《医学基因组学进展》

行为基因组学

医学遗传学与发育生物学教研室

2017年05月

主要内容

1、定量遗传学

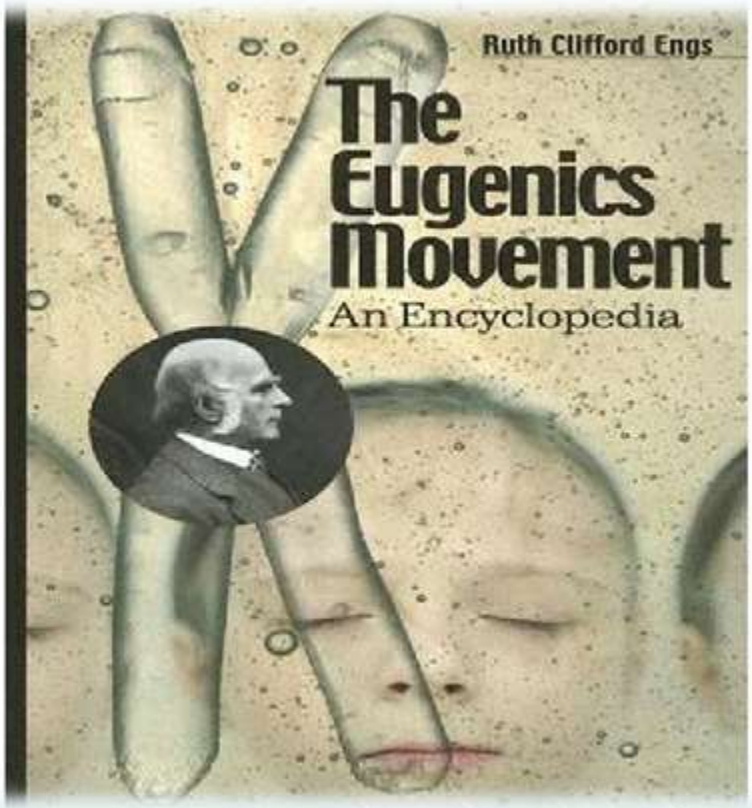
2、行为遗传学

3、行为基因组学

行为遗传学的历史沿革

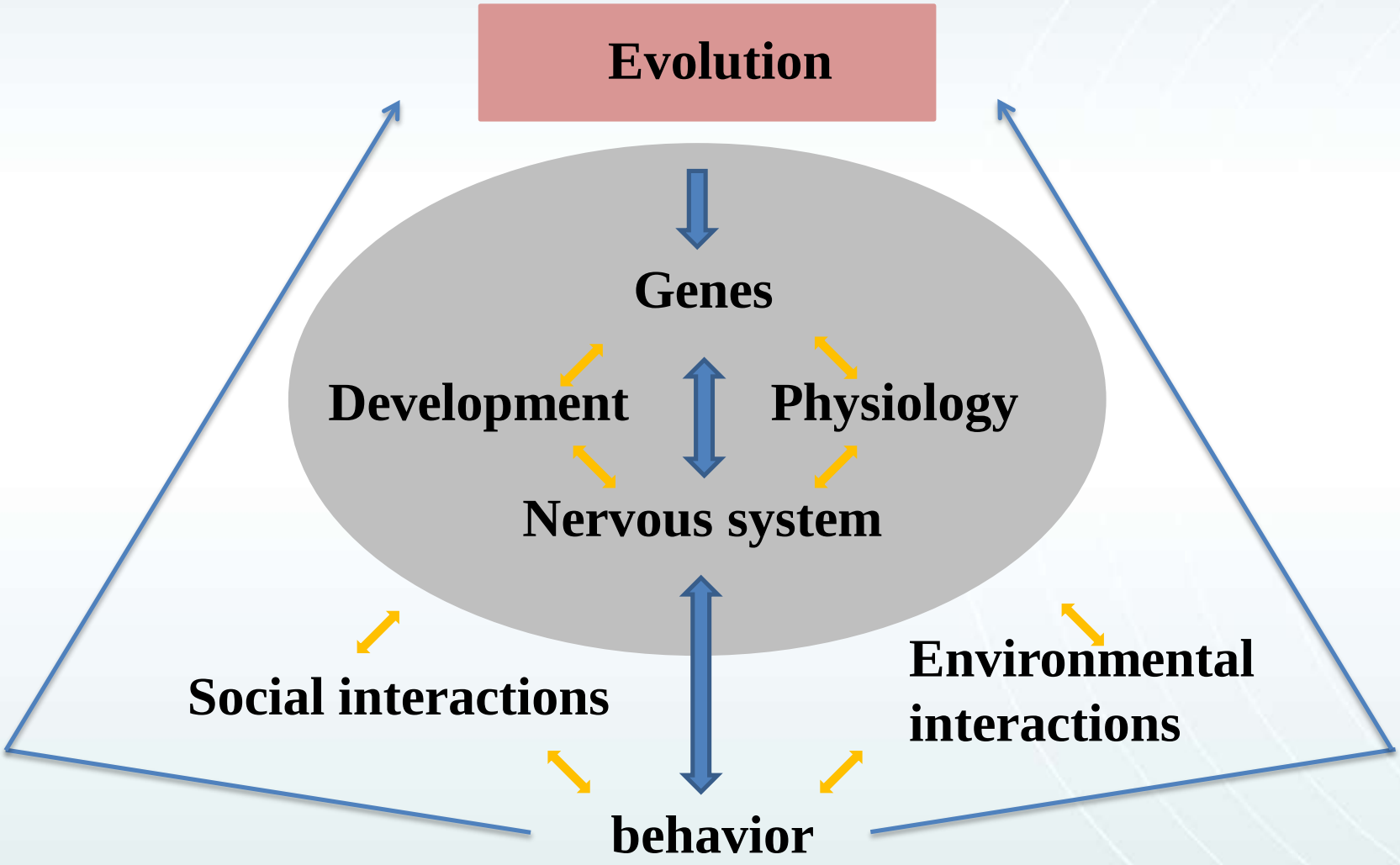
1869年《遗传的天才》（Hereditary Genius）

Sir Francis Galton

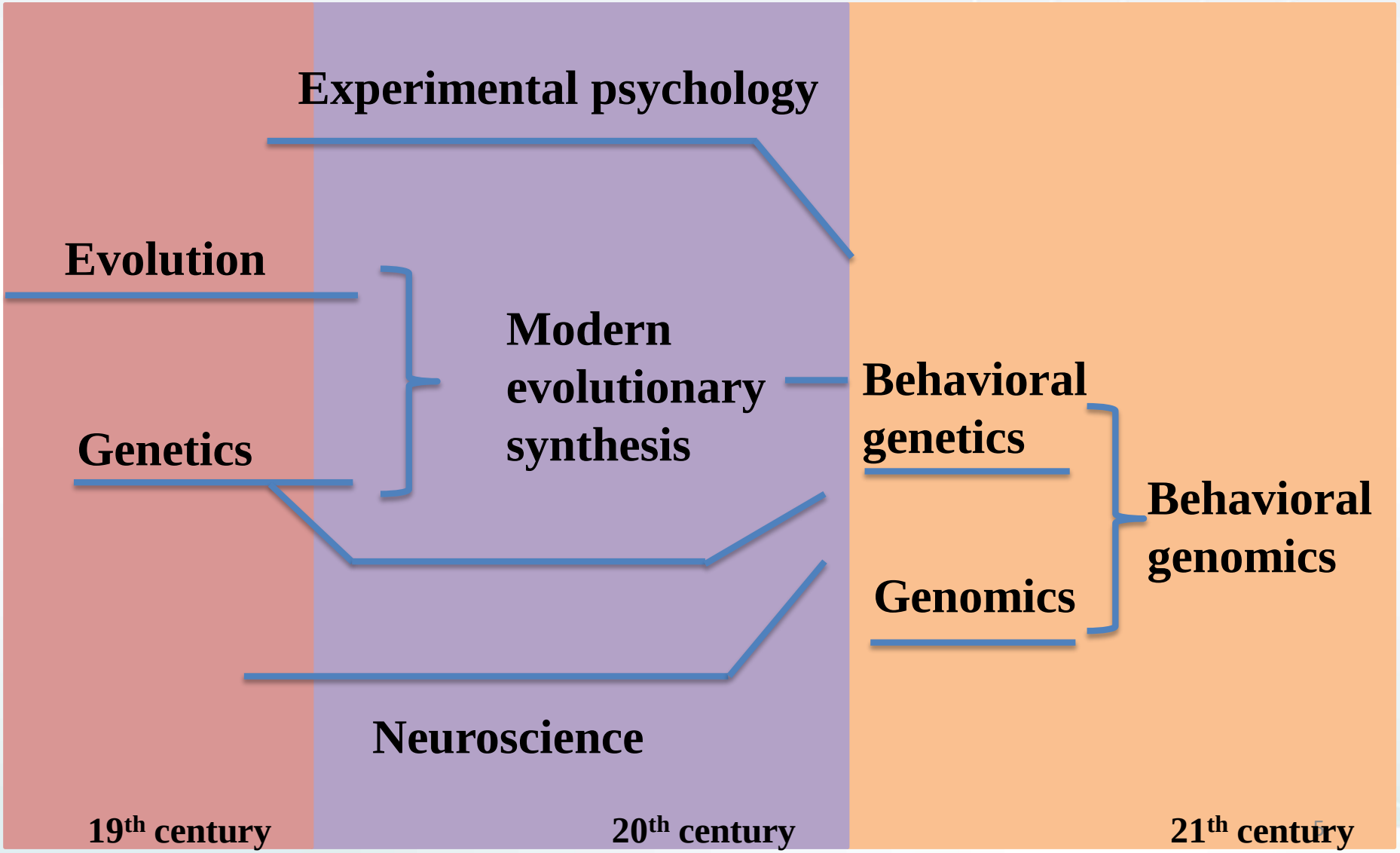


“优生学”（eugenics）

行为的产生

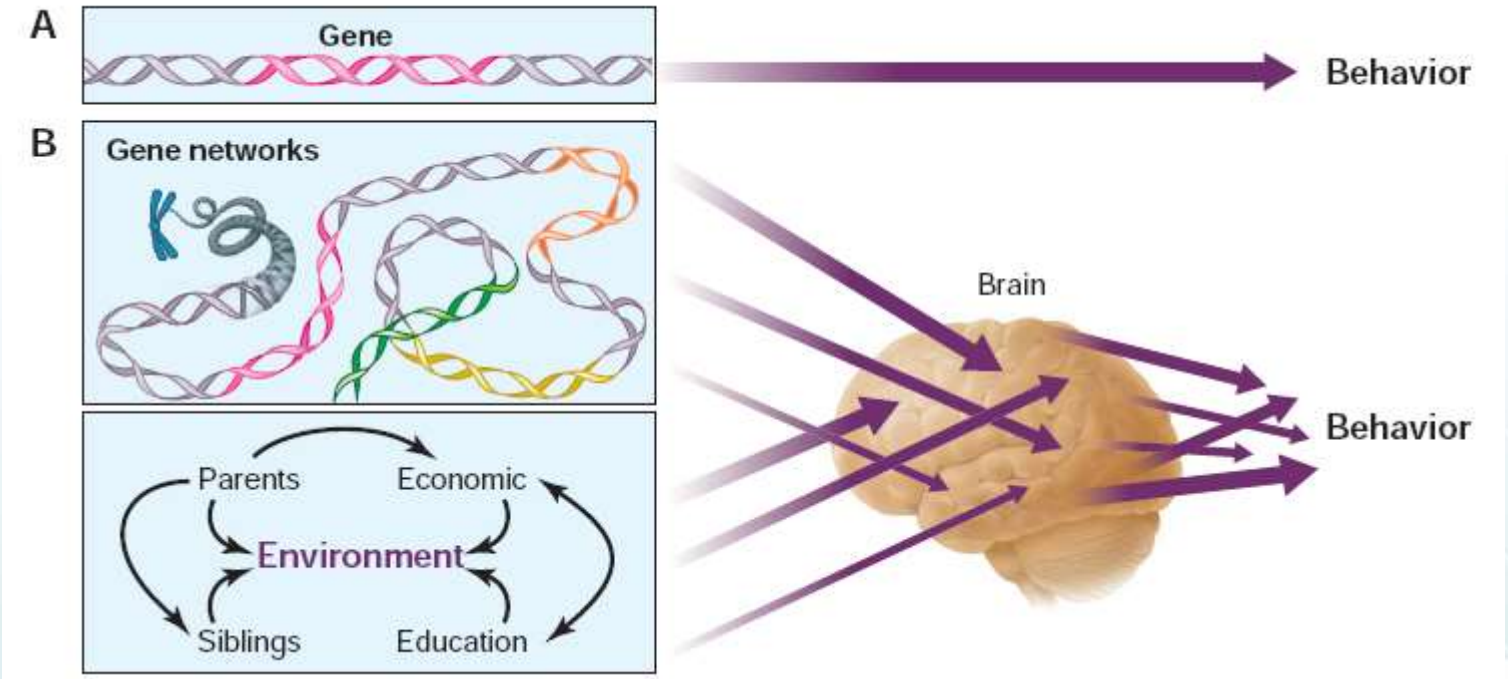

Evolution
Genes
Development
Physiology
Nervous system
Social interactions
Environmental interactions
behavior

行为遗传学的发展


Experimental psychology
Evolution
Genetics
Modern evolutionary synthesis
Behavioral genetics
Genomics
Behavioral genomics
Neuroscience
19th century
20th century
21th century

行为遗传学的发展

行为遗传学研究那些原本在心理学家和精神病学家研究范围内的行为特征的遗传基础。它以解释人类复杂的行为现象的遗传机制为其研究的根本目标，探讨行为的起源，基因对人类行为发展的影响，以及在行为形成过程中，遗传和环境之间的交互作用。



定量遗传学

定量遗传学是行为遗传学早期的主要研究途径，通过比较双生子和收养研究来寻找遗传和环境影响人类行为的证据。

同卵双生

Jim Springer & Jim Lewis

相同点

- 宠物狗都叫“玩具”
- 第一任太太都叫Linda，第二任太太都叫Betty
- 儿子分别叫James Allan和James Alan
- 相同的爱好：做木工，抽烟，喝酒，咬指甲，开雪佛兰车
- 相同的生理：痔疮，脉搏，血压，偏头疼

不同点

- 一个善于言辞，一个善于写作
- 发型不同

定量遗传学

定量遗传学是行为遗传学早期的主要研究途径，通过比较双生子和收养研究来寻找遗传和环境影响人类行为的证据。

收养家庭

收养儿童 ？ 收养父母
亲生父母

定量遗传学

同家族IQ成绩的理论与实际相关性

	理论遗传相关性	实际相关性	次数
同卵双生子生长在一起	1.00	0.85	34
同卵双生子不生长在一起	1.00	0.67	3
异卵双生子生长在一起	0.50	0.58	41
兄弟姐妹不生长在一起	0.50	0.45	69
非亲兄弟姐妹生长在一起	0.00	0.29	5
父母与亲生子女	0.50	0.39	32
父母与领养子女	0.00	0.18	6

定量遗传学

遗传力(heritability)是表示遗传因子“是否”和“多大程度”影响性状经典指标，其准确涵义就是指在某一特殊群体中、个体间的表现型差异能够归因于遗传差异的比例部分

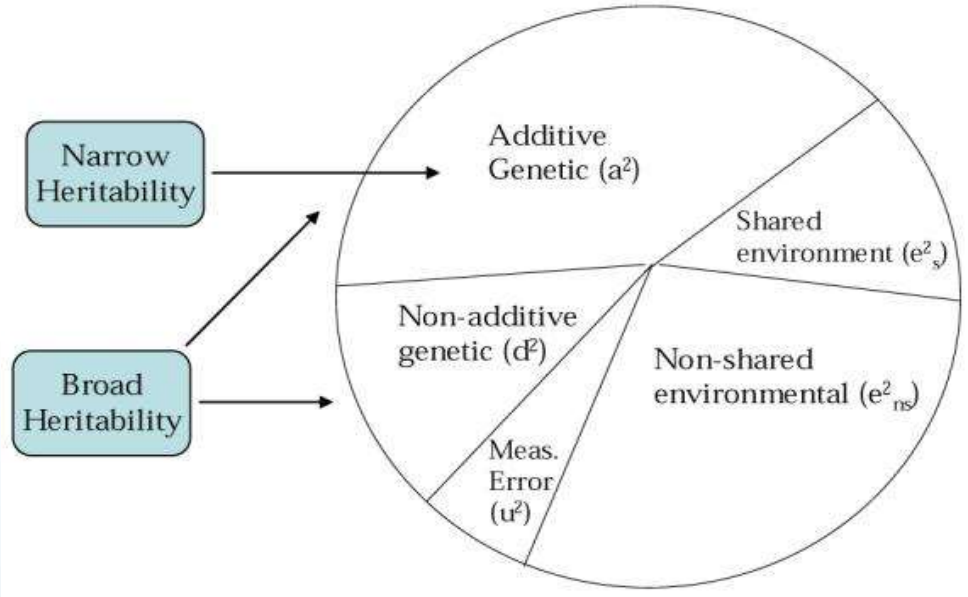
$$H^2 = V_{G\ 遗传方差} / V_{P\ 表型方差}$$

$$0 \leq H^2 \leq 1$$

$$V_{P\ 表型} = V_{遗传} + V_{环境} + V_{误差}$$

定量遗传学

$$V_{P\,表型} = V_{遗传} + V_{环境} + V_{误差}$$



$$V_{环境} = V_{共享环境} + V_{非共享环境}$$

定量遗传学

基因型-环境的交互作用(genotype -environment interactions)：意指个体在环境敏感性上存在的遗传差异。在环境和遗传影响彼此独立的情况下，二者之间以不同的交互作用形式影响着个体的行为，是造成行为或心理特质差异的重要来源

父亲酗酒，儿子酗酒的风险将高达普通人的9倍

$$V_{P\,表型} = V_{遗传} + V_{环境} + V_{遗传\times环境} + V_{误差}$$

基因型的差异只在一种环境里表现，在另一环境中则表现不出来

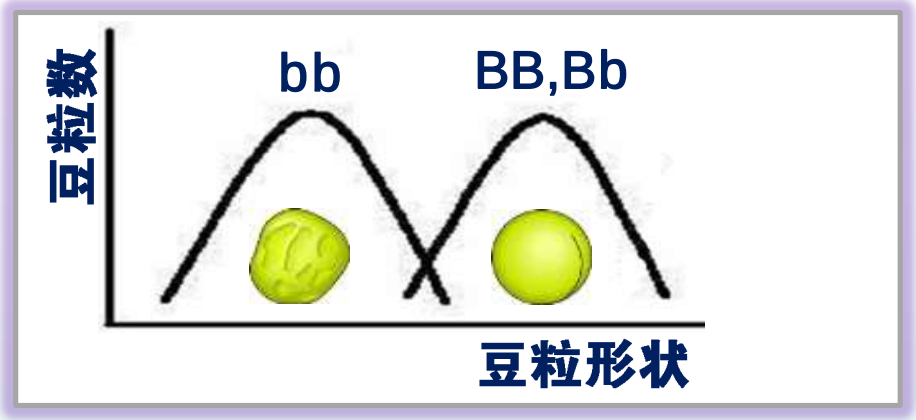
数量性状的概念及分类

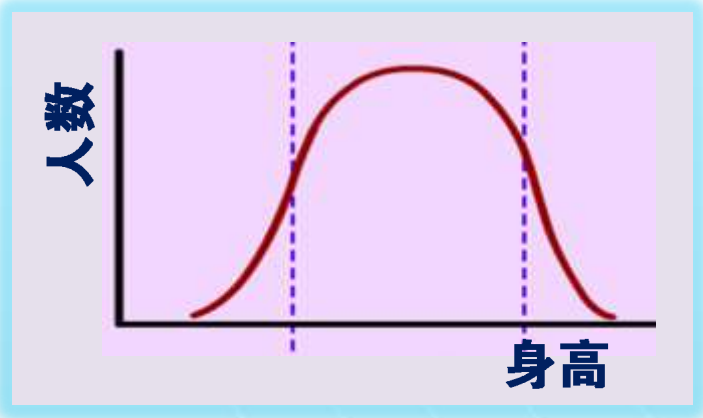
1、质量性状（qualitative trait）：变异可以截然区分为几种明显不同的类型，一般用语言来描述；

2、数量性状（quantitative trait）：个体间性状表现的差异只能用数量来区别，变异是连续的。

决定性状的基因的多样性

- 同一性状往往由众多基因控制：
  - 质量性状：由一对或少数几对基因控制
  - 数量性状：由多对基因控制（几对？什么基因？）





微效多基因假说

1909年瑞典遗传学家Nilsson-Ehle：微效多基因假说

微效多基因假说要点

1、数量性状是由大量的、效应微小而类似的、并且可加的基因控制；

2、这些基因在世代相传中服从孟德尔原理，即分离规律和自由组合规律，以及连锁互换规律；

3、这些基因间一般没有显隐性区别；

4、数量性状同时受到基因型和环境的作用，而且数量性状的表现对环境影响相当敏感。这一假说的实质是数量性状由大量微效基因控制，因而称之为微效多基因假说。

数量性状表型值的剖分

加性效应（additive effect，A）：影响数量性状的多个微效基因的基因型值的累加 （线性关系）

显性效应（dominance effect，D）：等位基因之间的互作效应 （非线性）

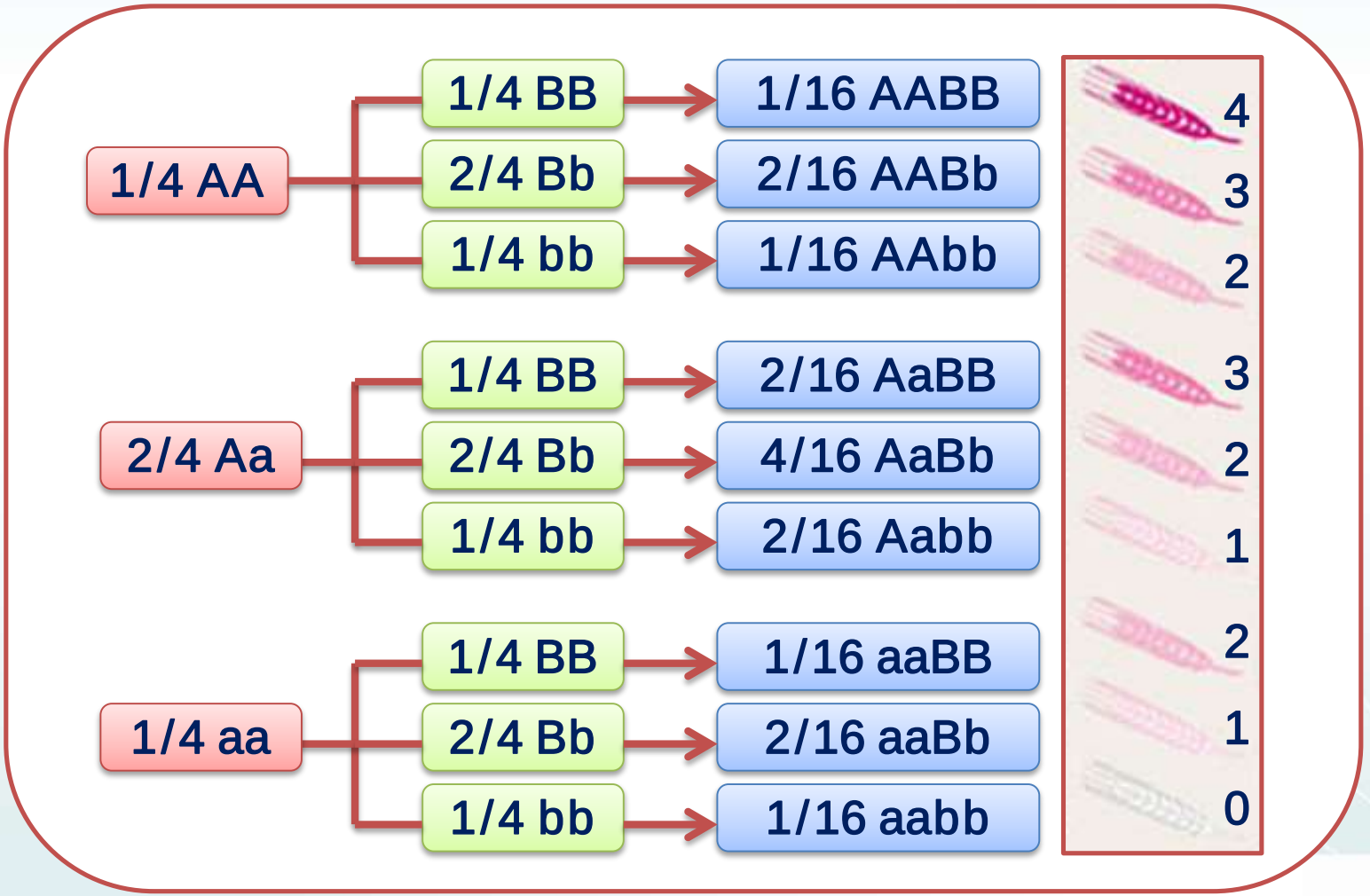
上位效应（epitasis effect，I）：非等位基因之间的相互作用 （非线性）

基因型值 $V_{遗传} = V_A + V_D + V_I$

表型值 $V_{P表型} = V_A + V_D + V_I + V_{环境} + V_{遗传\times环境} + V_{误差}$

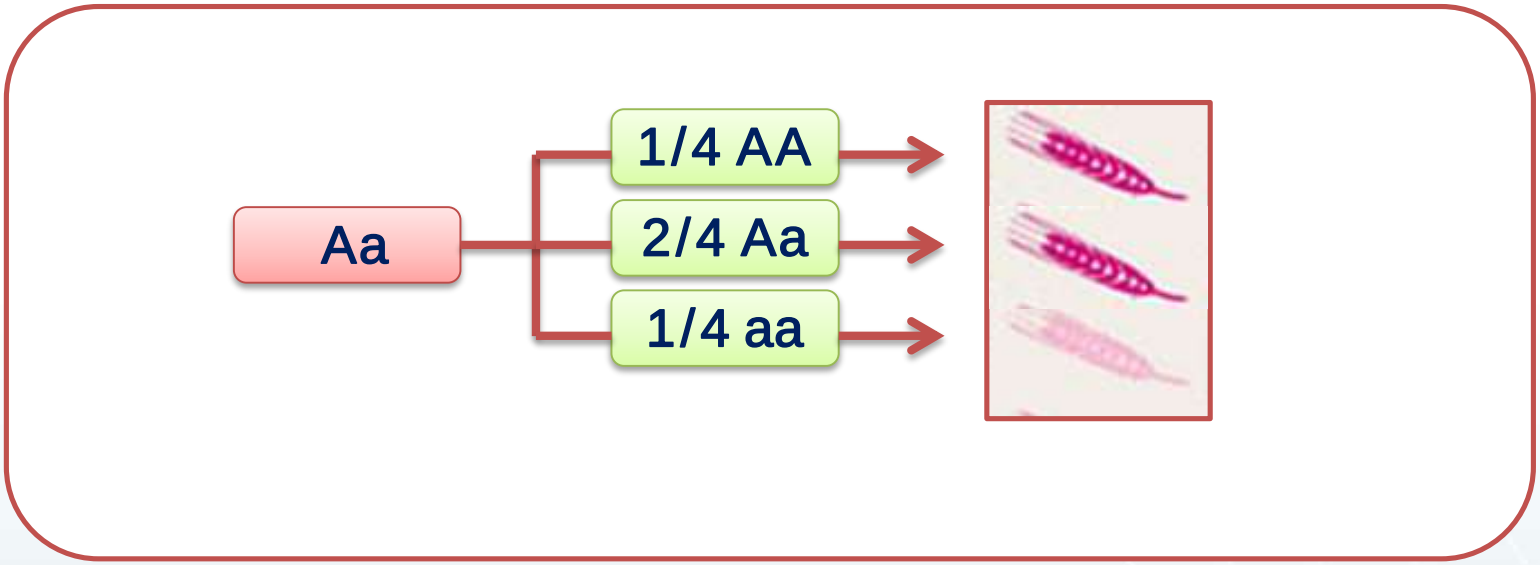
加性效应

基因的累加效应



显性效应

等位基因之间的互作效应　（非线性）



上位效应

显性上位：一对基因中的显性基因阻碍了其他对基因的作用。

隐性上位：一对隐性基因对另一对基因起阻碍作用时叫隐性上位

显性白皮基因(W)对显性黄皮基因(Y)有上位性作用

纯合子效应与杂合子效应

常染色体等位基因A（A1，A2）

纯合子效应 **Homozygous effect, a**

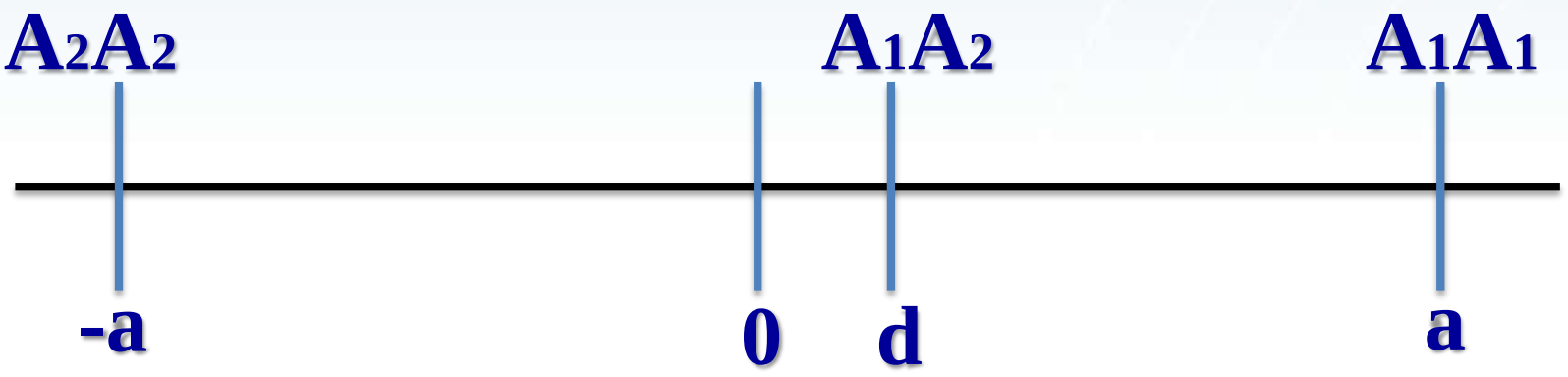
$$a = (A_1A_1 - A_2A_2)/2$$

杂合子效应 **Heterozygous effect, d**

$$d = A_1A_2 - \boxed{(A_1A_1 + A_2A_2)/2}$$

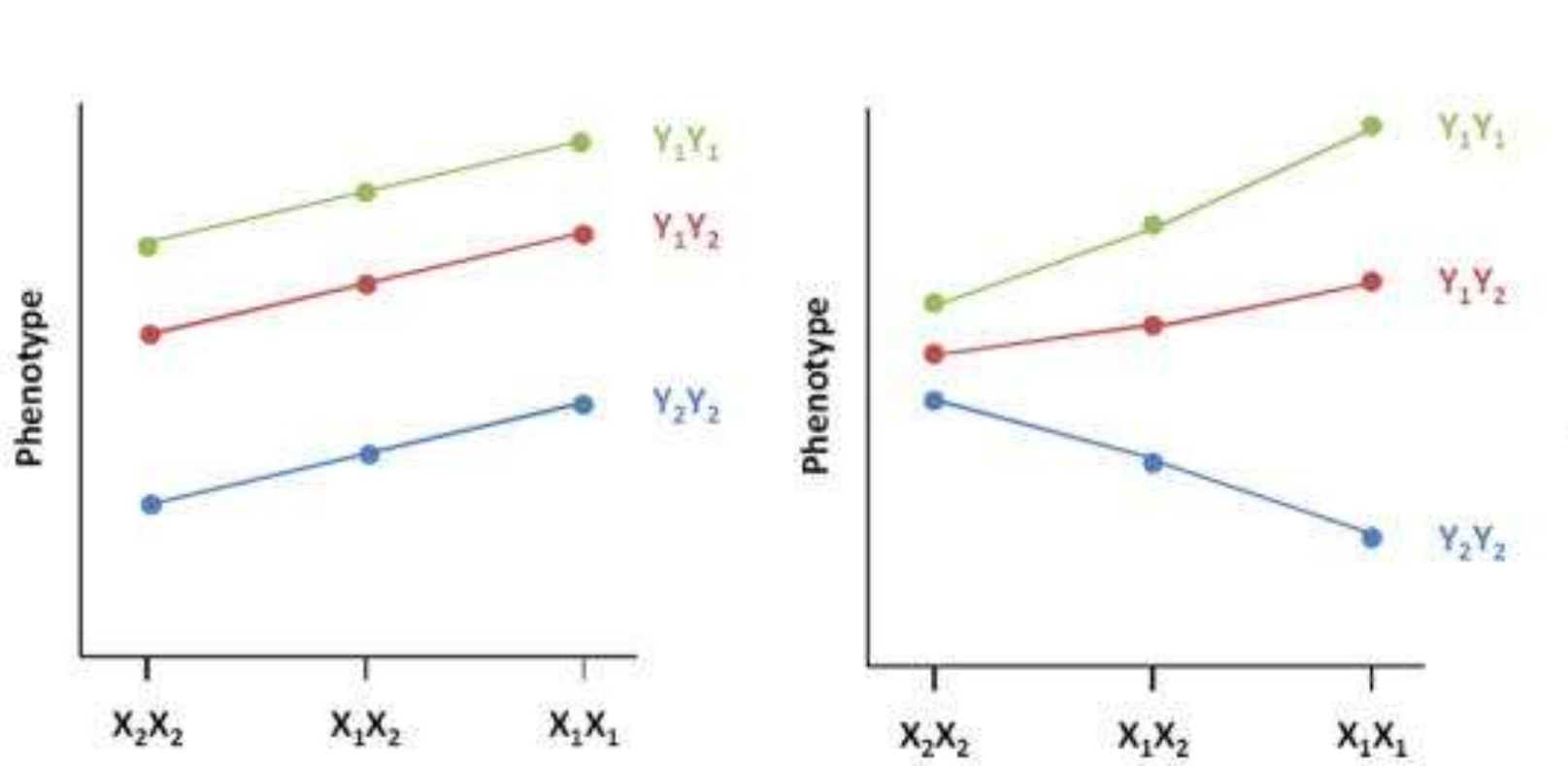
$$M$$

纯合子效应与杂合子效应



d=0	additive
d≠0	non-additive
d=-a	A2 allele is completely dominant
d=a	A1 allele is completely dominant
-a＜d＜0	A2 allele is partly dominant
0＜d＜a	A1 allele is partly dominant
d > a，	A1 allele is overdominance

三种效应的数学模型


Phenotype
Y_1Y_1
Y_1Y_2
Y_2Y_2
X_2X_2
X_1X_2
X_1X_1
Phenotype
Y_1Y_1
Y_1Y_2
Y_2Y_2
X_2X_2
X_1X_2
X_1X_1

表型测量

家庭环境量表

亲子关系质量(parent— child relationship)

情感表达(expression of afection)

亲子冲突解决策略(conflict tactics scale)

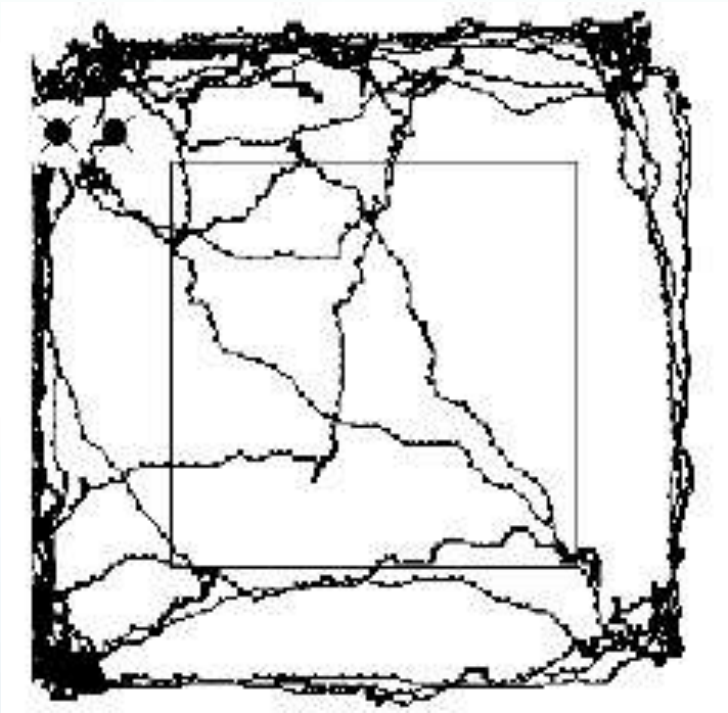
父母管教行为(parental discipline behavior)

亲子分歧(parent—childdisagreements)

……

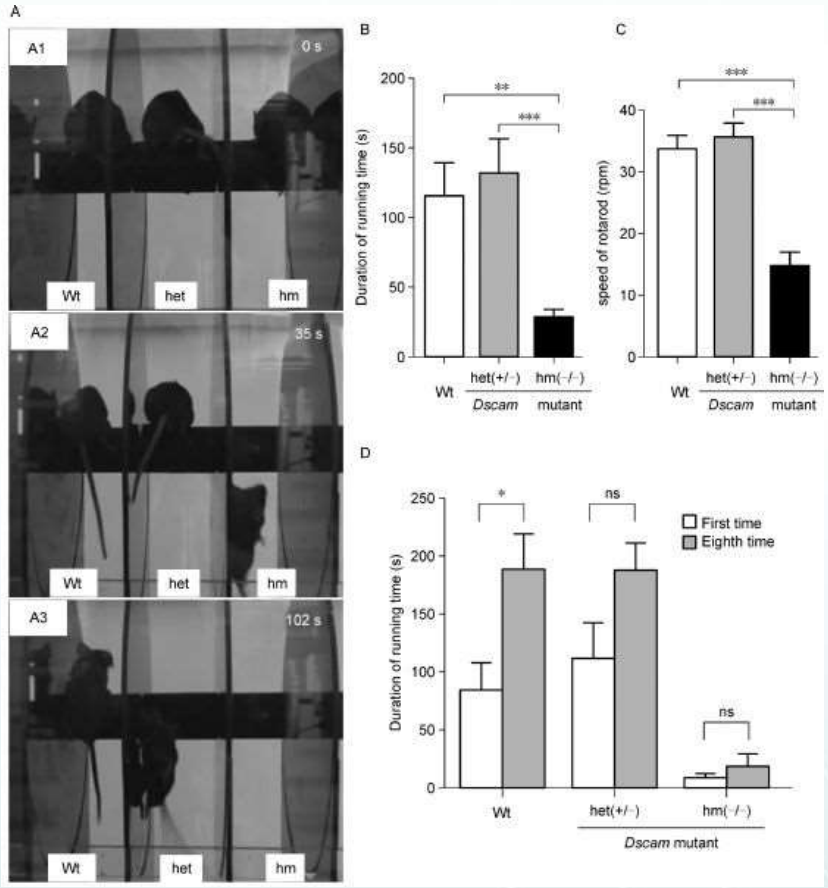
表型测量

行为测验:open field test （旷场试验）



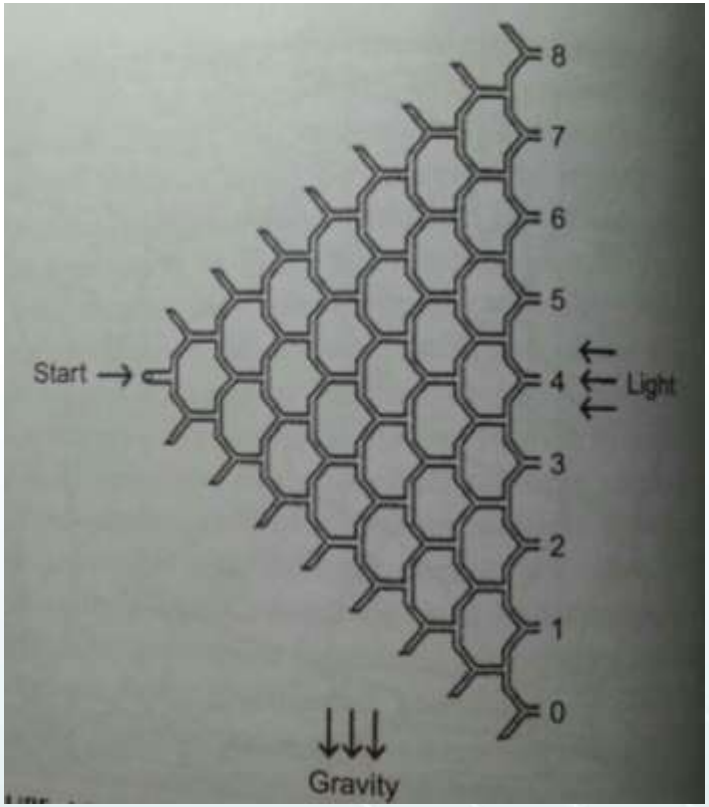
表型测量

行为测验: **rotating rod** 旋转杆



表型测量

行为测验:放射臂迷宫、背地性行为检测



杂合子效应的计算和分析

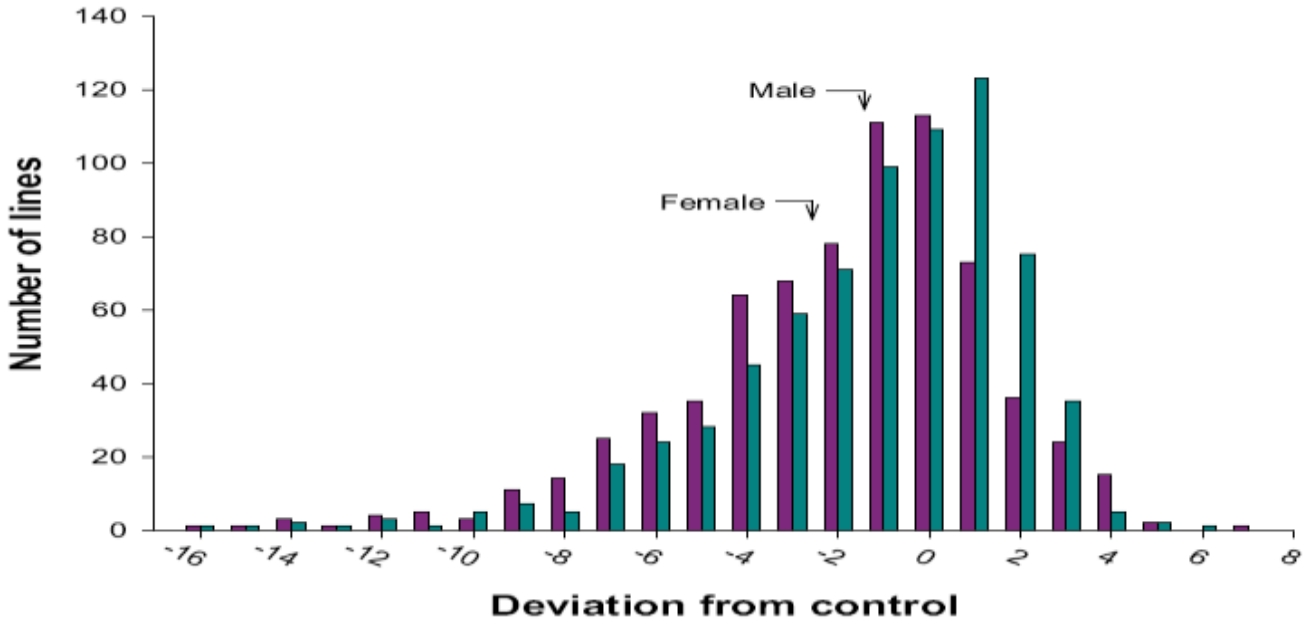
PNAS

Neurogenetic networks for startle-induced locomotion in *Drosophila melanogaster*

Akihiko Yamamoto*†, Liesbeth Zwarts‡§, Patrick Callaerts‡§, Koenraad Norga‡¶, Trudy F. C. Mackay†‖, and Robert R. H. Anholt*†‖**

*Department of Zoology, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695; †W. M. Keck Center for Behavioral Biology, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695-7617; ‡Laboratory of Developmental Genetics, The Flanders Institute for Biotechnology (VIB), §Laboratory of Developmental Genetics, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium; ¶Children's Hospital, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium; and ‖Department of Genetics, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695-7614

Edited by Daniel L. Hartl, Harvard University, Cambridge, MA, and approved June 22, 2008 (received for review May 20, 2008)



上位效应的分析

PNAS

Neurogenetic networks for startle-induced locomotion in *Drosophila melanogaster*

Akihiko Yamamoto*†, Liesbeth Zwarts‡§, Patrick Callaerts‡§, Koenraad Norga‡¶, Trudy F. C. Mackay†‖, and Robert R. H. Anholt*†‖**

*Department of Zoology, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695; †W. M. Keck Center for Behavioral Biology, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695-7617; ‡Laboratory of Developmental Genetics, The Flanders Institute for Biotechnology (VIB), §Laboratory of Developmental Genetics, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium; ¶Children's Hospital, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium; and ‖Department of Genetics, North Carolina State University, Raleigh, NC 27695-7614

Edited by Daniel L. Hartl, Harvard University, Cambridge, MA, and approved June 22, 2008 (received for review May 20, 2008)

Genotype	Time moving (s)
Robo$^-$	21.80
Sema-5c$^-$	23.88
Robo$^+$;Sema-5c$^+$	42.15
Robo$^-$;Sema-5c$^-$	25.50

a(robo) = (42.15 – 21.80)/2 = 10.175

a(sema-5c) = (42.15 – 23.88)/2 = 9.135

Additive:

2[(a(robo) + a(sema-5c)] = 38.62

42.15 - 38.62 = 3.53

群体基因型值平均数

如果是在一个随机交配的大群体中，不存在基因与环境的交互作用

μ_P（群体平均表型值）= μ_G（群体平均基因型值）

A1和A2的频率分别为 p 和 q

Genotype	Frequency	Effect	Frequency × Effect
A_1A_1	p^2	+a	p^2a
A_1A_2	2pq	d	2pqd
A_2A_2	q^2	-a	$-q^2a$

$$\mu_G = \sum = a(p^2 - q^2) + 2pqd = a(p - q)(p + q) + 2pqd = a(p - q) + 2pqd$$

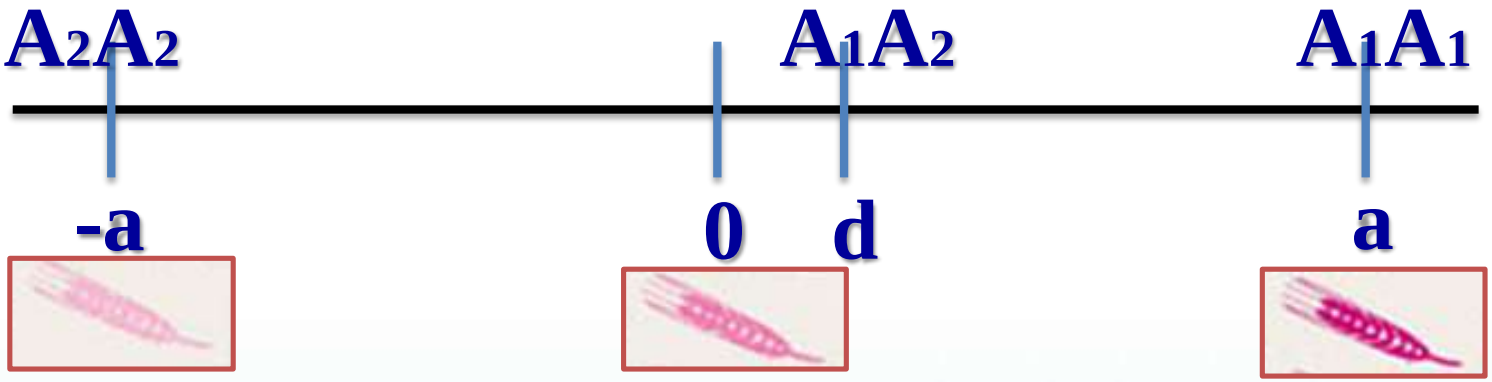
$$\mu_G = \mu_P = \sum a(p - q) + 2\sum pqd$$

群体基因型值平均数

在不同群体之间，同一行为性状的基因型均值不同：

Allele frequency

Different environment



A_1 (p = 1, q = 0), μ_G = a

A_2 (p = 0, q = 1), μ_G = -a

$A_1 = A_2$ (p = q = 0.5), μ_G = 0.5d

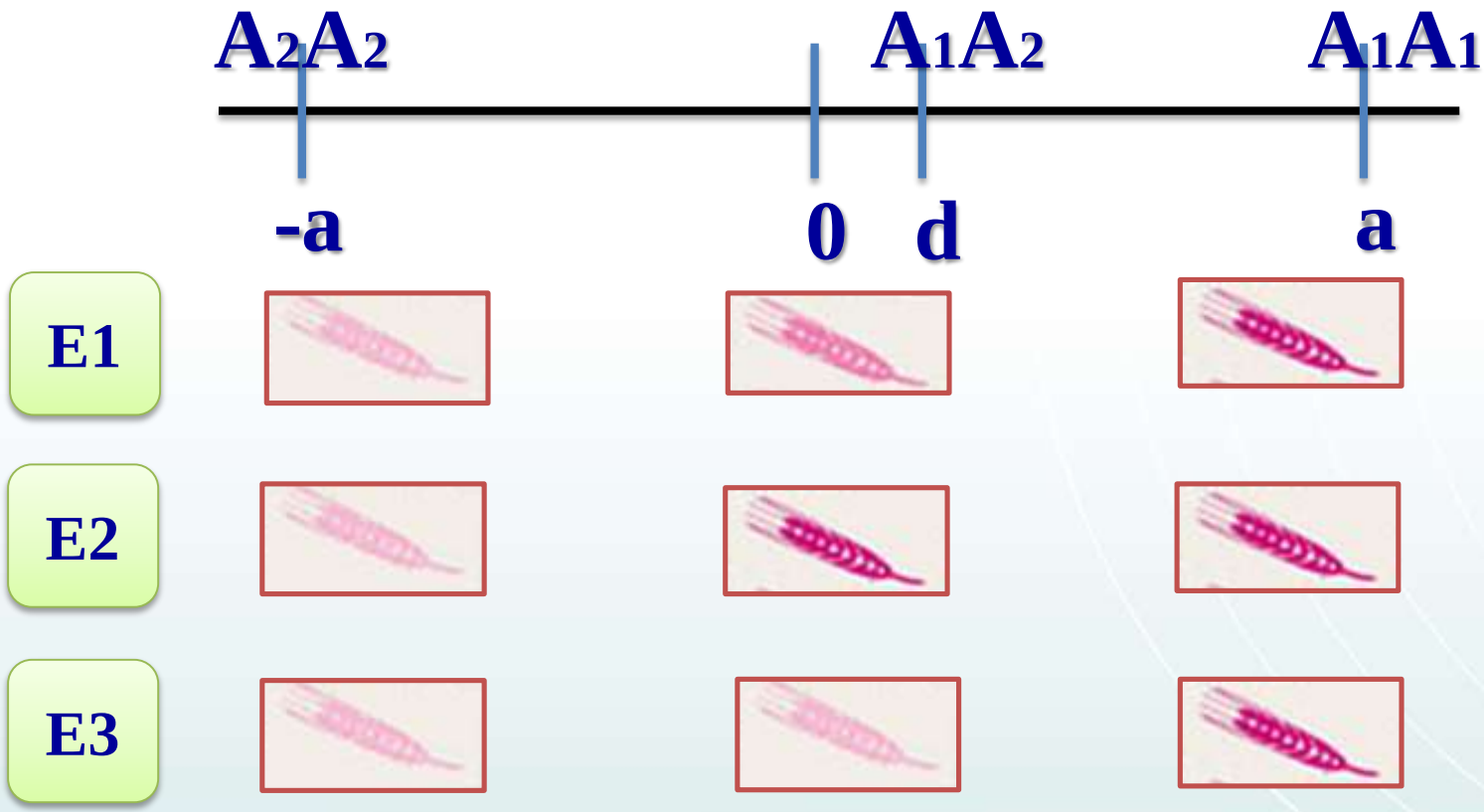
群体基因型值平均数

在不同群体之间，同一行为性状的基因型均值不同：

Allele frequency

Different environment

光照对花瓣颜色的影响



基因的平均效应

平均效应（average effect）：一个等位基因的效应可用其平均效应来度量，是指该基因随机地与群体内的配子结合，所形成的全部基因型均值与全群均值的离差

父母把基因而不是基因型传递给后代，基因A1的平均效应α1是从一个亲本获得A1基因的个体距离群体平均数的平均离差

带A1基因配子 × 群体中的配子 **p(A1) : q(A2)**

后代个体基因型分布：**p(A1A1) : q(A1A2)**

后代个体基因型值 = **pa + qd**

基因A1的平均效应$\alpha 1$ = **pa + qd** – μ_G

= **pa + qd – [a(p-q) + 2pqd]**

= **q [a + d(q-p)]**

基因的平均效应

基因A1的平均效应是 α 1

基因A2的平均效应是 α 2

基因A2的平均效应 α 2是从一个亲本获得A2基因的个体距离群体平均数的平均离差

带A2基因配子 × 群体中的配子 **p(A1) : q(A2)**

后代个体基因型分布：**p(A1A2) : q(A2A2)**

后代个体基因型值 = **pd - qa**

基因A2的平均效应$\alpha 2$ = **pd - qa –** μ_G

= pd - qa – [a(p-q) + 2pqd]

= -p [a + d(q-p)]

育种值（breeding value）

育种值：基因的加性效应值(A)，由于在纯种繁育中，亲代的诸基因效应中只有该部分能稳定地遗传给后代，反映了其在育种上贡献的大小，故称为育种值

基因型值 $V_{遗传} = V_A + V_D + V_I$

基因型	育种值
A1A1	$\alpha 1 + \alpha 1 = 2qa$
A1A2	$\alpha 1 + \alpha 2 = （q - p）a$
A2A2	$\alpha 2 + \alpha 2 = -2pa$

基因效应的计算

（1）A1，A2的平均效应？

（2）群体均值？

表型	基因型	频率	体重
正常	A1A1	p = 0.8	381 kg
侏儒	A2A2	q = 0.2	172 kg

$$a = (A_1A_1 - A_2A_2)/2$$

$$d = A_1A_2 - (A_1A_1 + A_2A_2)/2$$

（1）两种纯合体间差异为：381 – 172 = 209 kg, 则 a = 209/2 = 104.5 kg, 由于完全显性，则 d = a = 104.5 kg

A1平均效应： $\alpha 1 = q\,[a + d(q-p)] = 0.2 \times [104.5 + 104.5 \times (0.2 - 0.8)] = 8.36$ kg

A2平均效应： $\alpha 2 = -p\,[a + d(q-p)] = -33.44$ kg

（2）群体均值 $\mu_G = a(p^2 - q^2) + 2pqd = 372.64$ kg

研究方法

- 需要分析杂交后代的大量个体→应用数理统计等方法→分析平均效应（effect）、方差（variance）、协方差（covariance）等遗传参数→发现数量性状遗传规律。

- 借助于分子标记和数量性状基因位点（quantitative trait loci，QTL）作图技术→可在分子标记连锁图上标出单个基因位点的位置、确定其基因效应。

数量性状基因座（QTL）

数量性状基因座（quantitative trait locus，QTL）：对数量性状有较大影响的基因座称为，它是影响数量性状的一个染色体片段，而不一定是一个单基因座。

（1）数量性状是许多对基因 (polygene)的联合效应所造成，每对基因对表型的表现所产生的效应是微小的(微效基因)。

（2）微效基因的效应是相加的，故又可称为累加基因。其中可有发挥主要作用的，称主效基因(major gene)。

（3）微效基因对环境敏感，因而数量性状的表现容易受环境因素的影响而发生变化。

（4）每对微效等位基因具有分离、组合、连锁等性质。但其作用常被整个基因型和环境影响所遮盖，难以识别个别基因的作用。

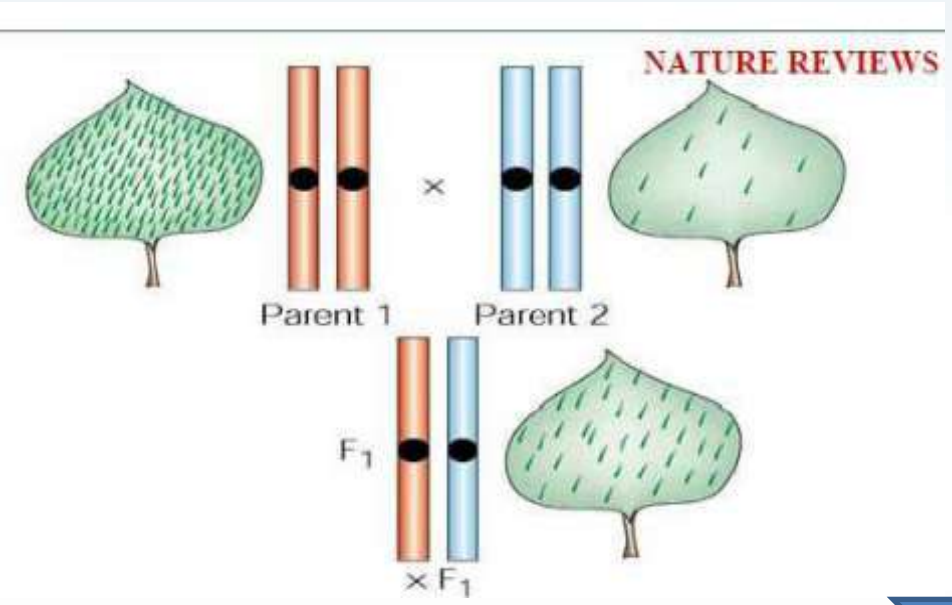
数量性状基因座（QTL）定位的基本步骤

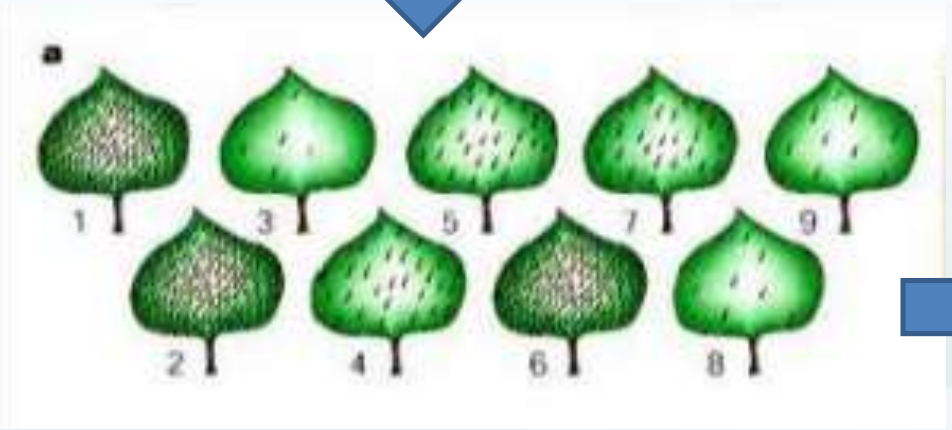
检测、筛选亲本并构建群体

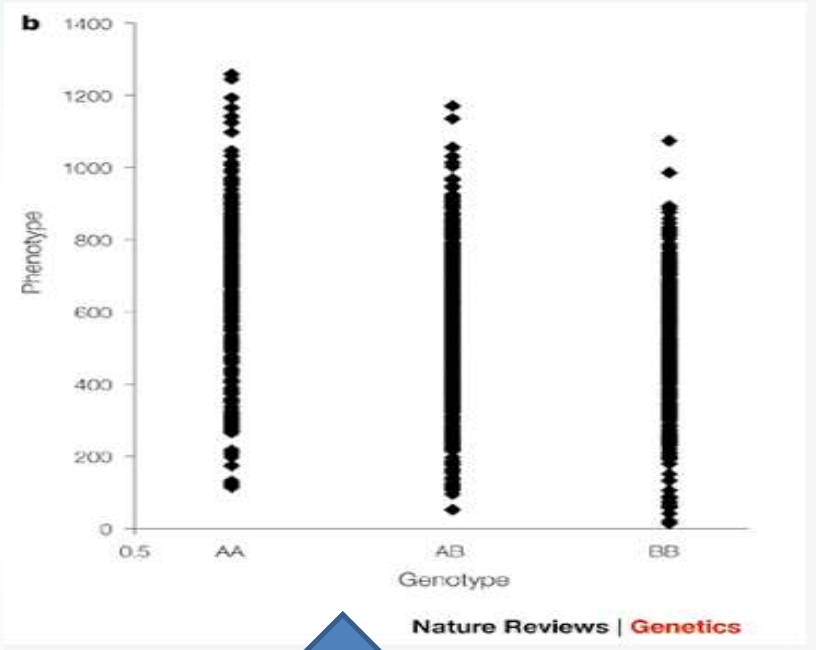
检测群体的分子标记并构建连锁图谱

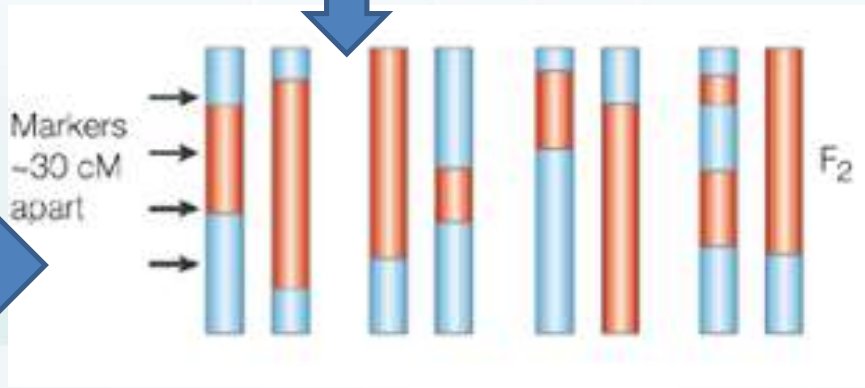
应用统计模型和相应的算法进行数据分析，确定分子标记与QTL的连锁关系及在染色体上的区域

数量性状基因座（QTL）定位的基本步骤

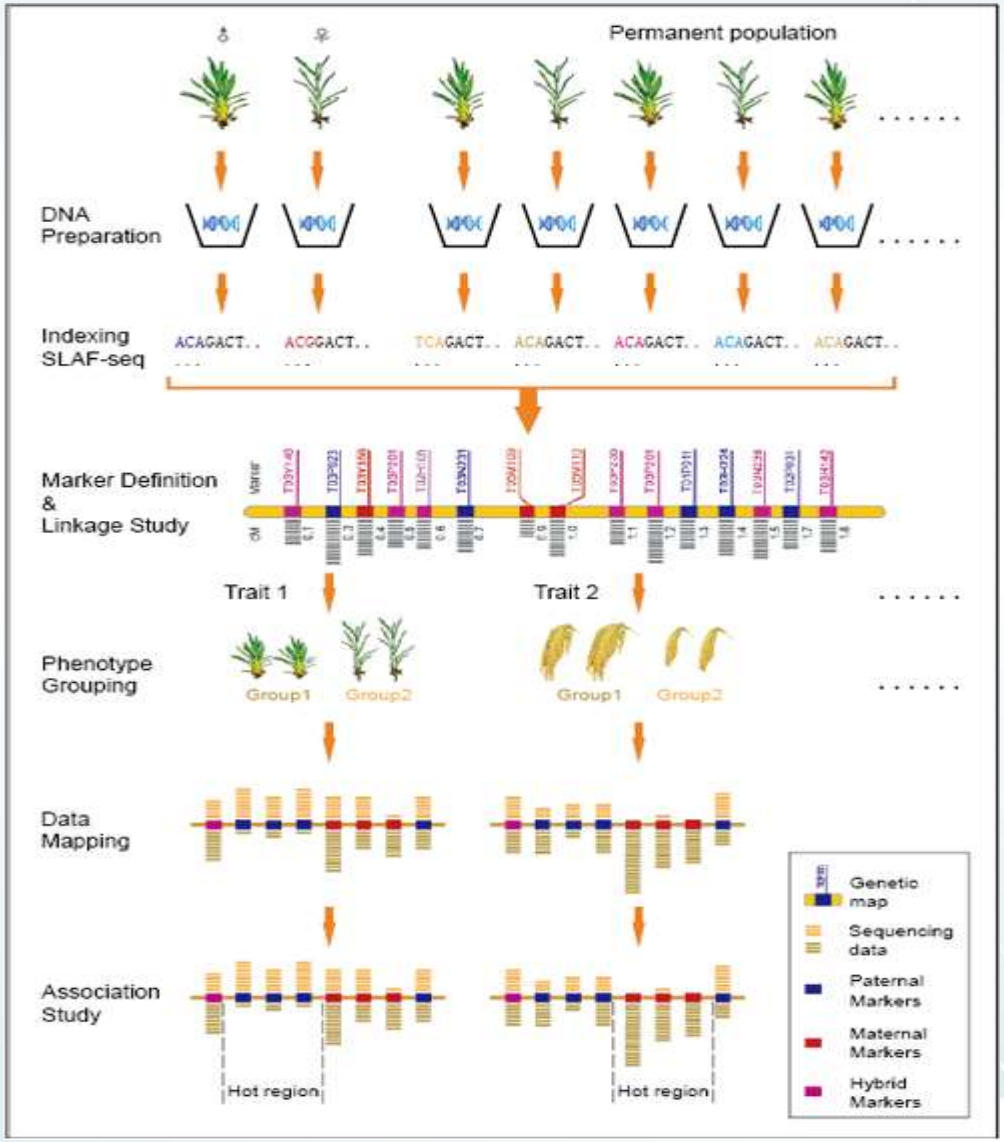








数量性状基因座（QTL）定位的基本步骤

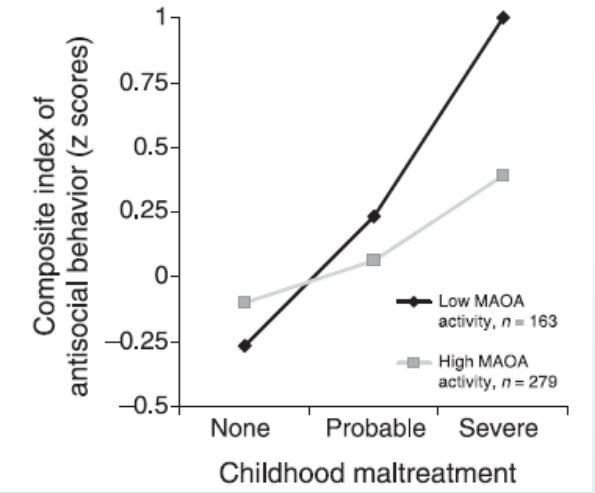


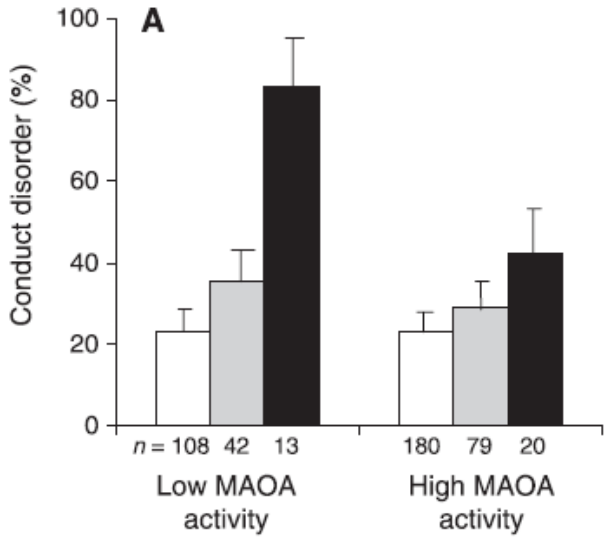
暴力倾向行为的遗传研究

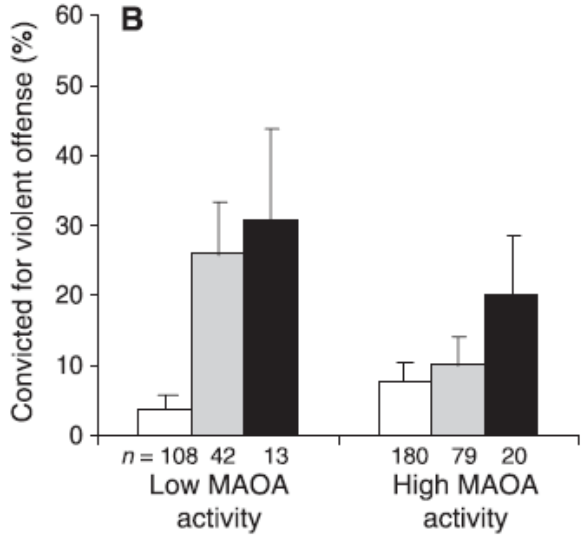
Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children

Avshalom Caspi,[1,2] Joseph McClay,[1] Terrie E. Moffitt,[1,2]* Jonathan Mill,[1] Judy Martin,[3] Ian W. Craig,[1] Alan Taylor,[1] Richie Poulton[3]

单胺氧化酶（MAOA）缺失

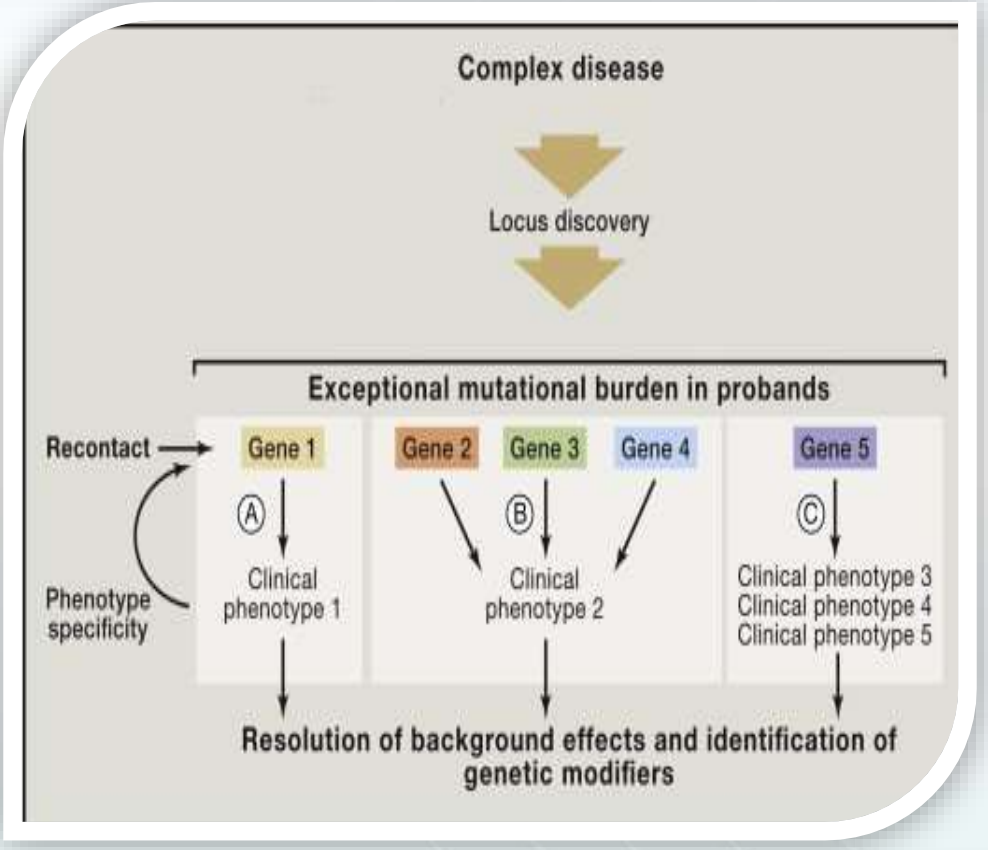






候选基因策略

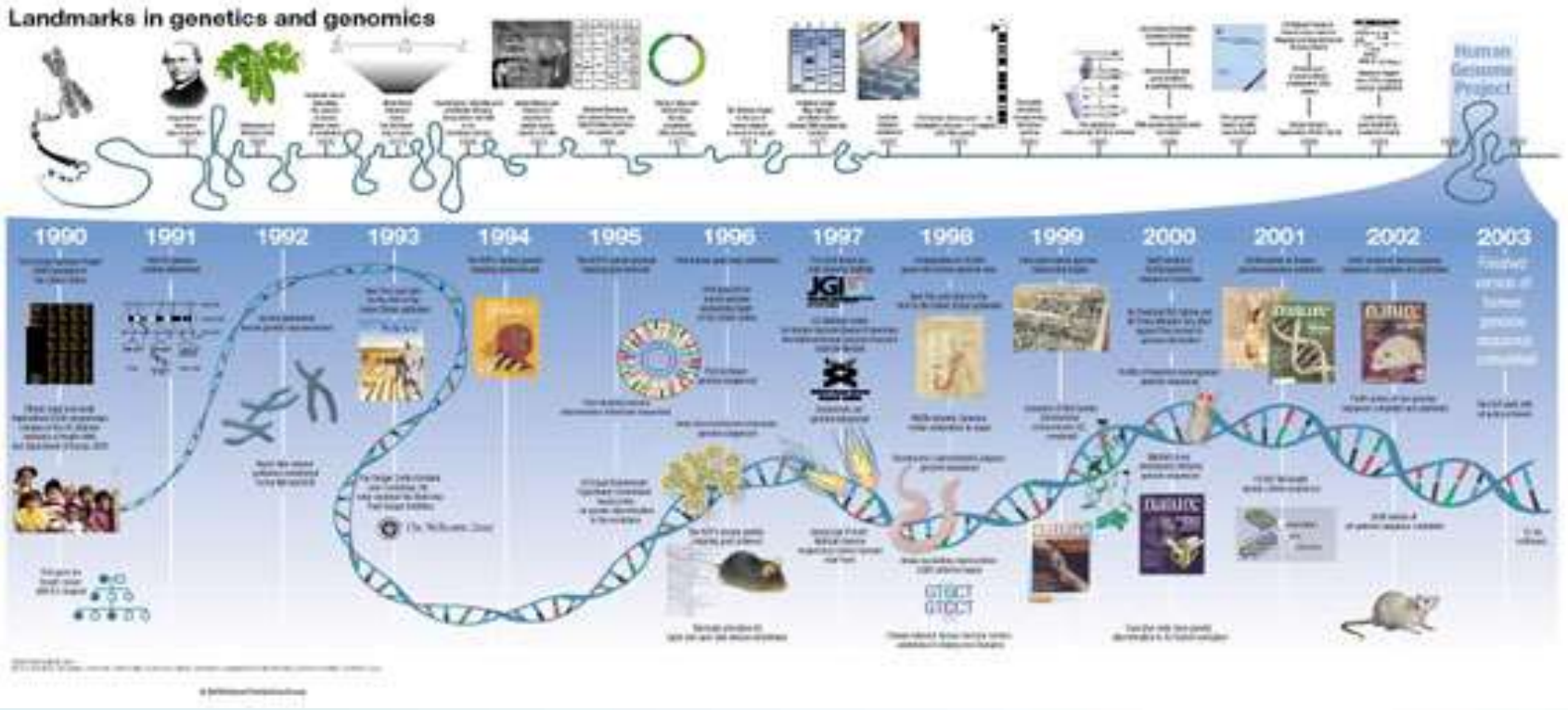
- Hypothesis Driven
- 已知基因已知通路
  即候选基因和通路
- 低通量，小样本，少位点
- 在单基因疾病中有效，对于多基因疾病致病基因的鉴定效力有限
- 获得的发现重复性低



46

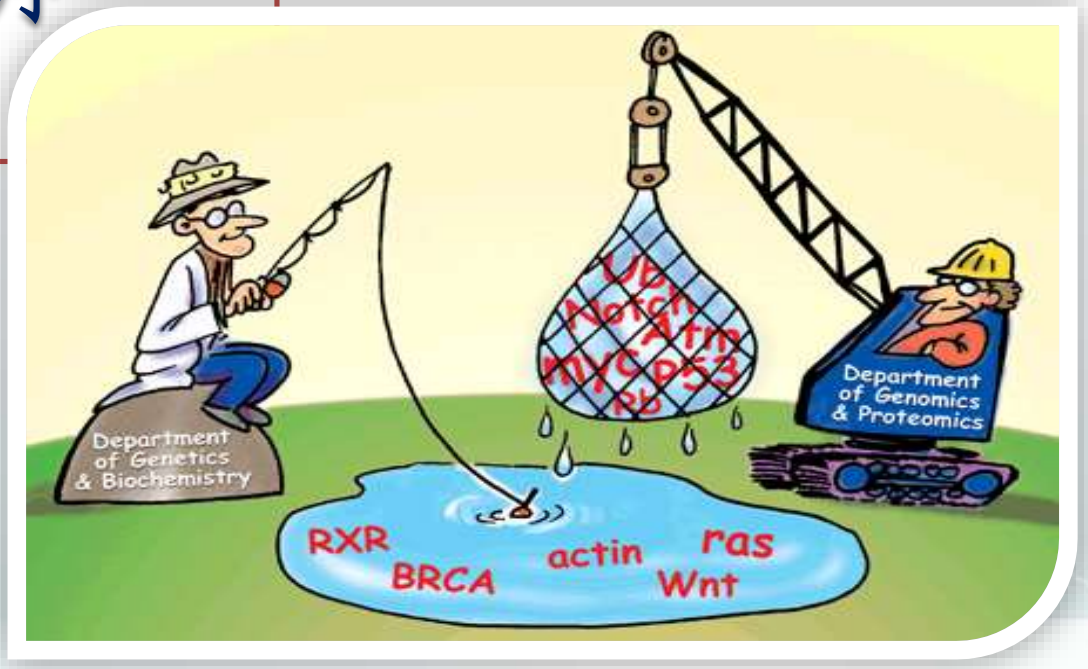
行为基因组学(behavioral genomics)

行为基因组学(behavioral genomics)：运用DNA 研究成果，结合定量遗传学的分析方法着重解决以下问题:了解遗传效应与环境是怎样产生相关和交互作用的;对行为的遗传影响是怎样作用于发展的变化和连续性的;遗传效应是怎样对性状之间的相互影响起作用的。



行为遗传学的基因组方法

- 全基因组关联分析
- 全基因组测序
- 全外显子组测序

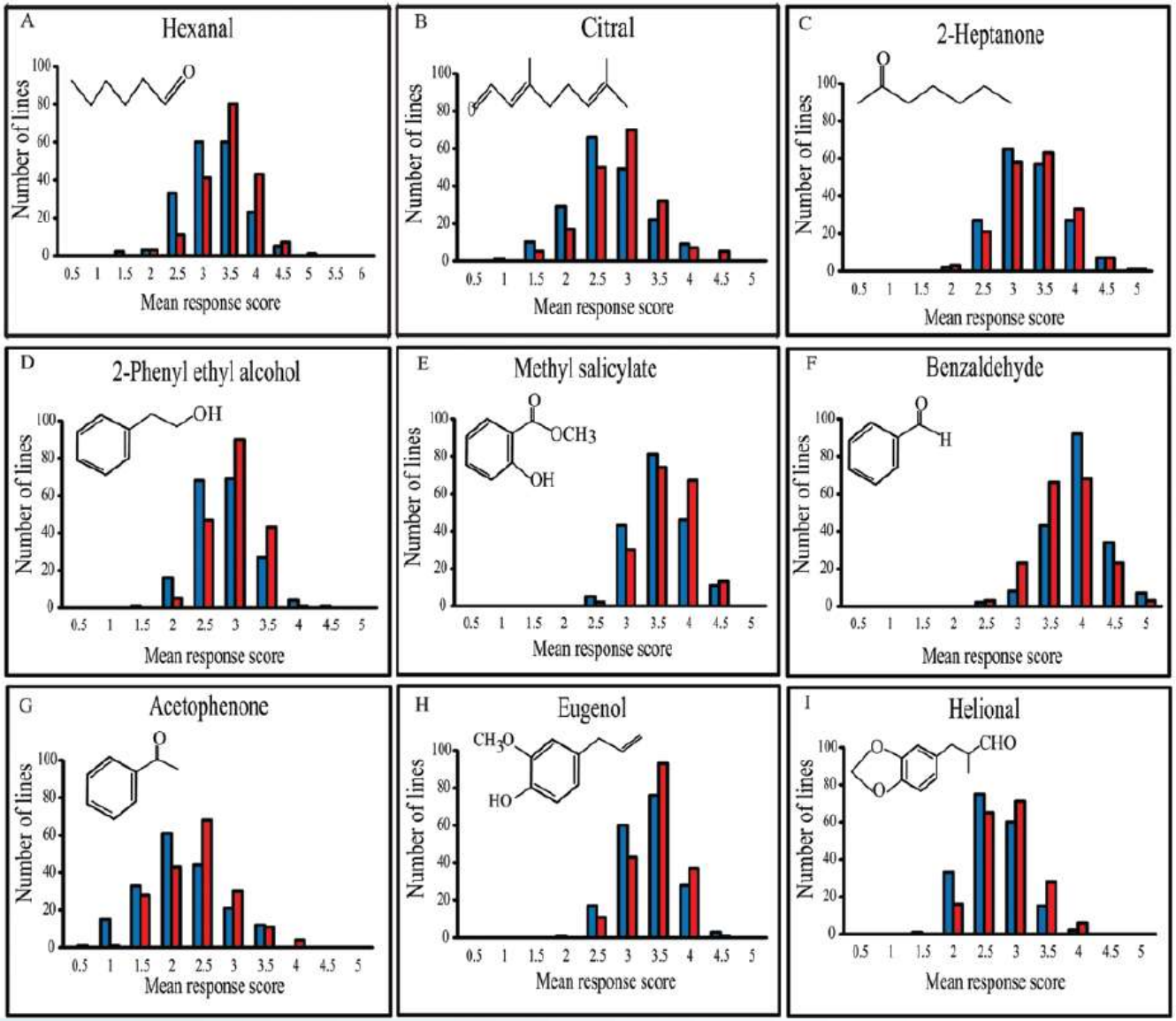


两性二态性（sex dimorphism）

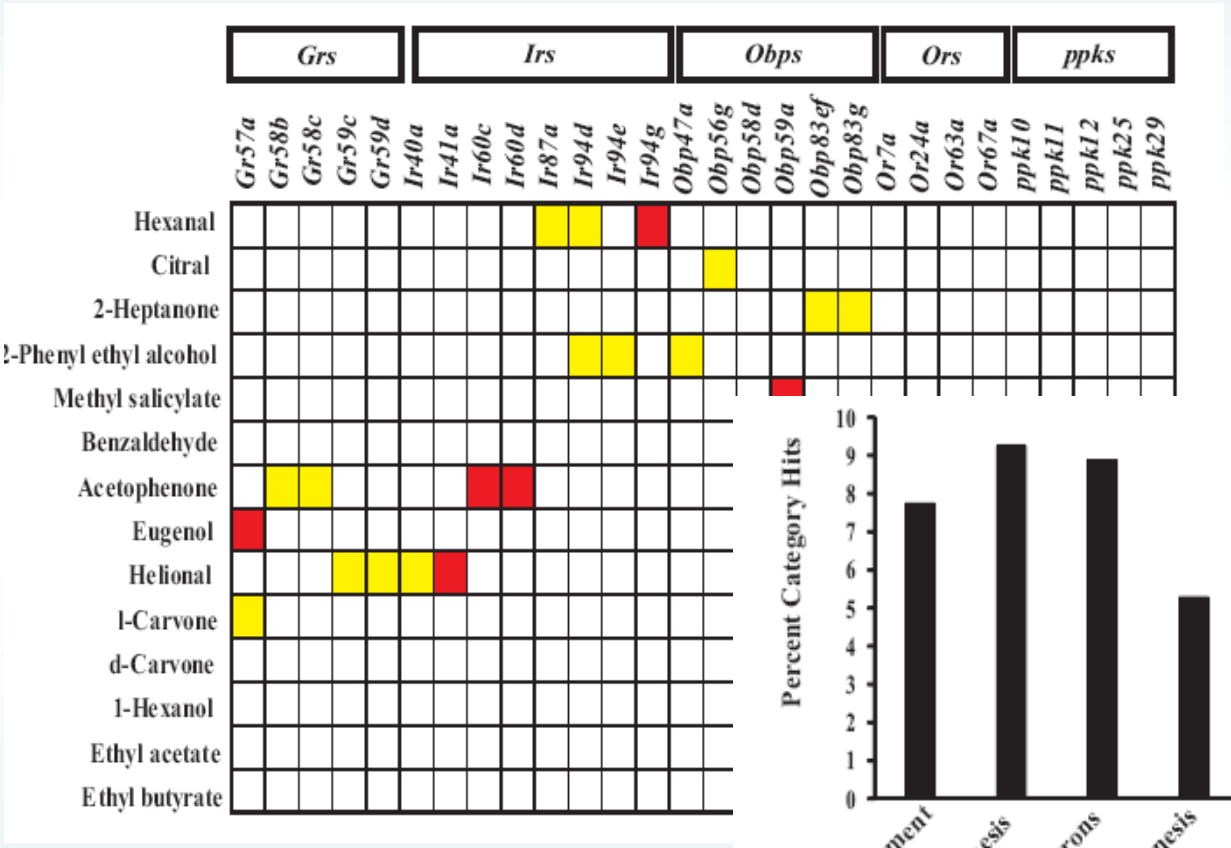
两性二态性（sex dimorphism）：即同一种生物雄性和雌性在表型上表现出不同的差异，这种差异不仅出现在形态，同样也可能表现在一系列行为上

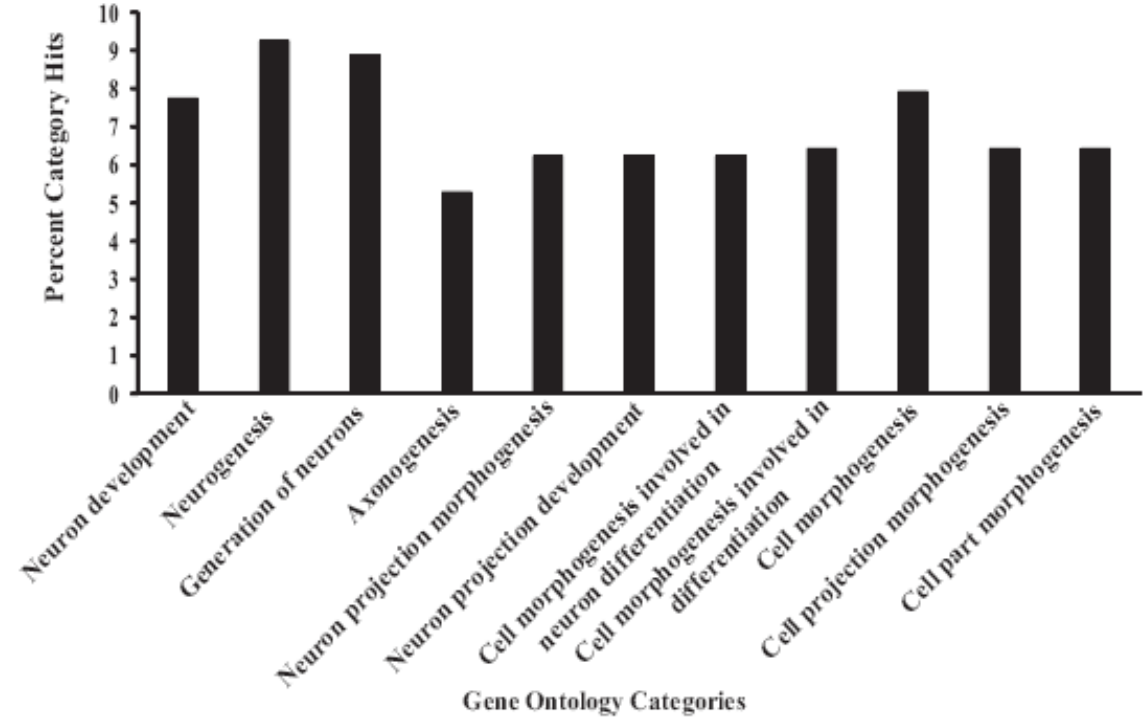
雄兔脚扑朔，雌兔眼迷离……

对果蝇嗅觉相关基因的研究



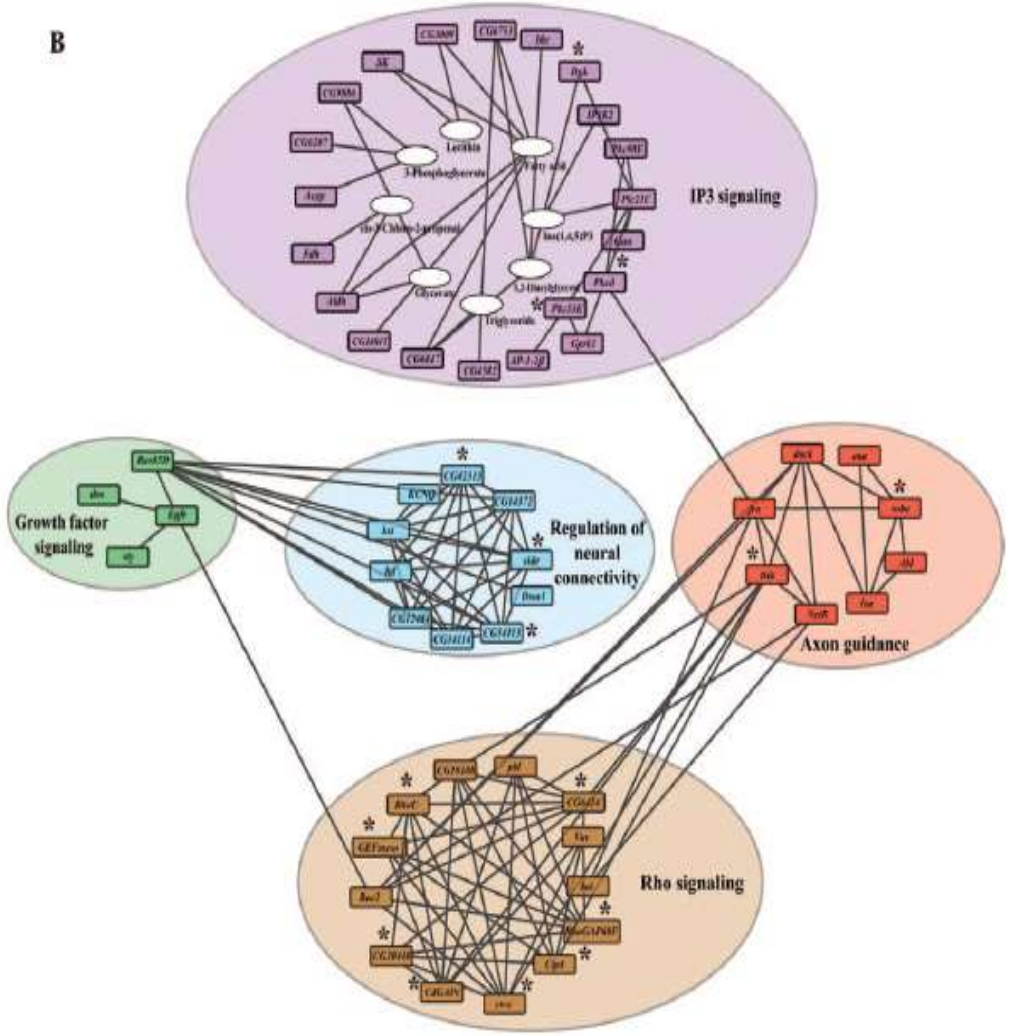
对果蝇嗅觉相关基因的研究





*在23个化学感受基因中发现了33个单独的variation存在，其中P值≤10*5次方*

对果蝇嗅觉相关基因的研究

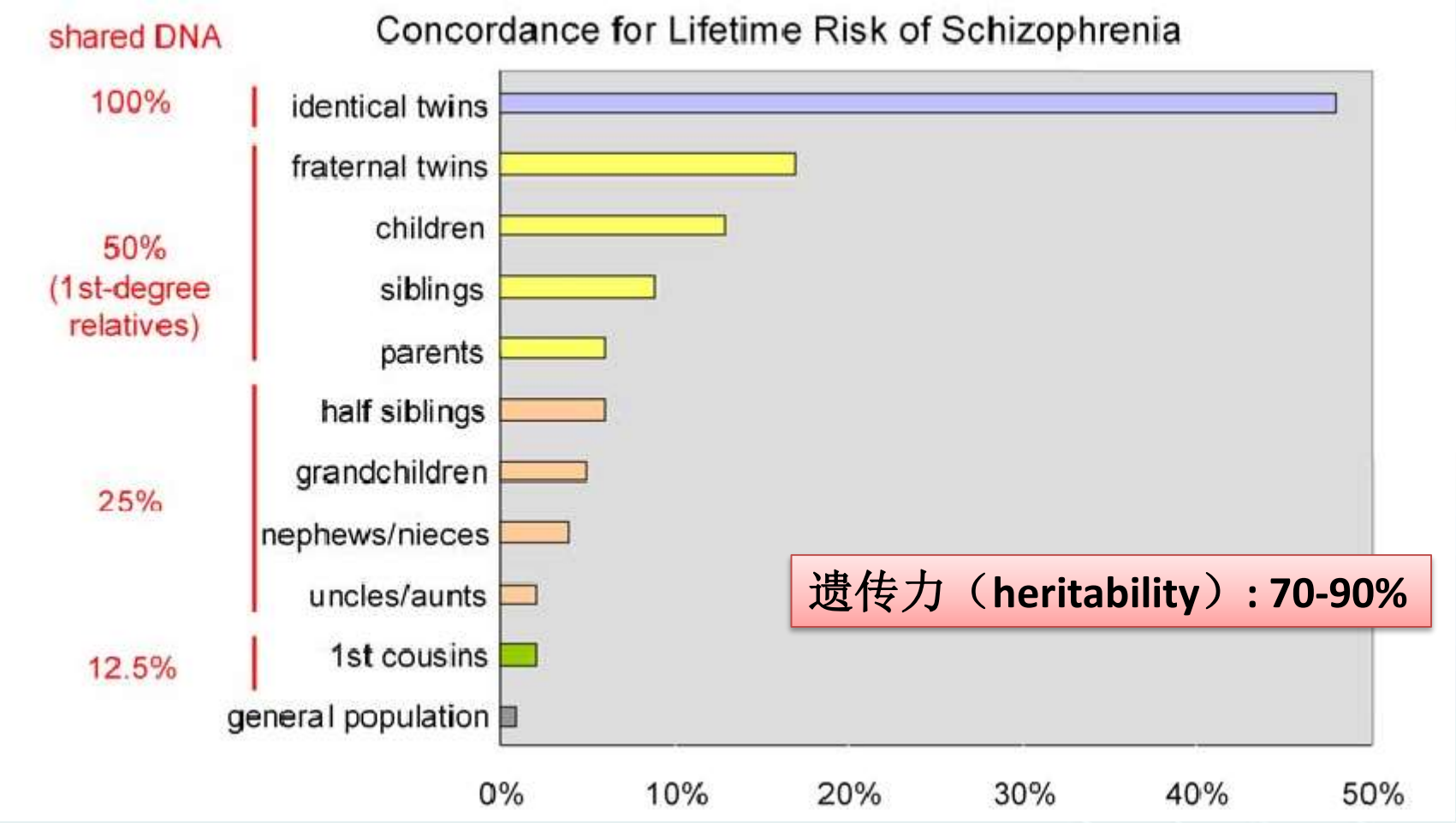


RNAi or *Mi{ET1}*	Genotype	Genotype × Odorant	Genotype × Sex × Odorant
repo-GAL4/cdGAPr-UAS			
repo-GAL4/CG30440-UAS			
repo-GAL4/CG6424-UAS			
repo-GAL4/RhoU-UAS			
repo-GAL4/Cip4-UAS			
repo-GAL4/cv-c-UAS			
repo-GAL4/RhoGAP68E-UAS			
elav-GAL4/cdGAPr-UAS			
elav-GAL4/CG30440-UAS			
elav-GAL4/CG6424-UAS			
elav-GAL4/RhoU-UAS			

nature

Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci

（1）精神分裂症有其遗传基础



Dialogues Clin Neurosci. 2010 Mar; 12(1): 85–93

（2）环境因素是精神分裂症发病的重要因素

- 自然环境+社会环境

  社会经济发展

  工作压力

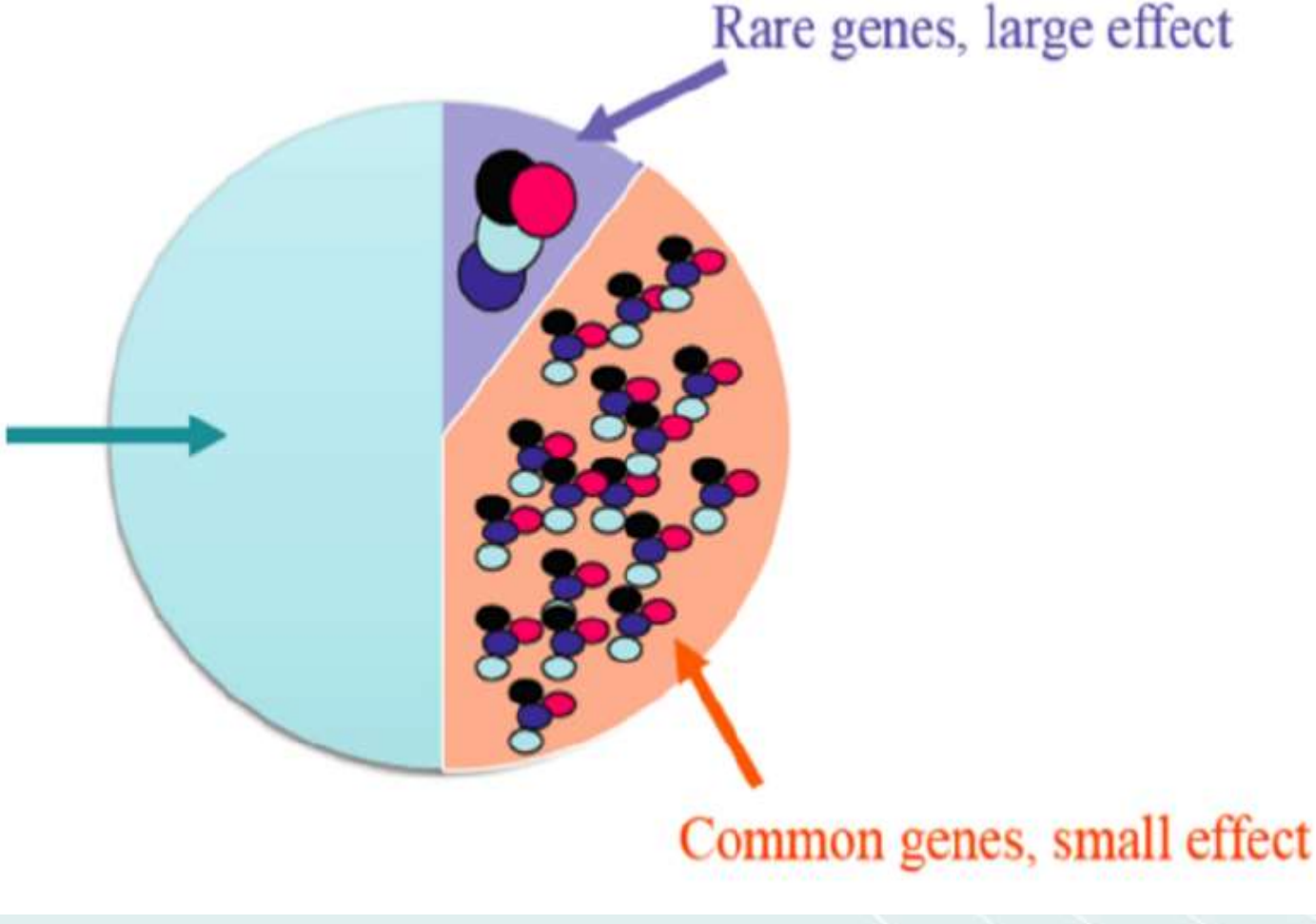
  婚姻

  就业

  情感

  ……

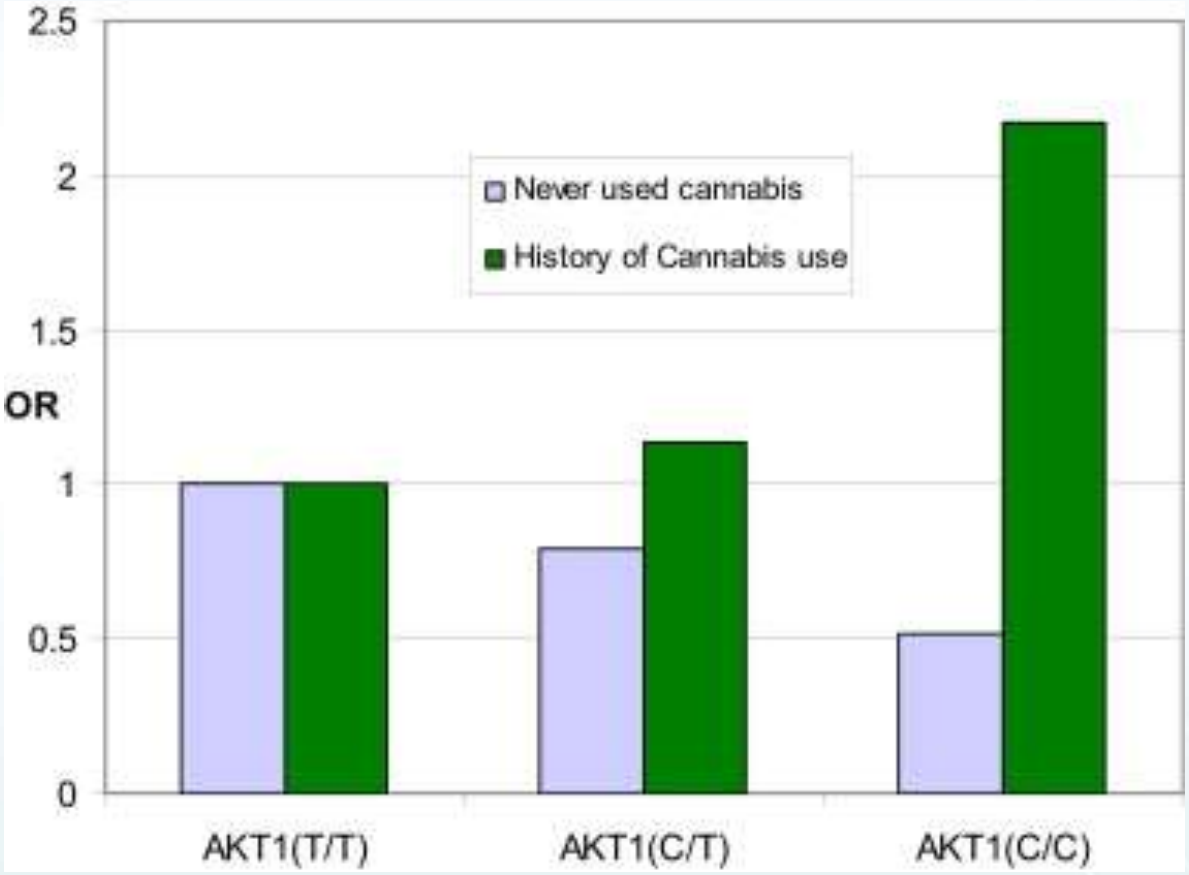
The multifactorial etiology of schizophrenia



F1000Prime Reports 2014, 6:5

环境因素与易感基因相互作用

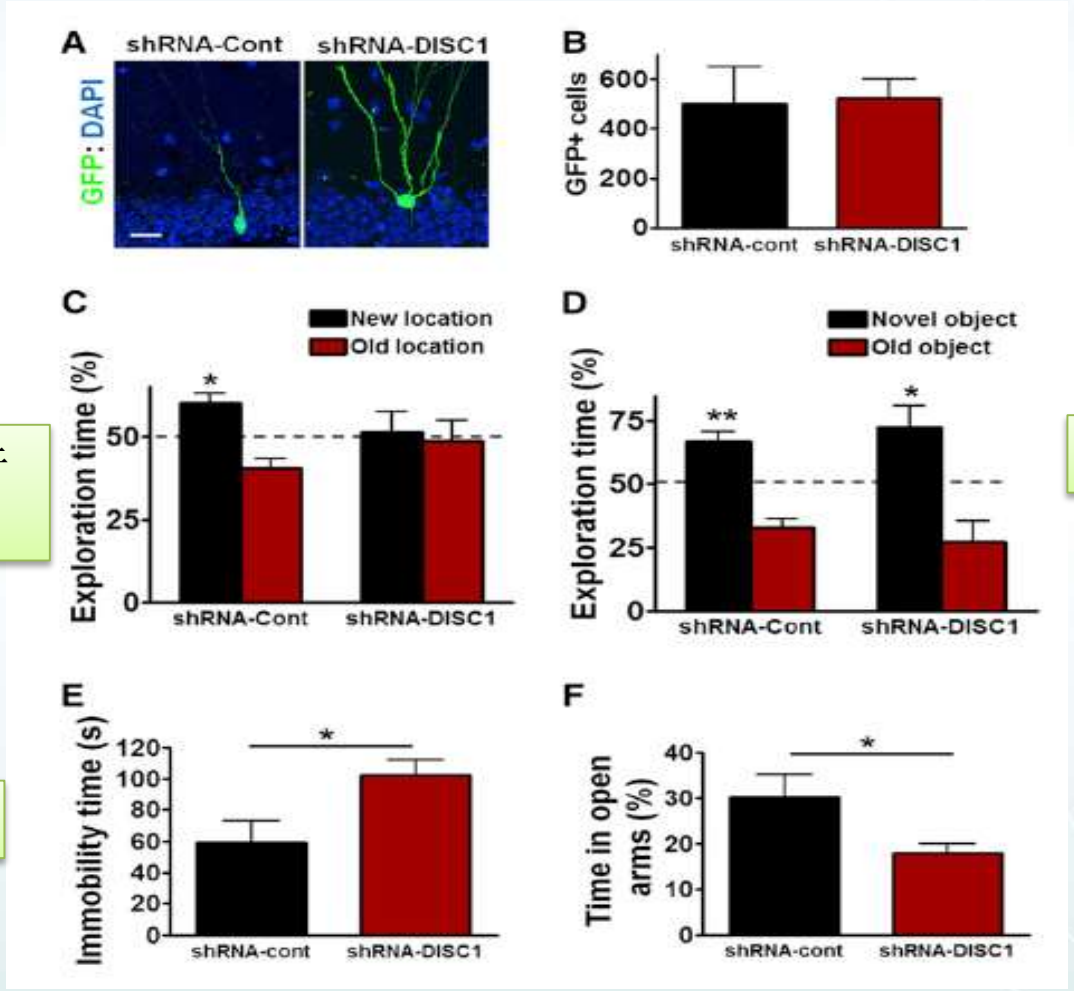
吸食大麻人群与rs2494732



Biol Psychiatry. 2012 Nov 15;72(10):811-6

Disc1 基因的敲除使小鼠表现出精神分裂症症状

物体位置识别行为学方法测试



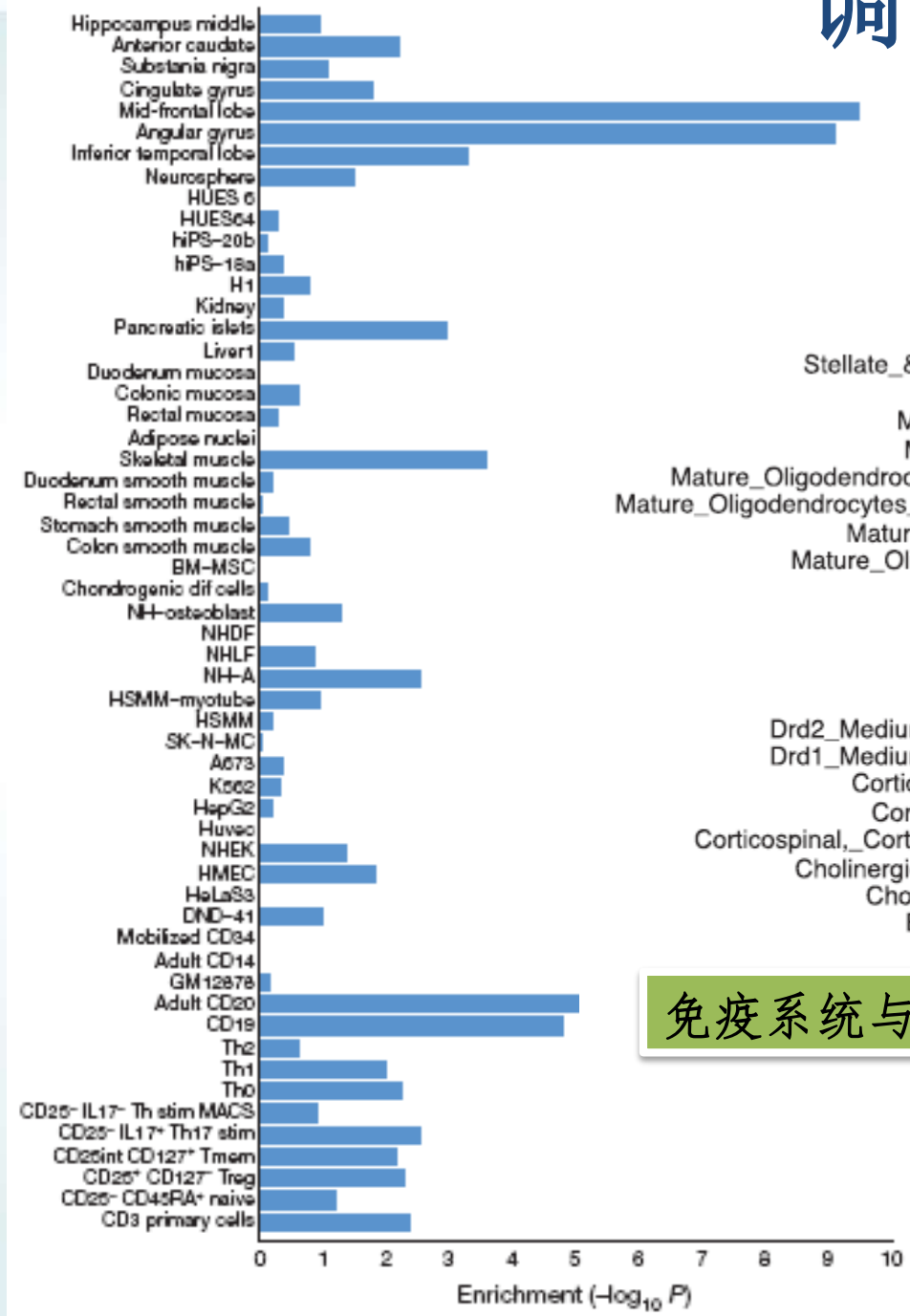
新物体认知实验

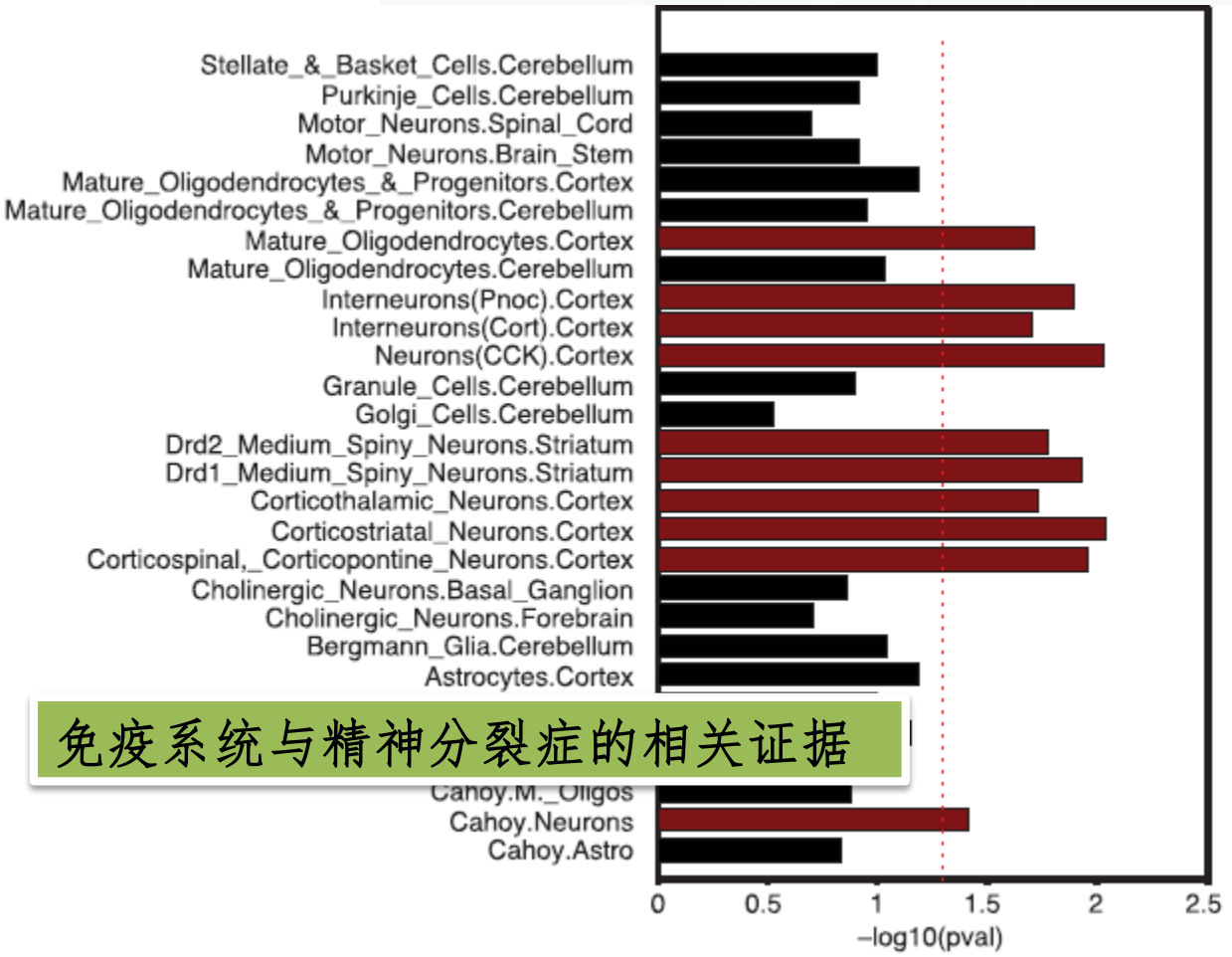
强迫游泳实验

高架十字迷宫

Neuron 77, 647–654, February 20, 2013

调节性SNP的富集区域

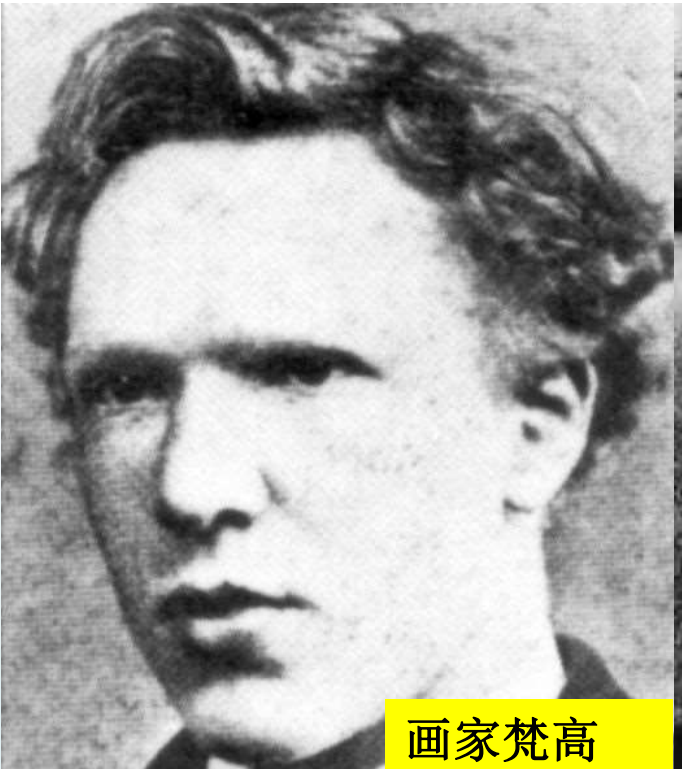




免疫系统与精神分裂症的相关证据

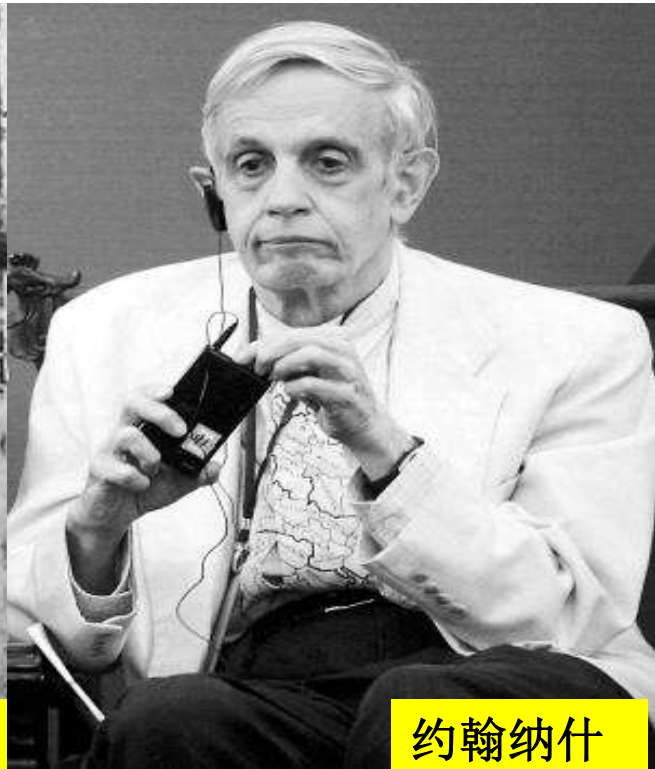
精神分裂症与天才

DARPP-32：多巴胺信息传递及整合过程中的一个关键分子。



画家梵高

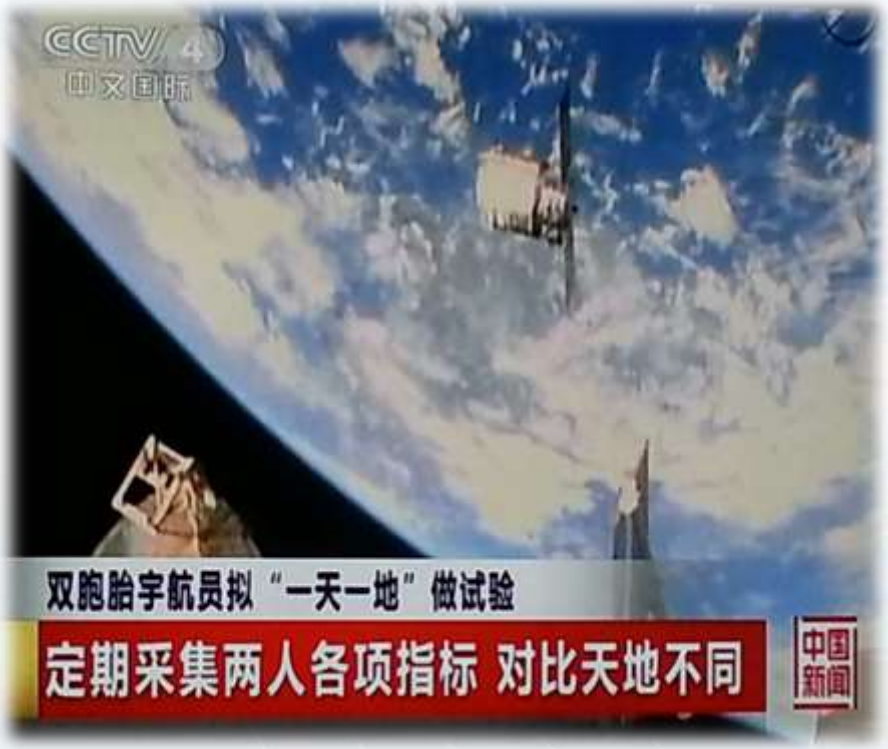
杰克·凯鲁亚克



约翰纳什

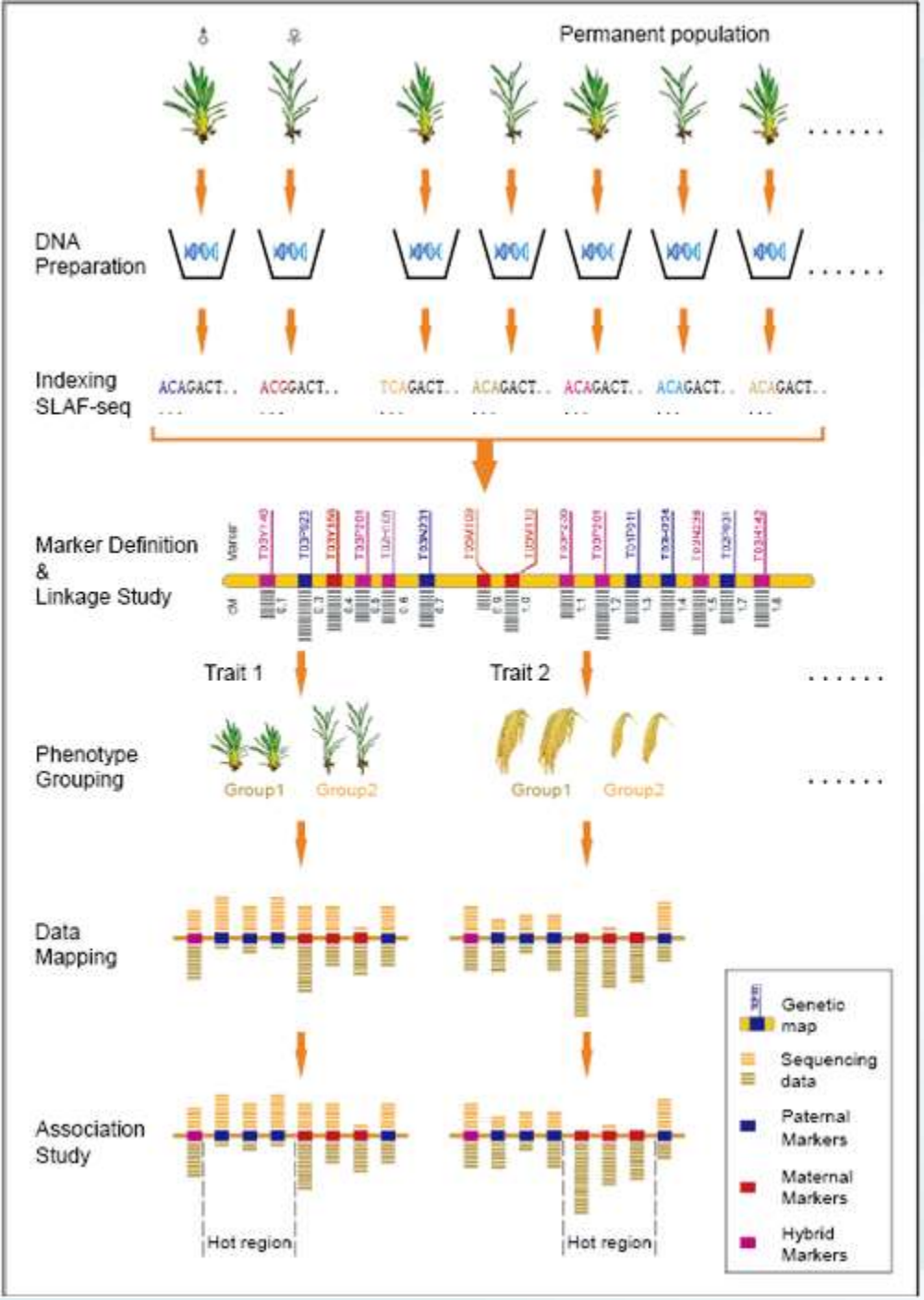
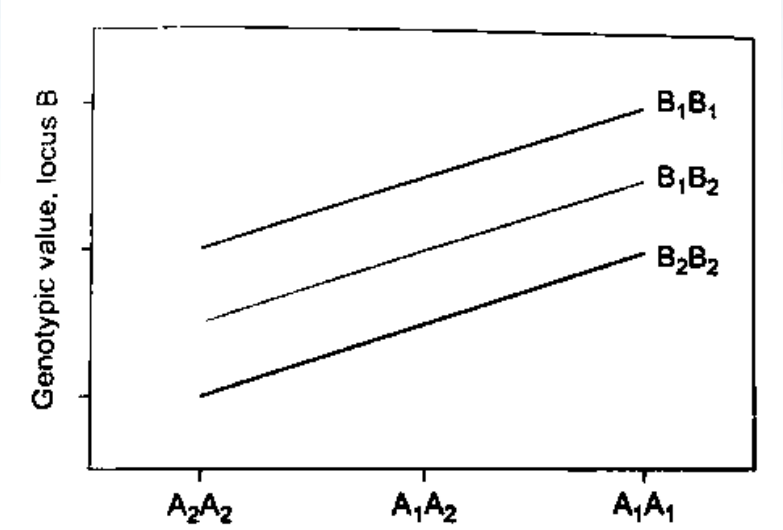
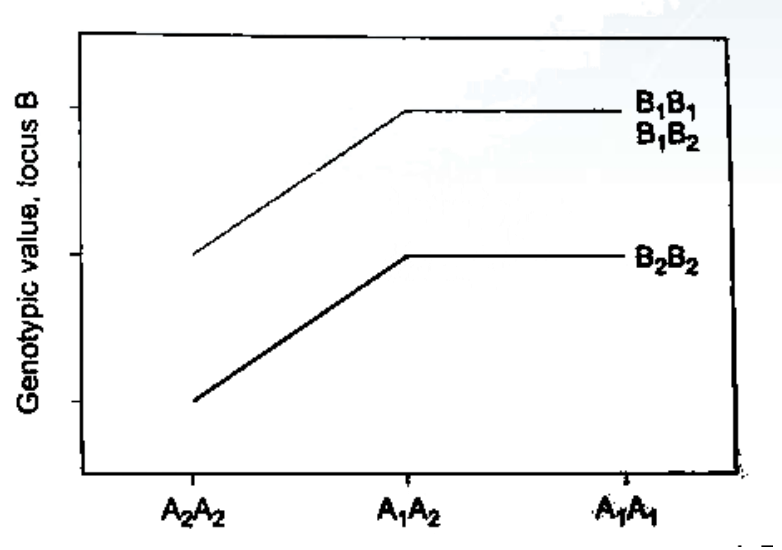
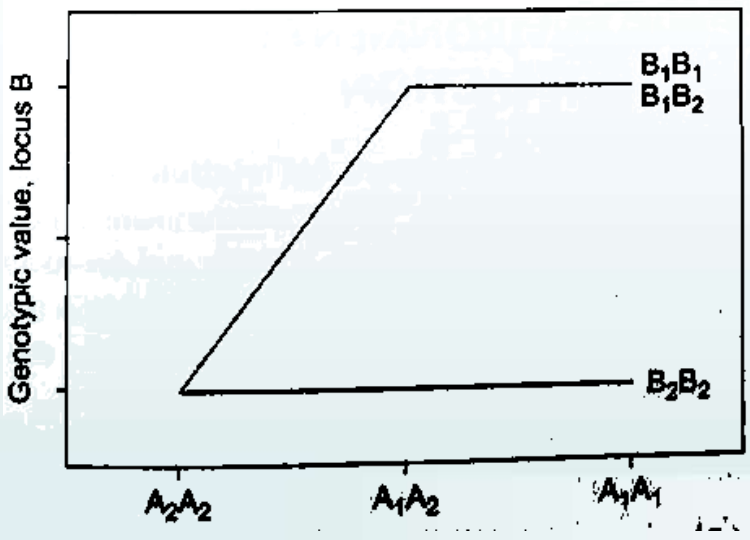
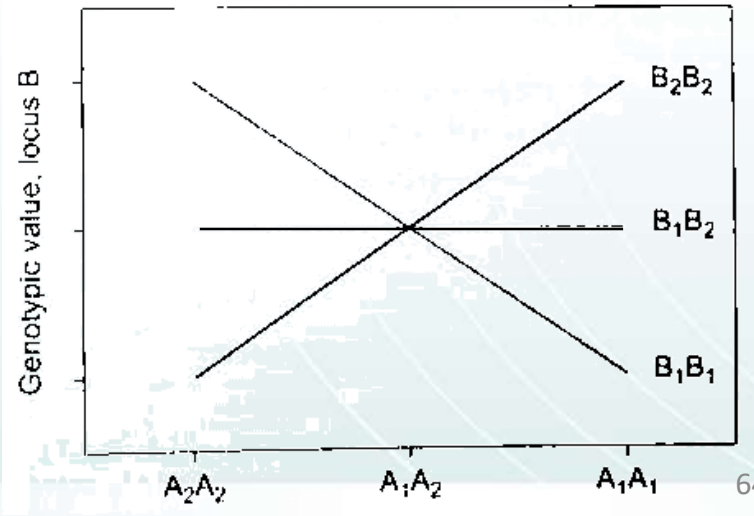
应用与展望

2015年3月NASA最新的研究项目：太空环境对基因的作用



骨头质量、肌肉质量、免疫系统……

THANK YOU


Permanent population
DNA Preparation
Indexing SLAF-seq
ACAGACT..
ACGGACT..
TCAGACT..
ACAGACT..
ACAGACT..
ACAGACT..
ACAGACT..
Marker Definition & Linkage Study
Trait 1
Trait 2
Phenotype Grouping
Group1
Group2
Group1
Group2
Data Mapping
Association Study
Hot region
Hot region
Genetic map
Sequencing data
Paternal Markers
Maternal Markers
Hybrid Markers

多基因对行为表型的影响