

CLAUDIO CAÑIZARES PROAÑO\*

**LAS HEMOGLOBINAS  
HUMANAS.  
LA HEMOGLOBINA  
UNAM.**

**II. CONSIDERACIONES  
GENÉTICAS**

EL ESTUDIO de la estructura bioquímica de las alteraciones moleculares y las características genéticas de la hemoglobina ha adquirido enorme interés en los últimos años.

El trabajo científico relacionado con la hemoglobina había permanecido estático por mucho tiempo. Ya en 1866, *Körber*<sup>5</sup> había encontrado que la hemoglobina fetal presentaba características químicas diferentes a la del adulto, ya que se comportaba en forma distinta en una simple prueba de desnaturalización alcalina. Fue sólo hasta el año de 1949, cuando *Pauling*<sup>7</sup> reanudó este estudio al encontrar que la hemoglobina de las personas afectadas con anemia de células falciformes tenía características electroforéticas diferentes a las de la hemoglobina de personas normales.

En ese año empieza realmente a estudiarse con verdadero interés la estructura y características de la hemoglobina, tanto en personas sanas como en individuos afectados por anemia. Los hallazgos son extensos y su interés se relaciona sobre todo con el campo de las enfermedades moleculares y con el de las afecciones congénitas.

Repasemos brevemente los conocimientos relacionados con la hemoglobina y las hemoglobinopatías o enfermedades causadas por la presencia de una hemoglobina anormal, entre las cuales está la hemoglobina UNAM, estudiada por nosotros.

---

\* Investigador - Instituto de Estudios Médicos y Biológicos. UNAM.

## I. ESTRUCTURA DE LA MOLÉCULA HEMOGLOBÍNICA

Extensos estudios de tipo bioquímico con *Ingram*<sup>8</sup>, y de tipo biofísico con *Perutz*<sup>8</sup> culminaron al llegarse a establecer detalladamente la estructura tridimensional de la hemoglobina. La hemoglobina está formada por dos hemimoléculas idénticas entre sí. Cada hemimolécula está constituida de una parte pirrólica o Heme, en la que va incluido el átomo de hierro, y de una parte globínica, formada por dos cadenas de aminoácidos. Presentamos a continuación un esquema de la estructura tridimensional de la hemoglobina A y de la secuencia de aminoácidos en las diversas cadenas hemoglobínicas.

Figura 1

y

Figura 2

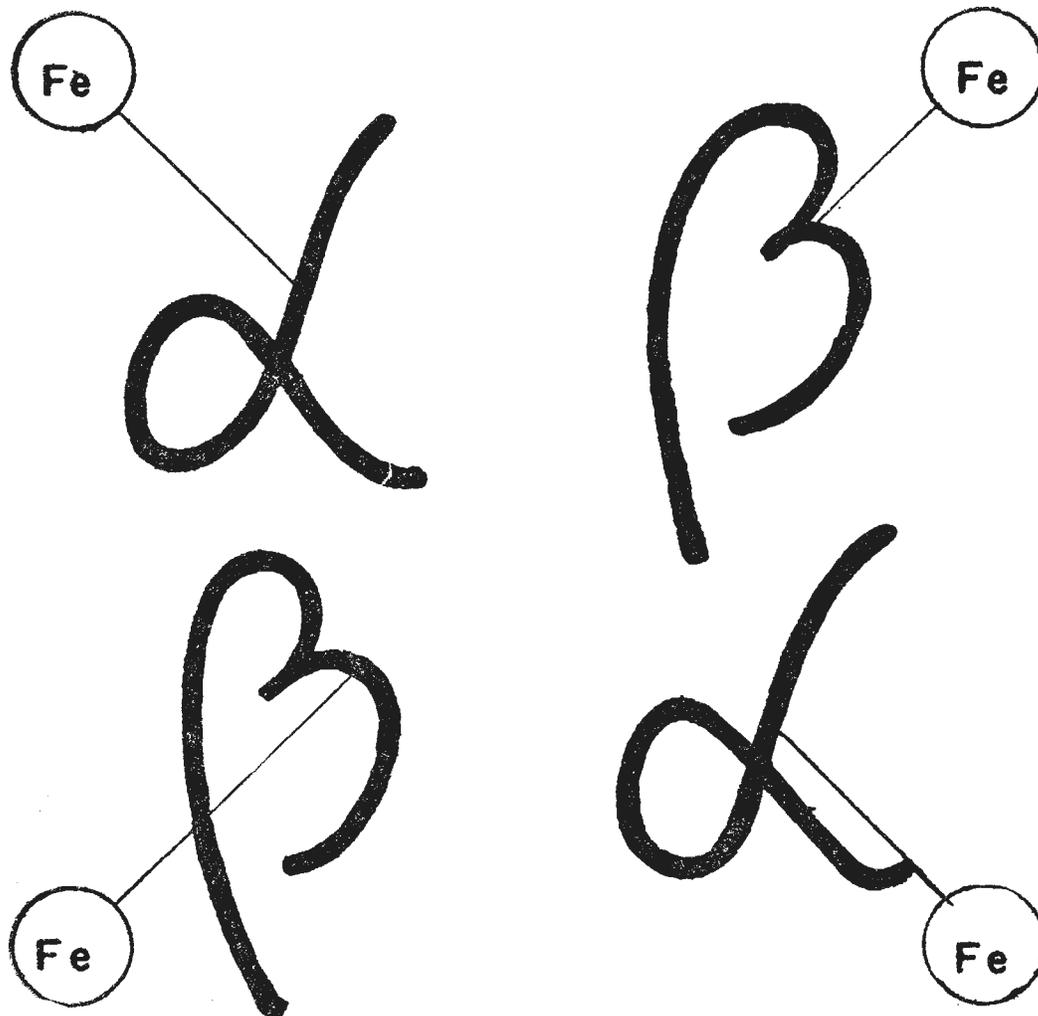


Figura 1

Esquema tridimensional de la Hemoglobina A.

αβγδ

Val	Leu	Ser	Pro	Ala	Asp	Lys	Thr	Asn	Val	Lys	Ala	Ala	Try	Gly	Lys	Val	Gly	Ala	His	Ala	Gly	Glu	Tyr	Gly	Ala	Glu	Ala	Leu	Glu	Arg	Met	Phe	Leu	
Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Ser	Ala	Val	Thr	Ala	Leu	Try	Gly	Lys	Val	Asn	Val			Asp	Glu	Val	Gly	Gly	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg	Leu	Leu	Val
Gly	His	Phe	Thr	Glu	Glu	Asp	Lys	Ala	Thr	Ileu	Thr	Ser	Leu	Try	Gly	Lys	Val	Asn	Val			Glu	Asp	Ala	Gly	Gly	Glu	Thr	Leu	Gly	Arg	Leu	Leu	Val
Val	His	Leu	Thr	Pro	Glu	Glu	Lys	Thr	Ala	Val	Asn	Ala	Leu	Try	Gly	Lys	Val	Asn	Val			Asp	Ala	Val	Gly	Gly	Glu	Ala	Leu	Gly	Arg	Leu	Leu	Val

αβγδ

Ala	Val	Lys	Lys	Gly	His	Gly	Lys	Val	Gln				Ala	Ser	Gly	His	Ser	Leu	Asp	Phe	His	Pro	Phe	Tyr	Thr	Lys	Thr	Thr	Pro	Phe	Ser			
Leu	Val	Lys	Lys	Gly	His	Ala	Lys	Val	Lys	Pro	Asn	Gly	Met	Val	Ala	Asp	Pro	Thr	Ser	Leu	Asp	Gly	Phe	Ser	Glu	Phe	Phe	Arg	Gln	Thr	Try	Pro	Tyr	Val
Leu	Val	Lys	Lys	Gly	His	Ala	Lys	Val	Lys	Pro	Asn	Gly	Met	Leu	Ala	Ser	Ala	Ser	Ser	Leu	Asn	Gly	Phe	Ser	Asp	Phe	Phe	Arg	Gln	Thr	Try	Pro	Tyr	Val
Leu	Val	Lys	Lys	Gly	His	Ala	Lys	Val	Lys	Pro	Asp	Gly	Met	Val	Ala	Asp	Pro	Ser	Ser	Leu	Asp	Gly	Phe	Ser	Glu	Phe	Phe	Arg	Gln	Thr	Try	Pro	Tyr	Val

αβγδ

Asp	Ala	Leu	Thr	Asn	Ala	Val	Ala	His	Val	Asp	Asp	Met	Pro	Asn	Ala	Leu	Ser	Ala	Leu	Ser	Asp	Leu	His	Ala	His	Lys	Leu	Arg	Val	Asp	Pro	Val	Asp	Phe
Gly	Ala	Phe	Ser	Asp	Gly	Leu	Ala	His	Leu	Asp	Asp	Leu	Lys	Gly	Thr	Phe	Ala	Thr	Leu	Ser	Gln	Leu	His	Cys	Asp	Lys	Leu	His	Val	Asp	Pro	Glu	Asn	Phe
Thr	Ser	Leu	Gly	Asp	Ala	Ileu	Lys	His	Leu	Asp	Asp	Leu	Lys	Gly	Thr	Phe	Ala	Gln	Leu	Ser	Glu	Leu	His	Cys	Asp	Lys	Leu	His	Val	Asp	Pro	Glu	Asn	Phe
Gly	Ala	Phe	Ser	Asp	Gly	Leu	Ala	His	Leu	Asp	Asp	Leu	Lys	Gly	Thr	Phe	Ala	Thr	Leu	Ser	Glu	Leu	His	Cys	Asp	Lys	Leu	His	Val	Asp	Pro	Glu	Asn	Phe

αβγδ

Ser	Val	Ser	Ala	Leu	Phe	Lys	Asp	Leu	Ser	Ala	His	Val	Ala	Pro	Thr	Phe	Glu	Ala	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Leu	Thr	Val	Leu	Leu	Cys	His	Ser	Leu	Leu	Lys
Ala	Val	Gly	Ala	Val	Val	Lys	Gln	Tyr	Ala	Ala	Gln	Val	Pro	Pro	Thr	Phe	Glu	Lys	Gly	Phe	His	His	Ala	Leu	Val	Cys	Val	Leu	Val	Asn	Gly	Leu	Leu	Arg
Ala	Val	Gly	Thr	Val	Ileu	Lys	Gln	Try	Ser	Ala	Gln	Val	Glu	Pro	Thr	Phe	Glu	Lys	Gly	Phe	His	Ileu	Ala	Leu	Val	Thr	Val	Leu	Val	Asn	Gly	Leu	Leu	Lys
Ala	Val	Gly	Ala	Val	Val	Lys	Gln	Tyr	Ala	Ala	Gln	?	?	Pro	Thr	Phe	Glu	Lys	Gly	Phe	?	?	Ala	Leu	Val	Cys	Val	Leu	Val	Asn	Gly	Leu	Leu	Arg

αβγδ

Thr	Val	Leu	Thr	Ser	Lys	Tyr	Arg
Asp	Ala	Leu	Ala	His	Lys	Tyr	His
Ser	Ala	Leu	Ser	Ser	Arg	Tyr	His
Asp	Ala	Leu	Ala	His	Lys	Tyr	His

FIGURA 2 - REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA SECUENCIA DE AMINOACIDOS SEÑALANDO LOS LUGARES EN QUE COINCIDEN LOS AMINOACIDOS DE LAS CADENAS α, β, γ, δ. ESTAS COINCIDEN EN UN 35 %

## II. HEMOGLOBINAS NORMALES

Hemos representado a la hemoglobina A ( $2\alpha-2\beta$ ), la cual es la más importante entre las hemoglobinas normales, pero no es la única.

Normalmente existen en el ser humano 4 tipos de hemoglobinas<sup>2, 5</sup> a saber:

Hemoglobina Gower o embrionaria  
 Hemoglobina F o fetal  
 Hemoglobina A  
 Hemoglobina A<sub>2</sub>

Se habla también de la Hemoglobina A<sub>3</sub>. Los estudios relacionados con ésta son todavía poco concluyentes. Se la considera más bien como una hemoglobina A alterada por la conservación.

La cantidad de cada una de estas hemoglobinas varía de acuerdo con las diferentes etapas del desarrollo del ser humano:

ETAPA EMBRIONARIA.	Hemoglobina Gower. . . . .	90 a 100 por ciento
	Hemoglobina fetal . . . . .	0 a 10 por ciento
ETAPA FETAL	Hemoglobina fetal. . . . .	99 a 100 Por ciento
	Hemoglobina A . . . . .	0 a 1 Por ciento
ETAPA POSTNATAL	Hemoglobina A . . . . .	97 a 98 Por ciento
	Hemoglobina A <sub>2</sub> . . . . .	1 a 2 Por ciento
	Hemoglobina F . . . . .	1 a 2 Por ciento

Cada una de estas hemoglobinas normales tiene diferente estructura debido a que dos de sus cadenas globínicas son diferentes. La secuencia de los aminoácidos cambia en estas cadenas y es lo que les da diverso comportamiento bioquímico y otra estructura proteica, a tal punto que se puede decir que la diferencia entre estas cadenas llega a un 30 por ciento.

De acuerdo con esto, vamos a ver como están formadas las diferentes hemoglobinas normales:

<i>Hemoglobina Gower</i> . . . . .	$2\alpha$ $2\epsilon$
<i>Hemoglobina Fetal</i> . . . . .	$2\alpha$ $2\gamma$
<i>Hemoglobina A.</i> . . . . .	$2\alpha$ $2\beta$
<i>Hemoglobina A<sub>2</sub></i> . . . . .	$2\alpha$ $2\delta$

La cadena  $\alpha$  es común a todas.

Es lógico pensar que estos cambios estructurales relacionados con las diferentes etapas del desarrollo humano se deben a que en cada una de estas etapas las funciones y necesidades que cumple el pigmento respiratorio son diferentes, dependientes de las diversas características cardiorespiratorias y de hematosis que tiene cada etapa evolutiva del crecimiento, a saber: embrionario, fetal y postnatal.

### III. ALTERACIONES DEL PORCENTAJE DE LAS HEMOGLOBINAS NORMALES. TALASEMIA $\beta$ Y ENFERMEDAD FETAL.

Existen individuos aislados de la población que presentan alteraciones en los porcentajes de las diversas hemoglobinas normales. Estas personas pueden tener persistencia de la hemoglobina Gower, de la hemoglobina fetal, o aumento de la hemoglobulina  $A_2$ . Estos individuos presentan alteraciones clínicas anémicas del tipo de la talasemia  $\beta$ , que se caracteriza por lo general por un aumento de las hemoglobinas F y  $A_2$ , y una disminución de la hemoglobina A, en la etapa postnatal:

#### TALASEMIA $\beta$ :

<i>Etapa postnatal</i>	Hemoglobina fetal. . . . .	10 a 30 Por ciento
	Hemoglobina A . . . . .	63 a 85 Por ciento
	Hemoglobina $A_2$ . . . . .	5 a 7 Por ciento

Existe además la enfermedad fetal en la cual hay un alto porcentaje de hemoglobina fetal, pero no existe anemia.

#### ENFERMEDAD FETAL:

*Etapa postnatal.* Hemoglobina fetal, hasta 100 por ciento.

### IV. LAS HEMOGLOBINAS ANORMALES

Existen otras personas que presentan hemoglobinas en las cuales se pueden ver dos tipos de alteraciones: *a*) Un aminoácido de una de las cadenas se ha cambiado. *b*) Las cuatro cadenas son semejantes ( $4\alpha$ ,  $4\beta$ ,  $4\delta$ ,  $4\gamma$ ), o Talasemia  $\alpha$ .

Estos cambios dan a la hemoglobina alterada características bioquímicas diferentes a lo normal.

Se han descrito hasta la fecha cerca de 50 hemoglobinas anormales. Para identificarlas se usan métodos de tipo electroforético, cromatográfico, y reacciones químicas. Una vez encontradas o aisladas, se procede a su estudio estructural de tipo bioquímico, para encontrar la cadena alterada y el aminoácido cambiado en esa cadena; para ello se tienen métodos de hibridación de cadenas, "huella digital" y análisis de aminoácidos.

La mayoría de las hemoglobinas anormales no producen anemia y han sido halladas por estudios seriados en la población.

En México se han descrito dos hemoglobinas anormales: la hemoglobina México, de *Lisker* y col., y la Hemoglobina UNAM, de este autor y col.<sup>1</sup>.

*Hemoglobina UNAM*<sup>1</sup>. Esta hemoglobina anormal se encontró en una familia mexicana residente en el Distrito Federal y sin antecedentes raciales ajenos al mexicano mestizo. Las personas afectadas sufrían de un cuadro anémico importante y al ser estudiadas desde el punto de vista hematológico se les encontró una hemoglobina con características anormales. Al continuar el estudio se llegó a la conclusión de que se trataba de una hemoglobinopatía nueva. Las características de esta hemoglobina, que se llamó UNAM son las siguientes: Su movilidad electroforética, tanto en papel como en geles (almidón y acrilamida) es muy semejante a la de la hemoglobina F, o sea ligeramente anódica con relación a la hemoglobina A. Su característica en cromatografía en Amberlita IRC-50 es también semejante a la de la hemoglobina F, es decir, más móvil que la hemoglobina A. La hemoglobina UNAM, se diferencia de la hemoglobina F en que no es resistente a la acción de los álcalis.

Al continuar el estudio en el plano bioquímico, encontramos que el patrón de péptidos ("huella digital") de nuestra hemoglobina era diferente al de la hemoglobina A y F. Este último estudio lo hicimos utilizando cromatografía en papel del tipo uni y bidimensional.

## V. CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Entramos en un campo de mucha importancia, en el cual fue difícil explicar la herencia mendeliana. Los puntos relacionados con la herencia de las hemoglobinas se aclararon cuando aparecieron los estudios

de Ingram<sup>3</sup> sobre genética hematológica y los estudios de Jacob<sup>4, 9</sup>, sobre genética molecular en las bacterias. Ahora sabemos que la herencia de las hemoglobinas se produce por cadenas en forma autosómica y semidominante, y existen mecanismos de regulación de la acción del gene.

Presentamos a continuación un esquema de cómo se realiza la herencia de las hemoglobinas en personas normales:

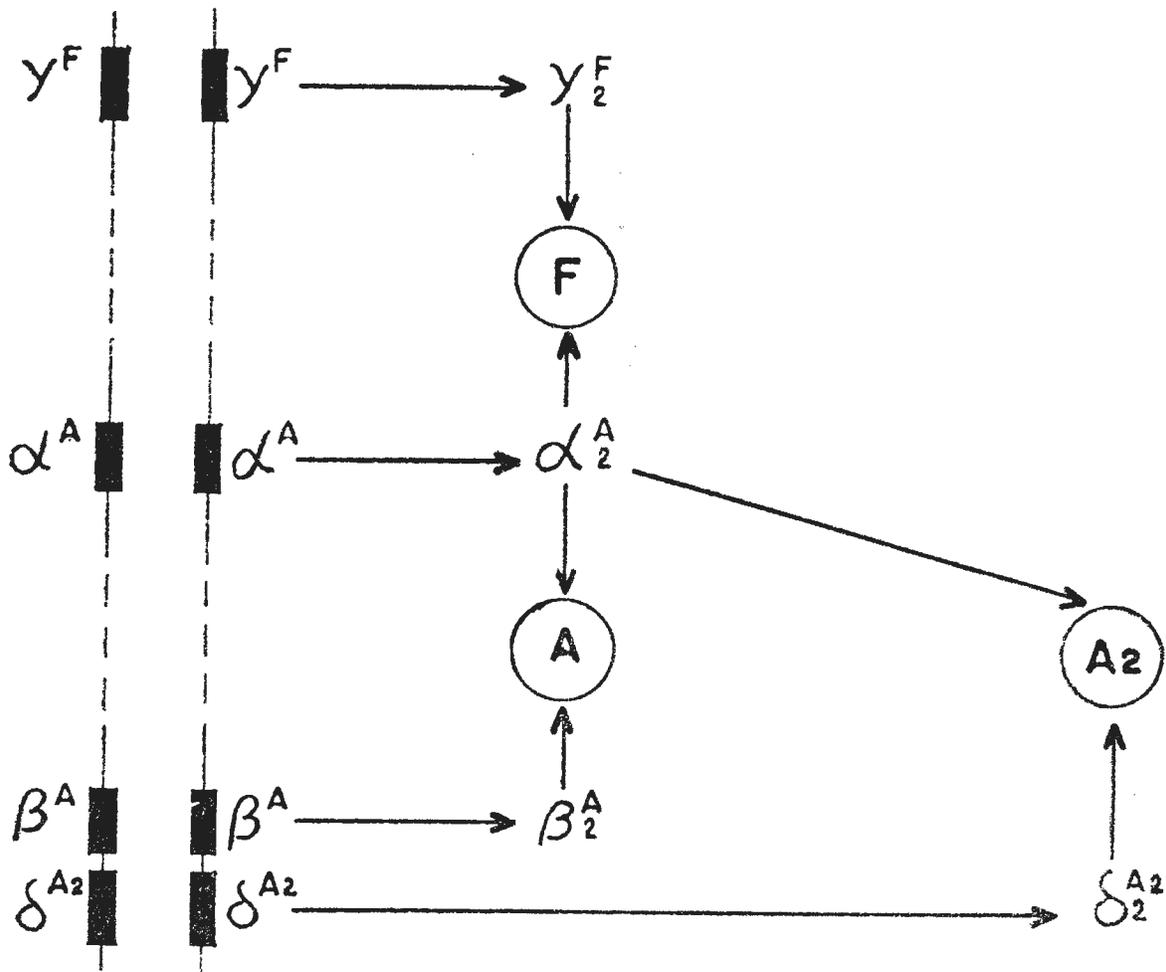


FIG. 3

Esquema del mecanismo de la herencia de las cadenas normales para formar las diversas hemoglobinas normales.

Luego tenemos un esquema relacionado con la herencia de las hemoglobinas en individuos que presentan hemoglobinas anormales:

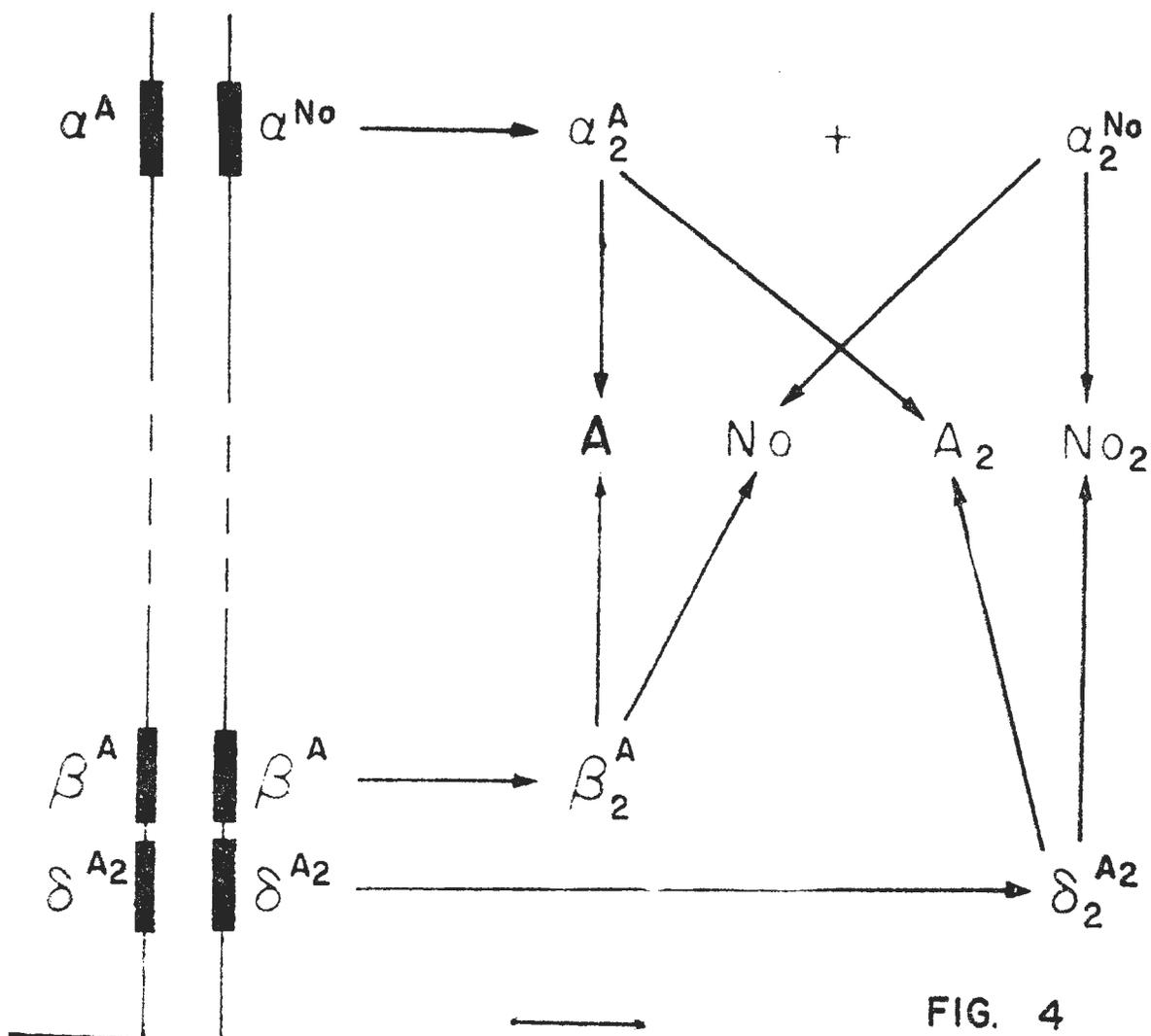


FIG. 4

Esquema del mecanismo de la herencia de las cadenas de las hemoglobinas anormales, en este caso de una persona que posee las hemoglobinas anormales Norfok<sup>1</sup> Norfok<sup>2</sup>, según Ingram<sup>3</sup>.

De lo presentado anteriormente podemos concluir ya que las diferentes cadenas que constituyen las hemoglobinas normales se heredan independientemente (no alélicas).

Las cadenas  $\beta$  y  $\delta$  están ligadas, es decir, ocupan *loci* adyacentes. Las otras cadenas,  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ , tienen sus respectivos *loci* en lugares lejanos del mismo cromosoma o quizá, menos probable, en cromosomas diferentes.

Las cadenas anormales (hemoglobinopatías) son alélicas de sus correspondientes normales, es decir, todas las cadenas  $\alpha$  anormales son alélicas de la cadena  $\alpha$  normal y así para las otras cadenas existentes.

En cuanto a cuál o cuáles de los cromosomas pueden ser los que transportan los genes de las cadenas hemoglobínicas, sólo existen estudios de *Motulski*<sup>6</sup>, los cuales señalan la posibilidad de que sea el cromosoma T<sup>3</sup> el relacionado con los genes hemoglobínicos. Esta observación se deriva del hecho de haber encontrado siempre alteraciones de este cromosoma en varios niños que presentaban persistencia de la hemoglobina *Gower*.

Lo expuesto anteriormente nos explica parte del problema genético relacionado con las hemoglobinas. Falta exponer el mecanismo por el cual las acciones de los genes son reguladas en diferente forma de acuerdo con la etapa del desarrollo y el porqué la expresión de alguna de estas cadenas puede faltar en un determinado individuo, dando hemoglobinas con 4 cadenas iguales (talasemia  $\alpha$ ) o que explique el motivo por el cual pueden persistir la hemoglobina *Gower* o la fetal, presentándose en la etapa postnatal (talasemia  $\beta$  y enfermedad fetal).

Para explicar lo expuesto en el párrafo anterior, presentamos el esquema de la Fig. 5.

Vemos que las características genéticas de las diferentes cadenas hemoglobínicas están gobernadas por tres tipos de genes heredados todos ellos con características mendelianas. Estos genes son: el estructural, el operador y el represor.

El gene estructural es el que trae la información genética codificada. Este gene es el que podría haber sufrido mutaciones que pueden dar cadenas anormales. Esta información es pasada al mensajero correspondiente, el cual pasa al citoplasma en el que se une al respectivo ribosoma que producirá la cadena proteica correspondiente. Un ribosoma sólo puede producir una cadena. Las cadenas, una vez estructuradas, se combinan entre sí, teniendo como base siempre la cadena  $\alpha$  para formar las diferentes hemoglobinas.

El gene estructural está regulado por un gene operador y un gene regulador con substancia represora. Hemos dicho que el gene estructural trae la información codificada; el gene operador va a ser el que ponga en actividad o en reposo al gene estructural, y la actividad de este gene operador va a depender a su vez de una substancia represora, la cual va a modificarse de acuerdo con los cambios del medio ambiente. En el caso de las hemoglobinas, esta modificación dependerá del advenimiento de una nueva etapa del desarrollo.

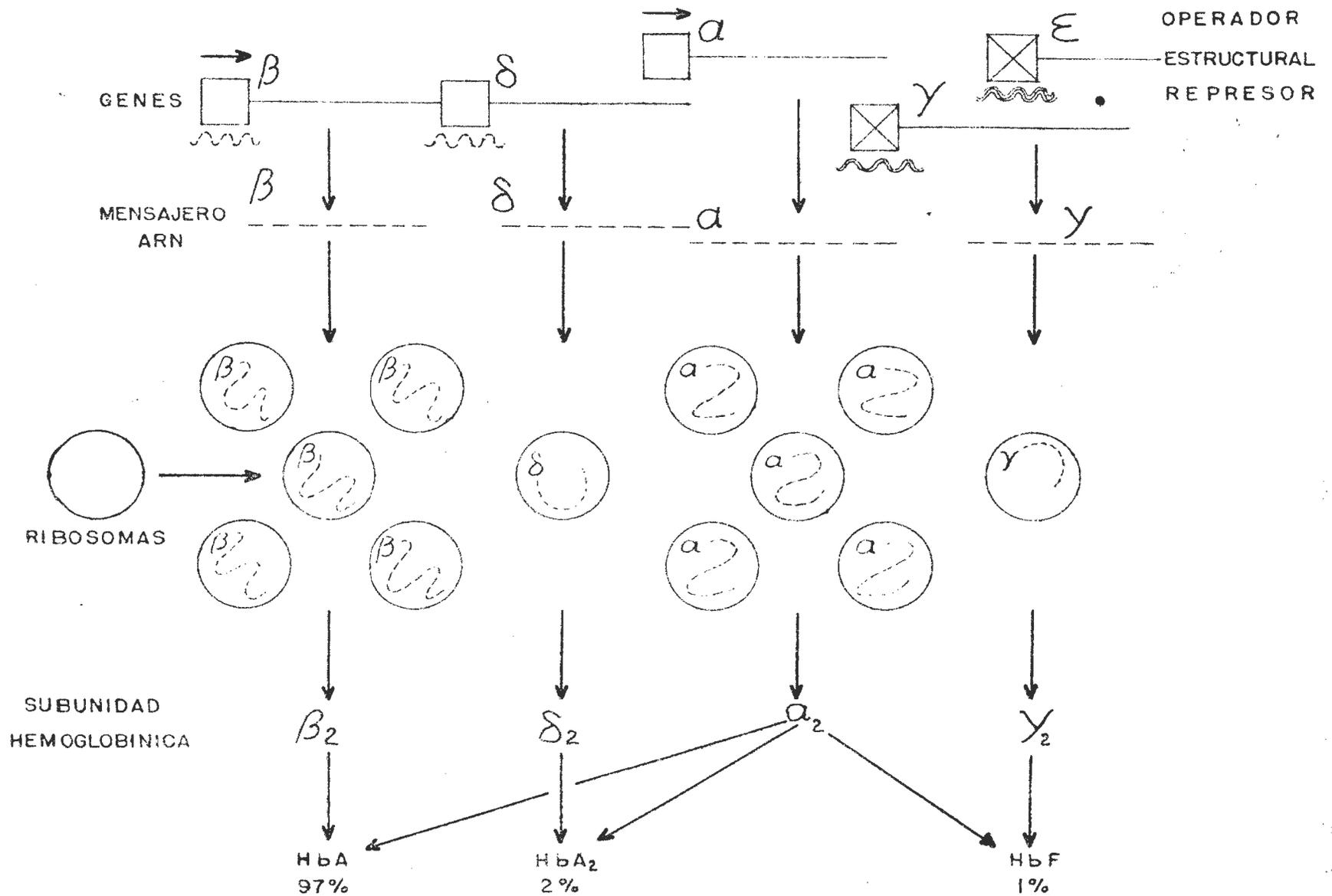


Fig. 5. Esquema del mecanismo de acción de los genes en la herencia de las cadenas de las hemoglobinas humanas. Modificado de Jacob-Monod e Ingran<sup>3, 4</sup>.

Así tendremos:

a) En la etapa embrionaria, los represores de las cadenas  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\gamma$  estarán actuando de manera que los operadores correspondientes pongan en reposo a los genes estructurales dependientes y no se produzcan cadenas  $\beta$ ,  $\delta$  y  $\gamma$ , y por lo tanto no se puedan formar hemoglobinas A, F y A<sub>2</sub>. Se estarán formando únicamente cadenas  $\alpha$  y  $\epsilon$ , produciéndose sólo la hemoglobina Gower.

b) En la etapa fetal se producirá un aligeramiento progresivo de la depresión de la producción de la cadena  $\gamma$ , formándose hemoglobina fetal; a su vez el represor de la cadena  $\epsilon$  empieza a actuar haciendo que su correspondiente operador inhiba la producción de su cadena y por lo tanto de la hemoglobina Gower.

c) En la etapa postnatal desaparece la represión de las cadenas  $\beta$  y  $\delta$  produciéndose hemoglobinas A y A<sub>2</sub>; a su vez, se deprime casi totalmente la producción de la cadena  $\gamma$ , desapareciendo casi toda la hemoglobina M. La depresión de la cadena  $\epsilon$  continúa totalmente, de manera que no hay absolutamente nada de hemoglobina Gower.

En cuanto a las alteraciones que se pueden presentar con relación a la actividad de la substancia represora, se puede ver en algunos individuos que en la etapa postnatal se siguen produciendo hemoglobinas que deberían estar reprimidas. Este es el caso ya mencionado de las talasemias y enfermedad fetal. En estos casos falló por alguna circunstancia la acción de la substancia represora y por lo tanto se siguen produciendo en la etapa postnatal grandes cantidades de hemoglobina Gower, lo cual es muy raro; o de hemoglobina F, con mayor frecuencia. En estas personas se producen además las hemoglobinas que ordinariamente deben estar presentes, como son las hemoglobinas A y A<sub>2</sub>.

Existe además otra alteración en la cual el gene operador falla. Una de las funciones que se le encomienda a este gene, y no lo hemos mencionado aún, es la de conferir a cada una de las cadenas formadas, características especiales en cuanto a su recombinación. Todas las cadenas pueden recombinarse una sola vez con cadenas iguales, formando así subunidades dobles, a saber:  $\beta_2$ ,  $\delta_2$ ,  $\gamma_2$  y  $\alpha_2$ . Estas subunidades se pueden combinar a su vez para formar la unidad proteica de la molécula hemoglobínica, pero esta combinación de subunidades es también muy especial, ya que éstas no pueden volver a unirse con otra igual y además

solamente pueden recombinarse con la subunidad  $\alpha_2$ ; es por ésto que todas las hemoglobinas normales tienen esta subunidad como un factor común.

En algunas ocasiones, este mecanismo operador falla y se presentan las *Talasemias*  $\alpha$ . En estas alteraciones se puede ver que alguna de las subunidades se llegó a recombinar con otra igual, produciéndose hemoglobinas con 4 cadenas similares:

<i>Talasemia:</i>	Hemoglobina <i>Bart.</i> . . . . .	$\gamma_4$
	Hemoglobina H. . . . .	$\beta_4$
	Hemoglobina $\delta$ . . . . .	$\delta_4$
	Hemoglobina . . . . .	$\alpha_4$

## VI. CONSIDERACIONES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN DE LAS HEMOGLOBINAS

A medida que se sube en la escala filogenética, la estructura molecular hemoglobínica se va complicando.

Podemos resumir la evolución de los genes hemoglobínicos en los siguientes postulados:

1. Un gene puede mutar dando un cambio de uno o varios aminoácidos de la cadena proteica. Esta nueva hemoglobina puede persistir o desaparecer en el proceso de la selección natural. Este tipo de hemoglobinas anormales se presenta en individuos aislados de la población y aparecen y desaparecen en el curso de la evolución de la humanidad.

2. En algún momento de la evolución, uno de los genes de una cadena se llega a duplicar y a producir después una translocación. Los dos genes equivalentes siguen desenvolviéndose en forma independiente. Este tipo de mutación es muy raro, está sometido también a la selección natural, y permanece como una característica de la especie.

Mientras más perfecta es una especie, mayor es su funcionalismo y, por tanto, más complicada su estructura molecular hemoglobínica.

En lo relacionado al caso particular de las personas afectadas con la hemoglobinopatía UNAM, se puede afirmar que no existe alteración global de las cadenas (gene operador y regulador); está alterado exclusivamente el gene estructural, puesto que existe únicamente una alteración en la codificación de algún aminoácido. Además el caso tiene importancia

genética puesto que en las investigaciones preliminares se encuentra que solamente las mujeres de la familia son las afectadas. Con relación a este problema estamos estudiando las implicaciones genéticas del caso de la familia con esta hemoglobinopatía.

#### RESUMEN

Se presenta un estudio sobre las consideraciones genéticas relacionadas con la herencia de las hemoglobinas humanas, examinando el modo de acción de los genes estructural, operador y regulador.

Se expone el hecho de que en el caso de la hemoglobina UNAM, existe una alteración del gene estructural solamente.

#### SUMMARY

Genetic considerations are presented in this paper. The action of the structural, operator and regulator genes are examined in relation to the hereditary transmission of the different chains, pointing out the mechanisms of the allelomorphism in the inheritance of the normal and abnormal chains of the same type and the independence in the inheritance of the chains of different type.

The structural gene codifies the information, the regulator gene controls the expression of the chains through its action on the operator. The operator itself governs directly the combination of the chains.

The members of the family affected with the hemoglobinopathy UNAM, have an alteration of the structural gene giving a change of one of the aminoacids in one of the chains.

#### REFERENCIAS

1. Cañizares-Proaño, C.: *Hemoglobina UNAM. Una nueva hemoglobina anormal. I. Estudio de identificación.* Bol. Inst. Estud. Méd. Biol. Méx. 23: 75-87, (1965).
2. Huehns, E. R., Dance, N., Breaver, G. H., Keil, J. V., Hecht, F. and Motulsky, A. C.: *Human embryonic haemoglobins.* Nature (London) 201: 1095-1097, (1964).
3. Ingram, V. M.: *The Hemoglobins in Genetics and Evolution.* Columbia University Press, New York, 1963, págs. 165.

4. Jacob, F. y Monod, J.: *Genetic regulatory mechanism in the synthesis of proteins*. J. Mol. Biol. 3: 318-356, (1961).
5. Lehmann, H.: *Human haemoglobins and the chemistry of inheritance*. Intermedica 3: (1960).
6. Motulsky, A. G.: *Conferencia en el V Congreso Anual de la Sociedad de Estudios Hematológicos*. México, (1965).
7. Pauling, L., Itano, H. A., Singer, S. J. and Wells, I. C.: *Sickle cell anemia, a molecular disease*. Science 110: 543-548, (1949).
8. Perutz, M. F., Rossmann, G. M., Cullis, A. F., Muirhead, H., Will, G. and North, A. T. C.: *Structure of haemoglobin*. Nature (London) 185: 416-422, (1960).
9. Zuckerkandl, E.: *The Operon model as applied to Thalassemia*. J. Mol. Biol. 8: 128-147, (1964).