

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材配套教材

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材

全国高等学校配套教材

供医学检验技术专业用

临床分子生物学检验技术 学习指导与习题集

主 编 钱 晖

副主编 郑 芳



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材配套教材

国家卫生和计划生育委员会“十二五”规划教材配套教材

全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材配套教材

全国高等学校配套教材

供医学检验技术专业用

临床分子生物学检验技术 学习指导与习题集

主 编 钱 晖

副主编 郑 芳

编 者 (以姓氏笔画为序)

吕建新 (温州医科大学)

吕静竹 (蚌埠医学院)

刘湘帆 (上海交通大学医学院)

严永敏 (江苏大学医学院)

李 伟 (温州医科大学)

杨 华 (宁夏医科大学)

张红艳 (河北工程大学医学院)

张利芳 (包头医学院)

罗 萍 (成都中医药大学)

郑 芳 (天津医科大学)

赵春艳 (大连医科大学)

施 琼 (重庆医科大学)

钱 晖 (江苏大学医学院)

徐 建 (南京医科大学)

唐冬生 (佛山科学技术学院医学院)

黄 彬 (中山大学中山医学院)

黄迪南 (广东医学院)

曹颖平 (福建医科大学)

崔荣军 (牡丹江医学院)

崔瑞芳 (长治医学院)

蒋 泓 (佛山科学技术学院医学院)

程筱雯 (安徽医科大学)

秘 书 严永敏 (兼)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床分子生物学检验技术学习指导与习题集 / 钱晖主编.
—北京: 人民卫生出版社, 2015

全国高等学校医学检验专业第六轮暨医学检验技术专业
第一轮规划教材配套教材

ISBN 978-7-117-20407-1

I. ①临… II. ①钱… III. ①分子生物学—医学检验—
医学院校—教学参考资料 IV. ①R446

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 042833 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!

临床分子生物学检验技术学习指导与习题集

主 编: 钱 晖

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: 保定市中华美凯印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 15

字 数: 374 千字

版 次: 2015 年 4 月第 1 版 2015 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-20407-1/R · 20408

定 价: 31.00 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)

前 言

为规范医学检验技术专业的教学模式,适应新时期医学检验技术专业人才培养和学制“五改四”的新要求,人民卫生出版社启动并组织全国高等学校医学检验技术专业第一轮规划教材的编写修订工作,并同期进行配套教材《临床分子生物学检验技术学习指导与习题集》的编撰工作。

本书以医学检验技术专业规划教材《临床分子生物学检验技术》第1版为蓝本,参编人员皆为一线教师,有着较为丰富的教学经验和教学能力,尤其一些年轻博士教师的加入为本书编写增添了新活力。本书不仅包含各类习题,还明确了各章的学习目标以及重点和难点内容,满足同学们复习、理解并扎实掌握所学知识的需要。试题类型包括名词解释、填空题、单项选择题和简答题,并配有参考答案,以便同学们检验学习效果。

在编写过程中,我们依据规划教材、教学大纲、实验指导并参考多方面的相关材料,力求在内容上重点明确、难点突出、涉及范围广,同时也希望能为从事检验医学的各级和各类专业人员参加各类考试提供一本有价值的参考资料。

因编写时间紧,编者的水平有限,本书难免有不当之处,恳请各位专家和读者提出宝贵意见,以便在下一轮修订中加以完善。

编 者

2015年1月

附: 选择题答题说明

本教材选择题包括A型题和B型题。

1. A型题 A型题为单句型最佳选择题,有肯定型、否定型。

2. B型题 B型题为标准配伍型最佳选择题,先提出5个备选答案,再提出2~5个问题,备选答案可选用一次、多次或不选。

目 录

第一章 绪论	1
第二章 临床分子生物学检验与分子生物标志物	4
第三章 临床标本处理与分离纯化技术	14
第四章 核酸杂交技术	21
第五章 核酸体外扩增及定性检测技术	38
第六章 核酸实时定量检测技术	53
第七章 核酸序列分析技术	63
第八章 蛋白质组学技术	77
第九章 分子生物学检验新技术	90
第十章 病毒病的分子生物学检验技术	96
第十一章 细菌感染性疾病的分子生物学检验技术	110
第十二章 其他感染性疾病的分子生物学检验技术	122
第十三章 单基因遗传病的分子生物学检验技术	132
第十四章 染色体疾病的分子生物学检验技术	145
第十五章 线粒体疾病的分子生物学检验技术	157
第十六章 肿瘤的分子生物学检验技术	173
第十七章 药物代谢基因与毒副作用相关基因的分子生物学检验技术	198
第十八章 移植配型及个体识别的分子生物学检验技术	204
第十九章 胚胎植入前分子生物学检验技术	215
第二十章 临床分子生物学检验质量控制	223

一、学习目标

掌握 临床分子生物学检验概念, 基因多态性分析概念, 个体化医学概念, 循环游离核酸检测意义。

熟悉 常见的临床分子生物学检验技术, 临床分子生物学检验技术在病原生物基因组、基因变异、基因多态性和循环游离核酸上的应用。

了解 分子生物学概念, 临床分子生物学检验技术的发展。

二、重点和难点内容

(一) 概念

临床分子生物学检验是临床分子生物学的重要组成部分, 分子生物学技术应用于临床医学检验与诊断的实践, 使临床医学检验技术从细胞形态学水平、代谢与酶学水平、免疫血清学水平发展到基因分子水平, 并有力推动临床医学检验从以疾病为中心向以健康为中心转化、以标本为中心向以患者为中心转化、以数据为中心向以信息的临床转化为中心发展。

(二) 分子生物学检验技术在临床上的应用

分子生物学检验技术在临床上的应用主要包括以下几个方面:

1. 病原生物基因组 ①菌种鉴定; ②确定病毒感染和病毒载量; ③病毒分析; ④细菌耐药监测和分子流行病学调查。

2. 基因变异 ①致病基因的分子缺陷; ②线粒体基因突变; ③肿瘤相关基因; ④ DNA 重排形成融合基因。

3. 基因多态性 ①基因定位和遗传病相关性分析; ②药物代谢酶与血药浓度; ③疾病诊断和遗传咨询; ④多基因病的研究; ⑤器官移植配型和个体识别。

4. 循环游离核酸 ①循环游离核酸与肿瘤; ②游离核酸与产前诊断; ③循环 microRNA 与肿瘤诊断。

三、习 题

(一) 名词解释

1. 基因多态性分析
2. 循环游离核酸
3. 个体化医学
4. 临床分子生物学检验

(二) 填空题

1. 分子生物学已成为推动临床医学向着以_____、_____、_____和_____等为特征的现代医学发展的重要推手。
2. 病毒感染宿主的方式主要有两种,分别是_____和_____。
3. 应用到临床的分子生物学检验标志物包括_____、_____、_____和_____,但目前临床分子生物学检验的标志物主要以_____为主。

(三) 简答题

1. 简述临床分子生物学检验技术发展经历的四个阶段。
2. 简述基因多态性分析的意义。
3. 简述循环游离核酸检测的意义。
4. 简述临床分子生物学检验在复杂性疾病中的应用。

四、参 考 答 案

(一) 名词解释

1. 基因多态性分析:是基因组研究的重要手段,数年前完成的举世瞩目的人类基因组计划即是用分析遗传标志的多态性作为研究的主要手段。
2. 循环游离核酸:是存在于人体体液中的细胞外游离状态的核酸,包括循环 DNA 和循环 RNA,与生理和病理状态下的细胞代谢密切相关。循环 DNA 和 RNA 水平的检测在产前诊断、恶性肿瘤早期诊断和病程监测等方面具有十分重要的意义。
3. 个体化医学:是现代医学的核心目标,包含个体化诊断与个体化治疗两个部分,个体化诊断是个体化治疗的基础,个体化治疗是个体化诊断的目的。
4. 临床分子生物学检验:采用分子生物学的方法和技术检测人体内生物大分子的变化,从而辅助疾病诊断。

(二) 填空题

1. 预测医学 预防医学 个体化医学 参与医学
2. 病毒 DNA 直接复制 宿主染色体基因结构改变
3. 基因组 DNA 各种 RNA 蛋白质 各种代谢产物 核酸

(三) 简答题

1. 简述临床分子生物学检验技术发展经历的四个阶段。

第一阶段：以导致遗传病的基因突变位点的检测为靶标，以 DNA 分子杂交为核心技术，灵敏度低。

第二阶段：以 PCR 技术为核心技术，并由此衍生出的许多检测技术和方法，如 PCR-RFLP、等位基因特异性 PCR、PCR-SSCP、定量 PCR 技术等。PCR 技术由于其特异性高、灵敏度高、操作简便快捷、适用性强等特点，在临床分子生物学检验中得到极为广泛的应用。

第三阶段：以生物芯片 (biochip) 技术为代表的高通量密集型技术，具有样品处理能力强、用途广泛、自动化程度高等特点，具有广阔的应用前景和商业价值。

第四阶段：指 DNA 测序技术和生物质谱技术的成熟。

2. 简述基因多态性分析的意义。

基因多态性分析是基因组研究的重要手段，主要包括以下几个方面：

(1) 基因定位和遗传病相关性分析：推测所研究的遗传标志和某个遗传病易感位点的关联程度。

(2) 药物代谢酶与血药浓度：检测这些多态性可用来预测这个酶对于药物代谢的敏感性和代谢速率。

(3) 疾病诊断和遗传咨询：通过分析基因内或基因外的多态性标志位点并判断这些标志位点与致病基因是否存在紧密的连锁关系而达到诊断的目的。

(4) 多基因病的研究：主要是检测相关基因的多态性从而了解疾病的发生机制、疾病的分类、靶器官损伤情况、指导个体化用药和评估病情预后等。

(5) 器官移植配型和个体识别。

3. 简述循环游离核酸检测的意义。

循环 DNA 和 RNA 水平的检测在产前诊断、恶性肿瘤早期诊断和病程监测等方面具有十分重要的意义。最近还发现在血浆中存在稳定的 microRNA，也可以作为潜在的分子标志物。

(1) 循环游离核酸与肿瘤：游离循环 DNA 可以对肿瘤治疗和病程进行监测，是潜在的肿瘤早期诊断和预后判断的分子标志物。

(2) 游离核酸与产前诊断：孕妇外周血中的游离 DNA 是开展无创性产前诊断较佳的分子标志物，可用于胎儿性别鉴定、非整倍体检测和单基因遗传病的检测等。

(3) 循环 microRNA 与肿瘤诊断：microRNA 与肿瘤的发生、发展有着极为密切的关系，microRNA 在肿瘤中表达失调，且具有组织特异性，而且在血液中有异常高的稳定性。

4. 简述临床分子生物学检验在复杂性疾病中的应用。

(1) 在感染性疾病中，对微生物感染作出确诊，对感染性病原体进行分型和耐药性监测。

(2) 通过患者的 DNA、RNA、染色体、蛋白质和某些代谢产物来揭示与遗传病发生相关的生物学标记，从而对遗传性疾病进行早期预防、早期诊断和早期治疗。

(3) 用分子生物学检验方法寻找特异性肿瘤基因型标志进行肿瘤基因检测，有利于肿瘤的早期发现和诊断，以及肿瘤的预防和治疗。

(4) 推动个体化医学的发展。

(吕建新)

第二章

临床分子生物学检验与分子生物标志物

一、学习目标

掌握 分子生物标志物的概念及分类,核酸分子生物标志物的分类,基因突变的概念及类型,基因多态性的概念及类型,DNA 甲基化的概念,转录产物标志物的类型和原理,循环核酸的应用。

熟悉 生物标志物的概念及分类,病毒、原核生物、真核生物及人类基因组的结构及特征,线粒体 DNA 生物标志物的特点,高通量技术与分子生物标志物的发现。

了解 分子生物标志物的特征,生物标志物发现的基本统计学方法和生物标志物的评估阶段。

二、重点和难点内容

(一) 概念

1. 分子生物标志物 是生物标志物的一种类型,是指可以反映机体生理、病理状态的核酸、蛋白质(多肽)、代谢产物等生物分子。

2. 基因组 是一个细胞或一种生物体的整套遗传物质,包括基因和非编码 DNA。更准确地讲,一个生物体的基因组是指一套染色体中的完整的 DNA 序列。

3. 动态突变 是指 DNA 分子中某些短串联重复序列,尤其是三核苷酸重复,其重复次数可随着世代交替的传递而呈现逐代递增的累加突变效应,而引起某些单基因遗传病。

4. 单核苷酸多态性 是人类可遗传的变异中最简单、最常见的一种,主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性,简称为 SNPs。

5. 循环核酸 是指血浆中存在的游离于细胞外的 DNA 和 RNA,常用于分子生物标志物的是循环肿瘤细胞 DNA、胎儿 DNA 和血浆 RNA。

(二) 核酸分子标志物的分类

1. DNA 分子标志物

(1) 基于基因突变的分子标志物:包括点突变(错义突变、无义突变和 RNA 加工突变)、插入/缺失突变(包括移码突变)和动态突变等。点突变也称为碱基置换,是指单个碱基的改变,在引起人类遗传性疾病的点突变中包括错义突变、无义突变、RNA 加工突变以及发生在调控区的突变等。插入/缺失突变分为小片段和大片段插入/缺失,小片段突变指的是在 1~60 个碱基范围内的改变,而大片段的插入/缺失甚至可以在染色体水平上检测到。

动态突变是指三核苷酸的重复次数可随着世代交替的传递而呈现逐代递增的累加突变效应的突变形式。

(2) 基于基因多态性的分子标志物: 包括限制性片段长度多态性、小卫星和卫星多态性、单核苷酸多态性和拷贝数多态性。限制性片段长度多态性是第一代 DNA 分子标记; 小卫星和微卫星多态性是属于第二代的 DNA 分子标记; 单核苷酸多态性主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性, 它是人类可遗传的变异中最简单、最常见的一种。拷贝数变异指的是基因组中较大的 DNA 片段发生了拷贝数的变化, 可以涉及一个基因, 也可以是连续的几个基因, 相当于染色体的某个区域发生了复制或缺失的改变。

(3) 基于循环核酸的分子标志物: 包括循环肿瘤细胞 DNA、母体血清中的胎儿 DNA 等。循环肿瘤细胞 DNA 可用于检测原癌基因突变、微卫星改变、原癌基因扩增、表观遗传改变、线粒体突变和病毒核酸等。胎儿 DNA 可用于性连锁遗传性疾病、RhD 水平、先天性肾上腺皮质增生症、软骨发育不全、 β -地中海贫血等。

2. RNA 分子标志物

(1) mRNA 分子标志物: 可用于单基因遗传病和药物治疗以及药物治疗效果检测和食品安全领域检测。mRNA 可以进入血液循环, 血浆 RNA 检测可用于肿瘤诊断和产前诊断。检测技术包括 Northern 印迹杂交、荧光定量 PCR、基因芯片和 RNA 测序等。

(2) microRNA (miRNA) 分子标志物: 不仅存在组织细胞中, 还可以通过微小囊泡分泌到细胞外, 进入血液中。循环 miRNA 已成为肿瘤等疾病的特异性分子标志物。检测 miRNA 最常用的技术包括荧光定量 PCR。

(3) lncRNA 分子标志物: 是指长度大于 200bp 的非编码 RNA, 在生物标志物研究之中, lncRNA 正在成为焦点, 尤其是作为肿瘤分子标志物。

(三) 核酸分子标志物特征和评估

1. 分子生物标志物的特征

(1) 该标志物在临床上是否有可行的检测方法。该标志物能够被临床所检测, 检测方法准确、可重复; 检测前的问题已被评估并可控制; 检测方法通量高、速度快、费用合理。

(2) 该分子生物标志物是否增加新的信息。该生物标志物与疾病之间有较强的关联; 在现有检测的基础上增加新的信息; 参考值被一个以上研究验证; 已在人群中进行过评价。

(3) 判断生物标志物是否有助于医生对患者的处理。对疾病的诊断优于现有检测方法; 该生物标志物还具有危险分层、早期检出、诊断、治疗决策、监测疾病进展和对治疗反应的用途。

2. 分子生物标志物的评估阶段

(1) 第一阶段为临床前的探索性研究。通过基于经验的基因筛选、基因表达谱或蛋白质组发现用于区分癌症和正常样本的分子生物标志物。

(2) 第二阶段包括两个重要部分。首先, 在第一阶段按照要求完成的基础上, 建立可以在临床应用的检测方法。其次, 从临床应用角度讲, 这些检测方法首先应该具有良好的重复性, 测定仪器便携; 检测的灵敏度和特异性等临床效能应该达到特定临床应用的最低阈值要求。

(3) 第三阶段是针对临床上还未能进行检测的疾病进行试验, 对生物标志物的灵敏度

和特异性进行评价。

(4) 第四阶段是要在前瞻性队列研究中评估分子生物标志物的灵敏度和特异性。

(5) 第五阶段主要是在筛选的人群中对新的诊断方法进行效益 / 风险评估, 该阶段研究也需要大规模、长时间的研究, 需要相当高额的经费支持。

三、习 题

(一) 名词解释

- | | |
|------------|-------------|
| 1. 分子生物标志物 | 2. 人类基因组 |
| 3. 动态突变 | 4. 单核苷酸多态性 |
| 5. DNA 甲基化 | 6. microRNA |
| 7. 转录组学 | |

(二) 填空题

- 若根据来源分类, 生物标志物可以分为_____、_____以及_____三类。
- 分子生物标志物可以分为_____、_____和代谢产物生物标志物等。
- 质粒可编码细菌多种重要的生物学性状, 根据其所携带基因功能的不同将质粒分为_____、_____、_____等几类。
- 在原核生物中, 转座因子主要包括_____、_____和_____三种类型。
- 点突变也称为碱基置换, 是指单个碱基的改变, 在引起人类遗传性疾病的点突变中包括_____、_____、_____以及发生在调控区的突变等。
- 人类基因组中的 DNA 多态性有多种形式, 主要包括: _____、_____、_____以及拷贝数多态性等。
- mRNA 生物标志物已经得到广泛应用, 并建立了成熟的技术方法, 如_____、_____和_____等。
- 目前, 用于分子生物标志物发现的基因组学技术主要是_____和_____。

(三) 单项选择题

A 型题

- 在人类基因组 DNA 序列中, DNA 甲基化主要发生在

A. 腺嘌呤的 N-6 位	B. 胞嘧啶的 N-4 位
C. 鸟嘌呤的 N-7 位	D. 胞嘧啶的 C-5 位
E. 鸟嘌呤的 C-5 位	
- 下列 DNA 序列中的胞嘧啶易发生甲基化修饰的是

A. 5'-CCCCCT-3'	B. 5'-GGGGCC-3'
C. 5'-CGCGCG-3'	D. 5'-GCACAC-3'
E. 5'-CTCTCCC-3'	

3. 某基因位点正常时表达为精氨酸, 突变后为组氨酸, 这种突变方式为
A. 错义突变
B. 同义突变
C. 移码突变
D. 无义突变
E. 动态突变
4. 由于突变使编码密码子形成终止密码, 此突变为
A. 错义突变
B. 无义突变
C. 终止密码突变
D. 移码突变
E. 同义突变
5. 下列叙述**错误**的是
A. 原核生物基因组具有操纵子结构
B. 原核生物结构基因是断裂基因
C. 原核生物基因组中含有插入序列
D. 原核生物基因组中含有重复顺序
E. 原核生物结构基因的转录产物为多顺反子型 mRNA
6. 原核生物基因组中**没有**
A. 内含子
B. 外显子
C. 转录因子
D. 插入序列
E. 操纵子
7. 大肠杆菌类核结构的组成是
A. 双链 DNA
B. RNA
C. 蛋白质 + DNA
D. 支架蛋白
E. RNA + 支架蛋白 + 双链 DNA
8. 操纵子结构**不存在于**
A. 细菌基因组中
B. 病毒基因组中
C. 真核生物基因组中
D. 大肠杆菌基因组中
E. 原核生物基因组中
9. 下列**不符合**转座因子含义的是
A. 转座因子是 DNA 重组的一种形式
B. 可在质粒与染色体之间移动的 DNA 片段
C. 转座子是转座因子的一个类型
D. 可移动的基因成分
E. 能在一个 DNA 分子内部或两个 DNA 分子之间移动的 DNA 片段
10. 质粒的主要成分是
A. 多糖
B. 蛋白质
C. 氨基酸衍生物
D. DNA 分子
E. 脂类
11. 下列**不能**被列入可移动基因范畴的是
A. 插入序列
B. 质粒
C. 染色体 DNA
D. 转座子
E. 可转座噬菌体
12. 下列叙述**不正确**的是
A. F 质粒的主要特征是带有耐药性基因

- B. R 质粒又称抗药性质粒
C. Col 质粒可产生大肠杆菌素
D. F 质粒是一种游离基因
E. F 和 Col E1 质粒可以在同一菌株内稳定共存
13. 下列哪种质粒带有抗性基因
- A. F 质粒
B. Col 质粒
C. 接合型质粒
D. Vi 质粒
E. R 质粒
14. 原核生物基因组结构特点不应包括
- A. 具有操纵子结构
B. 断裂基因
C. 含插入序列
D. 含有重复顺序
E. 转录产物为多顺反子
15. 构成完整的病毒颗粒的成分是
- A. 糖蛋白
B. 结构蛋白
C. 蛋白质与核酸
D. 蛋白质
E. 核酸
16. 下列关于病毒基因组描述不正确的是
- A. 基因组可以由 DNA 或 RNA 组成
B. 有重叠基因
C. 基因组大部分是用来编码蛋白质的
D. 有高度重复序列
E. 相关基因往往从集形成一个功能单位
17. 下列哪一种病毒的遗传物质为 RNA
- A. 乙肝病毒
B. 乳头瘤状病毒
C. 疱疹病毒
D. 人类免疫缺陷病毒
E. 腺病毒
18. 下列病毒中, 基因组可直接作为 mRNA 的 3 种病毒是
- A. 脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒、流感病毒
B. 脊髓灰质炎病毒、AIDS 病毒、麻疹病毒
C. 脊髓灰质炎病毒、甲型肝炎病毒、新型肠道病毒
D. 脊髓灰质炎病毒、乙型肝炎病毒、轮状病毒
E. 脊髓灰质炎病毒、麻疹病毒、甲型肝炎病毒
19. 病毒的遗传物质是
- A. DNA
B. RNA 和蛋白质
C. DNA 或 RNA
D. RNA 和 DNA
E. DNA 和蛋白质
20. 乙型肝炎病毒的核酸类型是
- A. 双股 DNA
B. 负股 DNA
C. 正股 DNA
D. 单股 DNA
E. DNA-RNA 二聚体

21. HCV 的核酸是
- +ssRNA
 - dsRNA
 - dsDNA
 - ssDNA
 - ssRNA
22. 人类基因组的碱基数目为
- 3.0×10^9 bp
 - 2.9×10^6 bp
 - 4.0×10^9 bp
 - 4.0×10^6 bp
 - 4.0×10^8 bp
23. 人类基因组中包含的基因数目约为
- 大于 10 万
 - 6 万~8 万
 - 4 万~6 万
 - 2 万~3 万
 - 1 万~2 万
24. 在人类基因组中, 编码序列占的比例为
- 23%
 - 1.5%
 - 21%
 - 5%
 - 3%
25. *Alu* 家族属于
- 可变数目串联重复序列
 - 短串联重复序列
 - 长散在核元件
 - 短散在核元件
 - DNA 转座子
26. 有关微卫星的描述正确的是
- 散在重复序列的一种
 - 10~100bp 组成的重复单位
 - 主要存在于着丝粒区域, 通常不被转录
 - 形式为 $(CA)_n$ 、 $(TG)_n$ 、 $(AG)_n$ 、 $(CAG)_n$ 等
 - 又称为可变数目串联重复序列(VNTR)
27. 指导合成蛋白质的结构基因大多数为
- 单拷贝顺序
 - 中度重复顺序
 - 高度重复顺序
 - 回文顺序
 - 散在核元件
28. 人类基因组的组织特点描述**不正确**的是
- 功能相关的基因常散在分布于不同的染色体上
 - 基因组含重复序列
 - 基因组中各个基因的大小和内部组织的差异不大
 - 每个结构基因都有单独的调控序列
 - 大部分为非编码序列
29. 多基因家族的特点描述**错误**的是
- 由某一祖先基因经过重复和变异所产生的一组基因
 - 通常由于突变而失活
 - 假基因与有功能的基因是同源的

- D. 所有成员均产生有功能的基因产物
E. 可以位于同一条染色体上
30. 人类可遗传的变异中最简单、最常见的一种是
A. RFLP
B. VNTR
C. STR
D. SNP
E. CNV
31. 下述序列中, 在双链状态下属于完全回文结构的序列是
A. AGTCCTGA
B. AGTCAGTC
C. AGTCGACT
D. GACTCTGA
E. ACTCGACT
32. 母亲血浆中的胎儿 DNA
A. 占母亲血浆总 DNA 的 50% 以上
B. 可用于检测胎儿从母亲遗传而来的线粒体 DNA 突变
C. 确定 RhD 阳性孕妇所怀胎儿的 RhD 情况
D. 确定胎儿是否从母亲遗传了 X 连锁的基因突变
E. 血友病 A 的产前诊断

B 型题

(1~2 题共用备选答案)

- A. Southern 印迹杂交
B. PCR-RFLP
C. real time-PCR
D. 基因芯片
E. 基因测序

1. 检测某个抑癌基因的启动子区 CpG 甲基化, 目前最合适的技术是
2. 检测某个由于基因突变产生的异常剪接转录本, 目前最合适的技术是

(3~4 题共用备选答案)

- A. RFLP
B. SNPs
C. VNTR
D. CNVs
E. 基因突变

3. 用于复杂性疾病发病风险预测的最常用的分子生物标志物是
4. 用于个体识别最常用的分子生物标志物是

(5~6 题共用备选答案)

- A. mtDNA
B. genomic DNA
C. microRNA
D. 16S rRNA
E. transfer RNA

5. 诊断 Leber 遗传性视神经病变的分子生物标志物是
6. 通过微小囊泡分泌到血清中的分子生物标志物是

(7~8 题共用备选答案)

- A. 单基因遗传病
B. 复杂性疾病
C. 线粒体疾病
D. 体细胞突变
E. 染色体病

7. 随着测序技术的发展, 目前外显子测序技术已经成为哪种疾病最有效的分子诊断技术

8. 全基因组关联分析技术已经成为哪种疾病易感基因寻找的有效途径, 得到广泛应用 (9~10 题共用备选答案)

- A. SAGE
B. GWAS
C. 2D-PAGE
D. GC-MS

E. Southern 印迹杂交

9. 可用于转录组学筛选分子生物标志物研究的技术方法是

10. 可用于代谢组学筛选分子生物标志物研究的技术方法是

(11~12 题共用备选答案)

- A. 错义突变
B. 无义突变
C. 插入/缺失突变
D. 动态突变

E. 基因扩增

11. 引起亨廷顿舞蹈病的基因突变是

12. 引起迪谢内肌营养不良症的基因突变属于

(四) 简答题

1. 简述 DNA 生物标志物的类型。
2. 简述 RNA 生物标志物的优点。
3. 简述原核生物基因组的特征。
4. 人类基因组中有哪些基因多态性分子标志物? 试列举相应的检测方法。
5. 简要概括循环核酸作为分子生物标志物在临床上的应用。
6. 简述分子生物标志物的基本特征和评价阶段。

四、参考答案

(一) 名词解释

1. 分子生物标志物: 是生物标志物的一种类型, 是指可以反映机体生理、病理状态的核酸、蛋白质(多肽)、代谢产物等生物分子。

2. 人类基因组: 是指人类细胞中单倍体遗传物质的总和, 包括细胞核内的核基因组和细胞质内的线粒体基因组。核基因组由 3.0×10^9 bp 组成, 包含约 2.5 万个编码蛋白质的基因和大量非编码序列及重复序列。

3. 动态突变: 是指 DNA 分子中某些短串联重复序列, 尤其是三核苷酸重复, 其重复次数可随着世代交替的传递而呈现逐代递增的累加突变效应, 而引起某些单基因遗传病。

4. 单核苷酸多态性: 是人类可遗传的变异中最简单、最常见的一种。主要是指在基因组水平上由单个核苷酸的变异所引起的 DNA 序列多态性, 简称为 SNPs。

5. DNA 甲基化: 是指生物体在 DNA 甲基转移酶的催化下, 以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体, 将甲基转移到特定的碱基上的过程。DNA 甲基化可以发生在腺嘌呤的 N-6 位、胞嘧啶的 N-4 位、鸟嘌呤的 N-7 位或胞嘧啶的 C-5 位等。

6. microRNA: 是一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA, 其大小长约 20~25 个核苷酸, 在细胞内主要发挥基因转录后水平调控作用。

7. 转录组学: 是指一个细胞所能转录出来的所有 RNA 的总和, 包括 mRNA、tRNA、rRNA、microRNA 和 lncRNA 等多种不同类型的 RNA 分子。转录组学可以在全基因组水平上研究基因表达水平和调控机制, 主要技术包括基因芯片、SAGE 和 RNA 测序。

(二) 填空题

1. 来自生物样本 记录值 影像学检查
2. 核酸分子 蛋白质(多肽)
3. R 质粒 F 质粒 Col 质粒
4. 插入序列 转座子 Mu 噬菌体
5. 错义突变 无义突变 RNA 加工突变
6. 限制性片段长度多态性 微卫星和小卫星多态性 单核苷酸多态性
7. Northern 印迹杂交 荧光定量 PCR 基因芯片 RNA 测序
8. 二代测序技术 全基因组关联分析

(三) 单项选择题

A 型题

1. D
2. C
3. A
4. B
5. B
6. A
7. E
8. C
9. A
10. D
11. C
12. A
13. E
14. B
15. C
16. D
17. D
18. C
19. C
20. A
21. A
22. A
23. D
24. B
25. D
26. D
27. A
28. C
29. D
30. D
31. C
32. C

B 型题

1. E
2. C
3. B
4. C
5. A
6. C
7. A
8. B
9. A
10. D
11. D
12. C

(四) 简答题

1. 简述 DNA 生物标志物的类型。

DNA 生物标志物包括: ①基因突变; ②基因多态性; ③循环 DNA; ④DNA 单倍型; ⑤DNA 表观修饰; ⑥病毒基因; ⑦DNA 含量变化等。

2. 简述 RNA 生物标志物的优点。

RNA 生物标志物包括多种形式, 如 mRNA、tRNA、miRNA、lncRNA 等; 多种病理生理过程、药物治疗或食品中的物质均可以导致转录水平上出现差异; 基因表达在 mRNA 水平上的变化通常大于蛋白质水平的变化; 在血浆中存在游离的循环 miRNA 可以反映体内的病理生理过程; 母亲血浆中的胎儿 RNA 在无创产前诊断中对染色体疾病的诊断更加方便。

3. 简述原核生物基因组的特征。

原核生物基因组的特征是: ①原核生物基因组较小; ②原核生物类核结构; ③原核生物的操纵子结构; ④原核生物的结构基因中无内含子成分, 其 RNA 合成后不需要经过剪接加工过程; ⑤具有编码同工酶的基因; ⑥含有可移动 DNA 序列

4. 人类基因组中有哪些基因多态性分子标志物? 并列举相应的检测方法。

人类基因组中的基因多态性包括限制性片段长度多态性、小卫星和卫星多态性、单核苷酸多态性和拷贝数多态性。限制性片段长度多态性可以通过酶切进行检测; 小卫星和微