

关于组学大数据背景下《微生物学》教材框架的思考

谢龙祥^{1,2} 李萍¹ 李雪¹ 谢建平^{1*}

(1. 西南大学生命科学学院 三峡库区生态环境与生物资源省部共建国家重点实验室培育基地

现代生物医药研究所 重庆 400715)

(2. 河南大学基础医学院 医学生物信息学研究所 河南 开封 475000)

摘要: 微生物学是生物学的重要内容,是全国高等院校生物专业或相关专业的本科生必修的一门核心基础课,其主要任务是给学生提供基础的、系统的、前沿的微生物学知识和理论。随着高通量测序、质谱、芯片等高通量技术的快速发展,生命科学领域快速进入了以海量多元组学(基因组学、转录组学、蛋白质组学、免疫组学、代谢组学等)数据为特征的大数据时代,而这势必会对微生物学教材已有的内容产生冲击和补充。本文对如何在组学大数据背景下对国内经典的微生物学教材进行改革,将目前最具突破性的组学成果整合到已有的教材框架中或革新现有教材框架进行了初步探讨。

关键词: 组学, 大数据, 微生物学, 教材

The theoretical considerations about the framework of *Microbiology* in the era of big data

XIE Long-Xiang^{1,2} LI Ping¹ LI Xue¹ XIE Jian-Ping^{1*}

(1. Institute of Modern Biopharmaceuticals, State Key Laboratory Breeding Base of Eco-Environment and Bio-Resource of the Three Gorges Area, Key Laboratory of Eco-environments in Three Gorges Reservoir Region, Ministry of Education, School of Life Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China)

(2. Medical School, Henan University, Medical Bioinformatics Institute, Kaifeng, Henan 475000, China)

Abstract: Microbiology, an important branch of biology, is the required core course for Biology or related undergraduates in university, aiming to provide basic, systematic and cutting-edge microbiology knowledge for students. With the development of high-throughput sequencing, mass spectrometry and chip technology, life sciences evolved into the era of big data with enormous multiple omics (genomics, transcriptome, proteomics, immune omics and metabolomics etc.), which presented great challenge for the content or frame of microbiology. In this paper, we discussed how to reform the domestic classical microbiology teaching material within the context of big data, and

Foundation items: Education Teaching Reform Project of Chongqing (163024); Education Teaching Reform Project of Southwest University (2016JY050)

*Corresponding author: Tel: 86-23-68367108; E-mail: georgex@swu.edu.cn

Received: July 21, 2017; **Accepted:** September 11, 2017; **Published online** (www.cnki.net): October 23, 2017

基金项目: 重庆市教委教改项目(163024); 西南大学教改项目(2016JY050)

*通信作者: Tel: 86-23-68367108; E-mail: georgex@swu.edu.cn

收稿日期: 2017-07-21; 接受日期: 2017-09-11; 网络首发日期(www.cnki.net): 2017-10-23

how to integrate the omics into the current framework of teaching material or reform new teaching material framework.

Keywords: Omics, Big data, Microbiology, Teaching materials

信息化时代的到来使得我们生活的各个方面都产生了大量的数据,而这些信息量巨大、信息复杂和多样的大数据(Big data)在推动工业和科学技术发展、提高生产力、增强国家竞争力等方面的重要性也日益凸显。国内外研究者都意识到研究大数据的重要性和迫切性,因此开展了一系列与其相关的重大科研项目,具体发布时间和项目内容如图 1 所示。在生物学和医学方面,随着高通量技术的开发,基因、蛋白质、代谢等组学数据呈现井喷式的增长,这表明生物医学方面已进入了大数据时代。例如,癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)^[1]、千人基因组计划(The 1 000 Genomes Project)^[2]等著名国际合作项目产生了海量的数据,不再局限于几个简单基因序列或几个蛋白质分子。在大数据时代,微生物科学也取得了革命性进展,如 2010 年欧盟资助的人类肠道宏基因组计划(Metagenomics

of the Human Intestinal Tract consortium, MetaHIT)发现人类肠道中有 1 000 多种、10 亿多个细菌,编码了 330 万个非冗余的基因(是人类自身基因数量的 150 倍),构成了一个结构复杂、种类庞大的微生物生态系统,该系统与人类健康和疾病有着紧密的关系^[3]。近年来,越来越多的证据表明组学大数据研究也已经渗透到其他科学领域,例如地球科学、农业科学、环境科学、海洋科学等^[4]。以上这些内容均表明微生物的组学大数据研究具有重大的科学价值和广阔的应用前景。“微生物学”是全国各大高等院校生命科学相关专业的重要基础课程,是学生后续深入学习和研究必不可少的理论基础课,也是一门应用性很强的学科,在环境保护、农工业生产、医药卫生等多个领域得到广泛的应用^[5]。组学大数据背景下大量的突破性科研成果势必会对微生物学教材已有的内容产生冲击和补充。

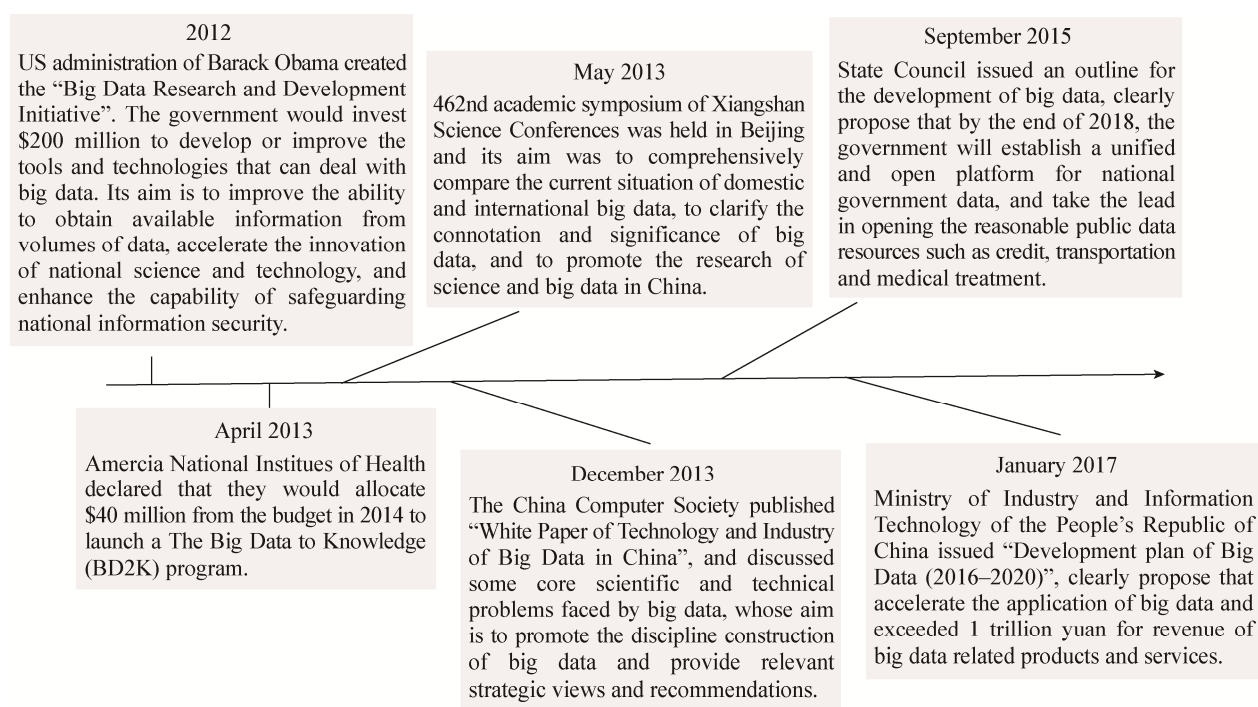


图 1 国内外关于组学大数据的重大科研项目的时间线

Figure 1 Timeline of major scientific projects about omics big data at home and abroad

1 组学大数据的概述

大数据,顾名思义就是大量的数据,这个词起初是来源于计算机行业,而人类基因组计划的顺利完成则带动了生物学领域的一次里程碑变革,使得高通量测序技术得到了迅猛发展,生命科学研究获得了强大的数据输出能力,包括基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学、脂类组学、免疫组学、糖组学、表观组学等生物学数据^[6]。

1.1 组学大数据的特征

组学大数据通常具有“3V”特点,即数据规模性(Volume)、多样化(Variety)和高速性(Velocity)^[7]。规模性是指数据量级大,数据存储量是TB、PB甚至ZB等,截至2017年7月15日,在美国国家生物技术信息中心(NCBI)数据库里,已有16 504种细菌、3 462种病毒、910种古生菌的全基因组序列。多样性是指数据类型繁多,可以是高通量测序的DNA、RNA序列数据,也可以是蛋白质高维结构或半结构数据,还可以是研究报告等。高速性是指数据生成速度快。除“3V”之外,还存在真实性(Veracity)特征,也就是数据的可靠程度。高通量测序技术的特点决定了测序数据一般存在噪声多和不完整性的特点^[8]。

1.2 微生物的组学大数据

大量的证据表明微生物的组学大数据在生态环境、动植物育种、人类健康和疾病研究方面都起到了重要作用^[8]。

宏基因组学(Metagenomics),又叫微生物环境基因组学,是将环境中所有微生物的遗传信息当作一个整体,系统性研究微生物与自然环境或生物体之间关系的一门科学。它的应用为微生物对气候变化应答的研究提供了全新的方向,也对人类疾病诊断有重要的指示作用^[9]。例如,2012年,Simister等^[10]研究了珊瑚礁微生物群落对环境温度升高的响应和反馈,发现生长的珊瑚礁上的微生物群落结构和组成并不受升温的影响,而死亡的珊瑚礁上的微生物群落却发生了变化。

微生物转录组学是以微生物的全部转录本,包括mRNA和非编码RNA为研究对象,从个体或群

体水平研究细胞在某种功能状态下基因的表达水平及其在不同环境条件下的转录调控规律^[11]。许多研究证明环境微生物转录组学在新基因及小RNA的发现、有机物的代谢路径分析、不同环境条件下微生物的基因表达调控规律研究等方面发挥了重要作用^[11]。例如,2008年,Frias-Lopez等^[12]利用转录组学方法对太平洋表层海水样品进行了分析,发现其中高达50%的基因为新基因。

微生物蛋白质组学是利用二维电泳、同位素标记、质谱鉴定和生物信息学等技术,系统研究微生物体内全蛋白质组成及其活动规律,并确定与微生物生理活动密切相关的蛋白质,其中对病原微生物蛋白质组学的研究对人类健康和疾病的防治将起到关键性的作用^[13]。目前,微生物胁迫生理方面是微生物蛋白质组学研究的重点之一。相比传统研究微生物胁迫应答的方法,蛋白质组学更容易深入阐明微生物适应不同胁迫环境的分子机制。此外,通过致病微生物的比较蛋白质组学研究,有利于发现与其致病性相关的新基因。例如,Lim等^[14]通过比较鼠伤寒杆菌(*Salmonella typhimurium*)毒株和无毒株的蛋白质组,鉴定了一些与致病性有关的基因,并且发现了重要的毒力岛2(SPI2)调节子。

代谢组学是指全面分析(定性和定量)某一组织或细胞在特定生理时期细胞内和细胞周围的所有低分子量代谢物。由于代谢产物是细胞的最终产物,代谢组直接体现了细胞的生理状况,因此利用代谢组学极有可能发现细胞内新的生化代谢通路,并阐明细胞的正常或病理学功能^[15]。近来有很多研究表明利用代谢组学在微生物分类及筛选突变体、代谢工程、环境工程和口腔等领域都发挥了重要作用。例如,Bundy等曾将核磁共振(NMR)代谢组学技术用于实验室和致病性临床蜡样芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)的分离^[16]。

2 现有国内外主流《微生物学》教材的框架比较

Prescott的《微生物学》是国际上使用最为广泛

的微生物学教科书^[5,17]。26年来,该书从1990年第1版到现在的第10版经历了两代作者(第一代作者是Prescott等,第二代作者是Willey等)。该书内容丰富广博、编排合理,共7个主题,9篇(Part)43章(Chapter)。这7个主题全面涵盖了微生物学的主要内容:(1)微生物学的科学发展史;(2)微生物学技术的概述及重要性;(3)对微生物的控制及降低其危害性;(4)分子生物学在微生物学中的作用;(5)微生物与环境互作的途径及其影响;(6)微生物学对医学的影响;(7)微生物学在日常生活中的应用。前4篇是对微生物学基础知识内容的重点介绍,偏向于对微生物个体生理活动的认识。后5篇则涵盖了微生物分类、微生物生态学、临床微生物学、应用微生物学等,着力介绍微生物与自然环境或其他生物作用关系的系统性认知。

目前国内关于“微生物学”的教材主要有9个版本,有综合性大学编著的,也有内容和体系侧重于环境、农业、工业、医学微生物方面的版本。其中沈萍主编的面向21世纪的《微生物学》教材、周德庆主编的《微生物学教程》以及李阜棣、胡正嘉主编的《微生物学》是国内高等院校使用较为广泛和经典的微生物学教科书。高等教育出版社出版的《微生物学》从2001年第1版至今已有近16年,迄今已出版了8版。该书内容和版本每两年更新一次,力求及时涵盖微生物学领域的新成果和新技术,其分为15篇,每篇的独立性较强且内容全面,包括微生物的纯培养和显微技术,微生物细胞的结构和功能,微生物的营养、代谢、生长繁殖及其控制,病毒的分离、鉴定、特性、感染及其控制,微生物的基因组、遗传规律与特性,微生物的基因表达调控及基因工程,微生物的生态、进化、系统发育、分类鉴定及物种的多样性,微生物的感染与免疫以及微生物生物技术与产品等。前10篇是对微生物学基础知识和要点的介绍,后5篇则是对微生物生态学、进化微生物学、微生物免疫学、应用微生物学的介绍。《微生物学教程》从1993年第1版到现在,已出版了3版(2011年)。该书内容简明、清

晰,基础性与前沿性并重,可读性强,其以微生物形态结构、生理代谢、遗传变异、生态特性、分类进化和感染免疫六大生物学规律为主线,从细胞、分子或群体水平上讲清概念、阐述规律。该书分12篇,包括微生物与人类的关系,原核生物、真核生物的形态、构造和功能,病毒和亚病毒因子,微生物的培养、代谢、生长及其控制,微生物的遗传变异和育种,微生物的生态,传染与免疫,微生物的分类和鉴定以及展望。李阜棣、胡正嘉主编的《微生物学》是农业科学院校微生物学的优秀教材,迄今已出版了6版(2016年)。该书的框架体系独特、层次感强、取材较新颖,具有很好的可读性。该书除绪论外分为12篇,包括微生物的形态和细胞结构、新陈代谢、遗传变异、生长繁殖、多样性(原核生物、真核微生物和病毒)、微生物生活的环境、微生物在自然界的作用以及同农业生产和环境保护的关系、微生物的免疫学。

沈萍主编的《微生物学》和周德庆主编的《微生物学教程》的许多章节是重叠的,框架上大致相同,都可将内容归为两部分,前半部分是对微生物学基础知识和重点内容的叙述,偏向于对微生物个体生理活动的认识,后半部分是对微生物分类、微生物生态学、临床微生物学、应用微生物学的介绍,更着力介绍微生物与自然环境或其他生物作用关系的系统性认知。此外,两书的主线也大致相同,均是以微生物形态结构、生理代谢、遗传变异、生态特性、分类进化和感染免疫五大生物学规律为主线,从细胞、分子或群体水平上来阐明现象、揭示规律。李阜棣、胡正嘉主编的《微生物学》在多个章节上和沈萍主编的《微生物学》以及周德庆主编的《微生物学教程》也有重叠,例如微生物的形态和细胞结构、新陈代谢、遗传变异、生长繁殖、多样性等,但该书有些部分与前两书互补,如微生物在自然界物质循环以及在环境的治理和保护中的作用,这就使得该书带有鲜明的微生物学农业科学特征,能让学生对微生物和农业、环境的关系有更深入的认知。

3 组学大数据背景下对《微生物学》教材框架调整的思考

教材是教学的基本工具,是给学生传递知识的载体,也是保证高质量教学的前提。因此,教材必须与时俱进,紧跟本学科快速发展的步伐,及时体现当下前沿性的成果。在组学大数据背景下,微生物学领域的重大发现和突破应接不暇。在大学微生物学教材改革和教学的进程中,尽管有许多微生物学教师尝试把微生物的组学大数据介绍给学生,但是大多只是零散的科普介绍或其最新成果的简单罗列。在本文中,我们对如何合理地将最新的组学技术和成果整合到微生物学教材(主要以《微生物学》为例),让学生快速消化和掌握这些新内容进行了初步探讨,主要有以下2个思路。

3.1 框架不变,内容变化

《微生物学》现有的框架结构比较灵活,覆盖面也很广。因此,我们可以尝试在不改动已有框架的前提下,直接将微生物学领域中最新的、重大的科研成果添加到各个章节里。例如,Kammerer等利用代谢组学技术(包括反相高效液相色谱、电喷射质谱、三联四级质谱等)在链霉菌属(*Streptomyces* species)中寻找未知的媒介物和次级代谢产物,质谱检测到3种新发现的媒介物和一种新型化合物——香豆霉素A1,为探索链霉菌属生物合成途径和发现新的抗生素提供了线索^[18]。Boersma等利用代谢组学方法探究微生物降解氟代酚的生物途径,发现红球菌的内羟化酶可以羟基化氟代酚,再通过儿茶酚内位双加氧酶将其合成氟代粘糠酸^[19],以上这些内容可以添加到第5篇的第5节“微生物的代谢”。吴谋胜和彭宣宪利用蛋白质组学对嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)开展研究,确定了调节嗜水气单胞菌适应不同温度变化的蛋白质组^[13],这有利于阐明微生物生长需要最适生长温度的分子机理,该内容可添加到第6篇的第4节“环境对生长的影响及生长的测定”。我们课题组利用转录组学方法探究了中国大陆第一个分枝杆菌噬菌体SWU1

在侵染宿主耻垢分枝杆菌(*Mycobacterium smegmatis* mc² 155)早期阶段的全局性反应,发现耻垢分枝杆菌有1 174个基因在噬菌体感染期间差异性表达,涉及多个功能分类途径如信号传导、细胞壁合成和铁吸收等,首次报道了噬菌体与宿主分枝杆菌的互惠重组过程^[20],该内容可以添加到第7篇的第6节“病毒与宿主相互作用”。Phan-Thanh和Mahouin对单核细胞增生性李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)在不同胁迫环境下(包括乙醇、脱氧胆酸和十二烷基磺酸钠)的蛋白质组学分析发现,有一些差异性表达蛋白质均参与了这些胁迫反应,这表明微生物在适应不同胁迫条件时可能发展出相同的应答反应机制^[21],该内容可以添加到第9篇的第1节“转录调控”。依据RNA测序数据和生物信息学分析方法,Pellin等对结核分枝杆菌全基因组的sRNA (Small RNA)进行了鉴定,发现了1 948个sRNA^[22],而我们课题组对其中一个反义sRNA开展了研究,发现其在铁代谢过程中发挥着重要调控作用(未发表数据),该内容可以添加到第9篇的第2节“转录后调控”。Vila-Costa等探究了与二甲基巯基丙酸内盐(DMSP)降解相关的微生物及其基因,转录组学表明DMSP中C3的降解途径和最终去向可能是以乙酰辅酶A的形式加入三羧酸循环过程^[23]。Lücker等利用宏基因组学技术探究了活性污泥中微生物的群落结构,结果发现活性污泥中存在聚磷菌、硝化细菌、反硝化细菌和多种菌胶团微生物,其中反硝化作用是非常活跃的,这对研究微生物降解水体中污染物的作用过程是很重要的^[24],这些内容均可以添加到第11篇的第4节“微生物与生态保护”。Qin等^[3]利用宏基因组关联分析方法,对数百个中国人的肠道微生物进行关联分析,共鉴定出大约60 000个II型糖尿病相关的生物分子标记候选物,从分子水平上明确了中国人群中的健康人和糖尿病患者肠道微生物组成上的差异,该内容可以添加到第11篇的第3节“人体微生物及病原微生物的传播”。李森等采用代谢组学手段成功鉴定、区分了两种口腔常见致龋菌变形链球菌和黏性放线菌,表

明代谢组学技术在口腔细菌的快速鉴定方面有很大的应用前景^[25]。Olivier和Loots利用基于GC-MS Gas Chromatography-Mass Spectrometer的代谢组学手段成功分离鉴定了多种分枝杆菌,包括结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)、牛分枝杆菌(*Mycobacterium bovis*)和堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*),表明代谢组学有望应用于TB (Tuberculosis)诊断和疾病鉴定^[26],该内容可以添加到第12篇的第3节“微生物分类鉴定的特征和技术”。我们课题组利用特异性抗赖氨酸乙酰化抗体免疫亲和富集和高灵敏度的质谱联用方法,绘制了抗生素产生者玫瑰孢链霉菌的第一个全局性乙酰化图谱,并发现了赖氨酸乙酰化可能在调控玫瑰孢链霉菌的次级代谢中发挥着重要作用^[27],该内容可添加到第15篇“微生物生物技术”。还有许多微生物组学上突破性成果,均可以按照章节内容一一添加进去,让内容更加丰满。

3.2 框架微调, 内容变化

我们认为,教材对于微生物的组学大数据处理应该不同于其他微生物学前沿,不能仅限于作为微生物学知识的补充添加到大学微生物学教材中。人们关注微生物组学,还可能是由于它导致了生物学科科研思维方法的重大突破。例如,研究微生物的某种生理现象时,常规的科研思路是采用“钓鱼式”的方法针对某个基因或蛋白质开展研究,而组学的思路则是采用“撒网捕鱼式”的方法对全局性的基因或蛋白质进行研究,然后再从繁杂数据提取重点基因深入探究。让学生熟悉和掌握微生物组学研究的手段和思路,对锻炼学生科研创新思维有重要作用。因此,我们还可以采用另外一种方式,即微调《微生物学》的框架,将“微生物与组学大数据”单列一篇来彰显其先进性和重要性。该篇可以分为4节:(1) 大数据的一般概念;(2) 组学的类型及常规实验流程;(3) 组学大数据的特征;(4) 组学在微生物生理、生态和感染免疫中的作用。其中第2节又可细分为宏基因组学、转录组学、蛋白组

学、代谢组学、免疫组学和表观组学,对这些基本概念进行描述时应点到为止,既阐明组学的基本理论,又避开专业性强的技术和高深的数学运算。该篇应列为本书的最后一篇,因为这部分不仅是对微生物学领域最新组学技术和成果的总结,也是以组学为线条对全书各个章节内容的再一次梳理和概括,还可以准确反映微生物学和其他学科(如生态学、免疫学等)之间的相互促交叉、相互促进的关系。此外,我们也可以在每章“思考题”部分添加数道与组学大数据相关的开放性思考问题,例如给出不同胁迫应激条件下微生物的转录组或蛋白质组数据,让学生查阅文献和设计方案从这些数据提取有价值的信息,比如与胁迫应答密切相关的蛋白质信息等。这种方式,不仅可以加强学生对组学大数据的认识,也可以提升学生分析数据和独立思考的能力。

4 展望

随着微生物各种组学研究的深入,它将对以微生物学为核心辐射的多个学科(如土壤学、农业化学、植物和动物病理学)的发展起到积极的促进作用。“微生物学”是生物科学中一门重要的专业基础课程,在当前微生物学成果层出不穷的形势下,微生物学教材内容应该在保证“经典微生物学”的前提下,随时将最前沿、最有突破性的组学科研究成果整合进去。一本内容和热点并重的微生物学教材将是学生扎实掌握微生物学基础知识和了解学科发展最前沿的大门。

REFERENCES

- [1] The Cancer Genome Atlas Research Network, Weinstein JN, Collisson EA, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project[J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(10): 1113-1120
- [2] The 1000 Genomes Project Consortium. A map of human genome variation from population-scale sequencing[J]. *Nature*, 2010, 467(7319): 1061-1073
- [3] Qin JJ, Li RQ, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65
- [4] Sekirov I, Finlay BB. The role of the intestinal microbiota in enteric infection[J]. *The Journal of Physiology*, 2009, 587(17): 4159-4167

- [5] Tang XF, Tang B, Chen XD, et al. Characteristics and development of English textbook *Prescott's Microbiology*[J]. Microbiology China, 2016, 43(4): 724-729 (in Chinese)
唐晓峰, 唐兵, 陈向东, 等. 英文教材 *Prescott's Microbiology* 的特点及其发展[J]. 微生物学通报, 2016, 43(4): 724-729
- [6] Yang S. Bioinformatics research for omics big data[D]. Beijing: Doctoral Dissertation of Academy of Military Medical Sciences, 2016 (in Chinese)
杨帅. 面向组学大数据的生物信息学研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院博士学位论文, 2016
- [7] Genovese Y, Prentice S. Pattern-based strategy: getting value from big data[J]. Gartner Special Report G, 2011, 214032: 2011
- [8] Jiang XP, Hu XH. Studies in microbiome big data[J]. Mathematical Modeling and its Applications, 2015(3): 6-18 (in Chinese)
蒋兴鹏, 胡小华. 微生物组学的大数据研究[J]. 数学建模及其应用, 2015(3): 6-18
- [9] He JZ, Zhang LM, Shen JP, et al. Advances and perspectives of metagenomics[J]. Acta Scientiae Circumstantiae, 2008, 28(2): 209-218 (in Chinese)
贺纪正, 张丽梅, 沈菊培, 等. 宏基因组学(Metagenomics)的研究现状和发展趋势[J]. 环境科学学报, 2008, 28(2): 209-218
- [10] Simister R, Taylor MW, Tsai P, et al. Thermal stress responses in the bacterial biosphere of the Great Barrier Reef sponge, *Rhopaloeides odorabile*[J]. Environmental Microbiology, 2012, 14(12): 3232-3246
- [11] Cai YF, Jia ZJ. Progress in environmental transcriptomics based on next-generation high-throughput sequencing[J]. Biodiversity Science, 2013, 21(4): 401-410 (in Chinese)
蔡元锋, 贾仲君. 基于新一代高通量测序的环境微生物转录组学研究进展[J]. 生物多样性, 2013, 21(4): 401-410
- [12] Frias-Lopez J, Shi Y, Tyson GW, et al. Microbial community gene expression in ocean surface waters[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, 105(10): 3805-3810
- [13] Wu MS, Peng XX. Progress in Microbial Proteomics[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2002, 42(2): 251-254 (in Chinese)
吴谋胜, 彭宣宪. 微生物蛋白质组学研究进展[J]. 微生物学报, 2002, 42(2): 251-254
- [14] Lim S, Kim B, Choi HS, et al. Fis is required for proper regulation of *ssaG* expression in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium[J]. Microbial Pathogenesis, 2006, 41(1): 33-42
- [15] Zhou HW, Tan FY, Zhong Y, et al. Recent development of metabolomics and its applications in Microbiology[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2007, 35(2): 309-314 (in Chinese)
周宏伟, 谭凤仪, 钟音, 等. 代谢组学及其在微生物领域的研究进展[J]. 分析化学, 2007, 35(2): 309-314
- [16] Bundy JG, Willey TL, Castell RS, et al. Discrimination of pathogenic clinical isolates and laboratory strains of *Bacillus cereus* by NMR-based metabolomic profiling[J]. FEMS Microbiology Letters, 2005, 242(1): 127-136
- [17] Shen P, Peng ZR. A brief discussion on the reform of Microbiology in the 21st century[J]. Microbiology China, 1996, 23(6): 380-381 (in Chinese)
沈萍, 彭珍荣. 面向 21 世纪的微生物学教材改革——国内外微生物学教材浅谈[J]. 微生物学通报, 1996, 23(6): 380-381
- [18] Kammerer B, Kahlich R, Laufer S, et al. Mass spectrometric pathway monitoring of secondary metabolites: systematic analysis of culture extracts of *Streptomyces* species[J]. Analytical Biochemistry, 2004, 335(1): 17-29
- [19] Boersma MG, Solyanikova I, van Berkel WJH, et al. ^{19}F NMR metabolomics for the elucidation of microbial degradation pathways of fluorophenols[J]. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2001, 26(1/2): 22-34
- [20] Fan XY, Duan XK, Tong Y, et al. The global reciprocal reprogramming between mycobacteriophage SWU1 and Mycobacterium reveals the molecular strategy of subversion and promotion of phage infection[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 41
- [21] Phan-Thanh L, Mahouin F. A proteomic approach to study the acid response in *Listeria monocytogenes*[J]. Electrophoresis, 1999, 20(11): 2214-2224
- [22] Pellin D, Miotto P, Ambrosi A, et al. A genome-wide identification analysis of small regulatory RNAs in *Mycobacterium tuberculosis* by RNA-Seq and conservation analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32723
- [23] Vila-Costa M, Rinta-Kanto JM, Sun S, et al. Transcriptomic analysis of a marine bacterial community enriched with dimethylsulfoniopropionate[J]. The ISME Journal, 2010, 4(11): 1410-1420
- [24] Lückner S, Wagner M, Maixner F, et al. A Nitrospira metagenome illuminates the physiology and evolution of globally important nitrite-oxidizing bacteria[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(30): 13479-13484
- [25] Li M, Xiao LY, Li JY, et al. Initial study on discrimination of oral microorganisms with the metabonomics technique[J]. West China Journal of Stomatology, 2007, 25(4): 342-344 (in Chinese)
李森, 肖丽英, 李继遥, 等. 常见致龋菌代谢组学鉴定的初步研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2007, 25(4): 342-344
- [26] Olivier I, Loots DT. A metabolomics approach to characterise and identify various *Mycobacterium* species[J]. Journal of Microbiological Methods, 2012, 88(3): 419-426
- [27] Liao GJ, Xie LX, Li X, et al. Unexpected extensive lysine acetylation in the trump-card antibiotic producer *Streptomyces roseosporus* revealed by proteome-wide profiling[J]. Journal of Proteomics, 2014, 106: 260-269