一斗穷、二斗富？

中科院揭秘 指纹上的“斗与簸箕”

还记得小时候，长辈拉着我们的小手说：“一斗穷、二斗富，三斗四斗卖豆腐，五斗六斗开当铺，七斗八斗把官做，九斗十斗享清福。”

这句俗语在各地的说法不尽相同，但在我国民间流传极广，不管是生活在偏远乡村，还是生活在豪华都市，几乎每个人小时候都掰着手指看有几个斗、几个簸箕，一个簸箕免不了一阵失落，要是两个斗又暗暗得意。

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。

1月7日，相关研究刊发在国际顶级生物学期刊《细胞》杂志2022年第一期上，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”

传说中，历史上很多大人物，比如秦始皇、汉武帝、唐太宗、武则天、康熙等，甚至十个指头全是斗或簸箕，堪称“天赋异禀”。

需要指出的是，我国是历史上最早使用指纹的国家，据《周礼》记载“以质剂结信而止讼”，这里的“质剂”指的是买卖双方在签订的文书上按上手印，作为彼此信任的凭证。

指纹一般是在胎儿第10周时，指尖等部分发育成球状鼓包，就像猫爪的肉垫。等第3个月时，胎儿皮肤上已经形成了指纹，自此以后指纹几乎不再发生变化，说明尽管人的指纹位于手掌出的皮肤上，但真正决定指纹样子的部分并不是靠近指纹“较近”的上皮细胞，而是影响肢体发育期的间充质细胞。也就是说，决定指纹的EVI1基因通过影响肢体发育影响指纹最终的样子。

“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：人类的指纹花纹是如何形成的？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体的指纹花纹。他们分析了几百万遗传位点和指纹花纹之间的关系后发现，人类肢体发育相关基因在指纹花纹表型的形成中发挥了关键作用。

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

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。

“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。”

为弄清指纹花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花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个与人类指纹花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EVI1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。

通过多表型关联分析，研究人员发现指纹花纹与手指长度比例间紧密相关，二者共有相同遗传基础。小指越长，人的手掌长度相对越短，斗形花纹越多；食指远端指节（指纹起始处）相对越长，箕形指纹较多，统计数字上也印证了上述说法。资料显示，欧洲人指纹中箕形纹出现率较高，这也解释了欧洲人食指远端指节相对较长的原因。

“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，EVI1与白血病患病风险有关。”

有望“看手相识疾病”

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。20世纪60年代科学家发现白血病患者的斗形指纹明显比簸箕和弓形指纹多。后来科学工作者发现唐氏综合征患者，指纹是弓状球纹和断掌的患者比其他指纹的人数高出一大截。

汪思佳介绍，一个小孩子生下来拿到了他的指纹特征之后，就可以有98%的准确率可以判断出这个小孩子到底是不是有唐氏综合征。如果在孩子0岁的时候发现的话，这个干预和两岁时再发现的干预效果是非常不一样的，最后可以导致的就是生活能不能自理的差异。

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。

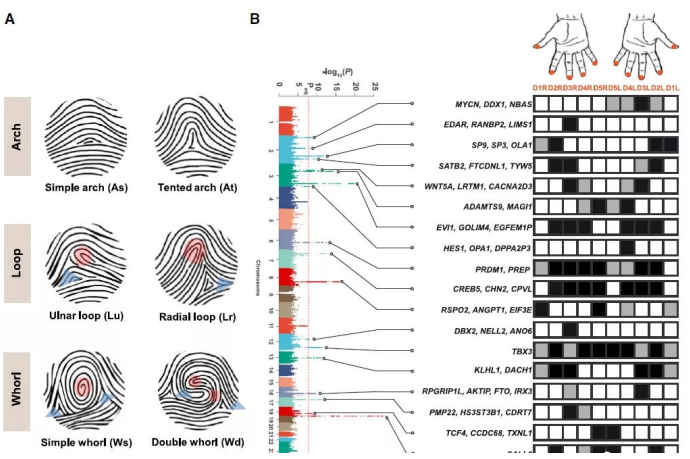
目前，汪思佳团队正和复旦大学附属儿科医院等医疗机构合作，希望将相关研究成果尽早运用在新生儿先天性疾病的早期筛查中，实现早诊断、早治疗。

“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、复旦大学教授金力表示：指纹与肢体表型之间的关联性是人类表型组学的一个分支，耳朵、鼻子等或和指纹一样与人体其他部位的器官产生较强的关联性。

到现在，上海复旦大学已经采集到了800多个人的3万个表型特征，并初步绘制了全球第一张人类表型组导航图，大约有150万个强关联，其中有39%是跨领域强关联，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。”

或许有一天，人们通过看指纹、看鼻子、看眼睛就能知道人体其他器官的健康状况。如果真有那么一天，人类的医疗费用将会大幅降低，其健康安全将更上一个台阶。



汉族人群指纹（弓形、环型和螺旋型）的遗传变异分析

■ **相关链接**

全球首张 人类表型组导航图 初步绘就

2021年11月19日，国际人类表型组研究协作组第三次理事会在线召开。会议透露，全球首张人类表型组导航图已初步绘制完成，科学家就表型数据共享原则达成共识。

复旦大学校长、上海国际人类表型组研究院院长金力院士介绍，人类表型组的导航图是几万种甚至十万种不同人类表型之间的关联图。他强调，“科学家们通过按图索骥，可以大大提高生命科学的创新效率，提高我们对生命现象认知的能力。”

据悉，依托在张江复旦国际创新中心建成的世界首个跨尺度、多维度人类表型精密测量平台和自主研发的全过程、自动化表型组大数据平台，中国科学家从2020年起开展了“上海自然人群健康表型核心队列研究”。截至2021年11月19日，已有超过730位常住上海的20至60岁志愿者完成了在张江平台2天1夜、每人超3万个指标的全景表型测量，使科学家首次获得了自然人群样本贯通宏观至微观尺度20余个领域类别的海量表型基线大数据，数据总量超过了3PB。

通过这些强关联形成的网络，中国科学家初步绘制了基于上海核心队列的全球首张人类表型组参比导航图。目前，面向科研用户的导航图数据库网站已经上线公测，多支科学团队正在从现有1.0版的导航图中，筛选具有重大科学意义和应用价值的强关联，开展进一步科研攻关。

这张导航图将为科学家未来进一步解析复杂生命系统的机理与奥秘指明新的方向、提供有价值的线索，是具有战略性意义的生命科学原始创新源，有望引领新一轮健康科技与生物产业变革。

根据构想，人类表型组国际大科学计划最终将在全球各大洲代表性人群中进行5万人、每人10万个以上表型指标的全景测量和超过50万人的特定表型应用示范测量。这一宏大目标，需要全球多个团队通过统一标准下的“分布式”协同测量与数据分享才能最终实现。因此，科研数据的跨境共享与开放是人类表型组计划不可或缺的前提条件。

本版文图据新华社、央视、《中国科学报》《北京日报》