

国家医师资格考试用书

2012年

国家医师资格考试 核心能力提升与训练

临床执业医师

医师资格考试专家组

 人民卫生出版社

国家医师资格考试用书

2012年

国家医师资格考试 核心能力提升与训练

临床执业医师

医师资格考试专家组

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

国家医师资格考试核心能力提升与训练. 临床
执业医师/许超主编. —北京: 人民卫生出版社,
2012. 6

ISBN 978-7-117-15842-8

I. ①国… II. ①许… III. ①临床医学-医师-资格
考试-自学参考资料 IV. ①R192.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 080564 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

本书本印次内封贴有防伪标。请注意识别。

国家医师资格考试 核心能力提升与训练 临床执业医师

主 编: 许 超

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 66

字 数: 1678 千字

版 次: 2012 年 6 月第 1 版 2012 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15842-8/R · 15843

定 价: 128.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编者名单

主 编:许 超

副主编:冯润荷 华潜棠

参编人员名单

基础综合

生物化学	吕学儒	副教授
生理学	冯润荷	副教授
	赵蕴珍	副教授
医学微生物学	徐香兰	副教授
医学免疫学	徐香兰	副教授
病理学	甘 萍	教 授
药理学	张 悦	副教授
	刘 斌	教 授

临床综合

症状+内科学	许有华	教 授
	马菲菲	讲 师
	华潜棠	副教授
外科学+性病	李 玲	讲 师
	贾明昭	教 授
妇科学	金 涛	副教授
儿科学	李大强	副教授
传染病	徐 蓉	讲 师
精神卫生	张新军	副主任医师
	刘艳华	副主任医师
	李合群	主任医师

2012 年版国家医师资格考试用书

出版说明

国家医师资格考试目前包括三个专业,即临床医师、口腔医师及公共卫生医师,每个专业又分为两个级别,即执业医师和执业助理医师,通常称为“两级三类”考试。从 1999 年考试实施以来,试题水平不断提高,考生规模逐年增多。与此同时,有关的考试辅导用书相继出版,对考生的复习备考起到了积极作用。

为了帮助考生进行有效的复习备考,人民卫生出版社和国家医学考试中心密切合作,共同开发了医师资格考试备考系列用书。本套图书将作为国家医学考试中心的唯一推荐用书,由人民卫生出版社独家出版。

另外,作为国家医学考试中心推荐用书的必要补充,人民卫生出版社也组织专家编写了部分图书。

需要说明的是,2012 年版图书都是在 2011 年版的基础上勘误、修订而成。

本套图书具有如下三个重要特点:

权威 本套图书是依据医师资格标准和医师资格考试大纲,在国家医学考试中心、考试管理专家的悉心指导下进行编写的。

编写专家均为医师资格考试大纲的编撰专家和试题开发专家。编写专家不但熟知医师资格考试的要求和目标、深刻理解新版大纲的要旨,而且经过多次培训,深刻领悟和理解了医师资格考试备考用书的编写原则和要求。

人民卫生出版社作为国内最专业的医药卫生图书出版机构,全程参与了本套图书的开发,同时,在图书编辑、出版、装帧、设计等方面做了认真细致的工作。

全面 本套图书的全面性特点表现在两个方面。其一,全专业、全层次、全品种:本套图书涉及医师资格考试的三个专业和两个级别的考试,在图书品种上包括了考试大纲、医学综合笔试应试指南、实践技能考试应试指南等基础性复习必备的图书品种,而且还包括模拟试题解析,帮助读者掌握医师资格考试的试题题型、特点、难易度等内容。其二,本套图书编写严格依照考试大纲,不超不漏,因此内容全面涵盖了大纲涉及的内容,考点齐全且描述适度。可以说,本套图书包含了医师资格考试的全部内容。

高效 学习效率是复习备考必须关注的要素。本套图书编写注重提高考生复习备考的效率,主要体现在两个方面。首先是重点突出,将医师资格考试的核心和重点内容进行详细描述

述,从而有效地提高了复习的针对性,提高备考效率;另外,编写强调了知识结构的逻辑性和快速识记。在编写过程中,编写专家对考试大纲中的若干知识点进行结构重建,有利于学习、记忆,提高复习的效率。

图书品种和分类:

临床医学专业—执业医师

1. 医师资格考试大纲——临床执业医师
2. 国家医师资格考试 医学综合笔试应试指南——临床执业医师
3. 国家医师资格考试 医学综合笔试应试指南——医学人文概要
4. 国家医师资格考试 实践技能考试应试指南——临床执业医师
5. 国家医师资格考试 模拟试题解析——临床执业医师
6. 国家医师资格考试 模拟试卷——临床执业医师
7. 国家医师资格考试 核心能力提升与训练——临床执业医师

临床医学专业—执业助理医师

8. 医师资格考试大纲——临床执业助理医师
9. 国家医师资格考试 医学综合笔试应试指南——临床执业助理医师
10. 国家医师资格考试 实践技能考试应试指南——临床执业助理医师
11. 国家医师资格考试 模拟试题解析——临床执业助理医师
12. 国家医师资格考试 模拟试卷——临床执业助理医师
13. 国家医师资格考试 核心能力提升与训练——临床执业助理医师

口腔医学专业—执业医师

14. 医师资格考试大纲——口腔执业医师
15. 国家医师资格考试 医学综合笔试应试指南——口腔执业医师
16. 国家医师资格考试 实践技能考试应试指南——口腔执业医师
17. 国家医师资格考试 实践技能考试理论必备与操作指南——口腔执业医师
18. 国家医师资格考试 模拟试题解析——口腔执业医师
19. 国家医师资格考试 模拟试卷——口腔执业医师

口腔医学专业—执业助理医师

20. 医师资格考试大纲——口腔执业助理医师
21. 国家医师资格考试 医学综合笔试应试指南——口腔执业助理医师
22. 国家医师资格考试 实践技能考试应试指南——口腔执业助理医师
23. 国家医师资格考试 实践技能考试理论必备与操作指南——口腔执业助理医师
24. 国家医师资格考试 模拟试题解析——口腔执业助理医师
25. 国家医师资格考试 模拟试卷——口腔执业助理医师

公共卫生专业—执业医师

- 26. 医师资格考试大纲——公共卫生执业医师
- 27. 国家医师资格考试 医学综合笔试应试指南——公共卫生执业医师
- 28. 国家医师资格考试 实践技能考试应试指南——公共卫生执业医师
- 29. 国家医师资格考试 实践技能考试理论必备与操作指南——公共卫生执业医师
- 30. 国家医师资格考试 模拟试题解析——公共卫生执业医师
- 31. 国家医师资格考试 模拟试卷——公共卫生执业医师

公共卫生专业—执业助理医师

- 32. 医师资格考试大纲——公共卫生执业助理医师
- 33. 国家医师资格考试 医学综合笔试应试指南——公共卫生执业助理医师
- 34. 国家医师资格考试 实践技能考试应试指南——公共卫生执业助理医师
- 35. 国家医师资格考试 实践技能考试理论必备与操作指南——公共卫生执业助理医师
- 36. 国家医师资格考试 模拟试题解析——公共卫生执业助理医师
- 37. 国家医师资格考试 模拟试卷——公共卫生执业助理医师

目 录

第一部分 基础综合

第一章	生物化学·····	1
第二章	生理学·····	59
第三章	医学微生物学·····	126
第四章	医学免疫学·····	174
第五章	病理学·····	228
第六章	药理学·····	283

第二部分 专业综合

第七章	症状与体征·····	339
第八章	呼吸系统疾病·····	375
第九章	循环系统疾病·····	427
第十章	消化系统疾病·····	484
第十一章	泌尿系统(含男性生殖系统)疾病·····	576
第十二章	女性生殖系统疾病·····	609
第十三章	血液系统疾病·····	709
第十四章	内分泌系统疾病·····	742
第十五章	神经、精神系统疾病·····	780
第十六章	运动系统疾病·····	839
第十七章	儿科疾病·····	870
第十八章	传染病、性病·····	966
第十九章	其他·····	1004

第一章 生物化学

一、蛋白质的结构与功能

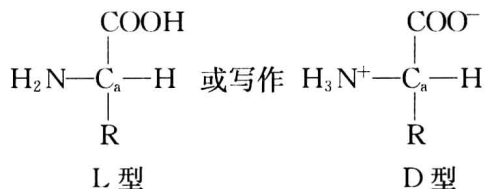
理解应用 1 氨基酸与多肽

1. 氨基酸的结构与分类

蛋白质的基本结构单位——氨基酸

蛋白质是高分子化合物,在酸、碱或蛋白酶作用下可以水解成为其基本组成单位——氨基酸。

(1)氨基酸的一般结构式 蛋白质水解生成的天然氨基酸有 20 余种,但其化学结构式具有一个共同的特点,即在连结羧基的 α -碳原子上还有一个氨基,故称 α -氨基酸。 α -氨基酸的一般结构式可用下式表示:



由上式可以看出,除甘氨酸外,其余氨基酸的 α -碳原子是一个不对称碳原子,具有旋光异构现象,也有 D 系和 L 系两种构型。组成天然蛋白质的 20 种氨基酸多属于 L- α -氨基酸。生物界中已发现的 D 系氨基酸大都存在于某些细菌产生的抗生素及个别植物的生物碱中。

(2)氨基酸的分类 组成蛋白质的氨基酸有 20 余种,但绝大多数蛋白质只由 20 种氨基酸组成。根据它们的侧链 R 的结构和性质分为以下四类:

1)非极性 R 基氨基酸 这类氨基酸的特征是在水中溶解度小于极性 R 基氨基酸。包括四种带有脂肪烃侧链的氨基酸(丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸);两种含芳香环氨基酸(苯丙氨酸和色氨酸);一种含硫氨基酸(甲硫氨酸)和一种亚氨基酸(脯氨酸)。

2)不带电荷的极性 R 基氨基酸 这类氨基酸的特征是比非极性 R 基氨基酸易溶于水。包括三种具有羟基的氨基酸(丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸);两种具有酰胺基的氨基酸(谷氨酰胺和天冬酰胺);一种含有巯基氨基酸(半胱氨酸)和 R 基团只有一个氢但仍能表现一定极性的甘氨酸。

3)带正电荷的 R 基氨基酸 这类氨基酸的特征是在生理条件下带正电荷,是一类碱性氨基酸。包括在侧链含有 ϵ 氨基的赖氨酸;R 基团含有一个带正电荷胍基的精氨酸和含有弱碱性咪唑基的组氨酸。

4)带负电荷的 R 基氨基酸 天冬氨酸和谷氨酸都含有两个羧基,在生理条件下分子带负电荷,是一类酸性氨基酸。

2. 肽键与肽链

氨基酸的成肽反应 两分子氨基酸可借一分子的氨基与另一分子的羧基脱去 1 分子水、缩合成为最简单的肽,即二肽。在两个氨基酸之间新产生的酰胺键($-\text{CO}-\text{NH}-$)称为肽键。二肽能同样与另一分子氨基酸缩合成三肽。如此进行下去,依次生成四肽、五肽……,许多氨基酸可连成多肽。肽链分子中的氨基酸相互衔接,形成的长链,称为多肽链。肽链中的氨基酸分子因脱水缩合而有残缺,故称为氨基酸残基。蛋白质就是由许多氨基酸残基组成的多肽链。多肽链中有自由氨基的一端称为氨基末端或 N-末端;有自由羧基的一端称羧基末端或 C-末端。每条多肽链中氨基酸残基顺序编号都是从 N-一端开始,N-一端在左,C-一端在右。命名短肽从 N-末端开始指向 C-末端。

【试题】 下列关于肽键性质和组成的叙述正确的是

- A. 由 C_α 和 $\text{C}-\text{COOH}$ 组成
- B. 由 $\text{C}_{\alpha 1}$ 和 $\text{C}_{\alpha 2}$ 组成
- C. 由 C_α 和 N 组成
- D. 肽键有一定程度双键性质
- E. 肽键可以自由旋转

【解析】 答案:D

本试题考核肽键结构。肽键 C-N 形成的单键较正常 C-N 的单键短,C=O 形成的双键较正常的 C=O 双键长,肽键中的原子以共轭 π 键形式存在,因此肽键有一定程度双键性质。

理解应用 2 蛋白质的结构

1. 一级结构

氨基酸在多肽链中的排列顺序及其共价连接称为蛋白质的一级结构,肽键是其基本结构键,有些尚含有二硫键,由两个半胱氨酸巯基($-\text{SH}$)脱氢氧化而生成。

蛋白质分子的一级结构是其生物学活性及特异空间结构的基础。尽管各种蛋白质都有相同的多肽链骨架,而各种蛋白质之间的差别是由其氨基酸组成、数目以及氨基酸在蛋白质多肽链中的排列顺序决定的。氨基酸排列顺序的差别意味着从多肽链骨架伸出的侧链 R 基团的性质和顺序对于每一种蛋白质是特异的——因为 R 基团有不同的大小,带不同的电荷,对水的亲和力也不相同。即蛋白质分子中氨基酸的排列顺序决定其空间构象。

2. 二级结构—— α -螺旋

蛋白质分子的二级结构是指多肽链骨架中原子的局部空间排列,并不涉及侧链的构象。在所有已测定的蛋白质中均有二级结构的存在,主要形式包括 α -螺旋结构、 β -折叠和 β -转角等。

α -螺旋结构 1951 年,Pauling 和 Corey 根据多肽链骨架中刚性平面及其他可以旋转的原子提出多肽构象是螺旋结构,他们称之为 α -螺旋,其特点如下:

(1)多肽链主链围绕中心轴有规律的螺旋式上升,每隔 3.6 个氨基酸残基螺旋上升一圈,每个氨基酸残基向上平移 0.15nm,故螺距为 0.54nm。

(2)第一个肽平面羰基上的氧与第四个肽平面亚氨基上的氢形成氢键,氢键的方向与螺旋长轴基本平行。氢键是一种很弱的次级键,但由于主链上所有肽键都参与氢键的形成,所以 α -螺旋很稳定。

(3)组成人体蛋白质的氨基酸都由 L- α -氨基酸,故形成右手螺旋。侧链 R 基团伸向螺旋外侧。

3. 三级和四级结构概念

具有二级结构的一条多肽链,由于其序列上相隔较远的氨基酸残基侧链的相互作用,而进行范围广泛的盘曲与折叠,形成包括主、侧链在内的空间排列,这种在一条多肽链中所有原子在三维空间的整体排布称为三级结构。例如,存在于红色肌肉组织中的肌红蛋白(Mb),是由153个氨基酸残基构成的单链蛋白质,含有一个血红素辅基,能够进行可逆的氧合与脱氧。X-射线衍射法测定了它的空间构象,多肽链中 α -螺旋占75%,形成A至H 8个螺旋区,两个螺旋区之间有一段无规卷曲,脯氨酸位于拐角处。由于侧链R基团的相互作用,多肽链盘绕、折叠成紧密的球状结构。亲水R基团大部分分布在球状分子的表面;疏水R基团位于分子内部,形成一个疏水“口袋”。血红素位于“口袋”中,它的Fe离子配位与组氨酸相连。Mb的空间构象与血红蛋白(Hb)的一条 β 链的空间构象基本相同。但Hb是由2条 α 肽链和2条 β 肽链($\alpha_2\beta_2$)组成, α 链的141个氨基酸残基构成7个螺旋区, β 链的146个氨基酸残基构成8个螺旋区。4条肽链分别在三维空间盘曲折叠成紧密的球状结构。

三级结构中多肽链的盘曲方式由氨基酸残基的排列顺序决定。三级结构的形成和稳定主要靠疏水键、盐键、二硫键、氢键和Van der Waals力。蛋白质分子中含有许多疏水基团,如Leu、Ile、Phe、Val等氨基酸残基的R基团。这些基团具有一种避开水、相互集合而藏于蛋白质分子内部的自然趋势,这种结合力称疏水键,它是维持蛋白质三级结构的最主要稳定力量。酸性和碱性氨基酸的R基团可以带电荷,正负电荷互相吸引形成盐键;邻近的两个半胱氨酸则以二硫键结合。其他基团可通过氢键及Van der Waals力结合,尽管结合力很弱,但数量颇多,可以保持三级结构的稳定。

许多有生物活性的蛋白质由两条或多条肽链构成,肽链与肽链之间并不是通过共价键相连,而是由非共价键维系。每条肽链都有自己的一、二和三级结构。这种蛋白质的每条肽链被称为一个亚基。由亚基构成的蛋白质称为寡聚蛋白。寡聚蛋白中亚基的立体排布、亚基之间的相互关系称为蛋白质的四级结构。对多亚基蛋白质而言,单独的亚基没有生物学活性,只有完整的四级结构寡聚体才有生物学活性。如Hb是由4个两种不同的亚基组成四聚体,具有运输氧和CO₂的功能。实验证明:它的任何一个亚基单独存在都无此功能,寡聚蛋白的亚基可以相同也可以不同。例如,过氧化氢酶是由四个相同的亚基组成,而天冬氨酸氨甲酰基转移酶是由12个亚基组成,其中有6个催化亚基和6个调节亚基。

理解应用 3 蛋白质结构与功能关系

1. 蛋白质一级结构与功能的关系

(1)一级结构是空间构象的基础 20世纪60年代,C. Anfinsen以牛胰核糖核酸酶A(RNase A)为对象,研究了二硫键的还原、重新氧化,以及这些化学变化与酶活性的关系。RNase是由124个氨基酸残基组成的一条多肽链,分子中8个半胱氨酸的巯基形成4对二硫键,进一步折叠、形成具有一定空间构象的蛋白质。

在天然RNase溶液中加入适量变性剂尿素和还原剂 β -巯基乙醇,分别破坏次级键和二硫键,使蛋白质空间结构破坏,酶即变性失去活性。再将尿素和 β -巯基乙醇经透析除去,酶活性及其他一系列性质均可恢复到与天然酶一样。若不除去尿素,只是将还原状态RNase的8个巯基全部重新氧化成二硫键,产物的酶活性仅有1%。这是因为重新氧化生成的二硫键位置与天然酶不同,产物是随机产生的“杂乱”RNase。再向无变性剂的“杂乱”产物水溶液中加入 β -巯基乙醇,“杂乱”产物又逐渐恢复了天然酶的活性。8个巯基随机排列成二硫键可有105种方式,有活性的RNase只有一种。 β -巯基乙醇仅可加速随机结合的二硫键打开、重排,重排

后的二硫键位置选择天然酶的方式则是由肽链中氨基酸排列顺序决定的。牛胰 RNase 的变性、复性及其酶活性变化充分说明,蛋白质一级结构决定空间构象,即一级结构是高级结构形成的基础。同时也证明,只有具有高级结构的蛋白质才能表现生物学功能。

牛胰 RNase 的变性、复性是蛋白质折叠自组装学说的典型例子,实际上很多蛋白质的复性并非总是像 RNase 那样充分或有效,说明一级结构并不是决定蛋白质空间构象的唯一因素。除一级结构及溶液环境外,大多数蛋白质的正确折叠还需要其他分子的帮助。这些参与新生肽折叠的分子,一类是分子伴侣,另一类是折叠酶。

(2)一级结构是功能的基础 一级结构相似的多肽或蛋白质,其空间构象和功能也相似。在比较、研究肽类激素和蛋白质类激素的调节作用时,发现激素的调节功能与一级结构密切相关。垂体后叶分泌的催产素和加压素(又称抗利尿激素)都是由相同数量的氨基酸残基组成的九肽。在 9 个残基中,催产素 N-端 2、7 位是亮氨酸和异亮氨酸,加压素对应位置是精氨酸和苯丙氨酸,其余 7 个氨基酸组成、位置相同,二硫键位置也相同。就是这两个氨基酸组成的差异决定了两者功能不同,催产素收缩子宫平滑肌,具有催产功能。加压素主要收缩血管平滑肌,同时作用于肾远曲小管,促进钠和水的重吸收,具有升压和抗利尿作用。但是,因为两者氨基酸组成又有很多相似之处,所以有部分相同或类似的功能。例如,加压素也具有一定收缩子宫平滑肌的功能,尽管这种作用很弱。这种比较研究说明,相似的一级结构具有相似的功能,不同的结构具有不同的功能,即一级结构决定生物学功能。

(3)蛋白质一级结构的种属差异与分子进化 从蛋白质氨基酸的序列可以了解到重要的生物进化信息。对于不同种属来源的同种蛋白质进行一级结构测定和比较,发现存在种属差异。由于物种变化起因于进化,因此同种蛋白质的种属差异可能是分子进化的结果。

来源于不同哺乳类动物的胰岛素都具有 A、B 两条链,且连接方式相似,也都具有调节糖代谢的功能。X-射线衍射证明,空间结构也很相似。这提示不同动物的胰岛素是由同一分子进化而来的。但仔细比较、分析不同种属来源的胰岛素一级结构后,发现它们在氨基酸组成上有些差异。在 51 个氨基酸残基上,A 链的 10 个(1、2、5~7、11、16、19~21)残基及 B 链的 12 个(6~8、11、12、15、16、19、23~26)残基为不同来源的胰岛素所共有,属进化保守序列。而 A 链第 8~10、B 链第 30 位残基为易变序列。在分析了胰岛素的空间结构之后,发现这 22 个进化保守残基对于维持胰岛素的空间构象非常重要。例如,3 个二硫键的连接方式未变;其他保守残基大多属于非极性侧链氨基酸,也处于稳定空间构象的重要位置。其他易变或可变残基(B 链 1~3、27~30),一般处于胰岛素的“活性部位”之外,对维持活性并不重要,有可能与免疫活性有关。

总之,蛋白质一定的结构执行一定的功能,功能不同的蛋白质总是有不同的序列。比较种属来源不同而功能相同的蛋白质的一级结构,可能有某些差异,但与功能相关的结构却总是相同。若一级结构变化,蛋白质的功能可能发生很大的变化。

(4)蛋白质的一级结构与分子病 蛋白质的氨基酸序列改变可以引起疾病,人类有很多种分子病已被查明是某种蛋白质缺乏或异常。这些缺损的蛋白质可能仅仅有一个氨基酸异常。如镰状红细胞贫血症,就是患者血红蛋白(HbS)与正常血红蛋白(HbA)在 β 链第 6 位有一个氨基酸之差:

HbA	Val	—	His	—	Leu	—	Thr	—	Pro	—	Glu	—	Glu	—	Lys	……
HbS	Val	—	His	—	Leu	—	Thr	—	Pro	—	Val	—	Glu	—	Lys	……
	1		2		3		4		5		6		7		8	……

HbA β 链第 6 位为谷氨酸,而患者 HbS β 链第 6 位换成了缬氨酸。HbS 的带氧能力降低,分子间容易“粘合”形成线状巨大分子而沉淀。红细胞从正常的双凹盘状被扭曲成镰刀状,容易产生溶血性贫血症。这是在 1949 年由 L. Pauling 首先发现它是由遗传突变引起,并称之为“分子病”。现知几乎所有遗传病都与正常蛋白质分子结构改变有关,即都是分子病。

2. 蛋白质高级结构与功能的关系

(1) 高级结构是表现功能的形式 尽管说“一级结构决定蛋白质的生物学功能”,但不妨理解这是一级结构的“潜能”。如果没有适当的空间结构形式,蛋白质也不会发挥生物学功能。前面介绍的牛胰 RNase 的变性、复性及其酶活性变化不仅说明,蛋白质一级结构决定空间构象,同时也证明,只有具有高级结构的蛋白质才能表现生物学功能。

酶原的激活或各种蛋白前体的加工、激活是证明“只有适当的空间结构形式才能执行功能”的最好例子之一。许多新合成的酶以无活性的前体形式存在,前体经特异的蛋白水解酶作用切去一段肽,才能表现其活性。糜蛋白酶原是一个 245 肽,分子内 N 端 Cys₁ 与 Cys₁₂₂、Cys₄₂ 与 Cys₅₈、Cys₁₃₆ 与 Cys₂₀₁、Cys₁₆₈ 与 Cys₁₈₂、Cys₁₉₁ 与 Cys₂₂₀ 之间分别形成 5 对二硫键,酶原折叠成的空间构象为无活性形式。糜蛋白酶原在胰蛋白酶作用下,在 Arg₁₅、Ile₁₆ 之间断开,形成由两个肽段组成的有活性、但不稳定的 π 糜蛋白酶; π 糜蛋白酶在激活的糜蛋白酶作用下,进一步切除苏氨酰天冬酰胺(147、148),形成 3 个肽段组成的有活性的 α -糜蛋白酶。在 α -糜蛋白酶中,Ser₁₉₅ 侧链与 His₅₇ 的咪唑基形成氢键,His₅₇ 咪唑基的 -NH 与 Asp₁₀₂ 的羧基形成氢键。这样,3 个氨基酸彼此靠近,形成活性中心。因此,酶原的激活就是活性中心形成的过程。

许多激素,如胰岛素、甲状旁腺素等均存在激素前体。甚至结构蛋白质胶原蛋白也有前胶原蛋白作为其前体。这些前体蛋白均无生物学活性。当无活性的前体转变成具有生物学功能的相应蛋白质时,要有相应的结构改变。例如胰岛素,首先合成一条 108 个氨基酸残基的胰岛素原,然后经剪切,去掉 N 端 24 个氨基酸残基的信号序列,形成 84 个氨基酸残基的胰岛素,这时 3 个二硫键已在相应的正确位置形成。当激素在高尔基体包装并分泌时,A、B 链间 33 个残基的 C 链才被切掉,形成具有两条肽链的活性胰岛素。信号肽部分是生物合成后向外分泌、输送所需要的。蛋白质前体的激活说明,一定的蛋白质功能与特定的空间构象相联系,即蛋白质的高级结构表现功能。

(2) 血红蛋白的空间构象变化与结合氧 血红蛋白(Hb)是由 $\alpha_2\beta_2$ 组成的四聚体。每个亚基的三级结构与肌红蛋白(Mb)相似,中间有一个疏水“口袋”,亚铁血红素位于“口袋”中间,血红素上的 Fe^{2+} 能够与氧进行可逆结合。Hb 亚基间有许多氢键及 8 对盐键,使 4 个亚基紧密结合在一起,形成亲水的球状蛋白,球状 Hb 中间形成一个“中心空穴”。未结合 O_2 时,Hb 的 α_1/β_1 和 α_2/β_2 呈对角排列,处于一种紧凑状态,称为紧张态(T 态),T 态的 Hb 与 O_2 的亲合力小。然而,伴随 O_2 的结合 4 个亚基羧基末端之间的盐键断裂,使束缚紧密的 T 态改变为易与 O_2 结合的松弛态,即 Hb 的空间构象改变。这样,当第一个 O_2 与 Hb 结合成氧合血红蛋白(HbO_2)后,发生构象改变犹如松开了整个 Hb 分子构象的扳机,导致第二、第三和第四个 O_2 很快的结合。这种带 O_2 的 Hb 亚基协助不带 O_2 亚基结合氧的现象,称为协同效应。 O_2 与 Hb 结合后引起 Hb 构象变化,进而引起蛋白质分子功能改变的现象,称为别构效应。小分子的 O_2 称为别构剂或协同效应剂。Hb 则称为别构蛋白。别构效应是 70 年代中期以后发展起来的生物调节理论的重要基础,很多调节蛋白、代谢酶都属于别构蛋白或别构酶。别构酶与它们的底物结合、Hb 与 O_2 结合均呈特征性“S”型曲线。

Mb 是只有三级结构的单链蛋白质。它与 Hb 的空间构象不同,功能也不同;Hb 的功能

是在肺和肌肉等组织间运输 O_2 ，而 Mb 则主要储存 O_2 。Mb 比 Hb 对 O_2 亲和力大。Mb 和 O_2 结合达 50% 饱和度时的氧分压 (PO_2) 为 0.15~0.30 kPa；而 Hb 与 O_2 结合达 50% 饱和度时的 PO_2 为 3.5 kPa。动脉血和肺部的 PO_2 为 13 kPa，Hb 和 Mb 结合氧都能达到 95% 饱和度。但在肌肉组织中，休息时毛细血管内 PO_2 大约为 5 kPa，肌肉工作时因消耗 O_2 ， PO_2 仅 1.5 kPa。尽管 Hb 在肌肉休息时的氧饱和度能达到 75%，但肌肉活动时，Hb 的氧饱和度仅达 10%，因此，它可以有效的释放 O_2 ，供肌肉活动需要；在同样 PO_2 (1.5 kPa) 条件下，Mb 在肌肉活动时仍能保持 80% 氧饱和度，不释放 O_2 而贮存 O_2 。

(3) 构象病 因蛋白质空间构象异常变化——相应蛋白质的有害折叠、折叠不能，或错误折叠导致错误定位引起的疾病，称为蛋白质构象病。朊病毒病就是蛋白质构象病中的一种。

朊病毒蛋白是一类高度保守的糖蛋白。正常朊病毒 (Prp^c) 广泛表达于脊椎动物细胞表面，它可能与神经系统功能的维持，淋巴细胞信号转导及核酸代谢等有关。致病性朊病毒 (Prp^{sc}) 是 Prp^c 的构象异构体，两者之间没有共价键差异。 Prp^{sc} 可引起一系列致死性神经变性疾病，这种与朊病毒蛋白构象相关的疾病统称为朊病毒病。

已发现的人类朊病毒病有库鲁病、脑软化病、纹状体脊髓变性病或称克-雅病、新变异型 CJD 或称人类疯牛病和致死性家族性失眠症。动物的朊病毒有牛海绵状脑病或称疯牛病、羊瘙痒症、貂传染性脑病和猫海绵状脑病等。这类疾病典型的共同症状是痴呆、丧失协调性以及神经系统障碍，主要的病变是蛋白质淀粉样变性。此类疾病有遗传性、传染性和偶发性形式。

Prp^c 基因位于人 20 号染色体的短臂上，小鼠 2 号染色体的同源区域。 Prp^c 基因表达的正常产物为 33~35 kD 的蛋白质，对蛋白酶敏感，在非变性去污剂中可溶。而 Prp^{sc} 只有 27~30 kD，具有部分的抗蛋白水解酶特性，在非变性去污剂中不溶，热稳定，无论紫外线及离子辐射、羟胺或 Zn^{2+} 均不能使其丧失侵染能力。经 Prusiner 证实， Prp^c 呈 α -螺旋的部分肽链在 Prp^{sc} 的类似区域中为 β -折叠结构。朊病毒本身不能繁殖，可能是通过攻击 Prp^c 、改变后者空间构象，使其成为 Prp^{sc} ；初始的和新生的 Prp^{sc} 继续攻击另外两个 Prp^c 。这种类似多米诺效应的机制使 Prp^{sc} 积累、直至致病。

理解应用 4 蛋白质的理化性质

蛋白质的变性

在某些物理或化学因素作用下，使蛋白质的空间构象破坏(但不包括肽链的断裂等一级结构变化)，导致蛋白质理化性质、生物学性质的改变，这种现象称为蛋白质的变性作用。

使蛋白质变性的因素很多，如高温、高压、紫外线、X 射线照射、超声波、剧烈震荡及搅拌等物理因素；强酸、强碱、重金属盐、有机溶剂、浓尿素和十二烷基硫酸钠(SDS)等化学因素。这些理化因素都可使蛋白质变性，球状蛋白质变性后的明显改变是溶解度降低；本来在等电点时能溶于水的蛋白质经过变性就不再溶于原来的水溶液。蛋白质变性后，其他理化性质的改变，如结晶性消失、黏度增加、呈色性增加和易被蛋白水解酶水解等，均与蛋白质的空间破坏、结构松散、分子的不对称性增加，以及氨基酸残基侧链外露等密切相关。空间结构破坏必然导致生物学功能的丧失，如酶失去催化活性；激素不能调节代谢反应；抗体不能与抗原结合等。

蛋白质剧烈变性时其空间结构破坏严重，不能恢复，称为不可逆性变性。但某些温和蛋白质变性，时间也不很久，除去变性因素仍可恢复其活性，称为可逆性变性。例如，核糖核酸酶经尿素和 β -巯基乙醇作用变性后，再透析去除尿素和 β -巯基乙醇，又可恢复其酶活性。又如，被强碱变性的胃蛋白酶也可在一定条件下恢复其酶活性；被稀盐酸变性的 Hb 也可在弱碱溶液里变回天然 Hb。但在 100℃ 变性的胃蛋白酶和 Hb 就不能复性。

蛋白质被强酸或强碱变性后,仍能溶于强酸或强碱溶液中。若将此强酸或强碱溶液的pH调至等电点,则变性蛋白质立即结成絮状的不溶解物。这种现象称为变性蛋白质的结絮作用。结絮作用所生成的絮状物仍能再溶于强酸或强碱中。如再加热,则絮状物变为比较坚固的凝块;此凝块不宜再溶于强酸或强碱中。这种现象称为蛋白质的凝固作用。鸡蛋煮熟后本来流动的蛋清变成了固体状;豆浆中加少量氯化镁即可变成豆腐,都是蛋白质凝固的典型例子。蛋白质的变性和凝固常常是相继发生的,蛋白质变性后结构松散,长肽链状似乱麻,或互相缠绕、或互相穿插、扭成一团、结成一块,不能恢复其原来的结构,即是凝固。可以说凝固是蛋白质变性后进一步发展的一种结果。

了解变性理论有重要的实际意义,一方面注意低温保存生物活性蛋白,避免其变性失活;另一方面可利用变性因素消毒灭菌。

二、核酸的结构与功能

理解应用1 核酸的基本组成单位——核苷酸

1. 核苷酸分子组成

核酸的基本构成单位是核苷酸,核酸由多个核苷酸连接而成,故又称多聚核苷酸。组成DNA的核苷酸是脱氧核糖核苷酸,组成RNA的核苷酸是核糖核苷酸。核酸水解后产生核苷酸,核苷酸经水解后产生核苷及磷酸。核苷若再进一步水解,可产生戊糖和碱基。

(1)碱基 核酸分子中的碱基均为含氮杂环化合物,分为两类:嘌呤碱和嘧啶碱。DNA和RNA中含有的嘌呤碱主要为腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G);组成DNA的嘧啶碱主要有胸腺嘧啶(T)和胞嘧啶(C),RNA分子中主要为尿嘧啶(U)及胞嘧啶。除了这四种碱基之外,核酸中还有一些特殊的碱基存在,它们绝大多数是四类碱基的衍生物,即在碱基的某些位置附加或取代某些基团。由于这些碱基在核酸中含量一般都很低,因此,把这些特别的碱基称为稀有碱基或修饰碱基,如5-甲基胞嘧啶、5-羟基胞嘧啶等。

核酸中碱基的酮基或氨基,均位于碱基氮原子的邻位,可以发生酮式-烯醇式或氨基-亚氨基之间的结构互变,这种互变异构可引起DNA结构的变异,在基因突变和生物进化中具有重要作用。

(2)戊糖 核酸中的戊糖有核糖和脱氧核糖两种,均为 β -呋喃型。为与含氮碱基分子中的碳原子区别,戊糖的碳原子顺序以1'到5'表示。RNA中戊糖为 β -D-核糖,DNA分子中为 β -D-2脱氧核糖。

(3)核苷 是核苷酸水解的中间产物,由戊糖分子中C'₁上的羟基与嘧啶碱N₁或嘌呤碱N₉上的氢化合成水而形成的一类化合物。戊糖与碱基之间以C'₁-N糖苷键相连。

(4)核苷酸 核苷酸是核酸的基本结构单位,由核苷中戊糖分子C'₅羟基与磷酸缩合成酯键而形成。除5'核苷酸外,体内尚有2'核苷酸和3'核苷酸,它们分别由核苷中戊糖分子C'₂羟基、C'₃羟基与磷酸缩合成酯键而成。体内还有其他形式的核苷酸,如辅酶I(NAD⁺)、辅酶II(NADP⁺)、黄素单核苷酸(FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)等。这些核苷酸不参与核酸组成,而是作为代谢酶的辅酶,参与物质代谢反应。

体内核苷酸除一磷酸核苷酸形式外,还有核苷的二磷酸酯和三磷酸酯。以腺苷酸为例,一磷酸腺苷(AMP)中的磷酸可与另一分子磷酸以酸酐的方式缩合成二磷酸腺苷(ADP),再结合一分子磷酸则生成三磷酸腺苷(ATP)。

一磷酸核苷的磷酸可进一步磷酸化而生成二磷酸核苷或三磷酸核苷。二磷酸核苷简写为

NDP,三磷酸核苷简写为 NTP。这里的 DP 和 TP 分别代表二磷酸和三磷酸之意。体内重要的核苷酸如表 1-1。

表 1-1 人体内重要的核苷酸

AMP	CMP	GMP	UMP	TMP
ADP	CDP	GDP	UDP	TDP
ATP	CTP	GTP	UTP	TTP

脱氧核苷酸在符号前面再加个“d”以示区别,如 dTMP、dTDP 和 dTTP。4 种三磷酸核苷(NTP,其中 N 代表 A、G、C、U)和 4 种三磷酸脱氧核苷(dNTP,其中 N 代表 A、G、C、T)是合成 RNA 和 DNA 的原料。

核苷酸还有环化的形式,它们主要是 3',5'-环化腺苷酸(cAMP)和 3',5'-环化鸟苷酸(cGMP),它们在细胞内代谢的调节和跨细胞膜信号传导中起着十分重要的作用。

2. 核酸(DNA 和 RNA)

核酸是由许多核苷酸分子连接而成的。每个核酸分子的大小或所含的核苷酸数目是不一样的,尽管核酸分子之间存在差异,但核酸分子中各个核苷酸之间的连接方式完全一样,都是通过前一个脱氧核苷酸的 3'-羟基与后一个分子的 5'-磷酸缩合生成 3'-5'-磷酸二酯键而彼此相连。由于多聚核苷酸以一定方式相连,因此多聚核苷酸链具有两个不同的末端,即戊糖 5'位带有游离磷酸基的称为 5'末端,3'位带有游离羟基的称为 3'-末端;这样,多聚核苷酸也就具有了方向性,通常以 5'→3'方向为正向。表示一个核酸分子结构的方法由繁至简有许多种。由于核酸分子结构除了两端和碱基排列顺序不同外,其他均相同。因此,在表示核酸分子时,只需注明其 5'-末端和 3'-末端,末端有无磷酸基,以及碱基顺序即可。如未特别注明 5'-和 3'-末端,一般约定,碱基序列书写的方向为由左向右,左侧是 5'-末端,右侧是 3'-末端。

核酸分为脱氧核糖核酸(DNA)和核糖核酸(RNA)两类。无论动物、植物还是微生物细胞中都含有 DNA 和 RNA。核酸约占细胞干重的 5%~15%。无细胞的病毒或者含 DNA,或者含 RNA,故有 DNA 病毒和 RNA 病毒之分。在真核细胞,98%以上的 DNA 与组蛋白结合、形成染色质,存在于细胞核中,其余的 DNA 主要分布在线粒体中。RNA 仅有 10%存在于细胞核中,而 90%存在于细胞质中。根据分子结构和功能不同,RNA 主要分为三种,即核糖(核蛋白)体 RNA(rRNA)、转运 RNA(tRNA)及信使 RNA(mRNA)。此外,还有非特异小核 RNA(UsnRNA)、小(分子)干扰 RNA(siRNA)等。

理解应用 2 DNA 的结构与功能

1. DNA 碱基组成规律

50 年代初,Chargaff 等多种生物来源的 DNA 碱基组成进行了定量测定,总结出如下规律:

(1)所有 DNA 分子中,腺嘌呤与胸腺嘧啶分子数相等,鸟嘌呤与胞嘧啶的分子数相等,即 $[A]=[T]$, $[G]=[C]$ 。由此可引申出下述规律:① $[A]/[T]=[G]/[C]$;② $[A]+[G]=[T]+[C]$ 。

(2)DNA 的碱基组成具有种属特异性,即不同生物种属的 DNA 具有各自特异的碱基组成。如人、牛和大肠杆菌的 DNA 碱基组成比例是不一样的。

(3)DNA 的碱基组成无组织或器官特异性,即同一生物体的各种不同器官或组织 DNA

的碱基组成相似。比如,牛的肝、胰、脾、肾和胸腺等器官的 DNA 碱基组成十分相近而无明显差别。

(4)生物体内的碱基组成一般不受年龄、生长状况、营养状况和环境等条件的影响。这就是说,每种生物的 DNA 具有各自特异的碱基组成,与生物遗传特性有关。

上述 DNA 碱基组成特点,称为 Chargaff 法则。

2. DNA 的一级结构

DNA 的结构与蛋白质相似,也可分为一级和空间结构层次。一般而言,DNA 的一级结构是指核酸分子中核苷酸的排列顺序及其连接方式。由于 DNA 中核苷酸彼此之间的差别仅见于碱基部分,因此 DNA 的一级结构又指其碱基排列顺序,即 DNA 序列。

3. DNA 双螺旋结构

1953 年,Watson 和 Crick 以实验结果为基础,提出 DNA 的二级结构形式——双螺旋模型。双螺旋模型不仅能合理地解释 Chargaff 的发现,同时为揭示 DNA 的复制等机制奠定了基础,在遗传学和分子生物学领域具有划时代的意义。

DNA 双螺旋结构特点 Watson 和 Crick 提出的 DNA 双螺旋模型结构特点如下:

(1)DNA 分子由两条相互平行、但走向相反(一条链为 $3' \rightarrow 5'$,另一条链为 $5' \rightarrow 3'$)的脱氧多核苷酸链组成;两条链以脱氧核糖和磷酸形成的长链为基本骨架,以右手螺旋方式绕同一中心轴盘绕成双螺旋结构。

(2)在这条双螺旋 DNA 链中,脱氧核糖与磷酸是亲水的,位于螺旋的外侧,而碱基是疏水的,处于螺旋内部;链间形成氢键,使两条链的碱基相互配对,从而起到稳定螺旋的作用。碱基是嘌呤对嘧啶,即 A-T,G-C,前者间形成两个氢键,后者间形成三个氢键。这种碱基配对也称碱基互补,具有碱基互补的多核苷酸链则称为互补链。

(3)每个碱基对的两碱基处于同一平面,该平面垂直于双螺旋的中心轴。各碱基对的平面彼此平行,互相重叠,碱基对之间借纵向范德华(Van der Waals)引力使双螺旋结构更趋稳定。

(4)每两个相邻碱基对平面之间的距离是 0.34nm;螺旋每转一圈的螺距为 3.4nm,每个旋距内含 10 个碱基对。

(5)碱基可以在多核苷酸链中以任何排列顺序存在。

氢键是由静电作用引起的一种弱键,虽然单个氢键在室温下不稳定,然而 DNA 分子中大量氢键集合在一起,产生很大维系力。碱基堆积力是碱基对之间在垂直方向上的相互作用,碱基堆积力可使碱基缔合、层层堆积,分子内部形成疏水核心,这对 DNA 结构的稳定是很有利的,碱基堆积力对维持 DNA 的二级结构起主要作用。

4. DNA 高级结构

DNA 双螺旋进一步盘曲形成更加复杂的结构称为 DNA 的三级结构,即超螺旋结构。生物体的闭环 DNA 都以超螺旋形式存在,如细菌质粒、一些病毒、线粒体的 DNA 等。线性 DNA 分子或环状 DNA 分子中有一条链有缺口时均不能形成超螺旋结构。真核生物染色体(chromosome)DNA 成线性,其三级结构是 DNA 双链进一步盘绕在以组蛋白(H_2A , H_2B , H_3 , H_4 分子)为核心的结构表面构成核小体。核小体是染色质的基本组成单位。许多核小体连接成串珠状,再经过反复盘旋折叠最后形成染色单体。染色质纤维经过几次卷曲折叠后, DNA 形成复杂的多层次超螺旋结构,其长度大大压缩。

超螺旋可能有两方面的生物学意义:①超螺旋 DNA 比松弛型 DNA 更紧密,使 DNA 分子体积变得更小,对其在细胞的包装过程更为有利;②超螺旋能影响双螺旋的解链程序,因而影