

国家医师资格考试用书

2014 修订版

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

修订超过30%
专注知识理解应用
提升应试核心能力



人民卫生出版社



网络
增值服务
ONLINE SERVICES

国家医师资格考试用书

2014 修订版

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

2014 国家医师资格考试核心能力提升与训练, 临床执业医师/吕毅主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-18555-4

I. ①2… II. ①吕… III. ①临床医学-医师-资格考试-习题集 IV. ①R192.3-44

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 320131 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

2014 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: 吕 毅

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 69

字 数: 1766 千字

版 次: 2014 年 1 月第 1 版 2014 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18555-4/R · 18556

定 价: 170.00 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市场营销中心联系退换)

编者名单

主 编 吕 毅

副主编 陈丽梅 范晋海 石志红 张晓刚

编 者 (以姓氏笔画为序)

于 伟	于 杰	牛迎花	方 媛	石志红
吕 毅	杨 娥	杨益民	肖 谧	余军军
张晓刚	陈 策	陈丽梅	范晋海	宗 璐
贺建宇	贾 皑	崔 刚		

秘 书 向俊西

出版说明

国家医师资格考试目前包括三个专业(西医类),即临床医师、口腔医师、公共卫生医师,每个专业又包括 2 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 年开考以来,试题水平不断提升,考生规模逐年增加。

2012 年,国家医学考试中心修订了 2009 版考试大纲,并于 2013 年开始实施(以下简称 2013 版大纲)。2013 版大纲在人文素质、基础综合、专业综合等领域做了较大幅度的修订,更加符合执业医师考核需求。

具体修改内容请参考相应专业国家医学考试中心唯一推荐图书的“出版说明”和“应试须知”。

为帮助考生复习备考,提高我国执业医师的专业水平和医学教育水平,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复习系列用书。这些图书分为两类:

第一类:国家医学考试中心唯一推荐用书,由人民卫生出版社独家出版。国家医学考试中心唯一推荐用书是根据 2013 版考试大纲和考试要求重新编写的,目的是更好的提高我国执业医师的水平,促进我国的医学教育水平。

第二类:人民卫生出版社组织编写的图书,作为国家医学考试中心唯一推荐用书的补充。这些图书亦结合 2013 版大纲做了必要的修订,更加贴近考试要求。

这两类图书具有如下重要特点:

第一,权威。与国家医学考试中心密切结合,融会大纲要求和考试精神,内容权威,能有效提高执业医师的专业水平和执业素质。

第二,全面。全专业、全品种、全层次。图书涉及医师资格考试的所有专业和层次。品种多样,包括指南类、习题类、模拟类、(习)题(考)点结合类等等,能全面满足读者学习备考的要求。

第三,高效。图书内容结合考试要求,强调“突出重点,覆盖一般”。能有效提高读者的学习效率。

2014 版图书品种如下(* 品种为国家医学考试中心唯一推荐用书):

临床医学专业——执业医师

- * 1. 国家医师资格考试 医学综合应试指南——临床执业医师(含考试大纲)
- * 2. 国家医师资格考试 实践技能应试指南——临床执业医师(含考试大纲)

- * 3. 国家医师资格考试 模拟试题解析——临床执业医师
- * 4. 国家医师资格考试 医学人文概要(供各专业用)
- 5. 国家医师资格考试 模拟试卷——临床执业医师
- 6. 国家医师资格考试 核心能力提升与训练——临床执业医师
- 7. 国家医师资格考试 考点图表解与命题示例——临床执业医师
- 8. 国家医师资格考试 实践技能考试实战 5 项——临床执业医师

临床医学专业——执业助理医师

- * 1. 国家医师资格考试 医学综合应试指南——临床执业助理医师(含考试大纲)
- * 2. 国家医师资格考试 实践技能应试指南——临床执业助理医师(含考试大纲)
- * 3. 国家医师资格考试 模拟试题解析——临床执业助理医师
- 4. 国家医师资格考试 模拟试卷——临床执业助理医师
- 5. 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
- 6. 国家医师资格考试 考点图表解与命题示例——临床执业助理医师
- 7. 国家医师资格考试 实践技能考试实战 5 项——临床执业助理医师

口腔医学专业——执业医师

- * 1. 国家医师资格考试 医学综合应试指南——口腔执业医师(含考试大纲)
- * 2. 国家医师资格考试 实践技能应试指南——口腔执业医师(含考试大纲)
- * 3. 国家医师资格考试 模拟试题解析——口腔执业医师
- 4. 国家医师资格考试 模拟试卷——口腔执业医师
- 5. 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

口腔医学专业——执业助理医师

- * 1. 国家医师资格考试 医学综合应试指南——口腔执业助理医师(含考试大纲)
- * 2. 国家医师资格考试 实践技能应试指南——口腔执业助理医师(含考试大纲)
- * 3. 国家医师资格考试 模拟试题解析——口腔执业助理医师
- 4. 国家医师资格考试 模拟试卷——口腔执业助理医师
- 5. 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

公共卫生专业——执业医师

- * 1. 国家医师资格考试 医学综合应试指南——公共卫生执业医师(含考试大纲)
- * 2. 国家医师资格考试 实践技能应试指南——公共卫生执业医师(含考试大纲)
- * 3. 国家医师资格考试 模拟试题解析——公共卫生执业医师
- 4. 国家医师资格考试 模拟试卷——公共卫生执业医师
- 5. 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(含助理)

公共卫生专业——执业助理医师

- * 1. 国家医师资格考试 医学综合应试指南——公共卫生执业助理医师(含考试大纲)
- * 2. 国家医师资格考试 实践技能应试指南——公共卫生执业助理医师(含考试大纲)
- * 3. 国家医师资格考试 模拟试题解析——公共卫生执业助理医师
- 4. 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·····	73
第三章 医学微生物学·····	139
第四章 医学免疫学·····	193
第五章 病理学·····	248
第六章 药理学·····	320

第二部分 专业综合

第七章 症状与体征·····	379
第八章 呼吸系统疾病·····	415
第九章 循环系统疾病·····	467
第十章 消化系统疾病·····	523
第十一章 泌尿系统(含男性生殖系统)疾病·····	621
第十二章 女性生殖系统疾病·····	654
第十三章 血液系统疾病·····	754
第十四章 内分泌系统疾病·····	787
第十五章 神经、精神系统疾病·····	825
第十六章 运动系统疾病·····	884
第十七章 儿科疾病·····	919
第十八章 传染病、性病·····	1016
第十九章 其他·····	1054

第一部分 基础综合

第一章 生物化学

一、蛋白质的结构与功能

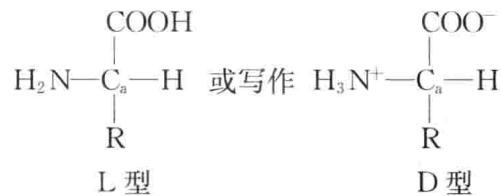
理解应用 1 氨基酸与多肽

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,即在连接羧基的 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 的结构和性质分为四类(表 1-1、表 1-2):

表 1-1 氨基酸的分类

非极性疏水性氨基酸(7 种)	甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸
极性中性氨基酸(8 种)	丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、酪氨酸、色氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺
酸性氨基酸(2 种)	天冬氨酸、谷氨酸
碱性氨基酸(3 种)	精氨酸、赖氨酸、组氨酸

表 1-2 个别氨基酸的结构特点

含羟基的氨基酸	丝氨酸、苏氨酸、羟脯氨酸、羟赖氨酸
含苯环的氨基酸	苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸
含硫氨基酸	半胱氨酸、胱氨酸、蛋氨酸
亚氨基酸	脯氨酸、羟脯氨酸
含 2 个羧基的氨基酸	天冬氨酸、谷氨酸
含 2 个以上氨基的氨基酸	精氨酸、赖氨酸、组氨酸
天然蛋白质中不出现的氨基酸	瓜氨酸、鸟氨酸

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 1】 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。

【试题 2】 下列全部是碱性氨基酸的是

- A. 精氨酸、赖氨酸、组氨酸
- B. 赖氨酸、谷氨酸、色氨酸
- C. 甘氨酸、赖氨酸、天冬氨酸
- D. 色氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺
- E. 谷氨酸、天冬氨酸、半胱氨酸

【解析】 答案:A

本题要点是氨基酸分类。碱性氨基酸精氨酸、赖氨酸、组氨酸三种。

【试题 3】 天然蛋白质中不包括

- A. 蛋氨酸
- B. 胱氨酸
- C. 羟脯氨酸
- D. 精氨酸
- E. 鸟氨酸

【解析】 答案:E

本题要点是天然蛋白质的氨基酸组成。组成蛋白质的氨基酸共 20 种,不包括鸟氨酸,瓜氨酸,同型半胱氨酸等,但包括胱氨酸,羟脯氨酸。

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 CO_2 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。

【试题 1】 模序(motif)是

- A. 肽链中由碱性氨基酸组成的区域
- B. 肽链中由疏水性氨基酸组成的区域
- C. 由二个或三个具有二级结构的肽段构成的特殊空间构象
- D. 由二个或三个具有三级结构的肽段构成的特殊空间构象
- E. 肽链中由酸性氨基酸组成的区域

【解析】 答案:C

本题要点是模序的概念。模序也叫模体,是由二个或三个具有二级结构的肽段,在空间上相互接近所形成的特殊空间构象,一个模序总有其特殊的氨基酸序列和特殊功能。常见的形式有 α -环- α , β - α - β 等,如锌指结构。

【试题 2】 稳定蛋白质分子二级结构的化学键是

- A. 氢键
- B. 离子键
- C. 二硫键
- D. 疏水键
- E. 肽键

【解析】 答案:A

本题要点是维系蛋白质各级结构的化学键。

【试题 3】 蛋白质分子三级结构是

- A. 肽链中氨基酸残基的排列顺序
- B. 肽链中核苷酸残基的排列顺序
- C. 肽链中碱基的排列顺序
- D. 肽链中全部氨基酸残基的相对空间位置
- E. 蛋白质分子中折叠紧密球状或纤维状区域

【解析】 答案:D

本题要点是蛋白质的三级结构的概念。蛋白质三级结构的概念是指整条肽链中全部氨基酸残基的相对空间位置,即整条肽链所有原子在三维空间的排布位置。

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,进一步切除苏氨酸天冬酰胺(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原,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 0.15~0.30kPa; 而 Hb 与 O_2 结合达 50% 饱和度时的 PO_2 为 3.5kPa。动脉血和肺部的 PO_2 为 13kPa, 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 5kPa, 肌肉工作时因消耗 O_2 , PO_2 仅 1.5kPa。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 (1.5kPa) 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 33~35kD 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 27~30kD, 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。

【试题 1】镰刀型红细胞贫血是由于血红蛋白 β 链第 6 位的何种改变造成的

- A. 色氨酸被缬氨酸替换 B. 丙氨酸被缬氨酸替换 C. 酪氨酸被缬氨酸替换
D. 谷氨酸被缬氨酸替换 E. 谷氨酰胺被缬氨酸替换

【解析】答案: D

本题要点是蛋白质的一级结构与分子病。HbA β 链第 6 位为谷氨酸, 而患者 HbS β 链第 6 位为缬氨酸。谷氨酸为酸性氨基酸, 缬氨酸为非极性疏水性氨基酸, 因此造成蛋白质分子生物学功能的改变。这种由蛋白质分子发生变异所导致的疾病被称为“分子病”。

【试题 2】HbO₂ 解离曲线是 S 型的原因是

- A. Hb 含有 Fe^{2+} B. Hb 含四条肽链 C. Hb 存在于红细胞内
D. Hb 属于变构蛋白 E. 由于存在有 2,3-DPG

【解析】答案: D

本题要点是 Hb 属于变构蛋白, 由 4 个亚基组成, 每个亚基都能与氧结合, Hb 自身处于一种紧凑的结构状态, 对氧的亲合力小, 一旦有一个亚基与氧结合, 其结构将发生改变, 随之可导致亚基间盐键断裂, 彼此间的束缚力减弱, 使得 Hb 分子构象逐渐转变为松弛状态, 由此产生各亚基对氧的亲合力增强, 因此呈现 S 型曲线。

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°C 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

【试题1】蛋白质的变性是由于

- A. 肽键断裂,一级结构遭到破坏
- B. 次级键断裂,天然构象破坏
- C. 蛋白质分子发生沉淀
- D. 蛋白质中的一些氨基酸残基受到修饰
- E. 多肽链的净电荷等于零

【解析】答案:B

本题要点是蛋白质变性的概念。蛋白质的变性是指蛋白质受理化因素作用,特定的空间构象破坏,导致其理化性质的改变和生物学活性丧失。蛋白质变性的实质是维持其空间构象的次级键破坏导致的空间构象破坏。

【试题2】蛋白质溶液保持稳定的原因是

- A. 色氨酸
- B. 天冬氨酸
- C. 水化膜和带电荷
- D. 蛋白质变性
- E. 一级结构

【解析】答案:C

本题要点是蛋白质溶液的胶体性质。蛋白质的胶体性质主要包括水化膜和带电荷性,这是蛋白质溶液保持稳定的原因。

【试题3】在280nm波长附近具有最大紫外光吸收峰的氨基酸是

- A. 天冬氨酸
- B. 丝氨酸
- C. 苯丙氨酸
- D. 色氨酸
- E. 赖氨酸

【解析】答案:D