

指纹暗藏健康密码

本报记者 张双虎

“一斗穷、二斗富，三斗四斗卖豆腐……”俗语中，指纹上的“斗”（圆圈形纹路）和“簸箕”（非圆条纹）隐藏着智慧和富贵的密码，甚至决定着一个人的穷达。

复旦大学与中国科学院上海营养与健康研究所等科研团队的一项新研究表明，指纹虽无关“穷达”，但或许隐含着健康信号，皮肤纹路受关键肢体发育基因影响，与生长发育及疾病有关。相关研究在2022年第一期《细胞》上发表，有助于更好地解密人类基因和表型特征之间的联系。

奇妙的手指“图案”

指纹是存在于手指皮肤上的凹凸纹路，因为司空见惯，其背后的基因密码并未得到重视。

“一开始，着手开展这项工作纯粹是出于好奇。”论文共同通讯作者、中国科学院上海营养与健康研究所研究员汪思佳告诉记者，“但我们后来发现，指纹模式与肢体生长基因有关，而肢体生长对胎儿发育至关重要。”

随着研究的深入，科学家发现待解的谜题越来越多：人类的指纹是如何形成的？何种基因在其中发挥了主导作用？指纹这类表型的形成是否存在某种生物学机制？

为解开这些谜团，汪思佳团队和爱丁堡大学 Denis Headon 教授团队、复旦大学金力院士团队联合国内外十余家科研机构，对此展开深入研究，通过对较大样本人群进行分析，精确量化了多种族群的指纹。他们分析了几百万遗传位点和指纹之间的关系后发现，人类肢体发育相关基因在指纹表型的形成中发挥了关键作用。

“指纹的形状——无论是斗还是簸箕，均受到负责肢体发育的基因的影响。”汪思佳说，“这是多种表型相互关联并受相同基因影响的典型案例。”

指纹图案通常被分为3种类型：弓型、环型和螺旋型。胎儿形成3个月后，这些“沟”和“脊”开始在手指和脚趾上形成。科学家怀疑，指纹的进

“指纹虽无关‘穷达’，但或许隐含着健康信号，皮肤纹路受关键肢体发育基因影响，与生长发育及疾病有关。”

化可能有助于抓取物体和感知其纹理，但这些图案究竟是如何形成的却不得而知。

基因“掌控”指纹

为弄清指纹表型与哪些基因相关、其背后有着怎样的遗传学机制，研究人员从位点与指纹表型相关的遗传变异入手，面向23000多例个体进行全基因组关联扫描与多群体荟萃分析，从中识别出43个与人类指纹相关的遗传基因座。

“我们观察到，这些基因显著富集在肢体发育与形成的相关通路，而非皮肤发育相关通路。”汪思佳说。

这一发现令团队欣喜不已。为验证这些发现，研究人员基于小鼠动物模型和人胚胎组织的实验观察，发现人类胎儿组织从肢体发育到皮纹形成的系列过程中，支持EVII基因发挥塑造四肢和手指作用的正是表达于肢体发育期的间充质细胞，而非皮肤发育期的上皮细胞。

这进一步与研究结论相印合：指纹相关基因恰通过调控肢体发育来影响指纹的形成。

通过多表型关联分析，研究人员发现指纹与手指长度比例间紧密相关，二者共有相同遗传基础。如小指相对越长，掌长相对越短，双手斗形花纹越多；而食指远端指节（指纹形成处）相对越长，斗形花纹则越少。

新范式带来“导航图”

“我们不知道基因是如何形成指纹图案的，但它可以由胚胎组织掌垫上的生长力量来决定，掌垫在不同指纹模式的形成中起着重要作用。”论文第一作者之一，复旦大学人类表型组



图片来源：视觉中国

研究院、生命科学学院博士后李金喜说，“随着胎儿手部的生长，手掌和手指会伸展拉长。例如，这些力可以把一个螺旋纹路变成一个环。”

“值得注意的是，以前的研究已经表明，EVII与白血病患病风险有关。”汪思佳举例说，“科学界已经发现不同的皮纹表型与许多先天遗传性疾病之间的关联。比如，唐氏综合征患者可能会有断掌、足拇趾弓状球纹等特征。”

汪思佳认为，该研究为肤纹与人体其他表型与疾病的关联研究提供了重要理论基础，有望打通宏观与微观表型的联系与作用机制，使“看手相识疾病”成为可能。

目前，汪思佳团队正和复旦大学附属儿科医院等医疗机构合作，希望将相关研究成果尽早运用在新生儿先天性疾病的早期筛查中，实现早诊断、早治疗。

“这是人类表型组研究的经典案例，很好地体现了人类表型组学作为一种新范式，具有创新策源的重大科学意义。”论文共同通讯作者，中国科学院院士、复旦大学教授金力对记者说。

目前，来自不同机构的中国科学家团队经过通力合作，基于复旦大学在上海开展的800余人、每人测量近3万个表型的队列研究，已经初步绘制出全球首张“人类表型组导航图”，发现了150余万个强关联，其中跨领域强关联占39%，大部分是科学界首次发现。

“这张‘导航图’为科学界带来了海量的‘问号’，等待科学家进一步研究、破解。”金力说，“这也是我们下一步的工作重点之一。”

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.008>

本报讯 近日，中国科学院院士、复旦大学（附属中山医院）肝癌研究所樊嘉团队与中国科学院上海药物研究所研究员周虎、中国科学院分子细胞科学卓越创新中心研究员高大明等团队合作，在一项最新研究中全面解析了肝内胆管癌的分子特征全景，为肝内胆管癌的临床诊治提供了新思路和新策略。研究成果在线发表于《癌细胞》。

研究人员利用262例在中山医院肝外科手术切除的肝内胆管癌患者来源的样本，综合基因组、转录组、蛋白质组、磷酸化蛋白质组和微生物组等多组学多维度数据，首次系统性绘制了肝内胆管癌的多维分子图谱，为肝内胆管癌的发生发展机制、精准分子分型、预后判断和个性化治疗策略提供了新思路。

研究人员建立了以蛋白质组为核心肝内胆管癌患者的分子分型——炎症型、间质型、代谢型和分化型，4个亚型在基因组、免疫微环境、治疗策略、临床预后等方面具有独特的特征，有望指导临床的个体化诊治；并明确了肝内胆管癌5个主要驱动基因（TP53、KRAS、FGFR2、IDH1/2、BAP1）的针对性的潜在治疗靶点，深度揭示了这些突变与细胞周期、药物代谢、炎症—感染等生物学过程的关联性。

同时，研究人员揭示了黄曲霉毒素及中草药马兜铃酸所造成的基因突变指纹在肝内胆管癌发生发展中的重要作用，为病因预防提供了线索。

樊嘉表示，这项研究通过整合多组学数据，较为完整地揭示了肝内胆管癌的分子特征及发生发展机制，是临床科学与蛋白组等基础科学的强强联合，在重大疾病的诊断标志物以及治疗性靶标上取得突破性进展。

（黄辛）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.12.006>

肝内胆管癌分子特征全景图谱绘就