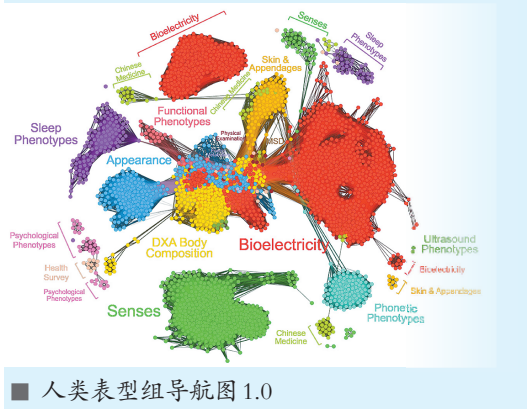


基因之外 身体特征藏着新秘密

表型组研究解锁健康与疾病的关联奥秘

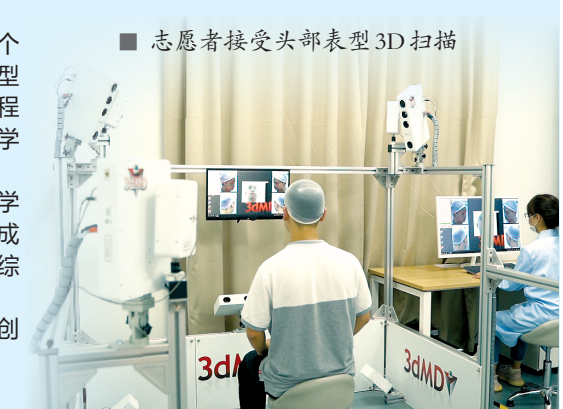


■ 人类表型组导航图 1.0

你知道吗？手指上不同的指纹，可能与某种疾病关联。某个生活习惯、某个生物特征，往往是某种重病的根源。这就是表型组。表型组是生物体从胚胎发育到出生、成长、衰老乃至死亡过程中，形态特征、功能、行为、分子组成规律等所有生物、物理和化学特征的集合。

前不久，《自然—医学》(Nature Medicine)在线发表了复旦大学人类表型组研究院吴浩团队与瑞典哥德堡大学团队的联合研究成果，揭示了肠道菌代谢物在糖尿病发生发展中的关键作用，并为综合防治策略提供了科学依据。

人类表型组是后基因组时代生命科学战略制高点与原始创新源，开展人类表型组计划已成为国际学界共识。



■ 志愿者接受头部表型3D扫描

基因和环境相互作用决定人体特征，人体特征即表型(Phenotype)。表型包括宏观表型和微观表型。宏观表型包括影像学表征、外貌特征、疾病病征、健康状况、环境适应能力等；微观表型包括转录、蛋白质、代谢物、细胞免疫、微生物等等。现代生命科学和生物医学的核心问题就是揭示宏观表型的微观机制。

之前研究往往聚焦于对单一一类微观表型特征，如细胞、分子或基因组水平的变化，对于宏观表型的全景精密测量和宏观表型相互之间的关联机制目前仍然缺乏系统性研究。而要系统性地回答现代生命医学揭示宏观表型的微观机制的核心问题，就需要以整体性和系统性的观点，整合和分析不同组学层次等多尺度表型组数据，揭示基因、蛋白质和代谢之间的关联，以达到对生物系统的全面理解。

我国自2015年起就前瞻布局人类表型组国际大科学计划。以金力院士、王辰院士、徐涛院士为代表的我国科学界在香山科学会议上率先系统提出开展人类表型组大科学计划的科学倡议，并成功吸引了国际顶尖科学家美国胡德院士(系统生物学之父)与英国尼克森森院士(代谢组学之父)成为国际人类表型组计划(International Human Phenome Project, IHPP)的联合发起人。人类表型组国际大科学计划的核心科学问题是“解析基因—表型—环境之间以及宏观—微观表型之间的关联与调控机制”，这也是现代生物医学的核心问题之一。

近年来，国际生命科学界对表型组关注与重视日渐增强，越来越多的科学家认识到人类表型组将接棒人类基因组，成为后基因组时代的战略制高点。通过大规模表型全景精密测量与数据系统解析，贯穿和破解基因—表型—环境、宏观—微观表型之间以及宏观表型项目之间的关联与调控机制，将助力生物医学研究并推进科技创新发展，帮助实现对疾病与健康的精准干预，保障人民生命健康。

比如，阿尔茨海默病是一种以进行性认知功能障碍和记忆减退为主要特征的神经退行性疾病，其发病机制尚不清楚，科学家以表观基因组和表型数据来确定阿尔茨海默病可能的疾病遗传途径。由美国系统生物学研究所和阿尔茨海默病遗传学联盟于2022年共同发布的18

至90岁健康成年人的多组学分析中表明，从成年早期开始，阿尔茨海默病相关的遗传变异即在血液中表现出来。研究团队提出阿尔茨海默氏症认知教练(COCO)试验，在两年内的多个时间点收集每个参与者的心理测量、临床、生活方式、基因组、蛋白质组、代谢组和微生物组数据，进行个性化多模式干预，并改善患者的预后，尤其是那些处于AD谱系早期阶段的患者。初步结果表明，降低患阿尔茨海默病风险的实践是可行的。

另外，研究者还首次发现指纹花纹和肢体表型之间存在强关联，助力识别潜在疾病风险。指纹作为肤纹的一种，因其永久稳定性和唯一性，又被称为“人体身份证”。研究团队在表型整合领域取得突破，将单个手指的指纹花纹进行整合，形成了复合表型，并发现EVI1基因的变异位点与中间三枚手指指纹的复合表型显著相关。这进一步说明，指纹相关基因通过调控肢体发育，影响指纹花纹的形成，而非传统认知的调控皮肤发育。这一关键发现，为肤纹与人体其他表型，尤其是疾病易感性的关联研究提供了重要理论基础。

本报记者 张炯强

在上海市级科技重大专项“国际人类表型组计划(一期)”的支持下，中国科学家已取得突破性进展并实现四个“全球第一”：

- 建成全球首个跨尺度多维度人类表型精密测量平台并建立全套SOP体系；
- 完成全球首个每人测量2.4万个表型的健康人群表型精密测量千人核心团队；
- 绘制全球首版人类表型组导航图，发现150余万个表型间强关联；
- 研发全球首个多组学标准物质。

人类表型组计划重塑生命认知

复旦大学校长、中国科学院院士 金力

什么叫表型？就是所谓可测量、可观察的性状、特征，包括结构性的、物理特征的，还有其组成性化学类的特征，也包括生物类的，如你跳得有多高、跑得有多快、是不是容易生病等等。生命科学的研究说到底就是搞清楚这些表型背后的生物学过程和生物学机制。

表型组是什么呢？就是把把这些表型统统放在一起。

1980年以后，有一批遗传学家说，可以通过家系和人群的研究把你的表型或者疾病跟某一个基因联系起来。如果基因可以联系起来，再搞清楚这个基因是干啥的，那背后的机制就搞清楚了，所以遗传学当时就进入了基因组时代。接下来，人类历史上生命科学的第一个大科学计划启动了，就是人类基因组计划，其目的就是把人的基因组、所有的基因测一遍，最终在2001年正式宣布完成。

但是，在连接表型和基因的关系层面，研究进入了一个瓶颈期。原因是什么呢？遗传的机制本身就相当复杂，表型本身也很复杂。基因在一端，表型在另一端，在这当中有太多的东西、结构需要穿越，它们之间的关系又不是一一对应的关

系，所以要直接连接基因和表型的话，确实非常困难。能不能想一些办法来解决这些问题？譬如基于基因组的疾病研究，样本量大到几万、几十万，甚至几十万。能不能想办法降低它的复杂度？表型组学(Phenomics)就被提出了。

但是，人体的表型具有复杂性、跨尺度性，还有动态性——你的心跳，早晚和睡觉的时候都会发生变化。我们目的是通过大量表型的分析，最终对疾病进行分型，对疾病的分型意味着我们对疾病的本质有更深入了解，有助于诊断和治疗。

所以，我们提出了一个大科学计划，需要多国科学家团队的合作，2016年召开了首届国际人类表型组大会，提出了核心任务和路线图。2018年正式启动成立了一个国际协

作组，目前一共有20个国家参加。

为了征集表型数据，我们建立了一个大的平台。这些平台都在一栋楼里，志愿者在里面花两天一夜的时间完成24000个表型的测量，一个人要做24000个项目。按照要求完成了1000个人、每个人24000个表型的测量，构成了它们之间的关系图。特别有意思的是，我们从24000个表型中，发现了大约有5亿到6亿可能的关系。在这里面，我们发现了超过150万个强关联，那就意味着新的发现，然后我们获得了表型组导航图1.0版本。

举一个例子，我们用表型组的方法去研究人类的指纹。指纹背后的基因问题一直没能解决，但现在这项研究让我们找到了某个基因决定指纹，更令人吃惊的是，这个基因实际上不是跟皮肤有关系的，而是跟四肢的发育有关系，此次发现很大程度上颠覆了我们对表型决定的认识。

这个大科学计划就像我们要建设人类命运共同体一样，我们是要有一个科学的共同体，这是人类生存和发展必要的条件。

(本报记者 张炯强 整理)

在国家和上海市支持下，以复旦大学领衔的数十个顶尖科学家团队以发起“大科学计划”、推动“创新策源”和“范式变革”为使命，采用“分布式协同、工程化推进”新模式实质性推动人类表型组大科学计划各项前期探索，围绕“表型测量的标准化”“表型特征的个体与群体分布”以及“绘制人类表型组关联导航图谱”三大目标。

2021年，“人类表型组学”被评为医药卫生十大全球工程前沿领域；至2022年9月，我国“十四五”国家重点研发计划中已有6个重点专项共31条指南布局表型组学相关关键问题。被誉为“系统生物学之父”的拉斯克奖获得者、美国四院院士胡德(Leroy Hood)据此评价认为，中国“在表型组学基础研究领域已处于领先地位”。这基本奠定了我国在牵头组织人类表型组大科学计划上的国际引领优势。

具体来说，中国的引领优势体现为五大关键“支柱”：一是理论体系构建，推动了表型组学范式在生命科学前沿探索中的加速传播与应用，并绘制出全球首张人类表型组导航图；二是核心技术领先，自主研发了国际领先的人类表型精密测量技术体系与数据分析算法工具；三是国际标准创制，大力推动人类表型组相关标准体系布局，成功发布ISO22690国际标准；四是领军人才汇聚，吸引了全球顶级专家团队参与大科学计划，同时引育并举形成了高水平人才梯队；五是数据平台建设，建成了国际领先的人类表型组数据多维集成的测量采集平台与全过程自动化的大数据处理云平台。

上海市级科技重大专项验收专家组指出：“坚冰已经破除，航道已经打开”，上海引领推动人类表型组大科学计划已经初具成效。在一期专项已有成效的基础

上，更多人类健康奥秘的关键解答“呼之欲出”，大量原创成果即将涌现。

为了确保我国始终保持在人类表型组研究中的领先地位，持续引领大科学计划，抢先收获一期积累的表型组学前期成果，加快科学发现和应用转化的步伐，在国家和上海市的支持下，“国际人类表型组(二期)”已全面启动。

二期专项将围绕“确保引领一支撑大科学计划持续推进”和“抢先收获—创新策源与范式推广”两条主线，总体目标是：争取将国际人类表型组计划列入中国牵头组织国际大科学计划的国家布局，组建人类表型组国际科技组织，牢牢确立上海在大科学计划组织实施和人类表型组研究中的国际引领地位，持续推动范式变革，提升创新策源能力。

“国际人类表型组计划(二期)”拟解决四个关键问题：

一是升级导航图2.0：对人类表型组导航图1.0版发现的强关联进行验证与机制研究，并增强导航图的精细度；核心人群随访测量获取多个时间点的纵向深度表型数据，持续创新数据分析方法与工具，迭代升级人类表型组导航图2.0版；

二是构建PhenoBank(表型组银行)：构建分布式国际国内表型测量协同网络；升级人类表型组大数据平台，建成全球多节点的表型组数据管理与分析系统PhenoBank；

三是推广表型组学研究范式：抢先以表型组学研究范式，在特定人群和疾病人群中应用研究，解析健康和疾病过程的精细调控机理，发现新的药靶和生物标志物；

四是加快转化应用：研发高精度、高通量、低成本的人类表型组精密测量新技术；加快表型组计划一期的新发现和新成果的示范应用。

本报记者 张炯强