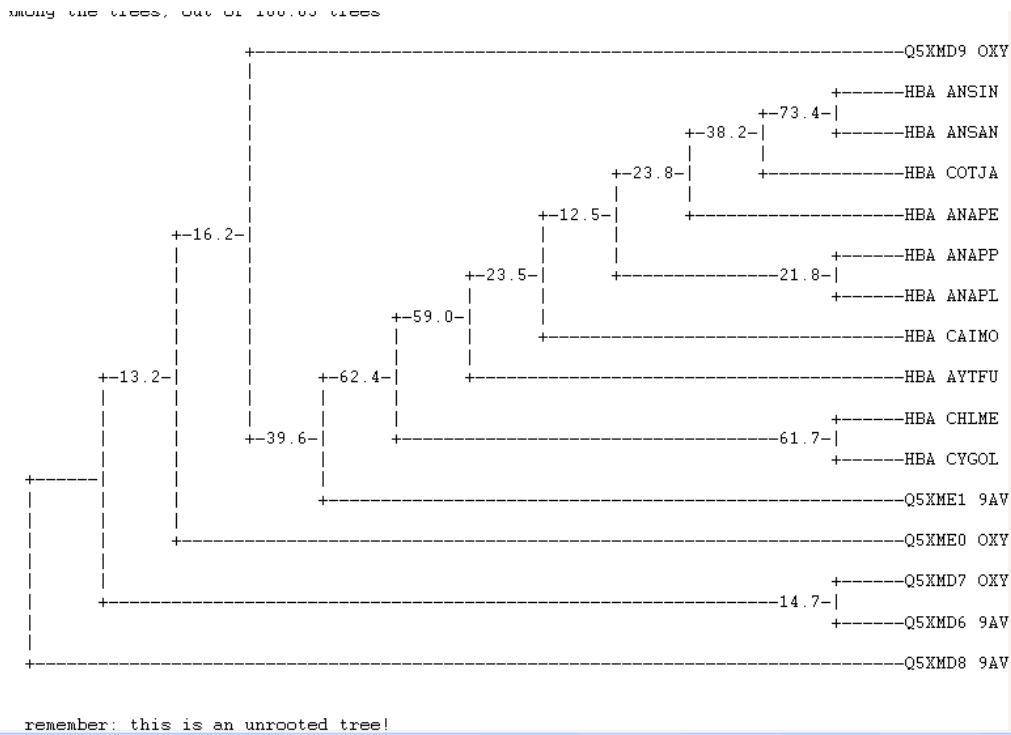


图 4：与斑头雁血红蛋白 α 链有 90%相似性的 16 条蛋白序列的系统发育树

上述系统发育树构建的不太理想，各个分支的可靠性都不高，只能确定与斑头雁血红蛋白最接近的是灰雁的血红蛋白，推测这是由于序列的选取不当造成的。

选取斑头雁（HBA_ANSIN）、灰雁（HBA_ANSAN）、野鸭（Mallard, HBA_ANAPP）、家鸭（Domestic duck, HBA_ANAPL）、水凫（Widgeon, HBA_ANAPE）和疣鼻天鹅（Mute swan, HBA_CYGOL）6 个物种序列，画出用 PHYLIP 软件包中最大简约法（Maximum Parsimony）构建的种系发生树，见图 5；这个系统发育树的可靠性很高，该系统树表明，与斑头雁亲缘关系最近的物种为灰雁，它们与疣鼻天鹅比较接近，而家鸭与野鸭的相似性也比较高。

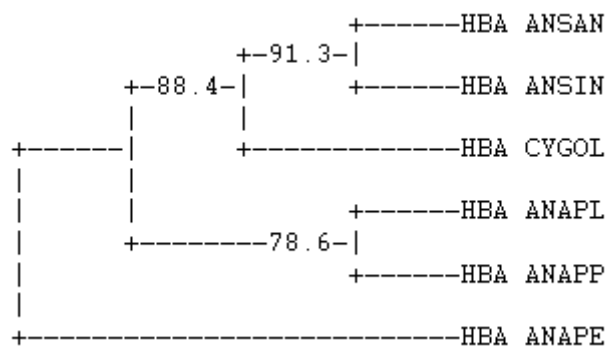


图 5：选取的 6 条蛋白序列的系统发育树

5. 获取斑头雁血红蛋白的含氧和脱氧形式的三维结构，用

Swiss-PDB viewer 比较两者亚铁血红素分子的差异

从 PDB 数据库中下载斑头雁血红蛋白含氧和脱氧形式的三维结构,分别为 1a4f 和 1hv4, 使用 Swiss-PDB viewer 查看其结构。斑头雁血红蛋白的 α 链与 β 链血红素分子的情况很相似, 这里以 α 链为例说明。

首先, 找到两者的血红素分子进行比较, 将两者的血红素分子尽量放平, 如图 6 和图 7 所示。图中显示含氧形式的血红蛋白的血红素平面不平, Fe 原子的位置偏向与氧的另一边。而脱氧形式的血红素分子近似为一个平面。

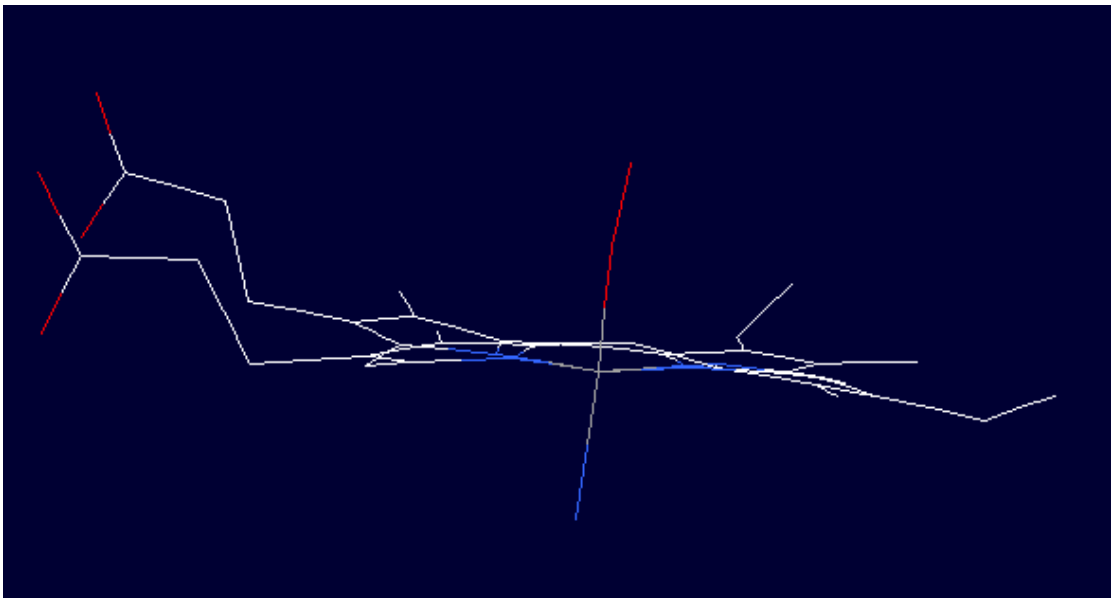


图 6: 斑头雁血红蛋白含氧 α 链血红素分子

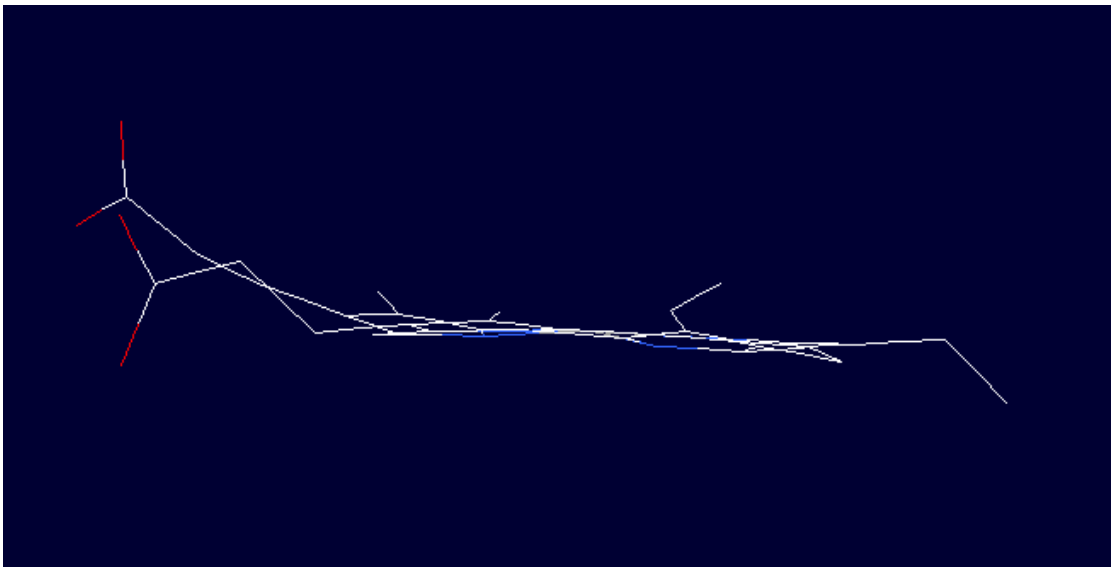


图 7: 斑头雁血红蛋白含脱氧 α 链血红素分子

研究斑头雁血红蛋白 α 链血红素分子中心 Fe 原子 5 埃内的氨基酸和氢键情况，如图 8 和图 9 所示。

含氧形式的血红蛋白血红素分子与 His87 共价结合，同时也有 2 个氢键作用。同时结合的氧也于 His58 有 1 个氢键联系，氧与血红素也有 3 个氢键联系，血红素分子与周围的氨基酸紧密的联系起来。

脱氧形式的血红素分子并不与 His87 共价结合，两者仅以 2 个氢键相连，同时氢键比上面的含氧形式的要长，His58 与血红素分子没有氢键相连。由此可知，含氧形式的血红素分子与周围的氨基酸结合得更为紧密。

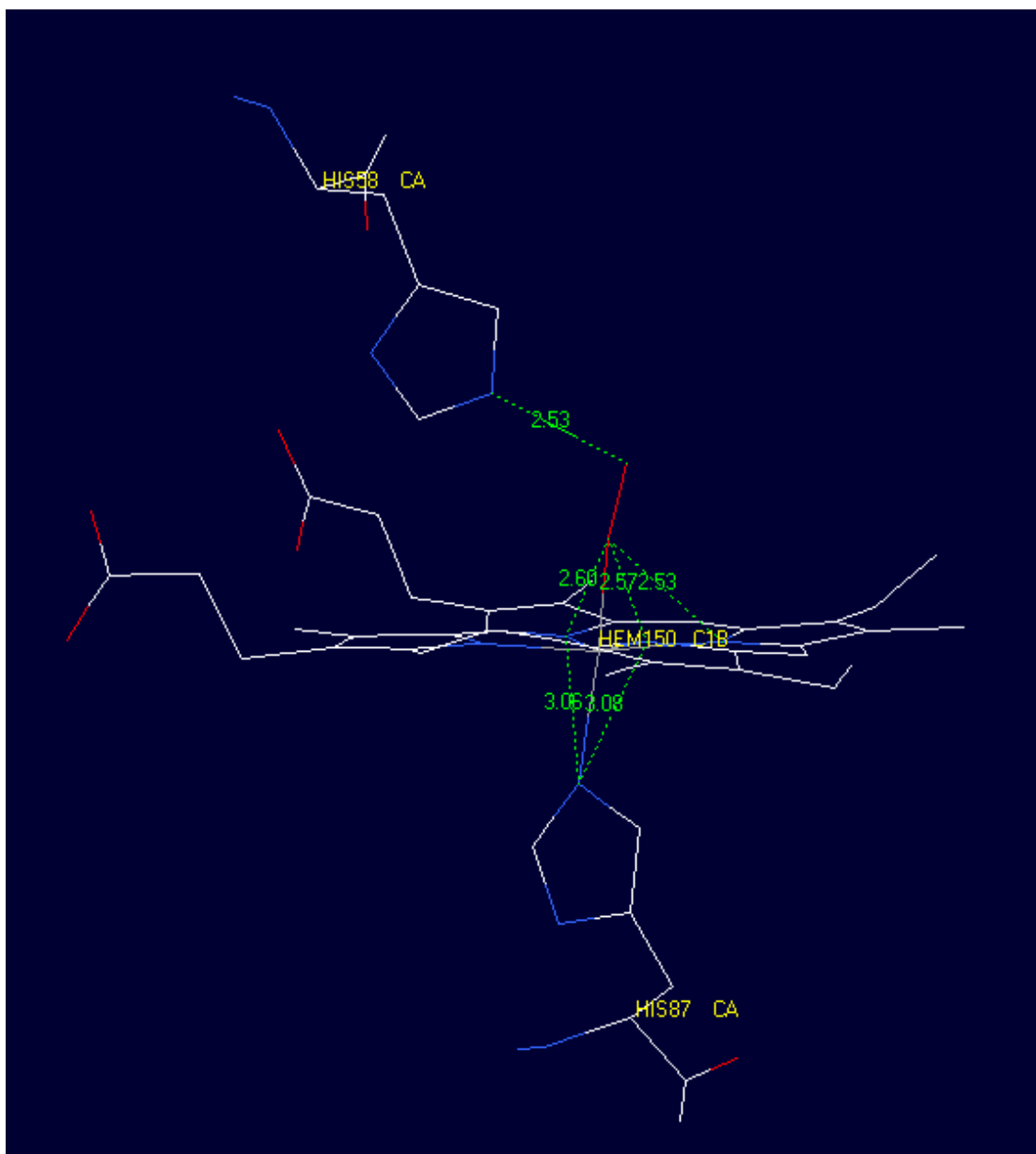


图 8：斑头雁含氧形式血红蛋白 α 链血红素分子中心 Fe 原子 5 埃内的氨基酸和氢键情况

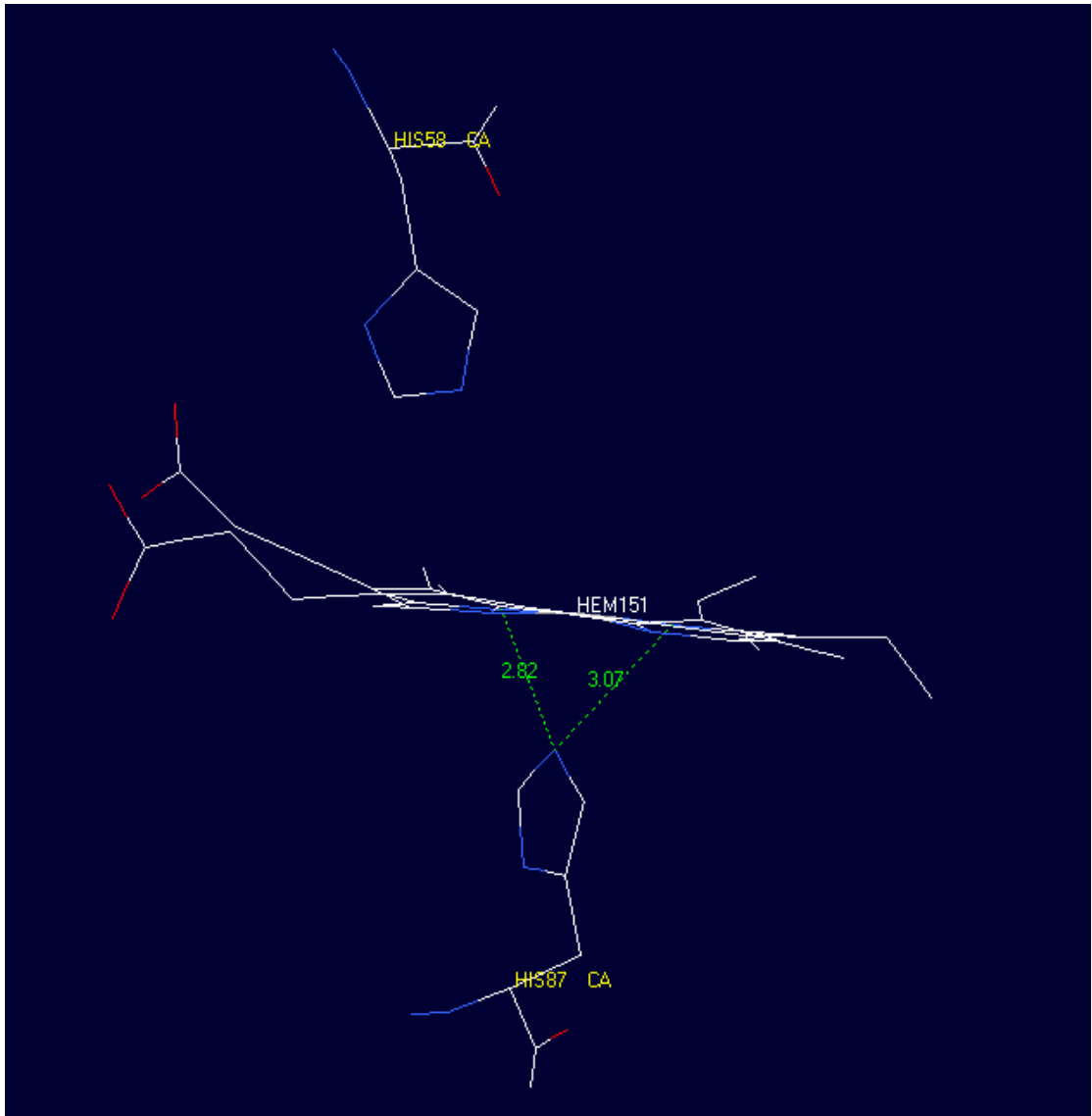


图 9: 斑头雁脱氧形式血红蛋白 α 链血红素分子中心 Fe 原子 5 埃内的氨基酸和氢键情况

6. 获取人血红蛋白的含氧和脱氧形式的三维结构，用 Swiss-PDB

viewer 比较两者亚铁血红素分子的差异

从 PDB 数据库中下载斑头雁血红蛋白含氧和脱氧形式的三维结构,分别为 1a4f 和 1hv4, 使用 Swiss-PDB viewer 查看其结构。人血红蛋白的 α 链与 β 链血红素分子的情况很相似, 这里以 α 链为例说明。

首先, 找到两者的血红素分子进行比较, 将两者的血红素分子尽量放平, 如图 10 和图 11 所示。图中显示含氧形式的血红蛋白的血红素平面近似为一个平面, 而脱氧形式的血红素分子不平, Fe 原子的位置偏向与 His87 一边。与斑头雁血红蛋白的血红素分子不同, 人血红蛋白的含氧和脱氧形式血红素分子都与 His87 共价结合。

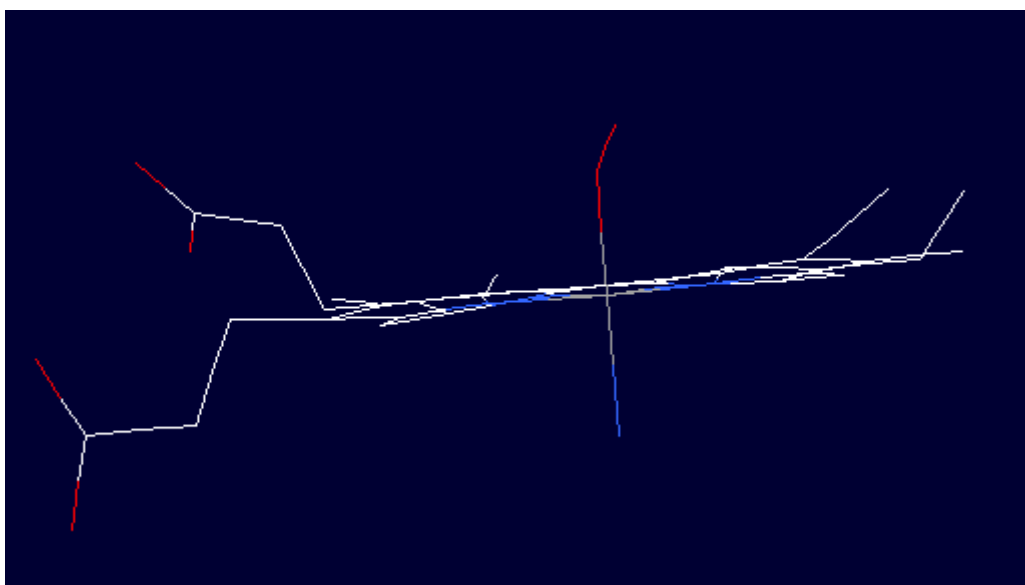


图 10: 人含氧形式血红蛋白 α 链血红素分子

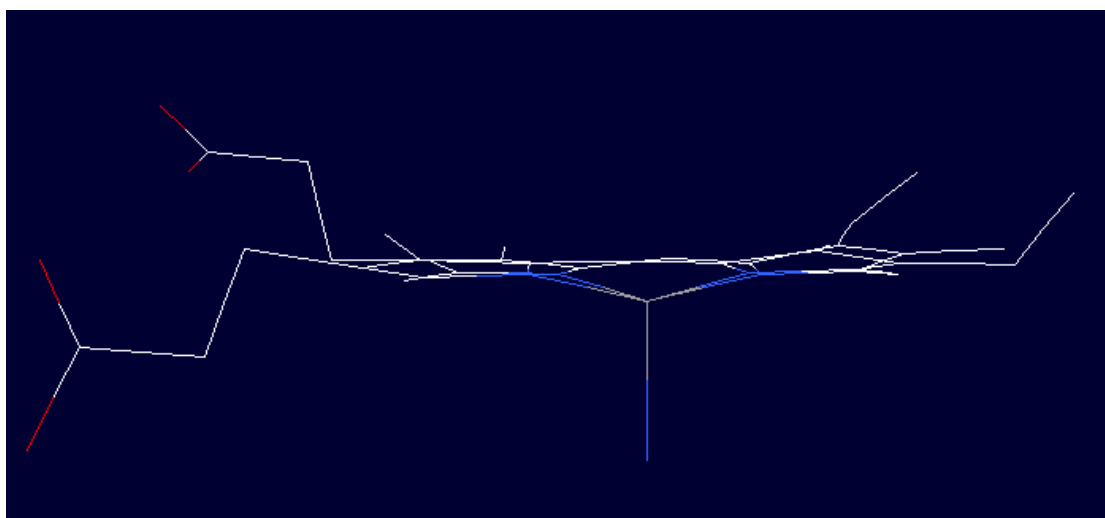


图 11: 人含氧形式血红蛋白 α 链血红素分子

研究斑头雁血红蛋白 α 链血红素分子中心 Fe 原子 5 埃内的氨基酸和氢键情况，如图 12 和图 13 所示。

含氧形式的血红蛋白血红素分子与 His87 共价结合，同时也有 3 个氢键作用。同时结合的氧与血红素分子有 3 个氢键联结，5 埃以内还有 His58 和 Val62，它们之间有氢键作用。

脱氧形式的血红素分子也与 His87 共价结合，两者还以 2 个氢键相连，同时氢键比上面的含氧形式的要长，His58 与血红素分子没有氢键相连。Val62 已经不在 5 埃以内，由此可知，含氧形式的血红素分子与周围的氨基酸结合得更为紧密，同时，结合氧以后，血红素分子的构象发生了比较大的改变。

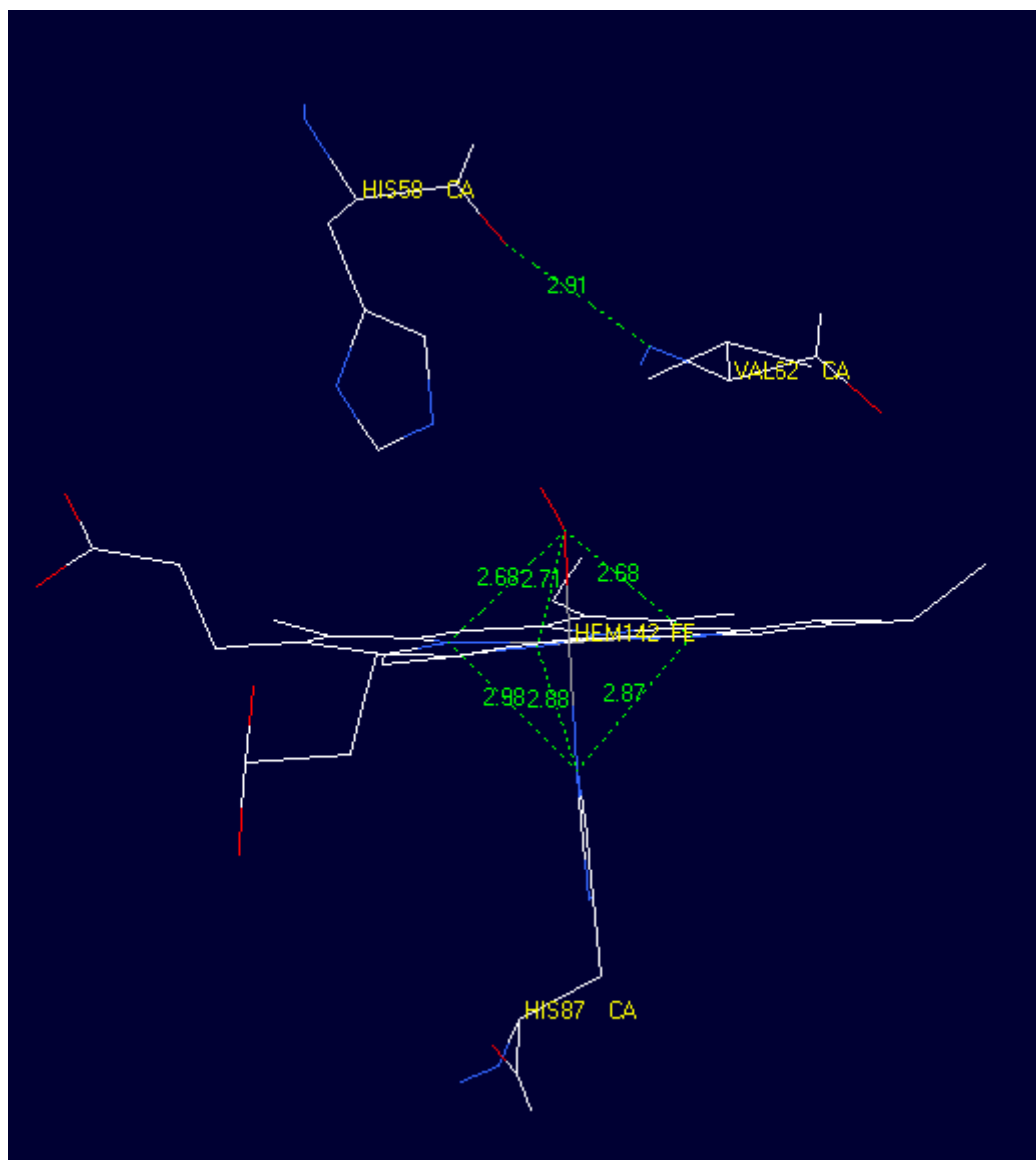


图 12: 人含氧形式血红蛋白 α 链血红素分子中心 Fe 原子 5 埃内的氨基酸和氢键情况

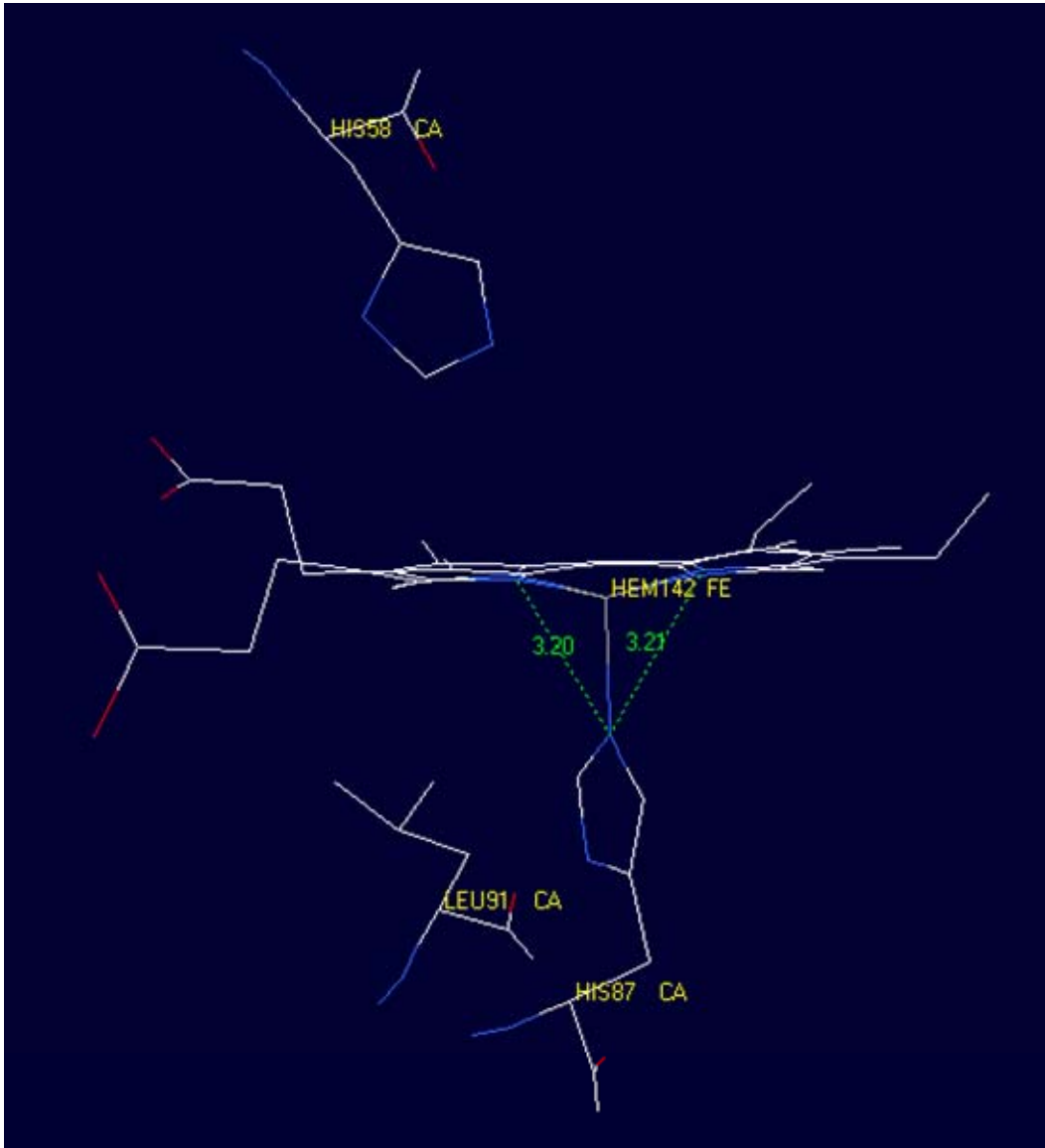


图 13: 人脱氧形式血红蛋白 α 链血红素分子中心 Fe 原子 5 埃内的氨基酸和氢键情况

7. 比较斑头雁和灰雁血红蛋白的差异

首先，使用 needle 对于两者的蛋白序列进行比对，比对结果如图 14 和图 15 所示。

Pairwise Alignment Result

LENGTH	SCORE	IDENTITY	SIMILARITY	GAPS
142	716.0	139/142 (97.9%)	139/142 (97.9%)	0/142 (0.0%)

HBA_ANSAN	1	MVLSAADKTNVKGVPFKIGGHAEEYGAE TLERMFTAYPQTKTYFPFDLQ	50
HBA_ANSIN	1	MVLSAADKTNVKGVPFKISGHAEEYGAE TLERMFTAYPQTKTYFPFDLQ	50
HBA_ANSAN	51	HGSAQIKAHGKKVAAALVEAVNHIDDIAGALS KLSDLHAQKLRVDPVNFK	100
HBA_ANSIN	51	HGSAQIKAHGKKVAAALVEAVNHIDDIAGALS KLSDLHAQKLRVDPVNFK	100
HBA_ANSAN	101	FLGHCFVVVAIHHPSEALTEVHASELDKFLCAVGTVLTAKYR	142
HBA_ANSIN	101	FLGHCFVVVAIHHPSEALTEVHASELDKFLCAVGTVLTAKYR	142

图 14: 灰雁和斑头雁血红蛋白 α 链 needle 比对结果图

Pairwise Alignment Result

LENGTH	SCORE	IDENTITY	SIMILARITY	GAPS
146	766.0	145/146 (99.3%)	146/146 (100.0%)	0/146 (0.0%)

HBB_ ANSAN	1	VHWSAEKQLITGLWGKVNVDCEALARLLIVYPWTQRFSSFGNLSS	50
HBB_ ANSIN	1	VHWSAEKQLITGLWGKVNVDCEALARLLIVYPWTQRFSSFGNLSS	50
HBB_ ANSAN	51	PTAILGNPMVRAHGKVLTSFGDAVKNLDNIKNTFAQLSELHCDKLHVDP	100
HBB_ ANSIN	51	PTAILGNPMVRAHGKVLTSFGDAVKNLDNIKNTFAQLSELHCDKLHVDP	100
HBB_ ANSAN	101	ENFRLLGDILIIIVLAAHFAKEFTPECQAANQKLVVVVAHALARKYH	146
HBB_ ANSIN	101	ENFRLLGDILIIIVLAAHFAKEFTPDCAANQKLVVVVAHALARKYH	146

图 15: 灰雁和斑头雁血红蛋白 β 链 needle 比对结果图

由于 needle 比对差异很小, 使用 EMBOSS 软件包中的 diffseq 进行比较, 发现 α 链上有三个残基不同, 分别为 19、64、120 位 (去除第一位甲硫氨酸为 18, 63 和 119 位), β 链有一个残基不同, 为第 125 位, 结果如表 1 所示。

表 1: 灰雁和斑头雁血红蛋白序列差异表

Chain / Position	18	63	119	β 125
1A4F / 1FAW	Ser / Gly	Val/Ala	Ala/Pro	Asp/Glu

从 PDB 数据库中获取灰雁含氧形式的三维结构 1faw, 将它与斑头雁含氧形式的三维结构 1a4f 进行结构叠合, 用结构叠合 (Fit) 方法将斑头雁含氧血红蛋白 α_1/β_1 二聚体和灰雁含氧血红蛋白 α_1/β_1 二聚体按 α 碳 ($C\alpha$) 叠合, 叠合后均方根误差 (Root Mean Square Deviation, RMSD) 为 0.45 埃, 结果如图 16 所示。

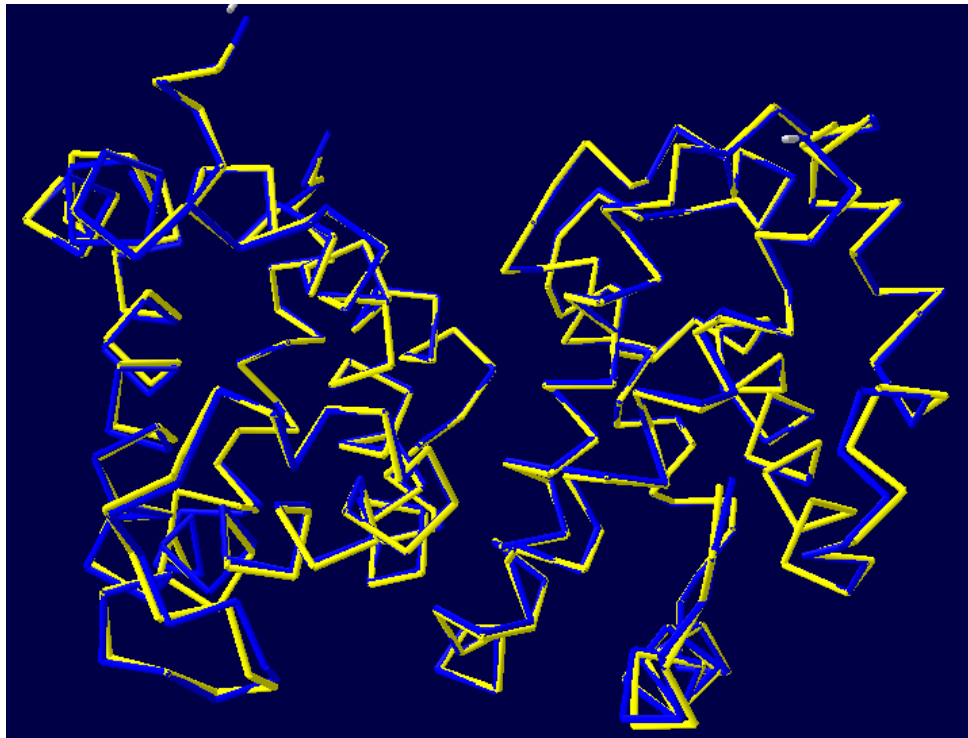


图 16: 斑头雁和灰雁血红蛋白含氧形式结构叠合 (Fit) 图

从结合叠合图发现，这四个差异残基中 2 对处于 $\alpha 1/\beta 1$ 二聚体接合面， α 链 119 位和 β 链 125 位，可能会影响到蛋白结构。如图 17 所示：

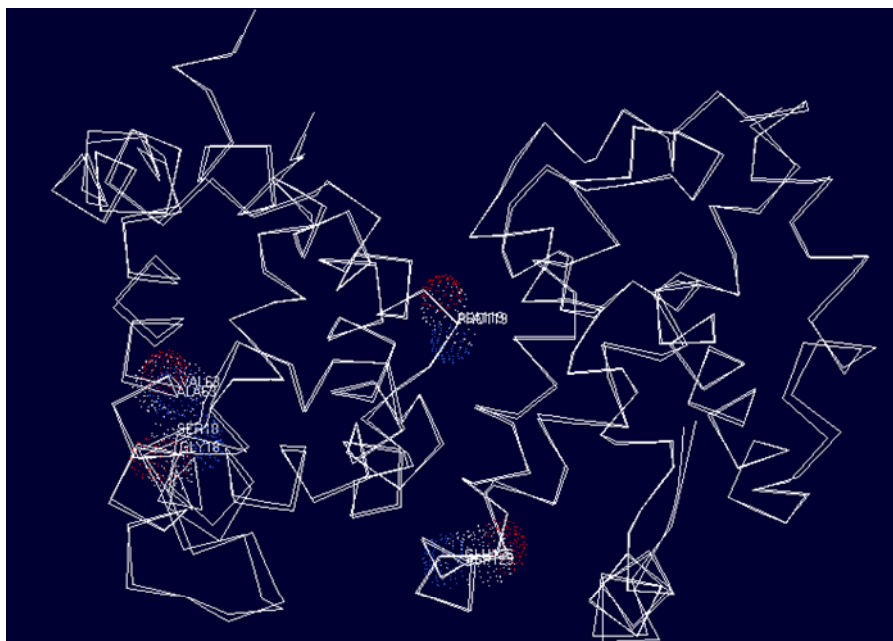


图 17：斑头雁和灰雁血红蛋白含氧形式结构叠合（Fit）图显示四个差异位点

其中， α 亚基上位于结合面的一对差异残基为Ala（1A4F）和Pro（1FAW），这一对氨基酸的改变被认为是改变血红蛋白氧亲和性的主要原因。

斑头雁血红蛋白中，该残基侧链 β -碳原子（ $C\beta$ ）周围4埃内 β 亚基残基共2个，分别为Ile33和Arg30，与该 β -碳原子距离小于4埃的原子为Ile33的 δ 碳和Arg30的 γ 碳，如图 18所示。

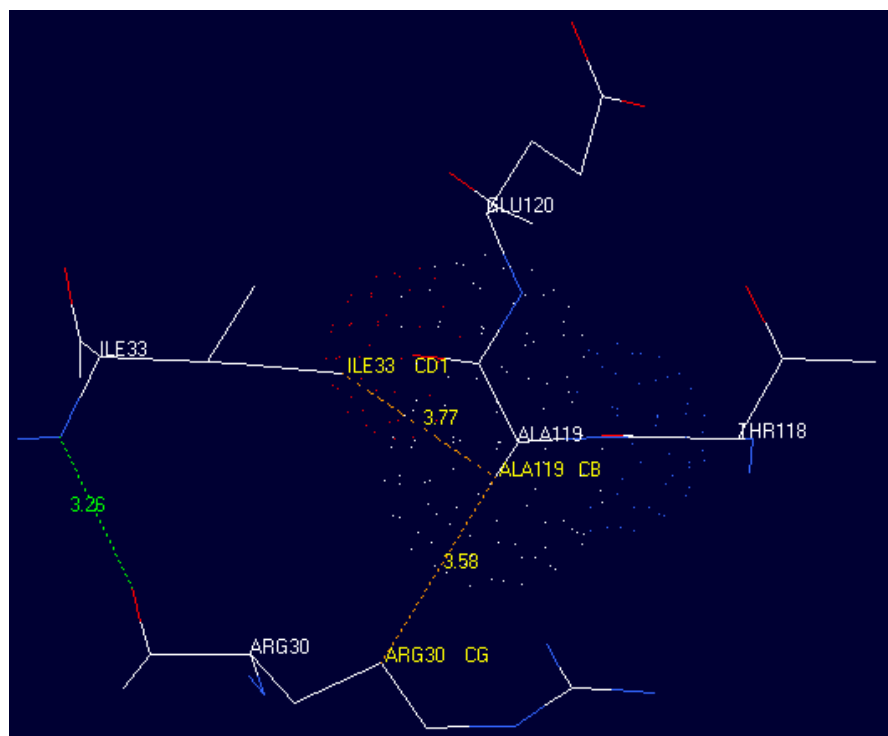


图 18：斑头雁 α 链 119 位 Ala β 碳周围 4 埃的氨基酸情况

灰雁氧合血红蛋白中该残基侧链β (Cβ) 周围4埃内β亚基残基共2个, 分别为Ile33和Arg30, 与该β-碳原子距离小于4埃的原子为Ile33的δ 碳和Arg30的γ 碳, 如图19所示。

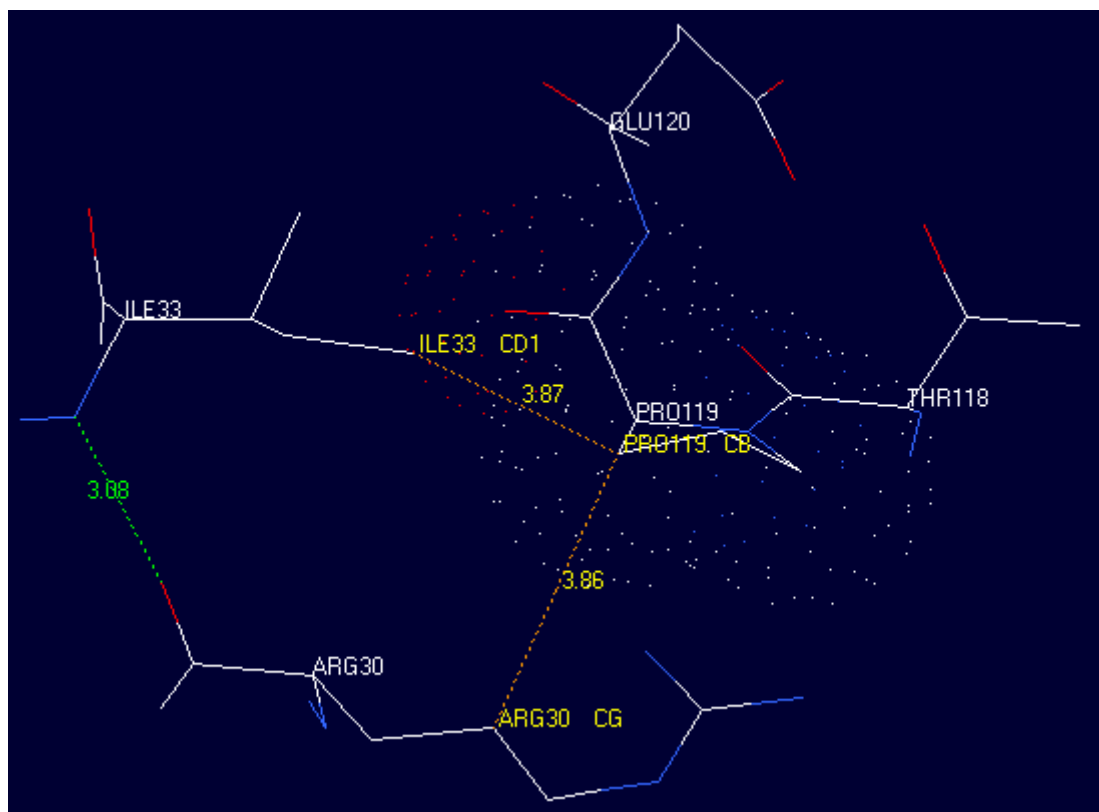


图 19: 灰雁 α 链 119 位 Pro β 碳周围 4 埃的氨基酸情况

灰雁氧合血红蛋白中该残基侧链γ (Cγ) 周围4埃内β亚基残基1个, 分别为Leu55, 与该β-碳原子距离小于4埃的原子为Leu55的δ 碳, 如图20所示。

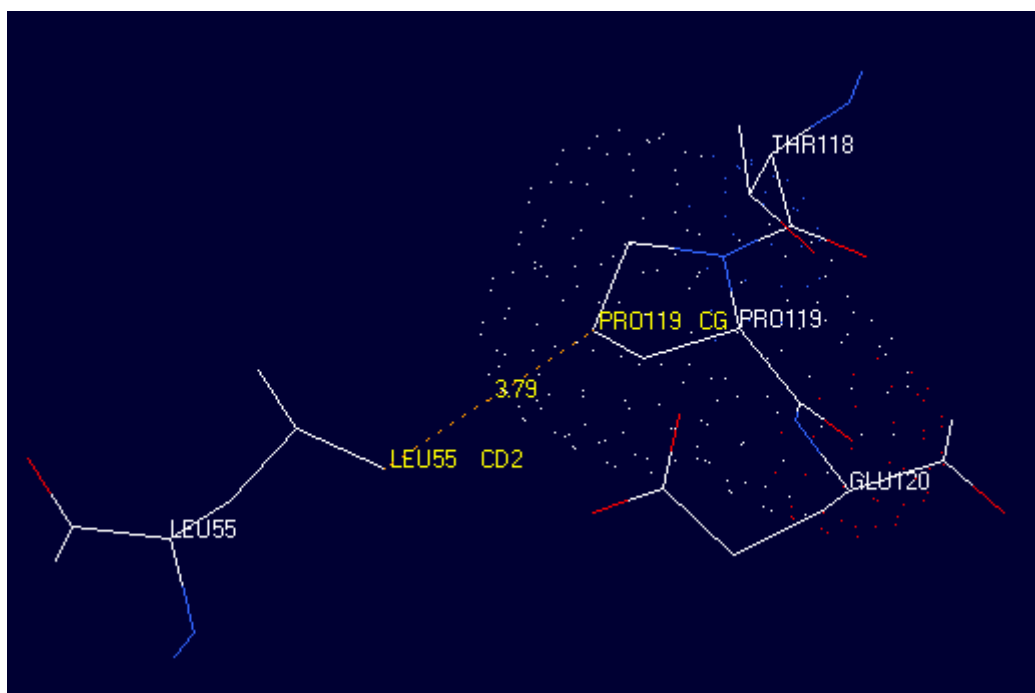


图 20: 灰雁 α 链 119 位 Pro γ 碳周围 4 埃的氨基酸情况

灰雁氧合血红蛋白中该残基侧链 δ -碳原子（C δ ）周围4埃内 β 亚基残基共2个，分别为Arg30，与该 δ -碳原子距离小于4埃的原子为Arg30的 ϵ 碳和-NH₂，如图21所示。

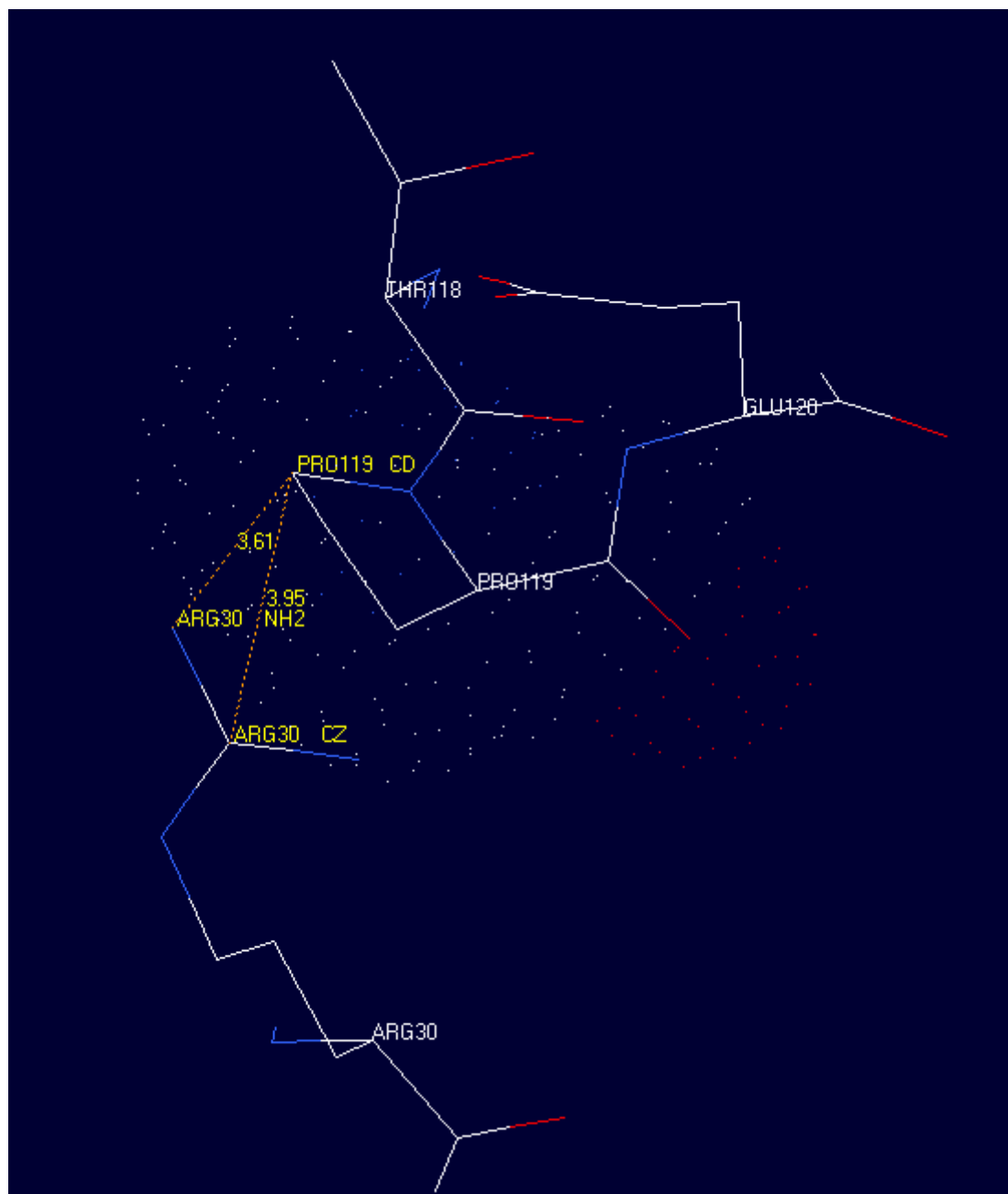


图 21: 灰雁 α 链 119 位 Pro δ 碳周围 4 埃的氨基酸情况

灰雁氧合血红蛋白中该残基侧链 β 、 γ 、 δ -碳原子（C β 、C γ 、C δ ）周围 4 埃内 β 亚基残基共 3 个，分别为 Ile33、Arg30 和 Leu55，距离小于 4 埃的原子为 Ile33 的 δ 碳，Arg30 的 γ 碳、 ϵ 碳和-NH₂，Leu55 的 δ 碳。

8. 比较人血红蛋白和斑头雁血红蛋白含氧和脱氧形式的三维结构

首先将人血红蛋白和斑头雁血红蛋白的序列进行 needle 比较，发现有很大的不同，一致性不到 70%，如图 22 和图 23 所示。

Pairwise Alignment Result				
LENGTH	SCORE	IDENTITY	SIMILARITY	GAPS
142	515.0	98/142 (69.0%)	109/142 (76.8%)	0/142 (0.0%)
HBA_HUMAN	1	MVLSPADKTNVKAAGKVGAGHAGEYGAEEALERMFLSFPPTTKTYFPHFDSL	50	
HBA_ANSIN	1	MVLSAADKTNVKGVFSKISGHAEEYGAETLERMFTAYPQTKTYFPHFDLQ	50	
HBA_HUMAN	51	HGSAQVKCHGKKVADALTNVAHVDDMPNALSALSDDLHAKLRVDPVNFK	100	
HBA_ANSIN	51	HGSAQIKAHGKKVVAALVEAVNHIDDIAGALS KLSDDLHAQKLRVDPVNFK	100	
HBA_HUMAN	101	LLSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTISKYR	142	
HBA_ANSIN	101	FLGHCFLVVVAIHHPSSALTAEVHASLDKFLCAVGTVLTAKYR	142	

图 22: 人和斑头雁血红蛋白 α 链 needle 比对结果图

Pairwise Alignment Result				
LENGTH	SCORE	IDENTITY	SIMILARITY	GAPS
147	549.0	101/147 (68.7%)	120/147 (81.6%)	1/147 (0.7%)
HBB_ANSIN	1	-VHWSAEKQLITGLWGKVNVDCCGAELARLLIVYPWTQRFFSSFGNLS	49	
HBB_HUMAN	1	MVHLTPEEKSAVTALWGKVNDEVGGEALCRLLVVPWTQRFFESFGDLS	50	
HBB_ANSIN	50	SPTAILGNPMVRAHGKVKLTSFGDAVKNLDNKNTFAQLSELHCDKLHVD	99	
HBB_HUMAN	51	TPDAVMGNPKVKAHGKKVLGAFSDGLAHLNLIKGTTFATLSELHCDKLHVD	100	
HBB_ANSIN	100	PENFRLLGDILITVLA AHFAKEFTPDCAAWQKLVVVVAHALARKYH	146	
HBB_HUMAN	101	PENFRLLGNVLCVLAHHPGKEFTPPVQAAYQKVVVAGVANALAHKYH	147	

图 23: 人和斑头雁血红蛋白 β 链 needle 比对结果图

将人血红蛋白的含氧和脱氧形式的 α 和 β 链三维结构分别与斑头雁的进行结构叠合 (Magic Fit), 如图 24 和图 25 所示。

含氧形式叠合后均方根误差 (Root Mean Square Deviation, RMSD) 为 0.98 埃, 脱氧形式叠合后均方根误差 (Root Mean Square Deviation, RMSD) 为 1.13 埃。这个数值显示斑头雁和人血红蛋白脱氧形式的结构差异比含氧形式大。

根据上面对于斑头雁和人血红蛋白的血红素的研究, 发现人血红素分子周围 5 埃内有更多的氨基酸, 这可能是人血红蛋白分子对氧亲和性较低的原因之一。同时脱氧形式的人血红素分子同样和 His87 共价结合, 这一点与斑头雁也不同。同时血红素分子的差异也比较明显, 斑头雁是脱氧形式血红素分子平面较平, 而人则相反, 如图 6-图 13 所示。

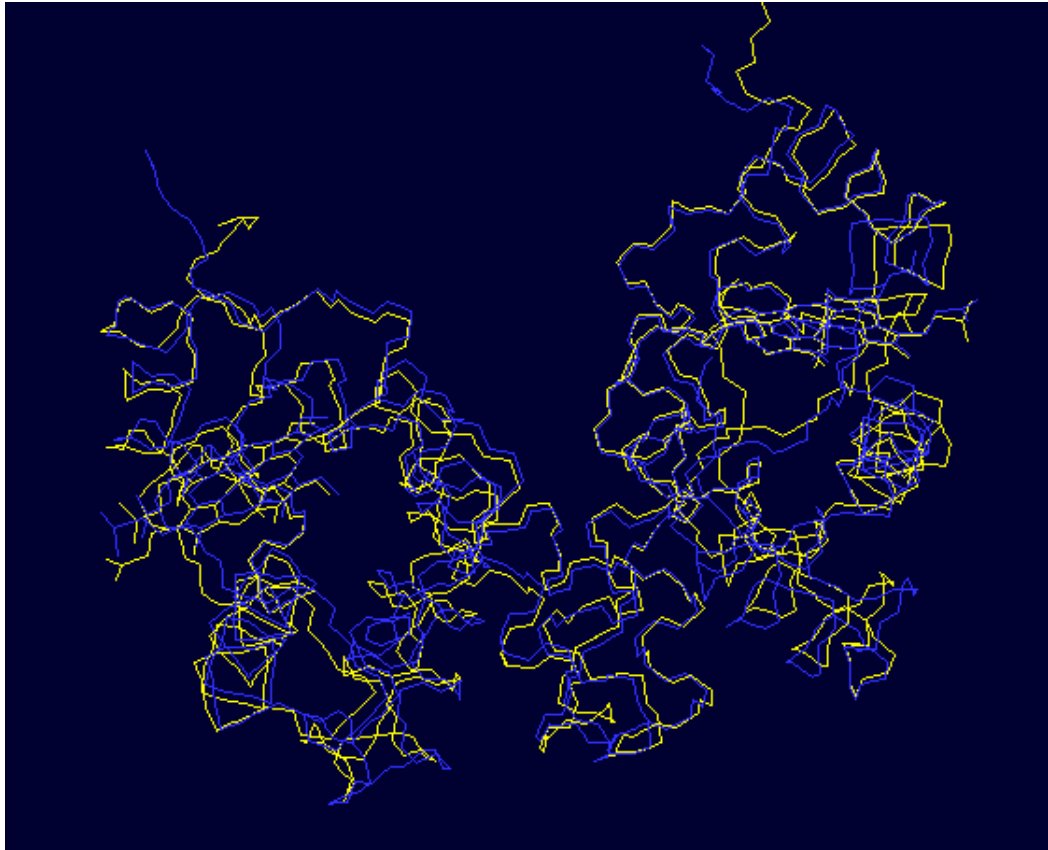


图 24: 人血红蛋白和斑头雁血红蛋白含氧形式 α 和 β 链结构叠合 (Fit) 图

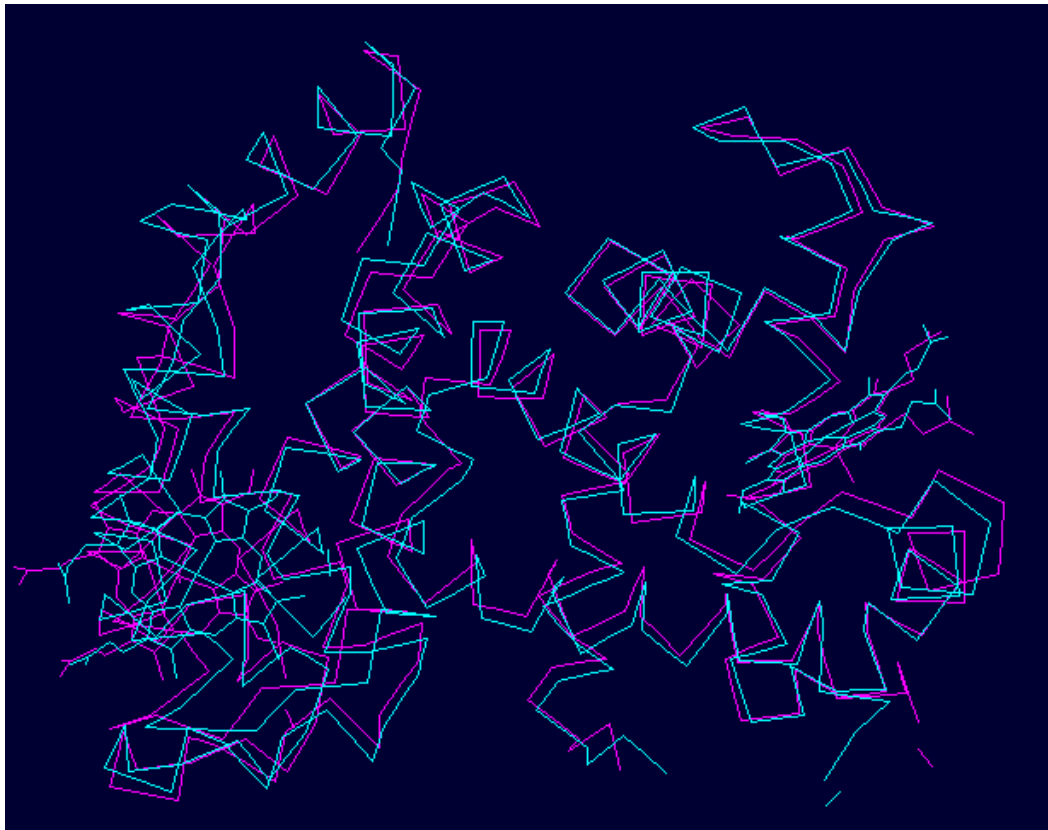


图 25: 人血红蛋白和斑头雁血红蛋白脱氧形式 α 和 β 链结构叠合 (Fit) 图

根据上问灰雁中的研究结果，发现人血红蛋白 119 位也是 Pro，推测这一位点可能与血红蛋白亲和性相关，研究其周围的原子。

人氧合血红蛋白中该残基侧链 β (C β) 周围4埃内没有 β 亚基残基，如图26所示。

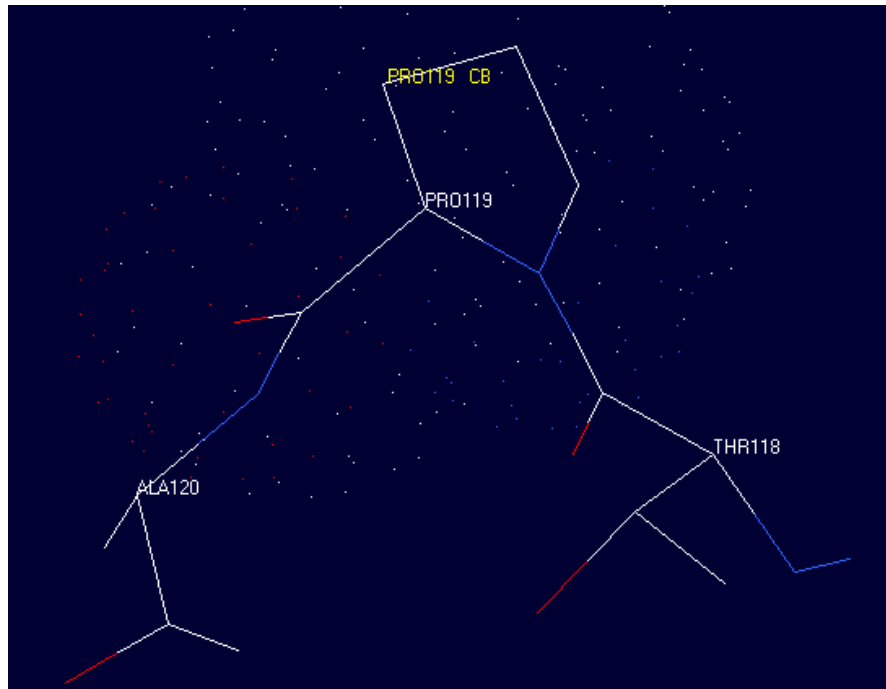


图 19: 人血红蛋白 α 链 119 位 Pro β 碳周围 4 埃的氨基酸情况

人氧合血红蛋白中该残基侧链 γ (C γ) 周围4埃内 β 亚基残基2个，分别为Arg30和Met55，与该 β -碳原子距离小于4埃的原子为Met55的 γ 碳和S，Arg30的-NH₂，如图20所示。

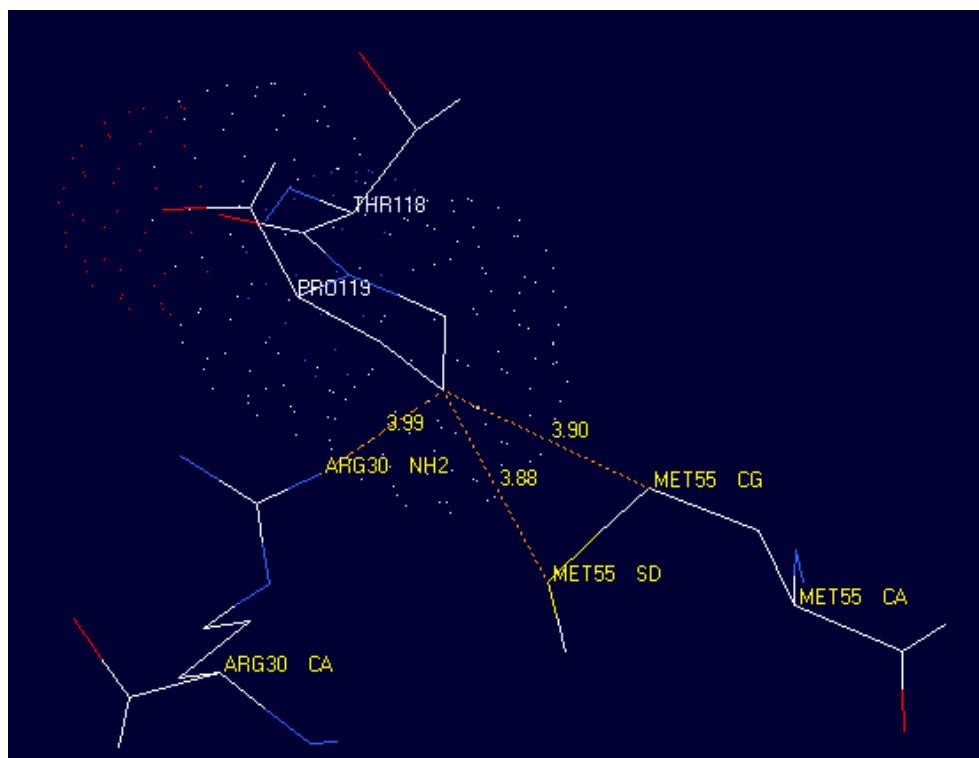


图 20: 人血红蛋白 α 链 119 位 Pro γ 碳周围 4 埃的氨基酸情况

灰雁氧合血红蛋白中该残基侧链 δ -碳原子 ($C\delta$) 周围4埃内 β 亚基残基共1个, 为Arg30, 与该 δ -碳原子距离小于4埃的原子为Arg30的 $-NH_2$, 如图21所示。

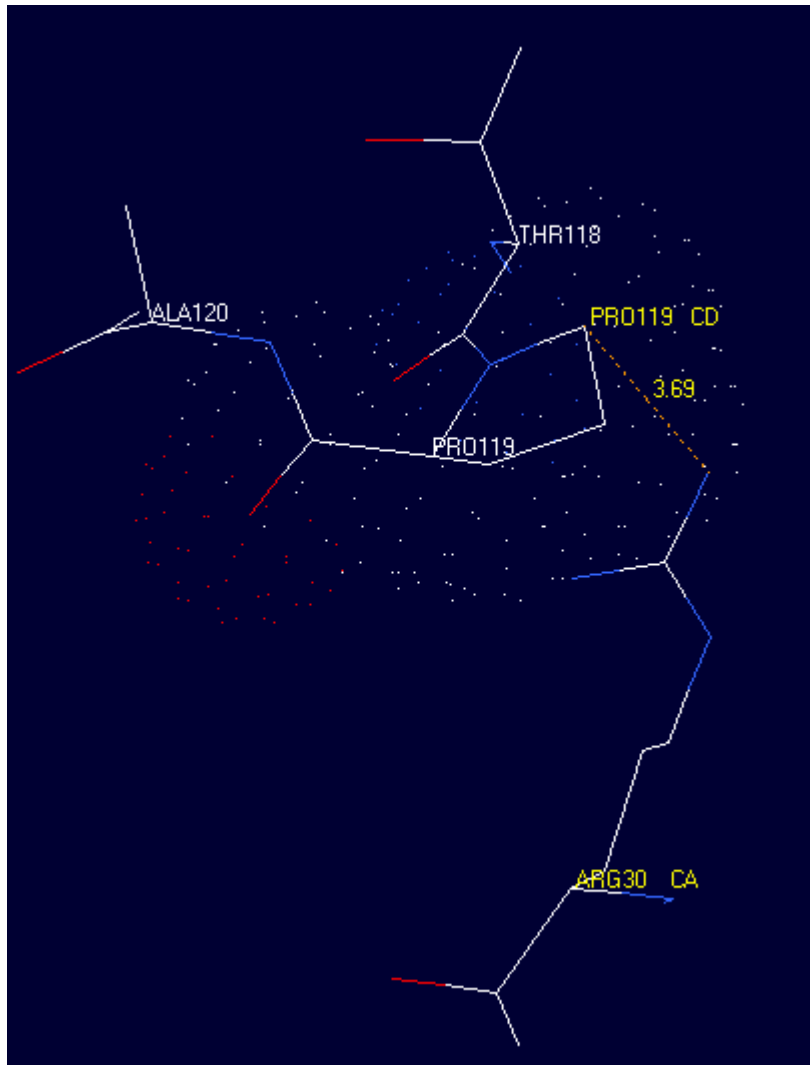


图 21: 人血红蛋白 α 链 119 位 Pro γ 碳周围 4 埃的氨基酸情况

人氧合血红蛋白中该残基侧链 β 、 γ 、 δ -碳原子 ($C\beta$ 、 $C\gamma$ 、 $C\delta$) 周围 4 埃内 β 亚基残基共 2 个, 分别为 Arg30 和 Met55, 距离小于 4 埃的原子为 Met55 的 γ 碳和 S, Arg30 的 $-NH_2$ 。

在这里可以发现人血红蛋白的 β 链 55 位是 Met, 它比斑头雁和灰雁中的 Leu 大得多的, 因此可能对结构产生更大的影响。

9. 对人血红蛋白分子进行突变分析

通过上文的分析, 我们知道可能是 α 链 119 位 Pro 的变化使血红蛋白氧亲和力下降, 因此尝试突变 α 链 119 位和其对应的 β 链 55 位氨基酸进行分析。

通过 Swiss-PDB viewer 的突变功能将人血红蛋白含氧形式的 α 链 119 位 Pro 突变位 Ala, 并进行能量优化。突变后血红蛋白中, 该残基侧链 β -碳原子 ($C\beta$) 周围 4 埃内 β 亚基残基没有了, 如图 22 所示。Met β 55 与 Ala α 119 之间最近距离为 4.07 埃, 不能形成范德华力。

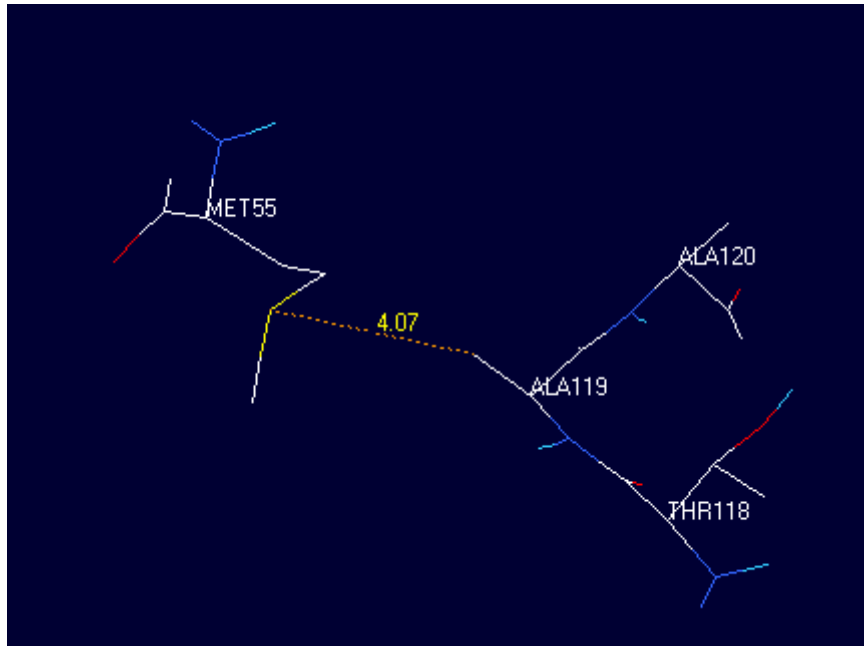


图 22: 突变 Pro α 119 为 Ala 后, Ala β 碳周围 4 埃的氨基酸情况

另外, 如果将人血红蛋白含氧形式的 β 链 50 位 Met 突变为 Ser, 并进行能量优化, 如图 23 所示。突变后血红蛋白中, 该残基侧链 \ominus -碳原子 ($C\ominus$) 周围 4 埃内 β 亚基残基只有一个 Arg β 30, 且距离为 3.94 埃, 勉强能够形成范德华力。

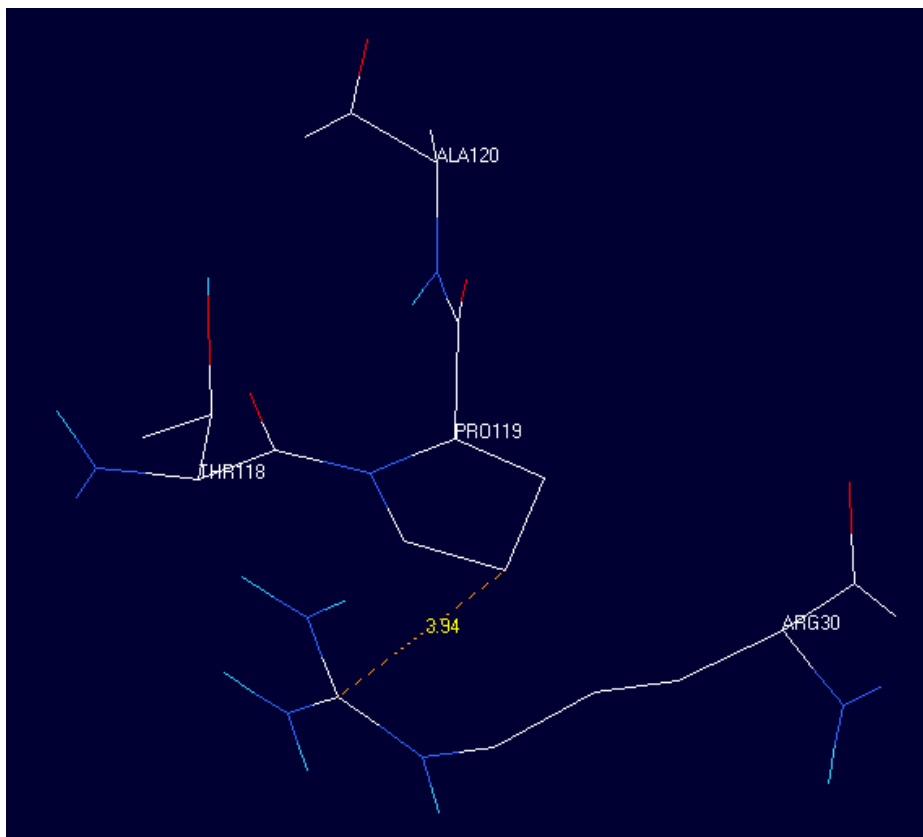


图 23: 突变 Met β 55 为 Ser 后, Ala β 碳周围 4 埃的氨基酸情况

同时将人血红蛋白含氧形式的 β 链 50 位 Met 突变位 Ser, 并进行能量优化。突变后血红蛋白中, 该残基侧链 β -碳原子 ($C\beta$) 周围 4 埃内 β 亚基残基没有了, Ser β 50 与 Ala α 119 之间最近距离为 4.29 埃, 不足以形成范德华力。如图 24 所示。

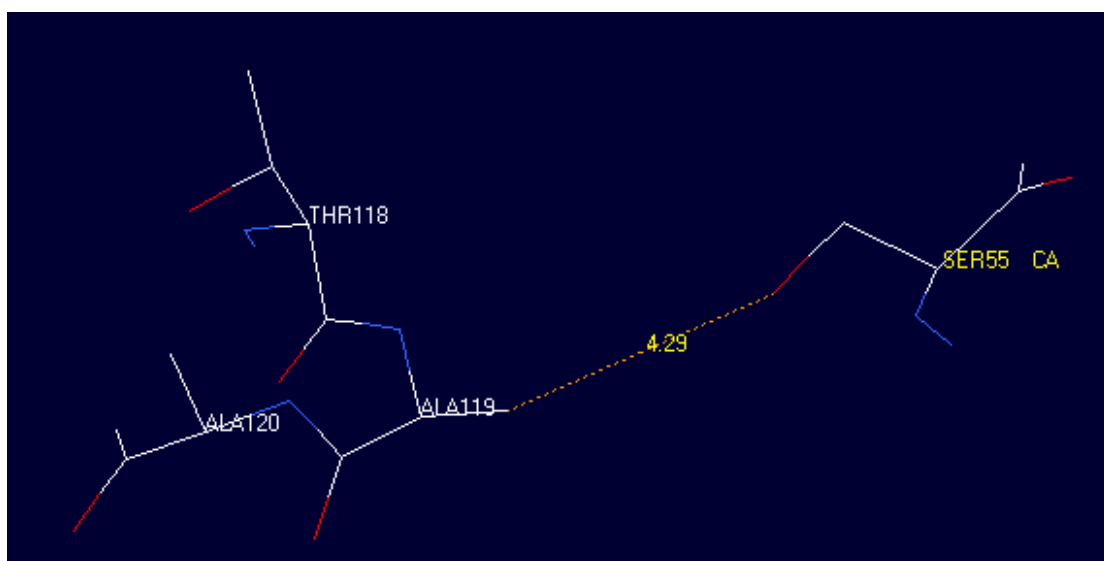


图 24: 突变 Pro α 119 为 Ala, Met β 55 为 Ser 后, Ala β 碳周围 4 埃的氨基酸情况

讨论

1. Pubmed 中共有 14 篇关于斑头雁血红蛋白的文献, 其中 12 篇是英文的, 大部分是与斑头雁血红蛋白结构相关的, 讨论为何斑头雁血红蛋白表现出了更大的运输氧的能力。
2. 通过系统发生树分析发现, 与斑头雁血红蛋白 α 链最接近的是灰雁的血红蛋白 α 链。相似性大于 90% 的 16 条血红蛋白分子一起建树的效果很不好, 而通过物种有所选择以后, 建成了虽然包含物种较少, 但是更有意义的树, 因此, 在进行建树的时候对于物种因有所选择。
3. 通过测量斑头雁含氧和脱氧形式的血红素分子可以发现, 结合了氧以后, 血红素分子的结构发生了改变, 产生了新的氢键和共价键, 与周围氨基酸的结合更为紧密了, 这样的结构更为稳定。
4. 通过测量人血红蛋白含氧和脱氧形式的血红素分子可以发现, 结合氧以后, 血红素分子的结构同样发生了改变, 产生了新的氢键, 与周围氨基酸的联系更紧密了, 这样的结构更为稳定。同时, 周围 5 埃内的氨基酸发生了改变, 说明结构有了比较大的变化。
5. 根据系统发生树可以知道, 斑头雁和灰雁有很大的相似性, 进行序列比对可以知道, 仅仅有四个氨基酸发生了改变, 结构叠合图的方差很小, 说明它们的结构也非常相似。

灰雁不能适应缺氧的环境, 而斑头雁可以, 所以它们的血红蛋白肯定发生了一些比较有意义的变化。通过比较发现, 其中斑头雁 α 链 119 位 ALA 在灰雁中变成了 pro, 而斑头雁 β 链 125 位 ASP 变成了 Glu, 这两个氨基酸都在血红蛋白 α 链和 β 链的结合处。

比较斑头雁 α 链 119 位 Ala 和灰雁 α 链 119 位 Pro 周围 4 埃的氨基酸, 发现灰雁中 Pro α 119 和 Leu β 55 之间位 3.79 埃, 表明它们之间存在范德华力相互作用。而斑头雁中这两个氨基酸之间为 4.56 埃, 不能产生范德华力。这样在斑头雁中就产生了一个“空白”, 这样一个表面的“空白”可以使脱氧血红蛋白的结构更为放松, 这样放松的结构比较不稳定, 因此可以帮助血红蛋白从脱氧状态转化到更稳定的含氧状态¹。

另外一个位于 α 链和 β 链的结合处的氨基酸是 Glu β 125, 在灰雁中谷氨酸与 His α 50 位可以通过侧链的可塑性形成盐桥, 在斑头雁中, Asp β 125 与 His α 50 最近的距离是 8.23 埃, 虽然说 Asp β 125 也可与 Thr α 34 形成范德华力相互作用, 但是范德华力与盐桥相比要弱得多。因此 Glu 变成 Asp 可能也在提高斑头雁氧亲和性中起到了一定的作用¹。

另外两个斑头雁中的氨基酸为 α 18 和 α 63, 它们虽然在蛋白表面上, 但是研究表明, 它们会影响血红蛋白的四级结构¹⁻²。

6. needle 比对发现人和斑头雁的血红蛋白分子有较大的序列差异, 结构叠合后方差也比较大, 脱氧形式的方差比含氧更大, 表明人脱氧形式的血红蛋白结构跟斑头雁相比差异更大。

人的血红素分子与斑头雁的有较大的差异。周围 5 埃内的氨基酸分子更多, 并且脱氧形式中, His87 与血红素分子也是共价结合的, 推测这些现象都会使氧气与血红素分子的难度加大。人血红素分子在脱氧时是凹进去的, 而在含氧时是平的, 斑头雁则相反。凹进去的血红素分子可能会使 Fe 更不易接触到氧分子。

人血红蛋白 α 链 119 位也是 Pro, 研究这个氨基酸 4 埃内的氨基酸发现, Leu β 55 在人血红蛋白中变成了 Met β 55, 这个氨基酸更加大。在人血红蛋白中, 同样也可以形成范德华力, 产生与灰雁类似的可能更强的效果。

7. 通过突变分析发现, 将 Pro α 119 变为 Ala 或将 Met β 55 变为 Ser 都可以使血红蛋白分子更为放松, 从而帮助其从脱氧的状态转化为含氧状态, 并且将 Pro α 119 变为 Ala 的效果比将 Met β 55 变为 Ser 更好。Jessen TH 等的文章显示, 将 Pro α 119 变为 Ala 或将 Met β 55 变为 Ser 确实能提供人血红蛋白氧的亲合性, 并且 Pro α 119 变为 Ala 的变化会使氧的亲合性提高更多²。
8. 通过本文的分析, 我们可以推测 Pro α 119 在血红蛋白氧亲和力上起到了非常重要的作用。可以通过改变这一残基来提高血红蛋白的氧亲和力。

参考文献

1. Liang YH, Liu XZ, Liu SH, Lu GY (2001) The structure of greylag goose oxy haemoglobin: the roles of four mutations compared with bar-headed goose haemoglobin. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 57:1850-1856
2. Jessen TH, Weber RE, Fermi G, Tame J, Braunitzer G (1991) Adaptation of bird hemoglobins to high altitudes: demonstration of molecular mechanism by protein engineering. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:6519-6522