

编者按 中国科协日前发布了2024十大前沿科学问题,其中包括人类表型组微观与整体的复杂关联及其机制解密、情智兼备数字人与机器人的研究、作物高光效的生物学基础等。本版即日起推出“聚焦前沿科学问题”系列报道,介绍这些领域当前研究进展及未来应用前景。

人类表型组学:为破解生命密码提供全新思路

——“聚焦前沿科学问题”系列报道之一

◎本报记者 付锐涵

为什么很多东亚人喝酒会脸红?为什么每个人的指纹是独一无二的?这些问题的答案,可以从人类表型组学中找到。在国际生命科学界,表型组已被公认为继基因组研究之后,生命科学研究的“最后一公里”。

精密测量人类表型并分析各个表型之间的关联,人类表型组学有望为精准医学、个性化健康管理、新药研发等领域带来革命性突破。

在日前举行的第二十六届中国科协年会上,由复旦大学人类表型组研究院执行院长田梅、助理研究员刘晗等人提出,中国认知科学学会推荐的“人类表型组微观与整体的复杂关联及其机制解密”入选中国科协发布的2024十大前沿科学问题。

“现代生命科学和生物医学的核心问题是揭示复杂人体系统的微观机制。”田梅接受科技日报记者采访时说,如何利用随着各种组学技术发展累积的海量数据,帮助科研人员理解人体发育、增龄、衰老、亚健康及疾病发展的机理,揭示从分子、细胞、组织、器官到整体的跨尺度、多维度表型之间的相互影响,是当前亟待解决的关键科学问题。

整合多学科多层次研究

基因和环境相互作用决定人体的各种特征,这些人体特征就是表型。

“人类表型组是从胚胎发育到出生、成长、衰老乃至死亡过程中,人的形态特征、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。”田梅介绍,表型包括微观表型和宏观表型。具体来说,转录本、蛋白质、代谢物、细胞亚群、微生物等属于微观表型;人的影像学表征、外貌特征、疾病病理、健康状态、环境适应能力等属于宏观表型。

一直以来,人们尝试用多种方法了解人体奥秘。几十年前,生物学家就尝试通过分析基因来研究遗传信息的传递和疾病机理。随着研究的深入,人们发现实际情况要复杂得多。生命现象不仅受基因等内因影响,还受环境等外因影响,既是多因素共同影响下的偶然个例,也会在大量同类样本中展现出一定规律。

面对生物学领域广泛存在的多变量难题,整合多学科、多层次研究的表型组学提供了一个新思路。“当前研究往往聚焦单一类型的微观表型特征,如细胞、分子或代谢物水平的变化;在宏观表型的全景精密测量以及宏观表型之间的关联机制方面,仍然缺乏系统性研究。”田梅认为,想达到对生物系统的全面理解,就要增强整体性和系统性研究,分析不同尺度、不同层次的表型组数据,从而揭示基因、表型等多个层次之间的相互作用和调控网络。

成功绘制首张“导航图”

“测一切之可测,并使不可测为可测”,用伽利略的这



复旦大学人类表型组研究院的工作人员正在测量人体三维数据。受访单位供图

句名言来概括人类表型组研究恰如其分。

“对人类表型组的一站式检测与分析是表型组研究的主要趋势之一。”田梅介绍,复旦大学已建成全球首个跨尺度、多维度、一站式人类表型组精密测量平台。该平台可以集成测量23大类不同尺度的人类表型,包括蛋白质组、代谢组、核酸组、细胞等微观表型,以及生物医学影像、人体外观、皮肤、睡眠、生物电、心理等宏观表型。

“基于多维度、跨尺度的数据测量与系统解析,我们成功绘制出第一张人类表型组‘导航图’,发现150余万个表型之间的强关联。其中,约39%为跨尺度关联,且大部分关联是科学界首次发现。”田梅说。

通过这张特殊“导航图”,研究人员可以大规模发现基因—表型—环境以及微观—宏观表型之间的跨尺度关联与相互作用。目前,研究人员已取得多项生命健康相关研究成果,包括精准评估“免疫年龄”,发现断掌纹与唐氏综合征之间的关联,筛选出多个阿尔茨海默病的新表型标志物,找到高原脑水肿潜在新靶点等。

例如,对一些东亚人喝酒脸红这一现象,研究人员发现,背后的原因是微观表型乙醛脱氢酶2的失活。具有这一表型特征的人,又具有食管癌、高血压的易感性,并且对硝酸甘油片不敏感。从健康管理的角度说,喝酒脸红的人,平时不宜饮酒,如果发生急性心梗,常用的舌下含服硝酸甘油片治疗对其无效,需使用其他治疗方案。

随着“人类表型组微观与整体的复杂关联及其机制解密”等问题的深入研究,研究人员将进一步解析复杂生命过程的机理。科研人员综合运用生物学、医学、计算科学、工程学等领域的工具方法来理解大量数据中包含的丰富信息,将有力推动对这一问题的探索。

多项“第一”奠定引领优势

作为具有前瞻性、先导性和探索性的领域,人类表型组学日益受到国际学界重视。

2015年,多位专家学者在香山科学会议上提议发起“国际人类表型组计划”。此后,人类表型组学获得更多关注,被视为对生命科学未来发展具有重大影响和引领作用的关键领域。2018年,在第二届国际人类表型组研讨会上,“国际人类表型组研究协作组”正式发起成立,标志着国际科学界实质性启动“国际人类表型组计划”的先期探索。“中国人类表型组研究协作组”也在会议期间正式成立。

“我国已在人类表型组基础科研领域奠定引领优势。”田梅介绍,我国科研团队目前已达成4项“全球第一”。除了人类表型组精密测量平台和人类表型组“导航图”这两项“第一”之外,还完成了第一个自然人群深度表型组队列,以及研发了第一套多组学标准物质“中华家系1号”,开创了生物医学“度量衡”新体系。

要解锁更多生命奥秘,还需进一步加强研究。由于进化历程和生活环境不同,人群表型存在巨大差异。测量成本较高、采样要求不同、标准尚未统一等问题,也成为数据库间比对和表型组间关联分析的障碍。“我们要建立表型组数据汇交和分析平台,更好保障表型组学研究持续开展。”田梅认为,表型与生活环境、生活方式密切相关,开展各种人群在多个地点、多种环境影响下的数据比较分析至关重要。

揭示人类表型组微观与整体的复杂关联,有助于厘清疾病发生和发展机理,为疾病预防与干预提供关键线索与指引。“随着人类表型组精密测量技术和表型组大数据解析的发展,相信我们能解析更多疾病机制。”田梅说。

假说获新证——

昆虫揭示热带生物多样性之谜

◎本报记者 赵汉斌

热带地区的生物多样性为何如此丰富?长期以来,这个趣味十足的谜题吸引了全世界生态学家和生物学家广泛关注。

近日,中国科学院西双版纳热带植物园(以下简称“版纳植物园”)森林生态系统结构与功能动态研究组和美国圣母大学等机构的研究团队针对这一谜题展开合作研究,取得重要成果。研究人员发现,热带地区丰富的生物多样性与树木叶片的化学物质多样性,以及植食性昆虫选择压力有密切关系。这一研究成果发表于国际学术期刊《自然·生态与演化》。

研究生物相互作用

一般来说,相较于高纬度温带地区,

低纬度热带地区拥有更多物种数量,尤其是树木种类更为丰富。树种丰富度呈现随纬度降低而单调递增的趋势。

因此,在植物生态学和演化生物学界存在一个提出已久但未得到充分验证的假说,即热带地区生物间的相互作用在产生和维护物种多样性方面,起到了比温带地区更为重要的作用。

“这一假说的核心预测是,与温带植物相比,热带植物承受着更大的食草动物压力,在群落内和群落间具有更高的植物化学物质多样性。用通俗易懂的话来说,因为热带植物面临被食草动物啃食的更大风险,为了适应生存环境演化出更多种类。”论文通讯作者、版纳植物园研究员杨浩解释,想验证这个假说,首先要弄清楚植物群落中植物化学物质多样性与食草动物选择压力的关系。然而,长期以来,这方面的研究较少。

“尽管我们对生物相互作用在塑造生物多样性纬度梯度分布格局上的重要性有了一定认识,但许多基础理论预测仍待验证。”论文第一作者、版纳植物园森林生态系统结构与功能动态研究组已出站博士后孙露介绍。

在热带地区,植食性昆虫的种类和数量很多,只取食特定类群植物的专食性昆虫比例也就相对较高。因此,在热带地区,诸多植物面临着植食性昆虫啃食的更大压力。那么,热带地区的树种是否会因此产出结构各异的代谢产物?这些代谢产物是否会在森林内部和各区域间形成更多样化的分布?同时,在外部环境因素影响下,植物体内的代谢产物,是否会迅速演变?其演变是否具有极高不稳定性?对这些问题,版纳植物园森林生态系统结构与功能动态研究组致力于通过新的研究手段寻找答案。

解析生态适应策略

版纳植物园森林生态系统结构与功能动态研究组牵头,跨越西双版纳热带、哀牢山亚热带和玉龙雪山高山温带三大地理区域,建立了云南省跨气候带海拔梯度森林样方研究平台。

杨浩带领的团队,在该研究平台的基础上,利用非靶向代谢组学技术测定树种叶片代谢产物组成,通过比较代谢组学、多样性指数、系统发育比较分析等方法,组织开展群落水平上树种化学物质多样性沿环境梯度的分布规律研究。

研究团队还在3个不同海拔、气候类型的区域,划出相同面积的森林群落样方,

探究树种叶片化学物质多样性空间分布格局及其与植食性昆虫选择压力的相关性。

“我们发现,热带、亚热带和亚高山温带3个气候区域的树种叶片,在代谢产物组成上存在显著差异。”杨浩说,热带区域的树种叶片化学生态位空间明显高于亚热带和亚高山地区。化学生态位空间像是每个物种在自然界中的“化学身份证”和“生活空间”的结合体。化学生态位空间越高意味着一个物种在生态系统中具有更高的化学多样性、更强的资源利用能力、更大的生存机会。研究发现,热带地区样方的树种叶片代谢产物组成差异性要显著高于模型预期值。和亚热带、温带相比,热带树种代谢物多样性更高。研究人员推测,热带地区树种叶片代谢产物的快速变化和高度差异性,可能是热带地区树种高化学物质多样性的关键来源。

在此基础上,研究团队研究了60个树木群落的植物化学物质多样性和植食性昆虫选择压力的关系。“相比其他气候区域,热带地区树种面临的植食性昆虫选择压力更大,具体表现为更高的植食率和食性更为专一的昆虫比例。”孙露进一步说,在热带雨林的群落水平上,虫食率可高达13%,甚至在某些特定植物上高达26.7%;而在温带针叶林的群落水平上,虫食率整体仅为0.65%左右。这表明,在产生和维持热带地区树木多样性的群落水平上,生物间的协同作用关系可能发挥着极为重要的作用。

这一研究结果不仅为验证假说提供了大量证据,也为理解植物的生态适应策略打开了新视角,加深了对生物多样性维持机制的理解。

新知

厦门大学研究古人基因组发现

3000年来中原人群“一脉相承”

科技日报讯(记者符晓波)记者近日获悉,厦门大学人类学研究所和郑州大学考古与文化遗产学院等科研单位合作,成功提取了从西周、春秋、唐代至明清时期中原地区的38个古人基因组并完成了测序工作,系统论证了3000年来中原地区人群遗传稳定性。相关论文发表于我国综合类学术期刊《科学通报》。

研究人员将新测序的中原古人样本与之前已发表的中原新石器时代古人、现代河南汉族基因组数据合并在一起,开展跨时间尺度下的群体遗传学分析。

研究人员发现,自新石器时代晚期以来,中原地区未出现明显的人群遗传结构改变,未受到印欧、匈奴和鲜卑等人群的显著影响,人群遗传呈现相对稳定性。研究中发现的唯一遗传离群值是一个可以追溯到明清时期的个体,该个体遗传特征与一些现代中国南方少数民族人群相对同质。鉴于所有古代中原样本和今天生活在中原的汉族人群都没有表现出如此高比例的东亚南方血统,研究人员认为该离群个体不太可能代表明清时期中原地区的主要遗传谱系,更可能是来自华南的移民,比如历史上清政府曾派遣大批被称为“闽营”的福建军民到中原进行开垦。

此前研究表明,在与仰韶文化相关的新石器时代中期,黄河流域粟黍农业人群从中原地区迁徙扩散至青藏高原、川滇地区。虽然学界对中原地区新石器时代的人群迁徙扩散有了初步认识,但由于缺乏古人基因组数据,对3000年来中原地区人群遗传情况了解不足。此次科研团队的研究填补了中原人群3000年来古基因组数据的空白,拓展了对中原人群历史的认识,为探索中华民族的形成以及中华文明的演化提供了遗传学视角。

我科研人员

创造有机小分子催化新纪录

科技日报讯(记者刘园园)记者近日获悉,西湖大学副校长邓力团队在有机小分子催化实验中,实现转化数(TON)1:100万,即1个催化分子,完成100万次催化。这创造了有机小分子催化新纪录,其催化效率可以和自然界的酶媲美。

地球生命的能量来自催化过程,生命活动本身也依赖酶的高效催化。比如,在非酸非碱环境中,一个蛋白质断裂其一半的肽键大约需要500年,而酶解开一个肽键仅需几纳秒。

很长一段时间,科学家认为世界上只有金属和酶这两种类型催化剂。到20世纪末,有机小分子催化崭露头角。与传统金属有机催化剂相比,有机小分子催化剂具有对潮湿环境不敏感、原件易得、成本低、易于保存、毒性较低等诸多优势。

有机小分子催化的出现常常伴随另一个名词——不对称。“不对称有机催化,是在催化过程中实现精准调控,使产物只在一种空间构型上发生,只形成需要的产物。”邓力说,不对称有机催化主要有两种模式,共价催化和弱键催化。他和团队主要关注弱键催化。自然界的酶,包括人体内的酶,经常利用多种弱键协同作用激发催化,并能精准控制结果。

在亚胺极性反转相关研究中,邓力团队希望利用催化剂从亚胺化合物中移除一个带正电的氢原子(即质子),把亚胺化合物从亲电状态逆转为亲核状态。具有挑战性的是,催化剂夺取质子后,要能精准控制后续的化学反应过程。

邓力介绍,经过两年多探索,研究团队找到一种策略,即利用氢氧化钾中的氢氧根离子攫取质子,并找到了一种叫季铵盐的催化剂稳定住中间体,引导其按预定方式进行反应。在实验中,催化剂反应效率大幅提升,转化数达到1:6300。

此后,研究团队又将经过改造的新一代季铵盐催化剂用于合成 α -氨基膦酸衍生物。实验设定催化剂载量为百万分之一级别。新一代季铵盐催化剂通过3种弱键作用,彻底唤醒底物的活性,最高催化效率超过百万。这种有机小分子催化剂表现出比酶更广泛的底物适应性,且分子量仅是酶的百分之一或更低。

据了解,由于这种有机小分子催化剂改变了科学界对小分子催化剂和生物酶的传统认知,研究团队将其命名为“小分子酶”。

新技术可降低

磁噪声干扰至少两个量级

科技日报讯(记者吴长锋)记者7月28日从中国科学技术大学获悉,该校教授彭新华、副教授江敏团队发现了混合原子自旋之间的法诺共振干涉效应,提出了全新的磁噪声抑制技术,成功降低磁噪声干扰至少两个量级。相关研究成果日前发表于国际学术期刊《物理评论快报》。

超越量子物理标准模型的奇异自旋相互作用,已引起精密测量领域广泛关注。在很多精密测量实验中,奇异相互作用可以引起自旋的微小能级移动,从而等效为作用在自旋上的磁场,极弱磁场测量技术为检验这类微弱磁场信号提供了全新手段。然而,有关研究普遍面临一个巨大挑战:磁场信号极其微弱,常被噪声背景掩盖,尤其容易受到磁噪声及其他与磁场相关的系统性效应干扰。

精确测量磁场的高精度仪器——原子共磁力计提供了一个重要解决方案,它利用两种不同的自旋来减小小磁场漂移和波动的影响。然而,以往原子共磁力计仅对低频磁噪声有效,严重阻碍了在广阔未探索参数空间中奇异自旋相互作用的实验搜寻。

针对上述难题,彭新华、江敏团队发展了基于法诺共振干涉相消的磁噪声抑制方法,并在气态氦和钾原子混合体系进行了实验验证。在实验中,研究人员发现,通过改变施加的偏置磁场大小,同时相应调整探测方向与外界特定频率磁噪声之间的夹角,可以实现对更高频率磁噪声的有效抑制,并从法诺共振干涉相消这个新角度为实验现象提供完整精确的理论解释。研究人员利用上述磁噪声自补偿效应,在实验中展示了从近直到高达200赫兹范围内对磁噪声的抑制,且抑制倍数均在两个量级以上。在磁探测灵敏度受磁噪声限制的情形下,有望将磁探测灵敏度提升1个量级。

这项技术对基础物理研究中的暗物质探测等领域有广阔应用前景。



图为中国西南部的哀牢山亚热带常绿阔叶林。中国科学院西双版纳热带植物园供图