

復旦大學

本科畢業論文（設計）



論文題目：中國人群嗅覺表型多樣性的遺傳學基礎

姓名：楊睿賢 學號：21307110352

院系：生命科學學院

專業：生物科學

指導教師：樊少華 職稱：青年研究員

單位：復旦大學生命科學學院

完成日期：2025年5月10日

# 中国人群嗅觉表型多样性的遗传学 基础

完成人

杨睿贤

指导小组成员

樊少华 青年研究员

# 目 录

摘 要.....	I
Abstract.....	II
一、前 言.....	1
1.1 嗅觉表型.....	1
1.1.1 $\beta$ -紫罗兰酮 ( $\beta$ -ionone) .....	1
1.1.2 佳乐麝香 (Galaxolide) .....	1
1.1.3 反式-3-甲基-2-己烯酸 (3M2H) .....	2
1.2 Han-SV 参考面板 .....	2
二、材料与amp;方法.....	4
2.1 数据来源与预处理.....	4
2.1.1 嗅觉表型数据的收集.....	4
2.1.2 基因型数据的收集与质量控制.....	5
2.2 基因型插补与质量控制.....	5
2.2.1 基因型插补.....	5
2.2.2 基因型插补结果评估与质量控制.....	5
2.3 GWAS 分析 .....	6
2.4 后 GWAS 分析 .....	6
2.4.1 条件分析.....	6
2.4.2 精细定位 (Fine-mapping) .....	6
2.4.3 显著位点的功能注释.....	7
三、研究结果.....	8

3.1 基因型与嗅觉表型数据的描述性统计.....	8
3.1.1 基因型插补后的变异类型统计.....	8
3.1.2 嗅觉表型数据描述.....	8
3.2 全基因组关联分析结果概述.....	8
3.2.1 $\beta$ -紫罗兰酮.....	8
3.2.2 人工香精 MixB.....	10
3.2.3 佳乐麝香.....	10
3.2.4 3M2H.....	12
3.3 Fine-mapping 结果.....	13
3.4 显著关联信号的功能注释.....	14
3.4.1 $\beta$ -紫罗兰酮.....	14
3.4.2 人工香精 MixB.....	15
3.4.3 佳乐麝香.....	15
3.4.4 3M2H.....	15
四、讨 论.....	16
参考文献.....	18
致 谢.....	21

# 摘要

人们对气味的感知差异与其对应嗅觉受体的遗传变异相关,但是对于影响嗅觉差异的遗传学基础仍有待进一步研究。本研究基于高质量的 Han-SV 参考面板,对 1004 名汉族人的 20 种嗅觉表型展开全基因组关联分析 (Genome-Wide Association Study, GWAS), 探寻影响嗅觉表型的遗传变异。经过基因型插补和质量控制后,共鉴定出 5,406,165 个变异。GWAS 分析后,共有 4 种表型存在显著性位点 ( $P\text{-value} < 0.05$ ), 分别是  $\beta$ -紫罗兰酮、人工香精 MixB、佳乐麝香和反式-3-甲基-2-己烯酸 (3M2H)。本研究重复了三种先前报道过基因-表型关联, 分别是 OR5A1/ $\beta$ -紫罗兰酮、OR4D6/佳乐麝香以及 OR51B2/3M2H。此外,研究首次发现了两组新的基因-表型关联:  $\beta$ -紫罗兰酮感知相关信号位于嗅觉受体基因 OR5A2 和 OR5AN1 的增强子区域, 包含三个全基因组显著位点 rs59861908、rs7120797 和 rs7119928; 人工香精 MixB 感知相关位点 rs11655599 定位于 TNRC6C 和 SEPTIN9 基因间的增强子区域。综上,本研究为人体气味编码机制提供了新的理论依据。

**关键词:** 气味感知, 嗅觉受体, 全基因组关联研究, 汉族人群

# Abstract

The differences in people's perception of odors are related to the genetic variations of their corresponding olfactory receptors, but the genetic basis influencing olfactory perception still needs further research. Based on the high-quality Han-SV reference panel, this study conducted a Genome-Wide Association Study (GWAS) on 20 olfactory phenotypes of 1,004 Han people to explore the genetic variations affecting olfactory phenotypes. After imputation and quality control, a total of 5,406,165 variations were identified. After GWAS analysis, there were significant loci ( $P$ -value  $< 0.05$ ) for a total of 4 phenotypes, namely  $\beta$ -ionone, artificial flavoring MixB, galaxolide and trans-3-methyl-2-hexenoic acid (3M2H). This study replicated three previously reported gene-phenotypic associations, namely OR5A1/ $\beta$ -ionone, OR4D6/galaxolide, and OR51B2/3M2H. Furthermore, the study discovered for the first time two new groups of gene-phenotype associations: The  $\beta$ -ionone perception-related signals are located in the enhancer regions of the olfactory receptor genes OR5A2 and OR5AN1, containing three genome-wide significant loci (rs59861908, rs7120797 and rs7119928); The sensory-related locus rs11655599 of artificial flavoring MixB is located in the enhancer region between the TNRC6C and SEPTIN9 genes. In conclusion, this study provides a new theoretical basis for the human odor coding mechanism.

**Key words:** Odor Perception, Olfactory Receptor, Genome-Wide Association Study, Han Chinese Population

# 一、前言

## 1.1 嗅觉表型

嗅觉作为危险规避系统，能确保人类在自然界中生存。早期人类通过嗅觉来察觉猎物与敌人、规避有毒食物<sup>[1]</sup>。此外，嗅觉在社会交流中也具有重要作用，人类独特的气味，帮助人们辨别亲人与同伴，女性对男性的气味感知也会影响性选择<sup>[2]</sup>。

嗅觉感知在个体间差异很大，对于特定气味，一部分人可能对它缺乏感知能力，能感知到该气味的人，也可能感知到不同的气味强度，并且产生不同的愉悦度<sup>[3]</sup>。将这种感知变异性与遗传变异性联系起来也许能让我们更理解单个嗅觉受体在气味感知中的作用。

嗅觉受体 (olfactory receptors, ORs) 是负责检测气味化合物的蛋白质家族，相比于其他蛋白质具有更高水平的遗传变异<sup>[4][5]</sup>。在 800 个 OR 基因中，大约 30% 的等位基因在两个人中存在差异<sup>[6]</sup>。一个 OR 基因突变就可能改变其对应的 OR 受体的功能，进而影响气味感知。迄今为止，已有许多研究表明，气味感知差异与其对应的受体的遗传变异相关<sup>[7][8][9]</sup>。例如气味受体 OR7D4 在体外能被雄烯酮和雄二烯酮选择性激活，在人群中，OR7D4 基因的突变使得人们对雄烯酮和雄二烯酮的敏感性和喜爱度产生差异<sup>[10]</sup>；在 OR51B2 受体中发现了与人类腋下气味关键成分反式-3 甲基-2-己烯酸 (3M2H) 相关的变异<sup>[11]</sup>。本研究聚焦于 10 种气味分子，探究人们对其感知能力的遗传学基础，重点气味分子如下。

### 1.1.1 $\beta$ -紫罗兰酮 ( $\beta$ -ionone)

紫罗兰酮的英文为“ionone”，这个词来源于希腊语“iona”，是紫罗兰的意思<sup>[12]</sup>。 $\beta$ -紫罗兰酮是食品与饮料中常见的香料成分，它能产生一种令人感到愉悦的花香<sup>[13]</sup>。目前， $\beta$ -紫罗兰酮被广泛添加于高级香水、洗发水、化妆品等日常用品中，它在全世界的使用十分广泛，每年可达 100-1000 公吨<sup>[14]</sup>。

### 1.1.2 佳乐麝香 (Galaxolide)

麝香化合物可分为五大结构类型：大环类、多环类、硝基类、甾体型和直链脂肪环类，虽然这些麝香化合物结构十分不同，但都能唤起相似的感官体验——

一种甜润、温暖且带有粉质感的气味<sup>[15]</sup>。传统理论认为，这是因为所有麝香化合物都能激活某一特定的受体或受体亚群，但现有证据却表明，其内在机制可能更为复杂。研究发现，个体可能无法感知某一种特定的麝香化合物，但却能感知到其他麝香化合物<sup>[16][17]</sup>。

本文以佳乐麝香为研究对象，这是一种比较特殊的麝香，因为它不能激活 OR5AN1 受体，而 OR5AN1 受体已被证明对小鼠感知其他麝香化合物至关重要<sup>[18]</sup>。

### 1.1.3 反式-3-甲基-2-己烯酸（3M2H）

所有哺乳动物都依赖化学感应进行种内交流，但人类的化学通讯的分子机制仍然未知<sup>[19]</sup>。越来越多证据表明，体味在人类化学通讯中具有特殊地位，可能影响亲缘识别、配偶选择<sup>[20]</sup>和恐惧传递等社会行为。3M2H 是构成体味的化合物之一<sup>[21]</sup>，但它是一种“冲击性气味”。人群众约有 25%的个体存在 3M2H 的特异性嗅觉缺失<sup>[22][23][24]</sup>。鉴定 3M2H 及体味感知的关键受体，将对社交行为研究、体味防控技术的开发具有重要价值。

## 1.2 Han-SV 参考面板

基因组结构变异（Structural Variation, SVs）与疾病关联密切，并在生物进化过程中扮演重要角色。但由于技术和成本的限制，SVs 在全基因组关联研究（GWAS）中仍未得到充分利用。基于此，课题组建立了一个全新的基于 SVs 的基因组单倍型参考面板（Han-SV），囊括了来自 943 名汉族个体的 32,603,300 个单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs）、3,180,227 个小缺失和插入（Insertions and Deletions, InDels）以及 172,569 个 SVs。课题组开发出了一种新型混合分型方法，基于长读长和统计学方法，能使单倍型分型的准确性在无亲缘关系的个体中能达到家系分型的水平，并且与传统的统计学方法相比，SNPs、InDels 和 SVs 的单倍型分型错误率均显著下降。不仅如此，与扩展的 1000 人基因组参考面板相比，Han-SV 单倍型参考面板能使高质量的 SVs 插补（Imputation）提高两倍以上，并使 SVs 插补灵敏度提高 31%。

此外，本研究构建的 Han-SV 参考面板相较于现有公共数据库对于汉族人群研究具有显著优势，国际千人基因组计划（1000 Genomes Project, 1KGP）等传

统参考面板对东亚人群尤其是汉族群体的覆盖度有限，例如 1KGP 仅包含 208 例汉族样本<sup>[25]</sup>，而 Han-SV 包含 943 例汉族个体的长读长测序数据，能更好地支撑汉族人群的 GWAS 分析。

因此，本研究拟使用高质量的 Han-SV 参考面板对先前发表的研究中的 20 种嗅觉表型进行重分析，找寻新的嗅觉相关遗传位点。

## 二、材料与amp;方法

### 2.1 数据来源与amp;预处理

#### 2.1.1 嗅觉表型数据的收集

本研究使用 Li 等人<sup>[11]</sup>发表的研究中提供的嗅觉表型数据。数据来源于一个唐山队列，包含 1004 名年龄在 18 至 55 岁之间的来自中国唐山的汉族人群。队列研究经中国科学院（中国上海）伦理委员会批准实施并获得了参与者的书面知情同意<sup>[11]</sup>。该队列排除了存在嗅觉功能障碍的参与者，具体排除标准包括：吸烟、使用娱乐性药物、需住院治疗的脑部手术或头部外伤、慢性鼻腔疾病（过敏性疾病、肿瘤、感染性或炎症性疾病）、有鼻内镜或鼻窦手术史、任何神经退行性疾病、导致嗅觉异常持续超过 1 个月的上呼吸道感染、颈痛或其他颈部疾病、有放疗或化疗史、酒精成瘾、当前患有鼻窦炎或上呼吸道感染、季节性过敏性鼻炎或急性鼻窦炎，以及使用可能影响嗅觉的药物。

受试者使用预装 1 mL 液体气味剂的标准化毡头笔（ETRA, Germany）进行嗅觉测试。受试者需对 11 种气味（含 10 种独特气味和 1 种重复气味）进行强度与愉悦度评估，采用 100 分量表进行口头评分。每种气味由独立分配的 100 名受试者各评分两次以评估重复测量信度。每位受试者仅接触 1 种重复刺激物，故未进行个体水平的一致性分析。为消除评分者间的尺度差异，将原始评分转换为 1-10 的等级排序（1=最低强度/愉悦度，10=最高），等级变化量以百分比形式计算。最终获得 20 组表型数据（10 种气味的强度评分和对应愉悦度评分）。

受试者感知的 10 种气味包含 8 种单一分子气味剂：雄烯酮（Androstenone）、 $\beta$ -紫罗兰酮（ $\beta$ -ionone）、己酸（Caproic acid）、顺式-3-己烯-1-醇（Cis-3-hexen-1-ol）、佳乐麝香（Galaxolide）、反式-3-甲基-2-己烯酸（3M2H）、癸醛（Decylaldehyde）、橄榄硫醚（Galbanum oxathiane）和 2 种由联合利华制备的家庭护理产品中使用的两种香料混合气味（MixA 和 MixB），其中 MixA 醛含量高，在亚洲相对不受欢迎；MixB 醛含量低，在亚洲很受欢迎。所有气味样本均使用丙二醇或中链甘油三酯（MCT）稀释至等感知强度。具体浓度由 14 名经过专业培训的感官评定专家确定<sup>[11]</sup>。

### 2.1.2 基因型数据的收集与质量控制

使用 MagPure blood DNA KF 试剂盒提取参与者 (N=1,004) 血液样本中的基因组 DNA, 并使用 Illumina Infinium Global Screening Array (GSA) 芯片对样品进行基因分型, 该芯片含有超过 710,000 个位点。

为保证后续 GWAS 分析的准确性和可靠性, 首先需要对基因组数据进行严格的质量控制, 减少由样本污染、数据缺失、测序误差等因素带来的影响。这一过程使用 PLINK (v1.07) 软件。

首先, 分别控制个体和位点缺失率。排除在所有样本中缺失率大于 0.02 的位点以及位点缺失率大于 0.02 的样本。

其次, 由于在样本量不够大 ( $N < 10,000$ ) 的情况下, 罕见变异与表型的关联分析的统计学功效较低, 因此需要删除罕见变异, 即删除次要等位基因频率 (Minor allele frequency, MAF) 小于 0.05 的 SNP 位点。

最后删除不符合哈迪温伯格平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)即  $P$ -value 值小于  $1 \times 10^{-6}$  的位点。

## 2.2 基因型插补与质量控制

### 2.2.1 基因型插补

原始基因型数据以二进制格式 (Binary File, Bfile) 储存, 首先用 BCFtools 将文件转化为基因型插补所需的 VCF 格式。

以 Han-SV Panel 为参考面板, 使用 Beagle (v5.4) 软件对基因型数据进行基因型插补。Beagle 软件能实施两步插补, 首先对输入数据进行相位还原, 再基于高质量参考面板对未基因型分型的标记进行插补。

### 2.2.2 基因型插补结果评估与质量控制

Dosage  $R^2$  ( $DR^2$ ) 是评价基因型插补质量的重要指标, 数值越接近 1 表明插补的准确性越高<sup>[26]</sup>。为保证基因型插补质量, 本研究删除了  $DR^2$  值小于 0.7 的位点。

完成基因型插补后, 需要再进行一次质量控制。依次删除样本缺失率大于 0.02 的位点以及位点缺失率大于 0.02 的样本, 并过滤了 MAF 小于 0.05、HWE

*P*-value 值小于  $1 \times 10^{-6}$  的位点。质量控制后，共鉴定出 10,364,648 个变异位点用于 GWAS 分析。

## 2.3 GWAS 分析

首先对过滤后的基因型数据进行主成分分析（PCA），选取前 10 个遗传主成分作为协变量。接着使用 GCTA 软件（v1.94.1）对 20 个嗅觉表型（包含 10 种气味的强度与对应的愉悦度评分）进行 GWAS 分析。使用 GCTA 软件中的快速混合线性模型（fastGWA-mlm）进行关联分析，该方法通过构建稀疏遗传关系矩阵（genetic relationship matrix, GRM）对样本间遗传相关性进行建模。与传统模型相比，fastGWA-mlm 不仅能控制群体分层，还能显著提升大规模基因组数据的分析效率<sup>[27]</sup>。GWAS 结果的显著性阈值设置为  $p < 5 \times 10^{-8}$ 。GWAS 分析后，使用 LocusZoom 工具对 GWAS 结果进行可视化，绘制曼哈顿图和 QQ 图。随后，通过 FUMA 平台的 GENE2FUNC 模块进行基因功能富集分析，评估全基因组显著位点（ $p < 5 \times 10^{-8}$ ）与嗅觉相关通路的潜在关联。

## 2.4 后 GWAS 分析

### 2.4.1 条件分析

为识别独立的遗传关联信号，使用 Yang 等开发的 GCTA-COJO 方法<sup>[28]</sup>对 GWAS 汇总统计数据进行条件分析。该方法对全基因组显著位点（ $p < 5 \times 10^{-8}$ ）上下游 500 kb 区域进行逐步迭代条件分析，以消除连锁不平衡对关联信号的干扰。在每次迭代中，通过整合邻近变异位点的条件效应估计值，筛选出独立于已定位信号的新关联位点。最终仅保留在多次条件分析后仍满足全基因组显著性阈值（ $p < 5 \times 10^{-8}$ ）的位点，作为独立显著位点。

### 2.4.2 精细定位（Fine-mapping）

精细定位是指在 GWAS 分析之后，确定真正的因果变异位点。由于 GWAS 结果的显著位点并不一定是真正的因果变异信号，还可能包含与真正的因果变异存在连锁不平衡的位点，因此需要精细定位。本研究中使用贝叶斯精细定位工具 FINEMAP（v1.4.2）<sup>[29]</sup>。FINEMAP 工具基于散弹随机搜索算法（shotgun stochastic search），能在复杂性状的基因组区域中精确定位因果变异。它能计算出后验概

率，对候选因果变异进行排序，生成可信集（credible sets）。本研究中，首先从 GWAS 结果中提取目标变异的 beta 值及标准误（SE）等数据，保存为.z 文件。再计算目标区域内所有变异位点的配对 LD 相关系数矩阵( $r^2$ )，保存为.ld 文件。然后创建.master 配置文件，包含 FINEMAP 分析所需的参数。最后使用 FINEMAP (v1.4.2) 工具，生成覆盖 95%后验概率的可信集。

### 2.4.3 显著位点的功能注释

为探索显著关联位点与基因表达的潜在关联，需要进行功能注释。ANNOVAR 软件可识别显著位点中的非同义突变，并通过 Gene.refGene 标注其影响的基因。非同义突变会改变氨基酸序列，进而影响蛋白质功能，因此是 ANNOVAR 分析的重点。对于非编码区的位点，ANNOVAR 也能解析其染色体定位信息，标注其可能影响的基因。

此外，还可研究这些显著位点是否位于增强子区域。基于 GeneHancer 和 ENCODE 增强子数据库<sup>[30][31]</sup>，BEDTools intersect 工具<sup>[32]</sup>能对显著关联位点进行精确坐标比对，筛选出与增强子区域存在显著重叠的位点，并注释这些增强子可能影响的基因。

# 三、研究结果

## 3.1 基因型与嗅觉表型数据的描述性统计

### 3.1.1 基因型插补后的变异类型统计

研究队列由 1004 名来自中国唐山的汉族参与者组成。对研究队列的基因型数据进行基因型插补、 $DR^2$  过滤与质量控制后，系统解析了基因组变异类型与数量。共鉴定出 5,406,165 个变异，其中有 4,916,874 个 SNP，占总变异的 90.9%；其次为 InDel，数量为 478,975 个，占比 8.9%；SV 数量为 10,316，占比 0.2%。

### 3.1.2 嗅觉表型数据描述

受试者均采用百分制对 10 种单一浓度的气味进行强度和愉悦度评分，最终获得 20 组标准化后的表型数据（10 种气味的强度评分和 10 种气味的愉悦度评分）。其中大部分受试者仅完成单次评分，但针对每种气味，额外纳入 100 名受试者进行重复评分以评估数据可靠性（重测信度系数  $r = 0.75$ ）。

## 3.2 全基因组关联分析结果概述

为探究与气味感知差异相关的遗传变异，对研究队列进行 GWAS 分析，并以全基因组严格阈值 ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) 定义显著关联。在 20 种嗅觉表型中，发现仅有四种表型存在显著关联位点，这四种表型均是气味强度感知相关表型，分别是对  $\beta$ -紫罗兰酮、人工香精 MixB、佳乐麝香 (Galaxolide)、反式-3-甲基-2-己烯酸 (3M2H) 的强度感知。与气味愉悦度相关的表型均无达到显著性阈值的关联位点。

### 3.2.1 $\beta$ -紫罗兰酮

四种表型中，与  $\beta$ -紫罗兰酮的强度感知相关的表型检测到最多显著位点，共有 423 个，包含 402 个 SNP 和 21 个 InDel。曼哈顿图 (图 1 A) 显示，显著位点都集中在 11 号染色体上，其中关联性最强的变异位点为 rs7943953，其最邻近基因为 OR4D6。

QQ 图 (图 1 B) 显示，存在观察值比理论值大的点，可能存在显著性被高估，需要进一步通过精细定位找出真正的因果变异。此外，基因组膨胀因子  $\lambda$  是评价整体膨胀程度和假阳性率的重要指标。当  $\lambda > 1$  时通常提示存在混杂因素，特别是种族分层混杂。基因组分析显示，基于不同百分位数计算的  $\lambda$  值都接近 1

( $\lambda_{50} = 0.991$ ,  $\lambda_{10} = 0.989$ ,  $\lambda_1 = 0.999$ ,  $\lambda_{0.1} = 0.996$ )，表明整体上不存在显著的基因组层面的混杂因素。

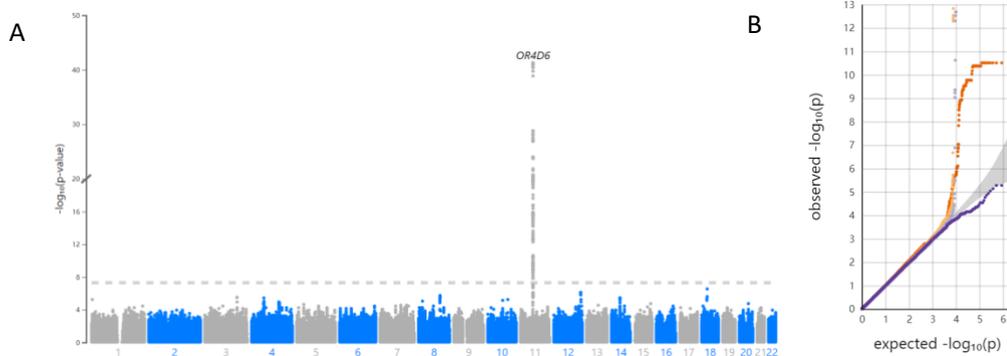
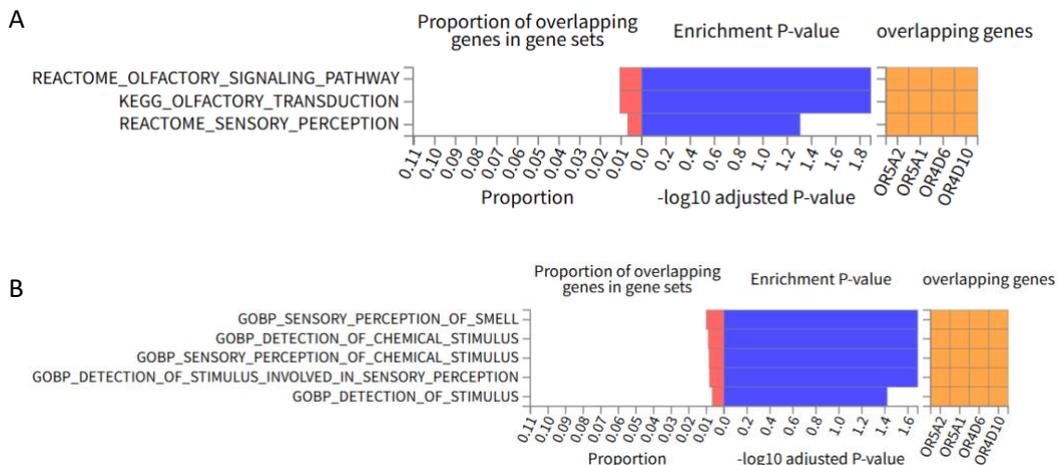


图 1  $\beta$ -紫罗兰酮强度感知表型的 GWAS 分析曼哈顿图与 QQ 图

**A.** GWAS 分析结果的曼哈顿图。X 轴对应染色体区域，Y 轴反映各 SNP 关联信号的统计学显著性（以  $-\log_{10}P$  值表示）。以  $5 \times 10^{-8}$  作为统计学显著性临界值（图中灰色虚线标示），最终检测到 423 个达到显著性标准的遗传位点，表明多个遗传变异位点与嗅觉表型存在显著相关性；**B.** GWAS 结果的 QQ 图。X 轴为理论预期值  $-\log_{10}P$ ，Y 轴为各遗传变异的实际观测值  $-\log_{10}P$ 。在随机抽样和零假设条件下，分布的 2.5% 和 97.5% 百分位点构成了 95% 置信区间（灰色区域）。紫色为 MAF 在 0.36-0.50 的数据点，浅紫色为 MAF 在 0.23-0.36 的数据点，黄色为 MAF 在 0.12-0.23 的数据点，橙色为 MAF 在 0.05-0.12 的数据点。Q-Q 发生明显右尾偏离。

FUMA 平台的基因集富集分析（图 2 A）显示，GWAS 显著位点与嗅觉相关通路存在显著关联，包括 REACTOME 数据库的嗅觉信号通路与感觉知觉通路，以及 KEGG 数据库的嗅觉传导通路。核心重叠基因包含 OR5A2、OR5A1、OR4D6 和 OR4D10，均编码嗅觉受体。

此外，基因本体（Gene Ontology, GO）富集分析（图 2 B）显示，这些显著富集于多个嗅觉相关生物学功能（校正  $P$  值  $< 0.05$ ），包括嗅觉感知、化学刺激检测等。

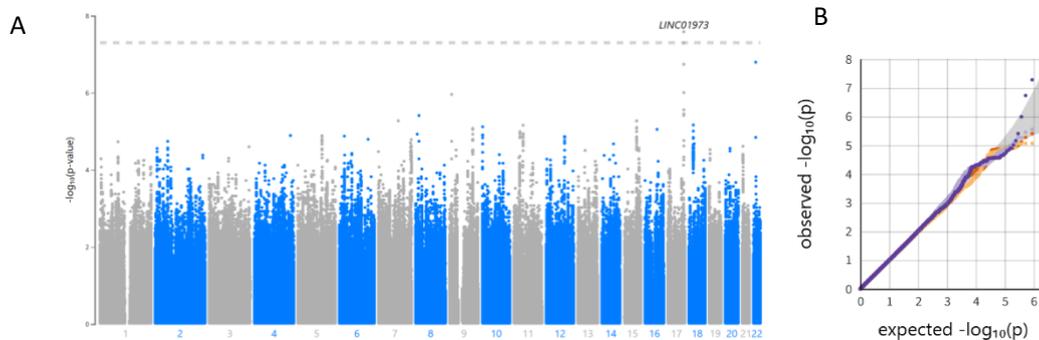


**图 2  $\beta$ -紫罗兰酮强度感知表型的 GWAS 结果生物学通路富集分析图**

**A.** 通过 FUMA 中的 GENE2FUNC 工具对  $\beta$ -紫罗兰酮相关表型的 GWAS 结果做生物学通路富集分析。使用 Curated\_gene\_sets 数据库，该数据库包含 KEGG、REACTOME、WikiPathways 等数据库。图中 Y 轴显示显著富集的嗅觉相关通路，X 轴显示，基因集中重叠基因的比例、富集  $P$  值、以及核心重叠基因。富集  $P$  值以  $-\log_{10}$ (校正  $P$  值)表示，反映通路富集显著性。图中仅显示校正  $P$  值  $< 0.05$  的基因集；**B.** 使用 FUMA 平台的 MsigDB c5.bp (GO 生物学过程) 数据库，展示与 GWAS 显著位点关联的生物学功能。

### 3.2.2 人工香精 MixB

与人工香精 MixB 强度感知相关的表型的 GWAS 结果中仅检测到 1 个显著位点，位于 11 号染色体。曼哈顿图(图 3 A)中显示，其最邻近基因位于 LINC01973。Q-Q 图(图 3 B)显示，绝大多数变异位点的  $P$  值服从均匀分布，少数变异位点产生显著  $P$  值，偏离灰色区域，这些位点集中分布于图形右尾，可能包含真实关联信号。基因组控制分析显示，基于不同百分位数计算的  $\lambda$  值均接近 1 ( $\lambda_{50} = 0.992$ ,  $\lambda_{10} = 0.990$ ,  $\lambda_1 = 1.000$ ,  $\lambda_{0.1} = 0.999$ )，表明数据不存在显著的群体分层或其他技术混杂因素。由于显著性位点过少，该表型并未有位点富集到生物学相关通路。



**图 3 人工香精 MixB 嗅觉感知表型的 GWAS 分析曼哈顿图与 QQ 图**

**A.** GWAS 结果的曼哈顿图。X 轴对应染色体区域，Y 轴坐标反映各 SNP 关联信号的统计学显著性(以  $-\log_{10}P$  值表示)。图中灰色虚线标示统计学显著性临界值  $5 \times 10^{-8}$ ；**B.** GWAS 结果的 QQ 图。X 轴为理论预期值  $-\log_{10}P$ ，Y 轴为各遗传变异的实际观测值  $-\log_{10}P$ 。灰色区域为 95% 置信区间。右尾可能包含真实关联信号。其他说明同图 1。

### 3.2.3 佳乐麝香

与佳乐麝香的强度感知相关的表型的 GWAS 结果中检测到了 296 个遗传变异位点达到显著性水平，包含 280 个 SNP 和 16 个 InDel。曼哈顿图(图 4A)中，

所有显著位点都在 11 号染色体上，显著性水平最高的变异位点为 rs1901856，其最邻近基因为 OR5A1。

QQ 图（图 4B）分析显示，存在许多观察值比理论值大的点，需要进一步通过精细定位找出真正的因果变异。基因组分析显示，基于不同百分位数计算的  $\lambda$  值均略高于 1 ( $\lambda_{50} = 1.014$ ,  $\lambda_{10} = 1.011$ ,  $\lambda_1 = 1.008$ ,  $\lambda_{0.1} = 1.012$ )，提示可能存在微弱的系统性偏倚，但所有  $\lambda$  值均低于严格阈值 ( $\lambda_{50} < 1.05$ )，表明膨胀程度未达到需校正的水平。

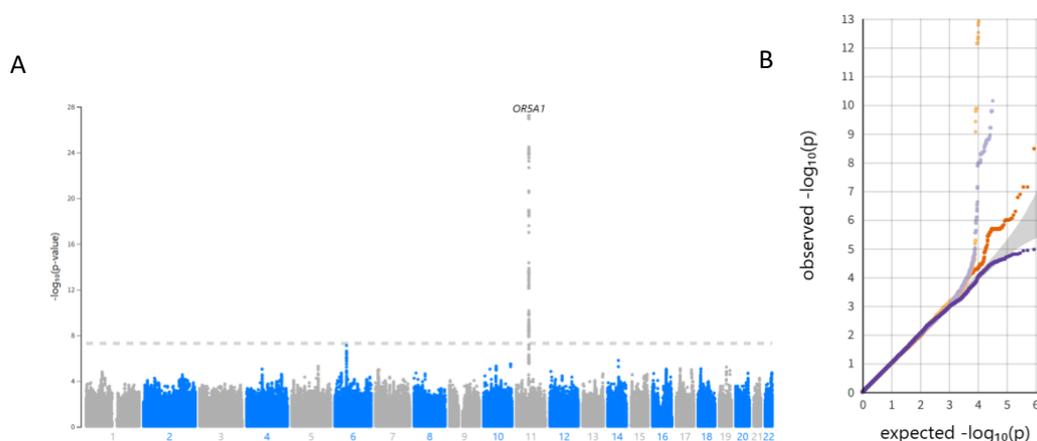
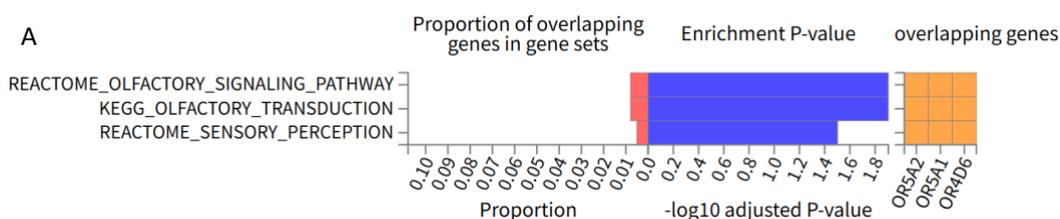


图 4 佳乐麝香嗅觉感知表型的 GWAS 分析曼哈顿图与 QQ 图

A. GWAS 结果的曼哈顿图。图中灰色虚线标示统计学显著性临界值  $5 \times 10^{-8}$ ；B. GWAS 结果的 QQ 图。X 轴为理论预期值  $-\log_{10}P$ ，Y 轴为各遗传变异的实际观测值  $-\log_{10}P$ 。灰色区域为 95% 置信区间。其他说明同图 1。

FUMA 平台的基因集富集分析（图 5A）显示，GWAS 显著位点的核心重叠基因包含 OR5A2、OR5A1 和 OR4D6，与  $\beta$ -紫罗兰酮的重叠基因相似。关联基因富集在 REACTOME 数据库的嗅觉与感觉知觉通路，以及 KEGG 数据库的嗅觉传导通路。GO 富集分析结果（图 5B）同样显示，关联基因特异性富集于嗅觉感知相关的生物学过程，包括包括嗅觉感知、化学刺激检测和和化学刺激感知。表示显著位点相关基因能通过影响嗅觉传导通路，以及嗅觉感知过程，影响人们对佳乐麝香强度的感知能力，也说明了 GWAS 结果的可靠性。



B

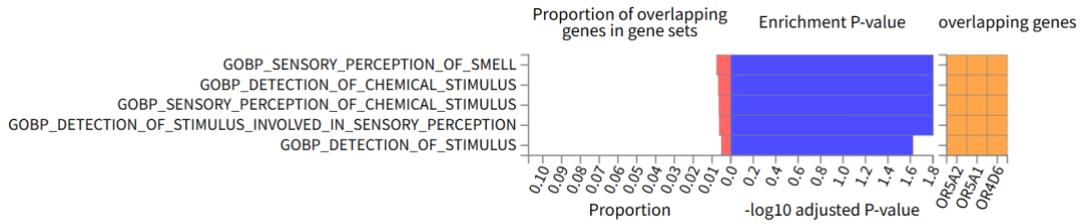


图 5 佳乐麝香嗅觉感知表型的 GWAS 结果生物学通路富集分析图

A. 基于 Curated\_gene\_sets 数据库，使用 FUMA 中的 GENE2FUNC 工具对  $\beta$ -紫罗兰酮相关表型的 GWAS 结果做生物学通路富集分析。Y 轴显示显著富集的嗅觉相关通路，X 轴显示，基因集中重叠基因的比例、富集  $P$  值、以及核心重叠基因；  
 B. GO 富集分析采用 MsigDB c5.bp，展示与 GWAS 显著位点关联的生物学功能（校正  $P$  值  $< 0.05$ ）。

### 3.2.4 3M2H

四种表型中，3M2H 强度感知相关表型的 GWAS 结果中共检测到 24 个显著位点，包含 23 个 SNP 和 1 个 InDel。曼哈顿图（图 6 A）分析显示，显著位点均位于 11 号染色体，其中关联性最强的变异位点为 rs3898917，邻近基因有 HBG2、AC104389.5、HBE1、OR51B5。

QQ 图（图 6 B）显示，存在观察值比理论值大的点。此外，所有  $\lambda$  值（ $\lambda_{50} = 1.002$ ， $\lambda_{10} = 1.014$ ， $\lambda_1 = 1.018$ ， $\lambda_{0.1} = 1.026$ ）均低于经验性阈值（ $\lambda_{50} < 1.05$ ， $\lambda_{0.1} < 1.03$ ），说明全基因组层面无明显系统性偏倚。

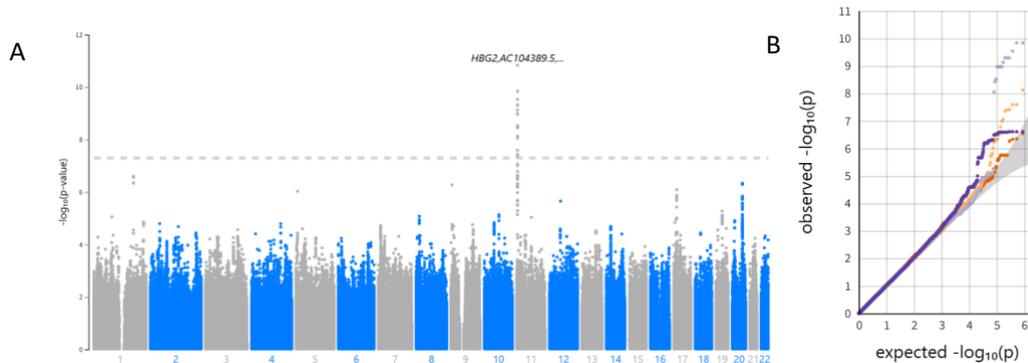


图 6 3M2H 嗅觉感知表型的 GWAS 分析曼哈顿图与 QQ 图

A. GWAS 结果的曼哈顿图。X 坐标对应染色体区域，Y 坐标反映各 SNP 关联信号的统计学显著性。图中灰色虚线标示统计学显著性临界值  $5 \times 10^{-8}$ ；  
 B. GWAS 结果的 QQ 图。X 轴为理论预期值  $-\log_{10}P$ ，Y 轴为各遗传变异的实际观测值  $-\log_{10}P$ 。灰色区域为 95% 置信区间。右尾可能包含真实关联信号。其他说明同图 1。

FUMA 平台的 GO 富集分析结果（图 7）显示，GWAS 显著位点的核心重叠基因为 HBG2 和 HBE1，分别编码血红蛋白  $\gamma$  链和  $\epsilon$  链，是血红蛋白四聚体的关

键组成成分<sup>[33]</sup>。核心基因特异性富集于气体运输及相关代谢过程，主要包括二氧化碳运输、氧气运输、气体运输以及过氧化氢分解代谢过程。表示核心基因可能通过影响气体运输与代谢过程影响嗅觉感知通路。

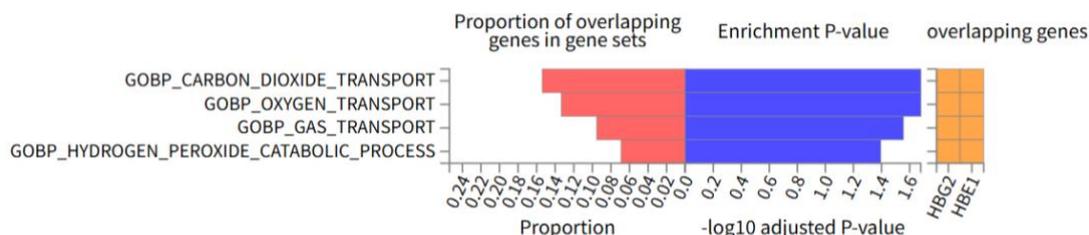


图 7 3M2H 嗅觉感知表型的 GWAS 结果生物学通路富集分析图

GO 富集分析采用 MsigDB c5.bp, 展示与 GWAS 显著位点关联的生物学功能。

### 3.3 Fine-mapping 结果

首先对存在显著位点的四个表型进行条件分析，解析遗传位点的独立性。以每个显著位点的上下游 500 kb 为窗口展开条件分析。结果发现，每个表型均只存在一个独立关联信号，且均为 SNP。

为了确定最可能的因果变异，对四个表型的 GWAS 结果进行精细映射 (Fine-mapping) 分析 (表 1)。对于人工香精 MixB 相关表型，鉴定出了在 17p13.1 区域的一个高概率因果变异，为 rs9910961。其后验概率为 52.04%，超过 50% 的阈值，因此可视为强候选因果变异。该表型的次要信号 rs9911139 的后验概率为 30.28%，可信集包含 4 个 SNP，具有较高分辨率。3M2H 表型的 Fine-mapping 结果鉴定出一个主导信号 rs3898917，先验概率为 58.7%，和若干次要信号 (先验概率 < 10%)，可信集中的 12 个关联位点密集分布在 11p15.4 区域约 23 kb 范围内。 $\beta$ -紫罗兰酮和佳乐麝香两种嗅觉表型均未发现高概率因果变异，先验概率最大值均不超过 10%，可能存在连锁不平衡。需要进一步进行功能注释，探索影响四种嗅觉表型的潜在基因与机制。

表 1 四种表型的精细定位结果

表型	主要 SNP	最大后验概率	可信集大小
$\beta$ -紫罗兰酮	/	0.077	19
人工香精 MixB	rs9910961	0.520	4
佳乐麝香	/	0.070	16
3M2H	rs3898917	0.587	12

### 3.4 显著关联信号的功能注释

为进一步探索显著关联位点影响的基因及其生物学意义。首先利用 ANNOVAR 对四个表型的精细定位信号展开功能注释<sup>[34]</sup>，预测其可能影响的基因与其功能，发现其中的非同义突变。其次，基于 GeneHancer 和 ENCODE 增强子数据库，注释显著关联位点所在区域的增强子活性，探索其基因调控功能。

表 2 四种表型 ANNOVAR 功能注释的非同义突变结果

表型	rsID	染色体条带	关联基因	功能区域	氨基酸改变
$\beta$ -紫罗兰酮	rs6591536	11q12.1	OR5A1	exon2	p.D183N
人工香精 MixB	/	/	/	/	/
佳乐麝香	rs1453542	11q12.1	OR4D6	exon1	p.S151T
3M2H	rs10837814	11p15.4	OR51B2	exon1	p.L134F

表 3 四种表型的增强子功能注释结果（基于 Enhancer、Encode 数据库）

表型	rsLD	关联基因
$\beta$ -紫罗兰酮	rs59861908	OR5A2
	rs7120797	OR5AN1
	rs7119928	OR5AN1
人工香精 MixB	rs11655599	TNRC6C
		SEPTIN9
佳乐麝香	/	/
3M2H	/	/

#### 3.4.1 $\beta$ -紫罗兰酮

对  $\beta$ -紫罗兰酮表型的 ANNOVAR 注释发现，所有精细定位信号均位于 11 号染色体 q12.1 区域，关联的基因包括受体基因簇 OR5A1、OR5A2、OR4D6 和 OR4D10。其中，rs6591536 为错义突变（表 2），该突变位于 OR5A1 基因第 2 外显子，导致第 183 位氨基酸由天冬氨酸替换为天冬酰胺。OR5A1 在过往文献中也被证明是  $\beta$ -紫罗兰酮感知的因果受体<sup>[13]</sup>。OR5A1 是嗅觉受体家族（OR）成员，N183D 位于 OR5A1 的胞外环内，编码电荷变化。氨基酸取代的位置和性质表明，这种变异可能改变 OR5A1 对  $\beta$ -紫罗兰酮的亲合力，而不是影响一般受体信号传导。

基于 GeneHancer 和 ENCODE 数据库的增强子功能注释显示（表 3），rs59861908、rs7120797 和 rs7119928 均位于嗅觉受体基因 OR5A2 和 OR5AN1 的增强子区域，提示它们可能通过调控 OR5A2 和 OR5AN1 的转录活性影响基因表达。

### 3.4.2 人工香精 MixB

增强子功能注释显示 rs11655599 位于基因 TNRC6C 和 SEPTIN9 的增强子区域（表 3）。TNRC6C 在 miRNA 介导的基因沉默中起重要作用<sup>[35]</sup>，SEPTIN9 则参与细胞分裂、膜重塑、细胞骨架调控等多种生物学过程<sup>[36]</sup>。这两个基因并未直接与嗅觉受体基因相关，可能需要进一步探索潜在机制。

### 3.4.3 佳乐麝香

ANNOVAR 注释显示，在 11 号染色体的 q12.1 区域，OR4D6 基因外显子 1 中发现错义突变 rs1453542（表 2）。OR4D6 是首个被证实可导致人类对麝香化合物特异性嗅觉缺失的嗅觉受体<sup>[11]</sup>。rs1453542 突变导致第 151 位丝氨酸替换为苏氨酸，位于保守的跨膜区，可能改变受体构象或配体结合特性从而改变对佳乐麝香的感知能力。

### 3.4.4 3M2H

ANNOVAR 分析显示，该表型存在一个错义突变（表 2），位于 11 号染色体的 p15.4 区域。该突变 rs10837814 位于 OR51B2 基因的外显子 1 区，导致第 134 位亮氨酸变为苯丙氨酸，可能影响嗅觉受体功能，影响人们对 3M2H 的感知。

## 四、讨 论

本研究基于包含 SV 的汉族特异性的参考面板 (Han-SV Panel) 对 20 种嗅觉表型数据展开分析, 初步解析了中国人群嗅觉表型多样性的遗传学基础。

经过基因型插补后, 共鉴定出 5,406,165 个变异, 其中包含 10,316 个 SV。经过 GWAS 分析后, 共有 4 种表型存在显著性位点, 分别是  $\beta$ -紫罗兰酮、人工香精 MixB、佳乐麝香和 3M2H。对这四个表型进行功能富集分析发现,  $\beta$ -紫罗兰酮和佳乐麝香的显著位点相关基因高度重合, 且均富集到了嗅觉与感觉知觉通路。3M2H 富集到了气体运输和代谢相关通路。进一步条件分析发现, 每个表型均只有一个独立关联信号。

功能注释后发现了以前研究中未报道的结果。首先发现了  $\beta$ -紫罗兰酮与 OR5A2 和 OR5AN1 的存在潜在关联。 $\beta$ -紫罗兰酮中有三个位点位于 OR5A2 和 OR5AN1 的增强子区域, 调控目标基因的表达。在过往研究中, OR5A2 和 OR5AN1 通常被认为是麝香受体<sup>[18]</sup>。OR5A2 在体外实验中被证明能被四种类型的麝香激活<sup>[37]</sup>。OR5AN1 也在实验中被证明能影响小鼠对多种麝香化合物的感知<sup>[18]</sup>。而本研究发现, 除麝香外, OR5A2 和 OR5AN1 也很可能影响人们对  $\beta$ -紫罗兰酮强度的感知。

此外, 人工香精 MixB 也在本研究中被首次发现与 TNRC6C 和 SEPTIN9 基因相关。前者与 miRNA 介导的基因沉默相关<sup>[35]</sup>, 后者参与细胞分裂、细胞骨架调控等过程<sup>[36]</sup>。但关联基因如何影响人们对该香精的感知还需要进行进一步探究。

本研究还复制了先前研究中三种基因-表型关联, 分别是  $\beta$ -紫罗兰酮/OR5A1、佳乐麝香/OR4D6 以及 3M2H/OR51B2。

首先, 验证了 OR5A1 基因的遗传变异 (rs6591536) 能显著影响个体对  $\beta$ -紫罗兰酮 ( $\beta$ -ionone) 的感知能力, 这与先前研究的结果一致。此前的多项人群研究, 包括对白人队列和东南亚人队列的研究, 均发现 OR5A1 基因的变异与对  $\beta$ -紫罗兰酮的感知能力降低有关<sup>[13]</sup>, 可见该嗅觉受体基因在不同人群中具有保守性。值得注意的是, 除 OR5A1 外, 本研究新发现的 OR5A2 和 OR5AN1 嗅觉受

体也可能参与  $\beta$ -紫罗兰酮的识别，提示  $\beta$ -紫罗兰酮的感知可能涉及多种受体协同影响。

其次，验证了 OR4D6 能影响人们对佳乐麝香的感知能力。尽管多项研究表明，多种麝香主要受 OR5A2 和 OR5AN1 影响<sup>[18][37]</sup>。但本研究 and Li 等的研究<sup>[11]</sup>均发现，OR4D6 与佳乐麝香的关联性更强，OR4D6 是导致人们对佳乐麝香产生特异性嗅觉缺失的关键候选基因，这也提示 OR4D6、OR5AN1 和 OR5A2 或许均将成为未来麝香研究的核心靶点。

此外，本研究验证了 OR51B2 变异能影响人们对气味成分 3M2H 的感知，这与 Li 等的研究结果一致<sup>[11]</sup>。3M2H 一般被描述为腋下产生的“冲击性体味”。基于 3M2H 的特殊性，OR51B2 有望成为未来研究的重点靶标，既可应用于体味阻断技术的开发，也可用于揭示体味影响社交的分子机制。

本研究还存在以下可以改进之处：

首先，可以扩大样本来源。本研究仅聚焦于汉族人群的嗅觉表型多样性，未囊括其他少数民族，可以进一步将其他少数民族的嗅觉表型纳入研究。此外，本研究仅基于一个唐山队列展开，可以纳入更多的队列，扩展样本数量。

其次，可以展开群体遗传学分析，进一步探究嗅觉受体基因在人类演化中的适应性意义。

此外，还可以探究风险位点的不同基因型如何影响增强子转录活性，从而更深入理解遗传变异对基因表达的调控机制。

## 参考文献

1. Olofsson J K, Freiherr J. Neuroimaging of smell and taste[J]. Handbook of clinical neurology, 2019, 164: 263-282.
2. Ferdenzi C, Richard Ortegón S, Delplanque S, et al. Interdisciplinary challenges for elucidating human olfactory attractiveness[J]. Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences, 2020, 375(1800): 20190268.
3. Wysocki C J, Gilbert A N. National Geographic Smell Survey. Effects of age are heterogenous[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 1989, 561: 12-28.
4. Menashe I, Man O, Lancet D et al. Different noses for different people[J]. Nature genetics, 2003, 34(2): 143-144.
5. Hasin-Brumshtein Y, Lancet D, Olender T, et al. Human olfaction: from genomic variation to phenotypic diversity[J]. Trends in genetics, 2009, 25(4): 178-184.
6. Mainland JD, Keller A, Li YR, et al. The missense of smell: functional variability in the human odorant receptor repertoire[J]. Nature neuroscience, 2014, 17(1): 114-120.
7. McRae JF, Mainland JD, Jaeger SR, et al. Genetic variation in the odorant receptor OR2J3 is associated with the ability to detect the "grassy" smelling odor, cis-3-hexen-1-ol[J]. Chemical senses, 2012, 37(7): 585-593.
8. Trimmer C, Keller A, Murphy NR, et al. Genetic variation across the human olfactory receptor repertoire alters odor perception[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2019, 116(19): 9475-9480.
9. Wallrabenstein I, Kuklan J, Weber L, et al. Human trace amine-associated receptor TAAR5 can be activated by trimethylamine[J]. PloS one, 2013, 8(2): e54950.
10. Keller A, Zhuang H, Chi Q, et al. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception[J]. Nature, 2007, 449(7161): 468-472.
11. Li B, Kamarck ML, Peng Q, et al. From musk to body odor: Decoding olfaction through genetic variation[J]. PLoS genetics, 2022, 18(2): e1009564.
12. Aloum L, Alefishat E, Adem A, et al. Ionone Is More than a Violet's Fragrance: A Review[J]. Molecules, 2020, 25(24): 5822.
13. Jaeger SR, McRae JF, Bava CM, et al. A Mendelian trait for olfactory sensitivity affects odor experience and food selection[J]. Current Biology, 2013, 23(16): 1601-1605.
14. Lalko J, Lapczynski A, McGinty D, et al. Fragrance material review on beta-ionone[J]. Food and Chemical Toxicology, 2007, 45(Suppl 1): S241-S247.
15. Sell C S. On the Unpredictability of Odor[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2006, 45(38): 6254-6261.
16. Whissell-Buechy D, Amoore J E. Odour-Blindness to Musk: Simple Recessive Inheritance[J]. Nature, 1973, 242(5395): 271-273.
17. Gilbert A N, Kemp S E. Odor perception phenotypes: multiple, specific hyperosmias to musks[J]. Chemical senses, 1996, 21(4): 411-416.

18. Shirasu M, Yoshikawa K, Takai Y, et al. Olfactory receptor and neural pathway responsible for highly selective sensing of musk odors[J]. *Neuron*, 2014, 81(1): 165-178.
19. Lundström J N, Olsson M J. Functional neuronal processing of human body odors[J]. *Vitamins and Hormones*, 2010, 83: 1-23.
20. Mahmut M K, Croy I. The role of body odors and olfactory ability in the initiation, maintenance and breakdown of romantic relationships-A review[J]. *Physiology and Behavior*, 2019, 207: 179-184.
21. Quintana P, Nolet K, Baus O, et al. The effect of exposure to fear-related body odorants on anxiety and interpersonal trust toward a virtual character[J]. *Chemical Senses*, 2019, 44(9): 683-692.
22. Zeng X N, Leyden J J, Lawley H J, et al. Analysis of characteristic odors from human male axillae[J]. *Journal of Chemical Ecology*, 1991, 17(7): 1469-1492.
23. Baydar AE, Petrzilka M, Schott M-P, et al. Perception of Characteristic Axillary Odors[J]. *Perfumer & Flavorist*, 1992, 17(6): 2-9.
24. Ferdenzi C, Razafindrazaka H, Baldovini N, et al. Influence of gender and culture on the perception of acidic compounds of human body odor[J]. *Physiology & Behavior*, 2019, 210: 112561.
25. Byrska-Bishop M, Evani US, Zhao X, et al. High-coverage whole-genome sequencing of the expanded 1000 Genomes Project cohort including 602 trios[J]. *Cell*, 2022, 18.
26. Browning BL, Tian X, Zhou Y, et al. Fast two-stage phasing of large-scale sequence data[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2021, 108(10): 1880-1890.
27. Yang J, Lee SH, Goddard ME, et al. GCTA: A tool for genome-wide complex trait analysis[J]. *The American Journal of Human Genetics*, 2011, 88(1): 76-82.
28. Yang J, Ferreira T, Morris AP, et al. Conditional and joint multiple-SNP analysis of GWAS summary statistics identifies additional variants influencing complex traits[J]. *Nature Genetics*, 2012, 44(4): 369-375.
29. Benner C, Spencer CC, Havulinna AS, et al. FINEMAP: efficient variable selection using summary data from genome-wide association studies[J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(10): 1493-1501.
30. Fishilevich S, Nudel R, Rappaport N, et al. GeneHancer: genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards[J]. *Database*, 2017, 2017: bax028.
31. ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome[J]. *Nature*, 2012, 489(7414): 57-74.
32. Quinlan A R, Hall I M. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features[J]. *Bioinformatics*, 2010, 26(6): 841-842.
33. Wienert B, Martyn G E, Funnell A P W, et al. Wake-up sleepy gene: reactivating fetal globin for  $\beta$ -hemoglobinopathies[J]. *Trends in Genetics*, 2018, 34(12): 927-940.

34. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data[J]. *Nucleic Acids Research*, 2010, 38(16): e164.
35. Gebert L F R, MacRae I J. Regulation of microRNA function in animals[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, 20(1): 21-37.
36. Zhang S L, Yu H J, Lian Z Q, et al. Septin9 DNA methylation is associated with breast cancer recurrence or metastasis[J]. *Journal of International Medical Research*, 2024, 52(1): 3000605231220827.
37. Huysseune S, Veithen A, Quesnel Y, et al. Olfactory Receptor Involved in the Perception of Musk Fragrance and the Use Thereof [P].WO/2019/110630, 2019-06-13.

## 致 谢

行文至此，落笔为终。此刻，窗外传来学弟学妹开朗的闲谈声，和鸟儿的轻鸣，让在 409 宿舍的我感觉心中无比宁静。写下这段话我恍然意识到，我大学四年的本科生活也即将落下帷幕。

感谢樊少华老师对我课题的指导。您独特的教学风格和细致的批阅让我振奋不已。感谢浚汎师姐，教了我许多论文所需的生信知识，我才得以完成我的课题。

感谢我的爸爸妈妈，你们开明的教育才创造出了这样乐观开朗的我。你们对我无条件的付出，为我创造出这么好的家庭环境，让我每分每秒都觉得无比幸福。你们给我的不仅是爱，还有鼓励，鼓励我去多尝试不同的新事物，创造人生的新可能。你们让我有不断尝试的勇气，我也正在渐渐变成能独当一面的大人。谢谢你们永远支持我。

感谢我的朋友们，大学四年认识了许多新朋友。感谢小郑同学给我带来每天的快乐，一年有 365 天，有 300 天都是快乐，也谢谢你为我排忧解难，稳稳的接住了我的所有情绪，你是我最合拍的搭档。感谢我的室友，进艺、丝若、奕欣、雅雯，让我拥有非常好的宿舍氛围，与你们分享日常，给我的生活增添了不少幸福。与你们在一起做小事都是开心的，比如和丝若一起装自行车、装镜子。感谢一起经常出去玩的朋友（多多、唐同学、李同学、裴同学），和你们出去旅游很开心，出去玩也很开心，以后也要多多一起玩。哦对了，可千万不能忘了我的小葵和芊芊，你们是我初高中最好的朋友，虽然身处异地，但是我们的感情始终很好，谢谢你们对我这么的喜爱。

也感谢带我的第一个师姐，梧桐，你带我参加学术竞赛，带我走进科研的大门，在这个过程中给予了我非常大的帮助与鼓励，相信你未来一定会在科研领域有大成就！也感谢叶大哥，作为我的学科竞赛战友，十分靠谱又有趣。

还要感谢我的小姨怡婷，我在学校里呆的无聊时，经常带我出去吃饭，你

的高能量让我每次和你出去玩都很开心。

也要感谢大学四年所有教过我的老师，不仅是生科院的老师，还有通识教育课的老师，让我了解了许多学科知识和美育知识，让我拥有了浅显的艺术审美能力、文学鉴赏能力、理性感性思维。

我还要感谢大学所有认识我的朋友们，你们对我都非常非常好，包括海若、阿睿、小何、小王、苏荷、赖赖、玥玥、彤姐、小熊、菲菲、小陈、付付、小谈、小方、Michael、啊崩等等。

我的本科生活虽落下帷幕，但我的人生才刚刚启程，相信未来，我会有乘风破浪的勇气。愿我前程似锦，愿我永保真诚。