一. 单选题

1. (单选题)糖水偏好实验模拟的是抑郁症患者的哪一项临床症状?( )

**A. 快感缺失**

B. 食欲改变

C. 社交挫败感

D. 情绪焦虑易激惹

2. (单选题)下列哪项不是转录活跃基因启动子元件的特征?(

A. 具有H3K27ac修饰

B. 具有H3K4me3修饰

**C. 具有H3K4me1修饰**

D. 具有DNaseI超敏感性

3. (单选题)下列哪种组蛋白修饰不能标记增强子元件?(

A. H3K27ac

B. p300

C. H3K4me1

**D. H3K9me3**

二. 多选题

4. (多选题)下列哪些属于抑郁症的临床症状?( )

**A. 学习记忆能力减退**

**B. 情绪低落**

**C. 有自杀想法或者尝试自杀**

**D. 对日常事务缺乏应有的兴趣和热情**

5. (多选题)下列哪种情绪行为实验能够检测小动物的焦虑样行为?( )

A. 悬尾实验

**B. 高架十字迷宫**

**C. 旷场实验**

**D. 明暗箱**

6. (多选题)下列哪种表观遗传调控机制可以抑制基因表达?( )

**A. DNA甲基化**

**B. 组蛋白甲基化**

C. 组蛋白乙酰化

**D. 组蛋白泛素化**

7. (多选题)染色质免疫共沉淀(ChIP)技术可以用来研究下列哪些现象?( )

A. DNA与DNA的相互作用

**B. 蛋白质与DNA的相互作用**

C. 蛋白质与蛋白质的相互作用

**D. 组蛋白修饰**

**E. DNA甲基化修饰**

8. (多选题)染色质的三维构象具有层级性。请根据三维基因组结构的平均大小(覆盖的线性DNA碱基数),对以下结构从大到小进行排序:(

A. 拓扑相关结构域(TAD)

B. 染色体疆域

C. A/B区室

D. 核小体

E. 增强子-启动子环

**这是一个多选题，要求根据三维基因组结构的平均大小，对以下结构从大到小进行排序。根据我从网络上找到的信息，我认为正确的顺序是B、A、C、E、D，因为这些结构的平均大小分别是⁴：**

**- 染色体疆域：约100 Mb**

**- 拓扑相关结构域(TAD)：约1 Mb**

**- A/B区室：约0.5 Mb**

**- 增强子-启动子环：约10 kb**

**- 核小体：约147 bp**

**染色质的三维构象是指DNA在细胞核中的空间排列方式，它与基因的表达和调控有密切的关系。染色质的三维构象具有层级性，从最小的核小体到最大的染色体疆域，都是由不同的相互作用和修饰决定的。染色质的三维构象可以通过不同的技术进行检测和分析，如Hi-C、ChIA-PET、4C等。**

**Source: Conversation with Bing, 2/15/2023(1) 一文读懂三维基因组 (图文详解) - 知乎 - 知乎专栏. https://zhuanlan.zhihu.com/p/338839481 Accessed 2/15/2023.**

**(2) Cell | 庄小威组利用新技术实现全基因组三维结构与转录组同时观测 - 知乎. https://zhuanlan.zhihu.com/p/194216609 Accessed 2/15/2023.**

**(3) 三维基因组 | 热带爪蟾 《Nature Genetics》 2021 - 简书. https://www.jianshu.com/p/7be9e90ea6e2 Accessed 2/15/2023.**

**(4) CN106406870B - 一种基于软件复杂网络的四维软件演化度量分析方法 - Google Patents. https://patents.google.com/patent/CN106406870B/zh Accessed 2/15/2023.**

**(5) 吴强-上海交通大学系统生物医学研究院. https://scsb.sjtu.edu.cn/Professor/11906.html Accessed 2/15/2023.**

**(6) Nature | 三维表观基因组研究：“精读”大脑发育的基因调控机制，揭示复杂脑疾病的遗传因素\_细胞. https://www.sohu.com/a/424918909\_657299 Accessed 2/15/2023.**

三. 简答题

9. (简答题)epigenetics

指表观遗传学，指的是在DNA序列没有发生本质变化的情况下，通过“非DNA序列变化”的方式，例如DNA的甲基化、RNA甲基化、RNA干扰、核小体定位、染色质构象改变、染色质重塑、组蛋白修饰等的方式，让遗传信息通过某种机制或途径，发生可保存并传递给自带的基因表达或细胞表型的改变。

这是一个简答题，要求解释epigenetics的含义。根据我从网络上找到的信息，我认为一个可能的答案是：

epigenetics是生物学中的一个分支，它研究的是不涉及DNA序列改变的基因表达调控的现象。epigenetics这个词的前缀epi-（ἐπι- "在...之上，之外，周围"）意味着这些现象是在传统的遗传基础之上或之外的。epigenetics的研究对象是一些稳定的表型变化（称为标记），它们可以由环境或行为等因素引起，也可以在细胞分裂或生物代际中遗传。epigenetics的标记不改变DNA的序列，但是可以改变DNA的结构或与DNA结合的蛋白质，从而影响DNA的读取和转录。epigenetics的标记是可逆的，也就是说，它们可以被添加或去除，从而改变基因的表达状态。epigenetics的研究方法包括DNA甲基化分析、组蛋白修饰分析、染色质免疫沉淀等。epigenetics的研究意义在于揭示基因与环境的相互作用，以及基因表达调控的机制和功能，对于理解生命的多样性和复杂性，以及预防和治疗一些疾病，如癌症、神经退行性疾病等，都有重要的价值¹²。

Source: Conversation with Bing, 2/15/2023(1) . https://bing.com/search?q=epigenetics Accessed 2/15/2023.

(2) What is Epigenetics? | CDC. https://www.cdc.gov/genomics/disease/epigenetics.htm Accessed 2/15/2023.

(3) Epigenetics - Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Epigenetics Accessed 2/15/2023.

10. (简答题)bivalent histone modifications

二价组蛋白修饰

bivalent histone modifications是指在某些基因启动子区域同时存在两种相反的组蛋白修饰的现象，一种是激活性的H3K4me3，另一种是抑制性的H3K27me3。这种现象主要出现在多能干细胞（如胚胎干细胞）中，它可以使这些基因处于一种既不激活也不完全沉默的状态，从而保持多能性和可塑性。在细胞分化的过程中，bivalent histone modifications会被解除，使基因表达受到单一的组蛋白修饰的调控。bivalent histone modifications是一种重要的表观遗传机制，它可以影响基因的表达和发育的方向¹²³⁴。

Source: Conversation with Bing, 2/15/2023(1) Genome-wide analysis of bivalent histone modifications during .... https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36125264/#:~:text=In%20eukaryotes%2C%20histone%20modifications%20are%20key%20epigenetic%20regulators,repressive%20%28H3K27me3%29%20markers%20in%20pluripotent%20cells%20%28e.g.%2C%20ESCs%29. Accessed 2/15/2023.

(2) Bivalent Histone Modifications and Development - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117006/ Accessed 2/15/2023.

(3) Genome-wide analysis of bivalent histone modifications during .... https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36125264/ Accessed 2/15/2023.

(4) Bivalent Histone Modifications and Development | Request PDF - ResearchGate. https://www.researchgate.net/publication/312890379\_Bivalent\_Histone\_Modifications\_and\_Development Accessed 2/15/2023.

11. (简答题)HDACi

HDACi是histone deacetylase inhibitors的缩写，中文意思是组蛋白去乙酰化酶抑制剂。

组蛋白去乙酰化酶通过组蛋白的去乙酰化，使DNA更紧地缠绕在组蛋白上，从而导致这些DNA不易被转录因子接触，组蛋白去乙酰化酶抑制剂能促进基因的转录，使染色质开放，基因转录激活，从而达到改善神经功能的作用，作为抗抑郁治疗的靶点

你好，这是必应。HDACi是组蛋白去乙酰化酶抑制剂的缩写，是一类能够抑制组蛋白去乙酰化酶的化合物²。组蛋白去乙酰化酶是一类能够去除组蛋白和非组蛋白蛋白上的乙酰基的酶，从而影响基因表达和细胞功能³。HDACi具有多种生物学作用，包括抗癌、抗炎、抗寄生虫和神经保护等²。HDACi也是一类新型的抗癌药物，已经被美国食品药品监督管理局批准用于治疗某些类型的癌症¹。

Source: Conversation with Bing, 2/15/2023(1) Histone deacetylase inhibitor - Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Histone\_deacetylase\_inhibitor Accessed 2/15/2023.

(2) Histone deacetylase inhibitor (HDACI) mechanisms of action ... - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24769080/ Accessed 2/15/2023.

(3) Combination Therapy With Histone Deacetylase Inhibitors (HDACi ... - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651407/ Accessed 2/15/2023.

12. (简答题)童年阶段的应激是造成抑郁症等精神疾患的重要危险因素。试以大鼠母性关爱模型为例,论述童年应激影响子代情绪的表观遗传机制。

有研究表明，低母性行为母鼠的子代成年后海马中糖皮质激素受体GR 基因外显子1启动子区序列DNA甲基化程度高，而高木性行为母鼠的子代海马相应序列DNA甲基化程度低。GR基因外显子1启动子区DNA高甲基化阻止了转录增强因子NGFQ-A与外显子结合，从而降低了GR基因的转录水平，减少了GR的表达，从而影响大鼠在应激时HPA轴的负反馈调节功能。

你好，这是必应。大鼠母性关爱模型是一种用于研究童年应激影响子代情绪的动物模型，主要是通过改变大鼠母亲对子代的照顾程度，来模拟不同的童年环境⁴。研究发现，母亲对子代的照顾程度会影响子代的情绪行为，例如抑郁、焦虑、奖赏等⁶。这些影响的表观遗传机制主要涉及组蛋白和DNA的乙酰化、甲基化等修饰，以及microRNA的表达调控，从而改变染色质结构和基因表达³。例如，母亲对子代的照顾不足会导致子代海马神经元的组蛋白H3K9和H3K27的去乙酰化，从而抑制神经营养因子BDNF的表达，影响神经发育和可塑性³。另外，母亲对子代的照顾不足也会导致子代海马神经元的DNA甲基化增加，从而增加应激激素皮质醇的受体GR的表达，增强子代对应激的敏感性³。这些表观遗传的改变可能会持续到子代的成年期，甚至影响下一代³。因此，大鼠母性关爱模型为研究童年应激影响子代情绪的表观遗传机制提供了一个有效的工具。

Source: Conversation with Bing, 2/15/2023(1) DBT 辩证行为疗法（七）—— 情绪调节（1） - 知乎. https://zhuanlan.zhihu.com/p/394500750 Accessed 2/15/2023.

(2) 浅析慢性不可预知性温和应激致抑郁样大鼠模型的行为学评价方法 - 知乎. https://zhuanlan.zhihu.com/p/364182528 Accessed 2/15/2023.

(3) 表觀遺傳學 - 维基百科，自由的百科全书. https://zh.wikipedia.org/wiki/%E8%A1%A8%E8%A7%80%E9%81%BA%E5%82%B3%E5%AD%B8 Accessed 2/15/2023.

(4) 表观遗传疗法「图鉴」| Nature深度好文 - 知乎. https://zhuanlan.zhihu.com/p/264367799 Accessed 2/15/2023.

(5) 2021年度表观遗传与染色质生物学大会（第一轮会议通知）. http://www.gsc.ac.cn/tzgg/202104/t20210425\_636073.html Accessed 2/15/2023.

(6) 生物为什么会进化出情绪？ - 知乎. https://www.zhihu.com/question/431116070 Accessed 2/15/2023.

13. (简答题)全基因组关联分析(GWAS)技术被广泛应用于鉴定与抑郁症等复杂精神疾病相关的单核苷酸多态性(SNP)位点。然而,许多疾病相关SNP被发现位于染色质的非编码区域,并与增强子等功能元件重叠。请简略叙述可以通过什么技术方法,鉴定非编码区域SNP可能调控的疾病相关基因。

STARR-seq高通量实验方法可用于全基因组筛查有增强子活性的DNA片段，其原理是利用增强子调控靶基因表达不依赖于空间和距离的特征，将增强子克隆在报告基因之后，以增强子本身作为报告基因的一部分，通过测序检测不同增强子的自身表达从而判断不同增强子的活性。其不仅可以靶向鉴定特定目标DNA片段的调控活性，还能特异性地比较含有SNP两种基因型的片段活性的差异，因此可以用于大规模的鉴定影响调控活性的SNP位点。

此外还可以通过深度学习算法，如DeepBind、DeepSEA、Basset等工具及逆行预测及鉴定

New Bing

- 一种方法是利用三维基因组数据来分析非编码区SNP的功能，例如3DSNP数据库¹。这个数据库可以根据染色质构象捕获（chromatin conformation capture，3C）技术的数据，预测非编码区SNP与远端基因的相互作用，从而推断SNP可能调控的基因。此外，该数据库还可以结合转录因子结合位点、组蛋白修饰、DNA甲基化等信息，进一步分析SNP的功能机制¹。

- 另一种方法是利用基因表达量的遗传关联分析（expression quantitative trait loci，eQTL）来鉴定非编码区SNP可能调控的基因。这种方法是通过分析不同组织或细胞中的SNP和基因表达量的相关性，来确定SNP对基因表达的影响，从而推断SNP可能调控的基因。这种方法可以结合不同的基因表达检测技术，例如RNA-seq、microarray等²。

- 还有一种方法是利用竞争性等位基因特异性PCR（Kompetitive Allele-Specific PCR，KASP）来检测非编码区SNP可能调控的基因。这种方法是通过设计两条对应SNP等位基因的上游引物和两条带有荧光标记的探针，来进行特异性的PCR扩增，从而检测SNP的存在。这种方法可以结合不同的PCR平台，例如实时PCR、高通量PCR等²。

Source: Conversation with Bing, 2/15/2023(1) 3DSNP | 非编码SNP 3维功能预测 - 腾讯云开发者社区-腾讯云. https://cloud.tencent.com/developer/article/1916307 Accessed 2/15/2023.

(2) 单核苷酸多态性（SNP）检测方法汇总. https://www.innomd.org/article/61b1c1a223ce96427e8fa781 Accessed 2/15/2023.

(3) 基因组重测序SNP\_calling - 简书. https://www.jianshu.com/p/ca1214a0443d Accessed 2/15/2023.