

“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8年制及7年制（“5+3”一体化）临床医学等专业用

# 医学遗传学

## 学习指导及习题集

主 审 陈 竺  
主 编 顾鸣敏

MEDICAL  
ELITE EDUCATION



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8年制及7年制(“5+3”一体化)临床医学等专业用

# 医学遗传学

## 学习指导及习题集

主 审 陈 竺

主 编 顾鸣敏

编 者 (以姓氏笔画为序)

马长艳(南京医科大学)

王一鸣(中山大学中山医学院)

左 伋(复旦大学上海医学院)

孙树汉(第二军医大学)

吴白燕(北京大学医学部)

张灼华(中南大学湘雅医学院)

张咸宁(浙江大学医学院)

陈 竺(上海交通大学医学院)

罗泽伟(复旦大学)

赵彦艳(中国医科大学)

顾鸣敏(上海交通大学医学院)

彭鲁英(同济大学医学院)

韩 骅(第四军医大学)

傅松滨(哈尔滨医科大学)

秘 书 倪紫音(上海交通大学医学院)

人民卫生出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

医学遗传学学习指导及习题集 / 顾鸣敏主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21602-9

I. ①医… II. ①顾… III. ①医学遗传学 - 医学  
院校 - 教学参考资料 IV. ①R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 259316 号

|       |                                                  |                                         |
|-------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 人卫社官网 | <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询, 在线购书                             |
| 人卫医学网 | <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 医学考试辅导, 医学数<br>据库服务, 医学教育资<br>源, 大众健康资讯 |

版权所有, 侵权必究!

## 医学遗传学学习指导及习题集

主 编: 顾鸣敏

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](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 5.5

字 数: 141 千字

版 次: 2015 年 12 月第 1 版 2015 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21602-9/R · 21603

定 价: 15.00 元

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

由陈竺院士主编的《医学遗传学》(第3版)已于2015年5月正式出版。为了方便8年制及7年制临床医学等专业师生使用,受陈竺院士委托,由我负责编写《医学遗传学》(第3版)的配套教材《医学遗传学学习指导及习题集》,深感荣幸,也倍感压力。

根据人民卫生出版社的要求,《医学遗传学学习指导及习题集》完全对应于《医学遗传学》(第3版)教材,共由15章组成。每章内容包括3个部分,即内容概要、学习要点和习题。每章习题题型包括5种,分别是名词解释、填充题、单项选择题、多项选择题和问答题。每章最后还附习题参考答案。希望学生自学或课后加强练习,以加深对医学遗传学基本理论和基础知识的理解,提高学生发现问题、分析问题和解决问题的能力。

参加配套教材编写的所有教授、专家均是《医学遗传学》(第3版)教材相关章节的作者,具有很深的学术造诣和丰富的命题经验,而且均以认真负责的态度参加配套教材的编写。责任编辑常帆、肖宛凝为配套教材的顺利完成作出了贡献。在此,我一并对他们的敬业精神和职业道德表示衷心地感谢。

因编者的学识与水平所限,配套教材中难免存在不妥之处,真诚期待使用本配套教材的师生们多提宝贵意见,以便今后修订和完善。

顾鸣敏

2015年9月16日

# 目 录

|                     |    |
|---------------------|----|
| 第一章 遗传学与医学.....     | 1  |
| 一、内容概要 .....        | 1  |
| 二、学习要点 .....        | 2  |
| 三、习题 .....          | 2  |
| 附：习题参考答案 .....      | 4  |
| 第二章 人类基因组与基因.....   | 5  |
| 一、内容概要 .....        | 5  |
| 二、学习要点 .....        | 6  |
| 三、习题 .....          | 6  |
| 附：习题参考答案 .....      | 8  |
| 第三章 表观遗传.....       | 10 |
| 一、内容概要 .....        | 10 |
| 二、学习要点 .....        | 12 |
| 三、习题 .....          | 12 |
| 附：习题参考答案 .....      | 15 |
| 第四章 医学遗传学研究技术.....  | 17 |
| 一、内容概要 .....        | 17 |
| 二、学习要点 .....        | 18 |
| 三、习题 .....          | 19 |
| 附：习题参考答案 .....      | 19 |
| 第五章 人类染色体与染色体病..... | 22 |
| 一、内容概要 .....        | 22 |
| 二、学习要点 .....        | 24 |
| 三、习题 .....          | 24 |
| 附：习题参考答案 .....      | 26 |

|                |    |
|----------------|----|
| 第六章 单基因遗传病     | 28 |
| 一、内容概要         | 28 |
| 二、学习要点         | 29 |
| 三、习题           | 29 |
| 附:习题参考答案       | 31 |
| 第七章 多基因遗传病     | 33 |
| 一、内容概要         | 33 |
| 二、学习要点         | 34 |
| 三、习题           | 34 |
| 附:习题参考答案       | 36 |
| 第八章 群体遗传       | 38 |
| 一、内容概要         | 38 |
| 二、学习要点         | 39 |
| 三、习题           | 39 |
| 附:习题参考答案       | 41 |
| 第九章 生化遗传病      | 43 |
| 一、内容概要         | 43 |
| 二、学习要点         | 45 |
| 三、习题           | 46 |
| 附:习题参考答案       | 48 |
| 第十章 线粒体遗传病     | 50 |
| 一、内容概要         | 50 |
| 二、学习要点         | 51 |
| 三、习题           | 51 |
| 附:习题参考答案       | 52 |
| 第十一章 药物反应的遗传基础 | 54 |
| 一、内容概要         | 54 |
| 二、学习要点         | 55 |
| 三、习题           | 55 |
| 附:习题参考答案       | 57 |

|                |    |
|----------------|----|
| 第十二章 免疫遗传      | 59 |
| 一、内容概要         | 59 |
| 二、学习要点         | 61 |
| 三、习题           | 61 |
| 附:习题参考答案       | 63 |
| 第十三章 遗传与肿瘤     | 65 |
| 一、内容概要         | 65 |
| 二、学习要点         | 66 |
| 三、习题           | 66 |
| 附:习题参考答案       | 67 |
| 第十四章 临床遗传      | 69 |
| 一、内容概要         | 69 |
| 二、学习要点         | 69 |
| 三、习题           | 69 |
| 附:习题参考答案       | 71 |
| 第十五章 遗传服务的伦理问题 | 73 |
| 一、内容概要         | 73 |
| 二、学习要点         | 74 |
| 三、习题           | 74 |
| 附:习题参考答案       | 77 |
| 主要参考书目         | 79 |

# 第一章 遗传学与医学

## 一、内容概要

遗传学 (genetics) 是研究生物的遗传和变异的学科。该学科的研究内容包括遗传物质的本质、遗传物质的传递和遗传信息的实现三个方面。医学遗传学是研究人类遗传病遗传与变异的学科,主要探讨人类遗传病发生、发展的规律,为该类疾病的诊断、治疗和预防提供理论依据。

健康是受人体遗传结构控制的代谢方式与人体的周围环境保持平衡。疾病则是指遗传结构的缺陷或周围环境的显著改变,打破了遗传与环境之间的平衡。在不同疾病的病因中,遗传因素和环境因素所占比重各有不同。遗传性疾病是因遗传因素而罹患的疾病。先天性疾病是指婴儿出生时即出现的疾病,但先天性疾病不一定是遗传病,遗传病也不一定是先天性疾病。家族性疾病是指一个家系中出现多个患者。遗传病可以呈家族性聚集倾向,也可为散发的。同样,家族性疾病也不一定均为遗传病。已知群体中的遗传病约有6000~8000种,包括一些发病率低于1‰的少见病或罕见病,也包括一些发病率接近1%的常见病或多发病,故遗传病是严重降低人类生活质量的疾病之一。

关于遗传的概念至少可追溯到古希腊Hippocrates时代之前,当时人们就已经认识到某些疾病可能在家庭中传递。18世纪Maupertuis指出多指(趾)及皮肤和毛发缺乏色素者(白化症)的家系有各自不同的遗传方式。1914年Adams指出先天性疾病、家族性疾病和遗传性疾病之间存在差别。1866年Mendel发表了豌豆杂交实验结果,提出遗传性状是由成对的遗传因子所决定的。在生殖细胞形成时,成对的遗传因子要分开,分别进入两个生殖细胞中去,这就是Mendel第一定律或分离律。在生殖细胞形成时,不同对的遗传因子可以自由组合,这就是Mendel第二定律或自由组合律。1903年Farabee指出人类短指(趾)为显性性状遗传。1901年Garrod指出尿黑酸尿症属隐性性状遗传。1909年Johannsen将遗传因子改称为基因。1910年Morgan和他的学生提出染色体是遗传的传递单位,认为一条染色体上的连锁基因是一起传递给子代的,这就是连锁律。但是连锁不是绝对的。在生殖细胞形成过程中,同源染色体之间有时可交换一个片段,使连锁基因发生重新组合,这就是交换律。1949年Pauling等发现镰状细胞贫血症患者有一种异常血红蛋白分子HbS,其电泳性质不同于正常的HbA,并提出了分子病的概念。1956年J. H. Tjio(蒋有兴)和Levan正确地鉴定了人体体细胞的染色体数目为46条。1959年Lejeune等发现Down综合征患者有47条染色体, Ford发现Turner综合征妇女只有1条X染色体, Jacobs和Strong发现Klinefelter综合征男子的性染色体是XXY。1960年美国费城研究小组发现慢性粒细胞性白血病患者的细胞中存在一条费城染色体或Ph1染色体。1976年Y. W. Kan(简悦威)等就胎儿羊水细胞DNA作出 $\alpha$ 地中海贫血及镰状细胞贫血症的出生前诊断。1990年基因治疗进入了临床试验阶段。同年,人类基因组计划正式启动,2000年人类基因组序列工作草图诞生,2004年公布人类基因组的完成序列。

遗传病分为五大类,即染色体病、单基因遗传病、多基因遗传病、线粒体遗传病和体细胞遗

传病。遗传病的传递方式有所不同,显性遗传病常以“垂直传递方式”出现;隐性遗传病常与近亲婚配相关,呈水平分布或斜行分布;线粒体遗传病常呈母系遗传格局;染色体病往往是散发的、无家系传递的特征;多基因病和体细胞遗传病虽有家族聚集倾向,但一般没有明确的传递规律。

医学遗传学的任务在于揭示各种遗传性疾病的遗传规律、发病机制、诊断和防治措施。遗传医学则为遗传病患者提供临床服务,包括遗传病的诊断、治疗、筛查、预防、咨询、随访等。

后基因组时代,医学遗传学将应用全外显子组测序(WES)及全基因组测序(WGS)技术,加快单基因病致病基因的识别和鉴定、多基因病易感基因和肿瘤相关基因的识别,为个性化临床治疗奠定基础。蛋白编码基因序列的揭示,为利用转基因动、植物生物学反应器制备相应蛋白质提供了条件。同时,医学遗传学已成为转化医学的重要组成部分,不仅要发现各种疾病(尤其是遗传病)基于分子发病原理的潜在药物靶点以开发新药及治疗方法,还要开发和利用各种组学方法以及分子生物学数据库,筛选各种生物标志物,用于疾病危险度估计、疾病诊断与分型、治疗反应和预后的评估。

## 二、学习要点

1. **掌握** 医学遗传学的定义;遗传性疾病的分类(染色体病、单基因病、多基因病、线粒体基因病、体细胞遗传病);遗传性疾病的特征(传递方式、分布格局)。
2. **熟悉** 健康与疾病的遗传基础;遗传性疾病与先天性疾病、家族性疾病的区别。
3. **了解** 医学遗传学发展简史;医学遗传学与遗传医学的任务和展望。

## 三、习题

### (一)名词解释

1. 遗传性疾病(inherited disease, genetic disorder)
2. 先天性疾病(congenital disease)
3. 家族性疾病(familial disease)

### (二)填空题

1. 人类遗传病分为五大类,分别是\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_和\_\_\_\_\_。
2. 所谓健康,即是受人体\_\_\_\_\_控制的代谢方式与人体的\_\_\_\_\_保持平衡。
3. Mendel定律包括\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_。Farabee指出短指(趾)为\_\_\_\_\_性状遗传。Garrod指出尿黑酸尿症属\_\_\_\_\_性状遗传。Johannsen将遗传因子改称为\_\_\_\_\_。Morgan和他的学生提出\_\_\_\_\_是遗传的传递单位。Pauling等通过对血红蛋白的研究提出\_\_\_\_\_的概念。J. H. Tjio(蒋有兴)和Levan正确地鉴定了人类体细胞染色体数目为\_\_\_\_\_条。Y. W. Kan(简悦威)等率先开展了\_\_\_\_\_的出生前诊断。
4. 医学遗传学的任务包括\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_和\_\_\_\_\_。
5. 后基因组时代,医学遗传学将应用\_\_\_\_\_及\_\_\_\_\_技术,加快遗传病致病基因识别和鉴定的步伐。

### (三)单项选择题

1. 关于先天性疾病、家族性疾病和遗传性疾病,下列哪种说法是正确的
  - A. 先天性疾病一定是遗传性疾病
  - B. 家族性疾病一定是遗传性疾病

- C. 遗传性疾病一定是先天性疾病,但不一定是家族性疾病  
D. 遗传性疾病一定是家族性疾病,但不一定是先天性疾病  
E. 遗传性疾病不一定是先天性疾病,且也不一定是家族性疾病
2. 关于遗传病的定义,下列哪种说法是正确的
- A. 群体中罕见的疾病      B. 因环境因素而罹患的疾病  
C. 因遗传因素而罹患的疾病      D. 尚无法医治的疾病  
E. 均有家族史的疾病
3. 下列哪一个疾病属于遗传病范畴
- A. 夜盲症      B. 乙型肝炎  
C. 因服用反应停引起的短指畸形      D. 半乳糖血症  
E. 中暑
4. 下列哪一个疾病不属于遗传病范畴
- A. 乳腺癌      B. 艾滋病      C. 糖尿病  
D. 半乳糖血症      E. 21三体综合征
5. 在近、现代遗传学发展史上,下列哪一项事件不具有划时代意义
- A. 孟德尔遗传定律      B. 摩尔根连锁与交换律  
C. 人类基因组计划      D. 人类细胞遗传学命名体制的建立  
E. DNA双螺旋结构的发现

#### (四)多项选择题

1. 下列哪些特征是遗传性疾病所具有的
- A. 均为出生时已患病      B. 水平分布      C. 母系遗传  
D. 垂直传递      E. 家族聚集倾向
2. 医学遗传学成为转化医学的重要组成部分,主要体现在
- A. 发现各种遗传病的潜在药物靶点      B. 开展个性化医疗  
C. 估计疾病危险度      D. 开展遗传病诊断与分型  
E. 评估治疗反应和预后
3. 下列哪些疾病属于遗传病范畴
- A. 染色体病      B. 单基因病      C. 先天性疾病  
D. 体细胞遗传病      E. 多基因病
4. 医学遗传学的分支学科包括
- A. 细胞遗传学      B. 群体遗传学      C. 药物遗传学  
D. 植物遗传学      E. 临床遗传学
5. 人类基因组计划通过哪三部曲揭示人类基因组全序列
- A. 单倍型图      B. 连锁图      C. 功能基因组图  
D. 物理图      E. 基因组序列图

#### (五)问答题

1. 简述遗传性疾病与先天性疾病、家族性疾病的主要区别。
2. 如何进行遗传性疾病的分类? 各类遗传性疾病有什么主要特点?
3. 你对医学遗传学的未来有哪些期待?

## 附：习题参考答案

## (一)名词解释

1. 遗传性疾病：遗传性疾病是因遗传因素而罹患的疾病。
2. 先天性疾病：先天性疾病是指婴儿出生时即出现的疾病
3. 家族性疾病：家族性疾病是指一个家系中出现多个患者。

## (二)填充题

1. 染色体病；单基因病；多基因病；线粒体遗传病；体细胞遗传病
2. 遗传；环境
3. 分离律；自由组合律；显性；隐性；基因；染色体；分子病；46；镰状细胞贫血症
4. 揭示各种遗传性疾病的遗传规律；发病机制；诊断；防治措施
5. 全外显子组测序(WES)；全基因组测序(WGS)

## (三)单项选择题

1. E； 2. B； 3. D； 4. B； 5. D

## (四)多项选择题

1. BCDE； 2. ABCDE； 3. ABDE； 4. ABCE； 5. BDE

## (五)问答题

1. 答：遗传性疾病是因遗传因素而罹患的疾病。先天性疾病是指婴儿出生时即出现的疾病，但先天性疾病不一定是遗传病，遗传病也不一定是先天性疾病。家族性疾病是指一个家系中出现多个患者。遗传病可以呈家族性聚集倾向，也可为散发的。同样，家族性疾病也不一定均为遗传病。

2. 答：遗传病分为五大类，即染色体病、单基因遗传病、多基因遗传病、线粒体遗传病和体细胞遗传病。遗传病的传递方式有所不同，显性遗传病常以“垂直传递方式”出现；隐性遗传病常与近亲婚配相关，呈水平分布或斜行分布；线粒体遗传病常呈母系遗传格局；染色体病往往是散发的、无家系传递的特征；多基因病和体细胞遗传病虽有家族聚集倾向，但一般没有明确的传递规律。

3. 答：后基因组时代，医学遗传学将应用全外显子组测序(WES)及全基因组测序(WGS)技术，加快单基因病致病基因的识别和鉴定、多基因病易感基因和肿瘤相关基因的识别，为个性化临床治疗奠定基础。蛋白编码基因序列的揭示，为利用转基因动、植物生物学反应器制备相应蛋白质提供了条件。同时，医学遗传学已成为转化医学的重要组成部分，不仅要发现各种疾病(尤其是遗传病)基于分子发病原理的潜在药物靶点以开发新药及治疗方法，还要开发和利用各种组学方法以及分子生物学数据库，筛选各种生物标志物，用于疾病危险度估计、疾病诊断与分型、治疗反应和预后的评估。

(顾鸣敏 陈 竺)

## 第二章 人类基因组与基因

### 一、内容概要

DNA的基本组成单位为核苷酸,包括一个戊糖、一个碱基和一个磷酸基团。两条多核苷酸链相互平行反向缠绕构成DNA双螺旋大分子。这种双螺旋结构具有重要生物学意义:①DNA分子的碱基序列储存了大量遗传信息;②双螺旋碱基互补结构是DNA复制和修复的基础;③DNA分子的双链互补性是分子杂交技术原理的基础;④双螺旋结构形成的大沟是DNA与蛋白质相互作用的结构基础。人类所有DNA构成了人类基因组,包括核基因组和线粒体基因组。基因组的序列可分为基因序列和非基因序列或单一序列和重复序列。基因组至少50%的序列为重复序列,根据重复次数分为中度重复序列和高度重复序列;根据重复序列来源和分布特点又可分为串联重复序列和分散重复序列。其中串联重复序列可作为遗传标记,并和某些疾病的发生相关。DNA通过复制把储存的遗传信息随着细胞的分裂传递给子细胞,其复制为半保留复制和半不连续复制,在复制过程中许多复制子同时进行复制。人类遗传遵循分离律、自由组合律以及连锁和交换律基本规律。

人类基因(割裂基因)主要由编码序列的外显子和非编码序列的内含子组成,在基因的5'和3'端两侧,有一段不转录的侧翼序列,其中包括启动子、增强子、沉默子和终止子等,这些DNA序列是基因转录调控的重要作用元件。基因的外显子和内含子连接遵循GT-AG法则。人类基因组中来源相同、结构相似、功能相关的基因称为基因家族,当基因家族的成员集中成簇分布在某染色体上时构成基因簇。基因表达是DNA序列的遗传信息通过转录产生mRNA,再经翻译生成蛋白质的过程。经过转录得到的RNA需要经过剪接、加帽、加尾等一系列的加工,形成成熟的mRNA才能成为合成多肽链的模板。基因表达可在多种水平进行调控,包括:顺式作用元件和反式作用因子的相互作用、组蛋白乙酰化和DNA甲基化、剪接与多聚腺苷酸化、mRNA的稳定性、microRNA的调控、蛋白质翻译后修饰等。

人类基因组既保持相对稳定又有所变异,DNA序列的突变可以发生在体细胞或配子中的编码序列或非编码序列;基因突变包括点突变(分为同义突变、错义突变、无义突变和终止密码突变)、移码突变、动态突变等。基因突变可对蛋白质的功能产生不同的影响,主要包括功能丢失、功能获得、新特性获得和异时表达或异位表达四种,其中功能丢失最为常见。基因突变的诱变因素主要有物理因素、化学因素和生物因素三种类型,大多数突变会自发进行DNA复制和修复,以维持正常的功能。常见的DNA损伤修复包括直接修复、碱基切除修复、核苷酸切除修复、复制后修复、错配修复等。

人类基因组学及其相关的计划,包括人类基因组计划(HGP)、环境基因组计划(EGP)、人类单体型图计划(HapMap)、人类表观基因组计划(HEP)、癌症基因组计划(TCGA)、DNA元件百科全书计划(ENCODE)、三维核小体计划(3DN)。本节要求学生了解具有影响力的计划,可以按照启动时间的顺序,对各个计划的研究内容、目的、方法进行梳理。

基因组学研究主要介绍了人类基因组研究的具体内容,包括结构基因组和功能基因组,

同时简要介绍了目前非常热门的研究领域,如表观基因组和生物信息学。结构基因组中基因组的测序是重点,要求了解一代测序和二代测序的内容。功能基因组则需要对具体的研究内容和研究技术进行了解,理解这些技术的方法、原理和应用。包括研究转录组的基因表达谱和RNA-seq技术、研究转录因子对基因转录调控的ChIP-seq技术、三维基因组的Hi-C和ChIA-PET技术和蛋白质组学的相关技术。

基因组学与人类健康介绍了单基因遗传病及多基因遗传病相关基因的识别、基于基因组的诊断学、基于基因组的靶向治疗和基于基因组的疾病预防等内容,要求学生了解相关的概念和应用举例。

## 二、学习要点

1. 掌握 DNA双螺旋结构的意义;人类基因组的组成和序列特征;割裂基因的概念和结构;基因的表达调控;不同基因突变类型。
2. 熟悉 人类基因组中重复序列的分类及其作用;不同水平基因表达调控的机制;不同基因突变的生物学效应;基因组的测序技术。
3. 了解 基因突变的诱变因素;人类基因组学及其相关的计划;人类基因组研究的具体内容;基因组学与人类健康。

## 三、习题

### (一)名词解释

1. 割裂基因(split gene)
2. 无义突变(nonsense mutation)
3. GT-AG法则(GT-AG rule)
4. 基因家族(gene family)
5. 动态突变(dynamic mutation)
6. 基因簇(gene cluster)
7. 侧翼序列(flanking sequence)
8. 终止密码突变(terminator codon mutation)
9. 移码突变(frame shift mutation)
10. 人类基因组学(human genomics)
11. 生物信息学(bioinformatics)
12. 全基因组关联分析(GWAS)

### (二)填空题

1. DNA复制的特点为\_\_\_\_\_复制和\_\_\_\_\_复制。
2. 基因在染色体上的距离用厘摩为单位表示,交换率为\_\_\_\_\_时,距离为1厘摩。
3. 线粒体基因组包含37个基因,编码\_\_\_\_\_种蛋白质,\_\_\_\_\_种tRNA和\_\_\_\_\_种rRNA。
4. 人类基因组计划启动后,人们又开展了一些系列延伸的计划,包括了1998年启动的\_\_\_\_\_,2002年启动的\_\_\_\_\_,2003年启动的\_\_\_\_\_,2005年启动的\_\_\_\_\_,2007年启动的\_\_\_\_\_以及2015年将要启动的\_\_\_\_\_。
5. 与基因组技术相比,蛋白质研究技术往往更为复杂,主要包括\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_。

以及\_\_\_\_\_\_四类技术。

6. 转录组是指对整个基因组表达RNA的研究,其研究技术包括利用芯片杂交原理的\_\_\_\_\_\_技术和结合了二代测序的\_\_\_\_\_\_技术。

### (三)单项选择题

1. 一条DNA链序列为“5'-GTAGCATCCGA-3'”,则其互补链序列为  
A. 5'-GTAGCATCCGA-3'                      B. 5'-CATCGTAGGCT-3'  
C. 5'-TCGGATGCTAC-3'                      D. 5'-TGCTACGAATC-3'  
E. 5'-CTAAGCATCGT-3'
2. 下列哪个属于转录因子与DNA结合的结构域基序  
A. 螺旋-转角-螺旋                      B. 锌指蛋白                      C. 亮氨酸拉链  
D. 螺旋-环-螺旋                      E. 以上都是
3. 以下哪个不属于真核基因结构  
A. 外显子                      B. 密码子                      C. 启动子                      D. 内含子                      E. 终止子
4. 请问,“大规模检测癌症患者的基因组”属于哪项计划的研究范畴  
A. 人类基因组计划(HGP计划)                      B. 环境基因组计划(EGP计划)  
C. 癌症基因组计划(TCGA计划)                      D. 人类单体型图计划(HapMap)  
E. DNA元件百科全书计划(ENCODE计划)
5. 下列哪一项不属于功能基因组的研究范畴  
A. 研究转录因子对基因表达的调控作用                      B. 研究基因在基因组上的位置  
C. 研究基因组上非编码RNA                      D. 研究基因的基本结构  
E. 研究细胞中蛋白质的表达水平
6. 下列哪一技术可以进行转录因子对基因转录调控的研究  
A. ChIP-seq                      B. RNA-seq                      C. Microarray                      D. ChIA-PET                      E. 以上均是
7. 基于基因组学的研究可以有助于人类健康,但以下哪项与之无关  
A. 疾病相关基因的识别                      B. 基于基因组的诊断学  
C. 疾病相关基因的命名                      D. 基于基因组的靶向治疗  
E. 基于基因组的疾病预防

### (四)多项选择题

1. 遗传学的三大基本定律包括  
A. 分离律                      B. 自由组合律                      C. Hardy-Weinberg平衡定律  
D. 连锁和交换律                      E. 二次打击学说
2. 经转录得到的RNA初级转录本,需要经过一系列的加工形成成熟的mRNA,其加工过程包括  
A. 二硫键的形成                      B. 加帽                      C. 加尾  
D. 化学修饰                      E. 剪接
3. 人类基因组计划以及二代测序技术的发展使得越来越多与肿瘤发生相关的基因突变被发现,请问下列哪一基因的突变没有被发现与急性髓系白血病发病相关  
A. FLT3                      B. IDH                      C. GAPDH                      D. DNMT3A                      E. FGF9
4. 国际上三大生物信息中心不包括  
A. NCBI                      B. EBI                      C. HGMD                      D. HapMap                      E. DDBJ

5. 下列哪几项二代测序技术较一代测序技术更进步

A. 测序速度更快 B. 测序时间更短 C. 测序费用更低

D. 测序不需要扩增 E. 测序数据更少

6. 下列哪几项属于基因组的调控元件

A. 内含子 B. 外显子 C. 启动子 D. 绝缘子 E. 增强子

### (五)问答题

1. 简述DNA分子的结构特点及生物学意义。

2. 试述几种不同的基因表达调控机制。

3. 什么是非编码RNA? 按照RNA的长度是如何进行分类的? 主要包含哪些?

4. 请比较结构基因组与功能基因组的区别。

5. 请举出2~3个治疗肿瘤的靶向药物,并指出其治疗哪种肿瘤,作用于哪一靶点。

## 附:习题参考答案

### (一)名词解释

1. 割裂基因: 真核细胞的基因不是连续编码序列,而是由编码序列和非编码序列两部分构成,非编码序列将编码序列隔开,因此这种基因又称为割裂基因。

2. 无义突变: 碱基替换后,使一个编码氨基酸的密码子变为不编码任何氨基酸的终止密码子(UAG、UAA、UGA),使多肽链的合成提前终止。

3. GT-AG法则: 在割裂基因的每个外显子与内含子的接头部位,都有一高度保守的共有序列,为剪接识别信号,即每个内含子5'端的两个核苷酸都是GT,3'端的两个核苷酸都是AG。

4. 基因家族: 基因组中来源相同、结构相似、功能相关的基因,称之为基因家族。

5. 动态突变: 三核苷酸重复在一代代传递过程中重复次数发生明显增加,从而导致某些遗传病的发生。

6. 基因簇: 基因家族的成员集中的成簇分布在某染色体上的特殊区域时,称为基因簇。

7. 侧翼序列: 每个真核基因的5'和3'端两侧,即第一个外显子和最后一个外显子外侧都有一段不转录的DNA序列,称为侧翼序列,包括启动子、增强子、沉默子和终止子等。

8. 终止密码突变: 碱基替换使DNA分子中某一终止密码变成了具有氨基酸编码功能的遗传密码子。

9. 移码突变: 在DNA编码序列中插入或丢失一个或几个碱基,造成插入点或缺失点下游的DNA编码框架全部改变。

10. 人类基因组学: 研究人类基因组组成,基因组内各基因的精确结构、相互关系以及表达调控的科学。

11. 生物信息学: 是一门集数学、计算机科学和生物学的工具以及技术于一体的,涵盖了生物信息的获取、处理、存储、分配、分析和阐述等各个方面以理解海量的生物学数据为目的的学科。

12. 全基因组关联分析: 不考虑先验知识而是直接通过对大样品量(上千份)进行整个基因组的关联分析研究,将基因测序(或者基因芯片)得到的SNP信息与疾病的风险进行关联,而得到疾病相关SNP信息。

### (二)填空题

1. 半保留; 半不连续

2. 1%

3. 13 ; 22 ; 2

4. 环境基因组计划(EGP); 人类单体型图计划(HapMap); 人类表观基因组计划(HEP); 癌症基因组计划(TCGA); DNA元件百科全书计划(ENCODE); 三维核小体计划(3DN)

5. 二维电泳技术; 质谱技术; 基于微阵列的蛋白质组学; 结构生物学

6. 基因表达谱; RNA-seq

### (三)单项选择题

1. C; 2. E; 3. B; 4. C; 5. B; 6. A; 7. C

### (四)多项选择题

1. ABD; 2. BCE; 3. CE; 4. CD; 5. ABC; 6. CDE

### (五)练习题

1. 答: 结构特点: DNA分子由两条多核苷酸链相互平行反向缠绕, 形成双螺旋结构, 一条链的方向为 $5' \rightarrow 3'$ , 另一条链的方向相反为 $3' \rightarrow 5'$ 。两条多核苷酸链通过碱基之间的氢键相结合, 使DNA双链彼此互补; 4种碱基按照A与T、G与C进行配对。

生物学意义: ①DNA分子的碱基序列储存了大量遗传信息; ②DNA分子的双螺旋碱基互补结构是DNA复制和修复的基础; ③DNA分子的双链互补性是分子杂交技术原理的基础; ④双螺旋结构形成的大沟是DNA与蛋白质相互作用的结构基础。

2. 答: (1) 顺式作用元件和反式作用因子的相互作用: 是基因转录水平调控的主要方式, 基因启动子中一些保守序列称为顺式作用元件, 可与转录因子特异性结合调节基因转录。

(2) 组蛋白乙酰化和DNA甲基化: 属于表观遗传学机制, 对基因的转录水平也具有重要影响。组蛋白乙酰化可减弱其与DNA的结合, 从而增强基因转录; 基因启动子区CpG岛甲基化抑制基因转录。

(3) 剪接与多聚腺苷酸化: 基因转录本的剪接改变可以形成许多异构蛋白; 基因3'UTR可能有两个以上多聚腺苷酸信号, 不同多聚腺苷酸化的转录表现了组织的特异性。

(4) mRNA的稳定性: 多种因素可影响mRNA稳定性, 改变其半衰期, 亦可影响基因表达水平。

(5) microRNA的调节: 可以通过部分互补结合到目的mRNA靶的3'UTR, 诱发蛋白质翻译抑制从而抑制蛋白质合成。

(6) 蛋白质翻译后修饰: 蛋白质翻译后修饰包括切除加工, 二硫键的形成以及化学修饰, 可使蛋白质的结构更为复杂, 功能更为完善。

3. 答: 发生转录, 但是不编码蛋白质的RNA成为非编码RNA。按照RNA的长度, 把超过200bp的非编码RNA称为长链非编码RNA, 把小于200bp的非编码RNA称为短链非编码RNA。其中短链非编码RNA还包含microRNA、tRNA、rRNA、snRNA、siRNA、piRNA等。

4. 答: 结构基因组研究的是关于基因组的组织结构、基因组成及基因定位等结构信息。而功能基因组则是解析这些包括DNA、RNA和氨基酸等遗传序列的功能。

5. 答: ①trastuzumab(商品名Herceptin), 治疗乳腺癌, 特异性抑制过度表达的生长因子受体Her2/Neu; ②imatinib(商品名Gleevec), 治疗慢性粒细胞白血病(CML), BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂; ③bortezomib(商品名Velcade), 治疗多种骨髓瘤, 蛋白酶体抑制剂。

(赵彦艳 王侃侃)

## 第三章 表观遗传

### 一、内容概要

DNA甲基化主要表现为基因组DNA上的胞嘧啶第5位碳原子和甲基间的共价结合,胞嘧啶由此被修饰为5-甲基胞嘧啶。DNA甲基化一般与基因沉默相关联;而非甲基化一般与基因的活化相关联。去甲基化则往往与一个沉默基因的重新激活相关联。基因的甲基化型通过DNA甲基转移酶来维持。Dnmt1主要在DNA复制中维持DNA甲基化型的存在,Dnmt3a和Dnmt3b则是不依赖甲基化DNA分子中的甲基化模板链而从头开始合成5-mC的从头甲基化酶。在DNA甲基化和脱甲基化之间存在中间表观遗传标记,即5-羟甲基化修饰形式。

组蛋白氨基端可以被多种酶进行各种修饰,如磷酸化、乙酰化、甲基化和泛素化等,组蛋白的这类修饰可以改变DNA-组蛋白的相互作用,使染色质的构型发生改变,称为染色质构型重塑。组蛋白的修饰可以相互影响,并和DNA甲基化相互作用。组蛋白氨基端的大量修饰形成不同的组合,构成了可被转录复合物识别的组蛋白密码。要理解组蛋白翻译后修饰是染色质重塑调节的主要机制之一。

RNA分子不被翻译成蛋白质,也缺乏tRNA和rRNA的功能,但能够在各个水平调节基因表达,被称为非编码RNA。了解各种非编码RNA的基本特点和在表观遗传学中的调节作用。重点理解miRNA与其他表观调节的相互关系,理解lncRNA的基本调节方式。

基因组印迹是表观遗传调节的一种形式,是指两个亲本等位基因的差异性甲基化造成了一个亲本等位基因的沉默,另一个亲本等位基因保持单等位基因活性。PWS和AS这一对综合征表明父亲和母亲的基因组在个体发育中有着不同的影响,这种现象是典型的基因组印迹。多数印迹基因的作用机制尚不清楚,然而几乎都与DNA甲基化型的异常相关联。涉及不同亲本来源的印迹基因的DNA甲基化型都是在生殖细胞成熟过程中建立的,是性细胞系的一种表观遗传修饰,这种修饰由一整套分布于染色体不同部位的印迹中心来协调,印迹中心直接介导了印迹标记的建立及其在发育全过程中的维持和传递,并导致以亲本来源特异性方式优先表达两个亲本等位基因中的一个,而使另一个沉默。

对于一个生物机体来讲,所有结构和功能各不相同的细胞虽具有完全一样的基因组,却有着很不一样的基因表达模式。与建立和维持组织和细胞特异性基因表达模式相关的细胞信息,必须是可以通过细胞分裂而遗传的,同时也应该具备被删除和重建的可能性。表观遗传修饰,如DNA甲基化和与DNA相结合的蛋白质复合物,对于稳定且可遗传的染色质构型的维持和基因表达的调控起着重要的作用。

早期原始生殖细胞携有体细胞样的表观遗传型,进入性腺前后,原有的表观基因组开始被删除,随之在两性生殖细胞中建立性别特异性和序列特异性的表观遗传型。在受精过程中,精子进入成熟的卵细胞后,精卵融合形成的受精卵基因组在卵细胞质的生理环境中,会启动与胚胎发育相关且有严格时空特异性的基因表达程序,即删除在生殖细胞成熟过程中建立的,除印迹基因以外的全部表观遗传修饰标记,重新建立胚胎发育特有的表观基因组,即通过系统重建