

· 序 言 ·

杨福全 博士, 中国科学院生物物理研究所研究员、博士生导师、课题组长、蛋白质科学研究平台蛋白质组学技术实验室主任、质谱首席技术专家、中国科学院大学岗位教授。1987年毕业于郑州大学化学系获得理学学士学位。1992年毕业于中国科学院兰州化学物理研究所获理学博士学位。1992–1995年于日本国立环境研究所做博士后。2000–2004年于美国国家卫生研究院国立心、肺与血液研究所做访问学者, 2006年于美国Scripps研究所做高级访问学者。2004年至今在中国科学院生物物理研究所工作。主要研究方向: 色谱、质谱、蛋白质组学、修饰组学、肽组学和脂质组学等新技术和新方法研究与应用。在*Molecular & Cellular Proteomics*、*Analytical Chemistry*、*Journal of Proteome Research*、*Proteomics*、*Journal of Extracellular Vesicles*、*Theranostics*、*Scientific Reports*、*iScience*、*Blood*、*Cells*等国际学术期刊发表论文150余篇。



罗元明 博士, 正高级工程师 (研究员), 中国科学院“关键技术人才计划”获得者, 现任中国科学院微生物研究所所级公共技术中心主任, 质谱与功能组学实验室负责人, 研究所技术条件委员会副主任, 改善科研条件专项工作组副组长。国家重点研发专项等项目评审专家, 国家科技专家库成员, 中国仪器仪表学会验证评价中心 (生命科学站) 专家委员会委员, 中关村国基条件科技资源共享服务创新联盟团体标准化委员会副秘书长。2004年毕业于中国医学科学院&中国协和医科大学 (现北京协和医学院) 并获得生物化学与分子生物学专业博士学位。主要研究方向: 质谱学、蛋白质组学、代谢组学及多组学技术在生物医学和合成生物学领域应用开发。主持及参研了各类项目13项, 在*Mol Cell Proteomics*、*J Proteome Res*、*Proteomics*等蛋白质组学权威杂志上发表了40多篇SCI收录论文。《生物工程学报》“多组学前沿技术专刊”特邀主编, 《微生物前沿》编委, *iScience*、*Journal of Proteomics*、*Proteomics*等杂志特邀审稿人。



多组学前沿技术专刊序言

罗元明¹, 杨福全^{2,3}

- 1 中国科学院微生物研究所, 北京 100101
- 2 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101
- 3 中国科学院大学, 北京 100049

罗元明, 杨福全. 多组学前沿技术专刊序言. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3571-3580.

LUO YM, YANG FQ. Preface for special issue on multi-omics frontier technologies. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3571-3580.

Received: October 19, 2022

Corresponding authors: LUO Yuanming. E-mail: luoym@im.ac.cn
YANG Fuquan. E-mail: fqyang@ibp.ac.cn

摘要: 后基因组时代, 基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等技术应用日趋广泛, 功能注释成为生命科学研究的中心任务, 多组学整合分析成为全面解析生物学机理的主要手段。本专刊邀请了国内多组学领域的相关专家学者介绍了基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等领域最新进展和应用成果, 收录了相关文章 28 篇, 以供从事多组学研究的科研工作者参考。

关键词: 多组学; 基因组学; 转录组学; 蛋白质组学; 代谢组学

Preface for special issue on multi-omics frontier technologies

LUO Yuanming¹, YANG Fuquan^{2,3}

1 Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

2 Institute of Biophysics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: With wide applications of genomics, transcriptomics, proteomics and metabolomics in the post-genome era, functional explanation has become the central task in life science research, and multi-omics data integrative analysis has become an indispensable strategy for uncovering the underlying biological mechanism. This special issue aimed to introduce the related research advances and applications in multi-omics by inviting the domestic experts. In total, 28 papers have been collected in this issue, for researcher's reference in multi-omics.

Keywords: multi-omics; genomics; transcriptomics; proteomics; metabolomics

自 1986 年美国遗传学家 Thomas H. Roderick 提出基因组概念以来^[1], 基因组学、表观基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、微生物组学等组学技术蓬勃发展, 推动了生命科学从个体研究到系统研究的策略改变, 是生命科学研究方法的重大突破。然而, 随着多种组学技术的快速发展以及在生命科学研究中的应用不断深入, 人们发现单一组学研究具有明显的局限性^[2], 只能从单一层面去进行研究, 即基因组学主要从 DNA 角度, 转录组从 RNA 的角度, 蛋白质组学从蛋白质的角度, 代谢组学从代谢物的角度等去研究细胞或者生物体, 不能从整体上揭示生物体功能, 以及阐明生物和

环境因素的关系, 因此迫切需要发展多组学整合分析方案。比如, 在合成生物学领域, 当人工合成活性代谢产物时, 首先需要将基因组进行人工改造, 以激活相关沉默基因的表达。同时, 需要通过蛋白质组学技术手段去追踪代谢途径和表达产物产量和活性之间的关系, 这就是基因组、蛋白质组及代谢组等多组学数据整合应用的典型案例^[3], 因此, 只有将多组学数据交叉整合分析才是系统解决生命科学研究的有效策略和思路。本期多组学前沿技术专刊中刘景芳等^[4]简要介绍了多组学技术进展、多组学技术平台组成, 多组学技术在合成生物学及单细胞多组学领域应用前景展望, 期望对介绍多组

学应用抛砖引玉。

为了展现《生物工程学报》多组学前沿技术专刊的系统性和前沿性,我们邀请了来自全国不同组学研究领域的多位专家分别介绍了基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学等领域的最新进展和研究成果,以期多组学技术在生命科学领域的应用提供参考。

1 仪器性能提升及组学技术进步拓展了组学研究的深度

组学研究之所以发展迅速,主要得益于最新高通量测序技术的发展^[5],高灵敏度和高分辨质谱仪的应用^[6],新的统计学工具和计算方法的发展^[7],以及组学数据库的不断丰富^[8],加快了多组学技术的快速发展,从而实现从系统生物学角度去解析生物体功能和机理。

目前,测序技术已经从第一代双脱氧测序技术^[9],第二代高通量测序技术^[10],第三代单分子测序技术^[11],发展到了第四代单分子纳米孔测序技术^[12]。在真核生物的许多生物过程中,DNA 甲基化是最普遍和关键的表现遗传学修饰,直接参与基因表达机理控制。常规的亚硫酸盐甲基化图谱测序法 (bisulfite sequencing),已经实现单碱基分辨能力和定量能力^[13],且发展到功能更强大的单细胞甲基化组和转录组同时测序技术 (scMT-seq)^[14]。最新的单细胞 RNA 测序技术 (RNA-seq),可以监测细胞群落中微小的基因谱的差别^[15]。具有超强长读能力的单分子纳米孔测序技术,可以进行高通量全基因组测序^[16]。

在蛋白质组学领域,通过改进样品制备方

法,提高蛋白质组学分析速度、覆盖率和灵敏度,如采用简化磷酸化肽的富集和 TMT 标记流程 (streamlined tandem mass tag, SL-TMT),提高了磷酸化蛋白质组分析的效率^[17],李佳然等^[18]综述了通过亲和色谱法、免疫沉淀法、化学衍生法并结合相关方法进行优化,通过改进磷酸化肽富集与分离纯化方法,提升了磷酸化蛋白质组的鉴定效率和覆盖率,提升了磷酸化蛋白质组学研究深度。通过改进毛细管色谱柱的耐压性能 (>30 000 psi),可提高色谱分离效能 23%,提升蛋白质组分析深度 35%^[19]。质谱仪等仪器性能改进,以及采集模式的优化,可提升蛋白质组学研究深度。通过结合 ETD 和 HCD 碎裂模式,实现对磷酸化蛋白质的由上自下 (Top-down) 分析^[20]。另外,通过提高质谱仪器的检测限和采集速率可以提高蛋白质组的覆盖率和肽段的鉴定率^[21]。如通过采用新型质量过滤器、碰撞室及高场轨道阱分析器的 Orbitrap Fusion 高分辨质谱仪,结合改进的样品制备和色谱分析,灵敏度显著提高,可实现 1 小时内平均分析鉴定到 3 977 种酵母蛋白^[22]。如果使用最新带离子淌度 (FAIMAS) 的 Orbitrap exploris 480 质谱仪,采用 DIA 采集模式和 5 min 液相色谱梯度,进样 5 ng HeLa 细胞蛋白的酶切肽段混合物,可实现重复性鉴定到超过 1 000 个蛋白^[23]。如果利用最新的 Orbitrap Eclipse 三合一高分辨质谱仪,结合离子淌度、采用 16 标的 TMTPro 试剂标记,显著提高了多重标记定量蛋白质组学的灵敏度和样品分析速度,鉴定到的多肽数量增加了 20%以上^[24]。如果在高分辨的 Orbitrap Eclipse 质谱仪上采用实时搜索辅助采集模式 (real-time search-assisted acquisition, RTSAA),

可以实现快速和高覆盖率的单细胞蛋白质组学研究^[25]。利用微流控芯片与高分辨 Orbitrap Eclipse 质谱仪联用系统, 结合 DIA 模式采集, 进行单细胞蛋白质组学分析^[26], 动态范围达到 5 个数量级, 技术重复偏差 < 16%。

在代谢组学领域, 改进质谱仪仪器性能和优化采集模式等, 可增加代谢组学研究深度。采用高分辨质谱仪结合 DDA 及 DIA 采集模式, 进行人血浆代谢组的快速高灵敏度分析, 可实现血浆中低至 0.05 ng/mL 代谢物的可靠的绝对定量分析^[27]。质谱和其他分离纯化技术联用, 可提升代谢组学研究深度和应用范围。如果将毛细管电泳结合液相色谱质谱联用进行脂质组学研究, 60 min 可半定量超过 1 500 种脂类物质^[28]。气相色谱高分辨质谱用于代谢组学分析, 代谢物碎片覆盖率及灵敏度大大提高^[29]。核磁共振技术 (nuclear magnetic resonance, NMR) 也已经广泛应用于代谢组学研究, 特别是在位置代谢物鉴定方面具有独特优势^[30]。基于 NMR 方法的代谢组学及代谢流组学具有广阔应用前景^[31]。发展新的多组学整合分析软件, 如代谢物和酶谱整合软件 MetaBridge^[32]可提升代谢组学研究深度。

2 多组学技术应用于生命科学研究各个领域

多组学技术成已经成为生命科学领域的热点技术, 广泛用于生物医学、合成生物学、微生物学及植物学等各个领域。如在生物医学领域, 多组学技术用于研究复杂的生命系统和人类疾病^[33]。本专刊中有多篇文章报道了基因组学、转录组学及蛋白质组学等多组学技术在生

物医学领域的应用研究。黄玉柔等^[34]介绍了最新的蛋白质基因组学在精准肿瘤学领域的应用。高友鹤教授团队建立了基于尿液蛋白质组的大鼠急性低氧模型^[35], 以及探索了抗癌药甲氨蝶呤对大鼠尿液蛋白质组的影响^[36]。门丽影等^[37]采用定量蛋白质组学方法, 揭示知母可缓解 2 型糖尿病模型大鼠肝脏代谢异常。杨晓曦等^[38]利用基于公共基因表达数据库 (gene expression omnibus, GEO) 中 HepG2 细胞系基因表达的差异, 通过生物信息学方法构建经 Cu 处理的 ATP7B 基因敲除 HepG2 细胞系的转录调控网络。探讨关键转录因子在肝豆状核变性发生、发展中的潜在作用机制。刘洁等^[39]采用基于单细胞转录组的多级别胶质瘤异质性及免疫微环境分析, 揭示了潜在的预后生物标志物, 徐凯龙等^[40]采用基于单细胞转录组的视网膜母细胞瘤免疫特征分析。

在合成生物学领域, 通过将基因组测序、自动基因簇预测与基于质谱的代谢组学分析相结合, 加速了天然活性产物的发现进程^[41]。Brunk 等^[42]提出了一个整合代谢组学、蛋白质组学和基因组规模代谢模型的工作流程, 结合计算系统生物学、代谢工程和合成生物学的互补方法, 研究了如何利用菌株变异背后的生物机制作为一种提高工程菌株合成产物产量的工程策略。

在微生物学领域, 本专刊中, 句英娇等^[43]介绍了宏基因组及培养组学技术在粪菌移植中的应用。宏基因组技术可全面揭示健康及疾病状态下肠道微生态的组成及功能变化, 而培养组学技术则可以用来分离和鉴定人类肠道中的诸多在常规培养条件下难培养微生物。将两项技术联用不仅可以使我们更为深入地理解粪菌

移植在临床实践中的因果律,还将有力推动粪菌移植技术在未来的应用与发展。尹业师等^[44]采用生物信息方法,对4 644株人体肠道微生物代表菌的基因组序列中编码次级代谢产物基因簇、抗生素耐药基因和毒力因子进行了预测分析,了解肠道微生物组编码的抗生素耐药基因和毒力因子情况。翁涵等^[45]通过对田胶锈菌和亚洲胶锈菌吸器的比较转录组分析,表明胶锈菌吸器阶段效应子主要目的可能是调控植物的生理进程等而不是直接攻击寄主,山田胶锈菌和亚洲胶锈菌在吸器阶段可能可以利用植物的脂质作为能量来源,揭示了胶锈菌感染寄主植物时的专化性选择机制;李招娣等^[46]采用稳定同位素标记的定量蛋白质组学技术揭示了酵母去泛素化酶Ubp14生物学功能。

在农作物种质资源鉴定、品种改良方面,在本专刊中有多篇组学相关的文章。如马录花等^[47]通过对桃儿七叶绿体的比较基因组学分析,获取了桃儿七5个叶绿体基因组信息与进化关系,揭示了桃儿七叶绿体基因组具有多样性,为桃儿七资源开发利用与保护、品种鉴定和遗传进化研究奠定了科学基础;王寻等^[48]通过对多花海棠叶绿体基因组序列的系统进化分析,将多花海棠、湖北海棠和变叶海棠聚为一类;该研究结果为今后遗传标记开发与种质资源利用等提供数据支持。林馨颖等^[49]利用超微电镜、广泛靶向代谢组学、靶向代谢组学和转录组学联合分析了黄化变异相关色素、代谢组及转录组数据,揭示了高茶氨酸茶树新品系‘福黄2号’黄化变异机理。陈天池等^[50]利用转录组学分析弱光胁迫对葡萄幼苗的影响,探索葡萄耐弱光生理响应机制,为抗弱光葡萄品种的选育及设

施栽培条件的优化提供理论与技术支持。李九洋等^[51]以苹果新基因组数据为基础,利用生物信息学方法对MdPEPC家族成员进行鉴定,并对其在不同组织中的表达谱以及去顶和细胞分裂素处理后苹果腋芽转录组中的表达模式进行分析,研究了MdPEPC基因在调控苹果侧枝发育中的作用机理。杨国霞等^[52]利用生物信息学方法对杜鹃花TPS基因(TPS)进行家族成员鉴定及与萜类物质代谢的关系分析,鉴定了6个基因家族成员可能是参与云锦杜鹃花香调控的候选关键基因。在植物抗逆性研究方面,本专刊中,杨小涵等^[53]通过生物信息学手段,对全基因组进行功能分析,结合qRT-PCR分析了盐胁迫下BvHAKs基因在甜菜不同组织中的表达水平,揭示了BvHAK基因家族在响应盐胁迫过程中起重要作用。刘丹等^[54]通过全基因组分析结合qRT-PCR分析,研究了大豆GolS基因家族和盐旱胁迫相关的基因家族成员。

除了以上应用外,本专刊中,吴晓淋等^[55]介绍了基于人体头发的蛋白质组特征在毒品等成瘾性物质和兴奋剂检测,人心理压力变化疾病的诊断和治疗中的应用。邱燕华等^[56]介绍了基于定量质谱和蛋白质组学技术的前沿应用技术,即热蛋白组图谱技术;该技术基于靶蛋白和小分子相互作用引起蛋白热稳定性变化,从而鉴定相互作用的靶蛋白;该技术为新型前沿技术,可用于药物靶标鉴定、药物筛选及翻译后修饰鉴定等功能蛋白组分析。郑世媛等^[57]报道了一种基于Python语言的天然同位素修正矩阵的构建方法,用于修正同位素分布测量值中由于天然同位素分布引起的测定误差,并成功用于修正¹³C标记的黑曲霉胞内代谢流分析。

3 多组学技术发展方向

在生命科学研究中,单一层面组学数据提供的信息有限,而多组学可提供相互补充、相互验证及相互校正的数据,从而可有效解析疾病机理^[33]。因此,多组学整合分析对研究复杂的生物学系统及疾病机理方法具有极端重要性。

随着多组学大数据成指数增长^[58],传统生物信息学方法已经不能满足后基因组时代大数据的采集、存储及计算分析要求。具有超强大数据处理能力的人工智能技术,如采用机器学习及深度学习的方法进行大数据整合成为推动组学发展的动力^[59]。

开发出有效的整合分析计算方法成为生命科学研究中多组学大数据整合分析的核心任务,然而到目前为止,世界上依然缺乏统一和公认的进行多组学大数据整合的方法,序列搜索和比较仍然是组学数据输入和整合的主要格式,但在很多情况下面临着挑战,因此,需要探索新的整合分析方法,如机器学习法(machine learning, ML)逐步成为基因组大数据整合的主要方法^[60]。同时,多组学发展面临的另一个挑战是,随着不同类型的多组学整合分析方法和数据库越来越多,迫切需要评估和分类这些方法的统一标准,从而推动多组学整合分析技术快速发展^[61]。同时,大规模的高通量多维组学大数据^[62],如糖组学、脂质组学、微生物组学及表型组学等,带来了存储、分析及共享等方面的挑战,往往需要云计算的发展进行支持^[63],从而加快分子模拟,促进多组学数据整合分析及表型数据的解释等。

4 结语

由于多组学属于新兴前沿学科,测序技术、质谱技术及多组学整合方法软件和数据库等始终处于不断丰富和完善之中,基于多组学的研究领域也在持续不断深入推进,如多组学技术在合成生物学领域的应用及单细胞多组学在精准医学领域的应用等,本专刊很难对多组学作出面面俱到的全方位深入介绍,只是对多组学技术领域和相关应用作了概括性和引导性的介绍,希望能对从事组学研究的科研工作者起到抛砖引玉的作用。由于作者水平有限,专刊中的错误和疏漏在所难免,敬请组学领域读者和专家不吝指正。

REFERENCES

- [1] Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica*, 1999, 29(11): 1181-1189.
- [2] Manzoni C, Kia DA, Vandrovcova J, et al. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. *Brief Bioinform*, 2018, 19(2): 286-302.
- [3] Liu J, Zhu XJ, Seipke RF, et al. Biosynthesis of antimycins with a reconstituted 3-formamidosalicylate pharmacophore in *Escherichia coli*. *ACS Synth Biol*, 2015, 4(5): 559-565.
- [4] 刘景芳, 李维林, 王莉, 等. 多组学技术及其在生命科学研究中应用概述. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3581-3593.
Liu JF, Li WL, Wang L, et al. Multi-omics technology and its applications to life sciences: a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3581-3593 (in Chinese).
- [5] Hu TS, Chitnis N, Monos D, et al. Next-generation sequencing technologies: an overview. *Hum Immunol*, 2021, 82(11): 801-811.
- [6] Couvillion SP, Zhu Y, Nagy G, et al. New mass

- spectrometry technologies contributing towards comprehensive and high throughput omics analyses of single cells. *Analyst*, 2019, 144(3): 794-807.
- [7] Koh HWL, Fermin D, Vogel C, et al. iOmicsPASS: network-based integration of multiomics data for predictive subnetwork discovery. *NPJ Syst Biol Appl*, 2019, 5: 22.
- [8] Vasaikar SV, Straub P, Wang J, et al. LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D956-D963.
- [9] Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *PNAS*, 1977, 74(12): 5463-5467.
- [10] Metzker ML. Sequencing technologies—the next generation. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(1): 31-46.
- [11] Van Dijk EL, Jaszczyszyn Y, Naquin D, et al. The third revolution in sequencing technology. *Trends Genet*, 2018, 34(9): 666-681.
- [12] Wang YH, Zhao Y, Bollas A, et al. Nanopore sequencing technology, bioinformatics and applications. *Nat Biotechnol*, 2021, 39(11): 1348-1365.
- [13] Miura F, Enomoto Y, Dairiki R, et al. Amplification-free whole-genome bisulfite sequencing by post-bisulfite adaptor tagging. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(17): e136.
- [14] Hu YJ, Huang K, An Q, et al. Simultaneous profiling of transcriptome and DNA methylome from a single cell. *Genome Biol*, 2016, 17: 88.
- [15] Zong CH, Lu SJ, Chapman AR, et al. Genome-wide detection of single-nucleotide and copy-number variations of a single human cell. *Science*, 2012, 338(6114): 1622-1626.
- [16] Karst SM, Ziels RM, Kirkegaard RH, et al. High-accuracy long-read amplicon sequences using unique molecular identifiers with Nanopore or PacBio sequencing. *Nat Methods*, 2021, 18(2): 165-169.
- [17] Navarrete-Perea J, Yu Q, Gygi SP, et al. Streamlined tandem mass tag (SL-TMT) protocol: an efficient strategy for quantitative (phospho)proteome profiling using tandem mass tag-synchronous precursor selection-MS3. *J Proteome Res*, 2018, 17(6): 2226-2236.
- [18] 李佳然, 陈秀兰, 杨福全. 磷酸化蛋白质组学研究中磷酸化肽段富集与分离方法研究进展. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3648-3658.
- Li JR, Chen XL, Yang FQ. Advances in the methods of phosphopeptide enrichment and separation in phosphoproteomic research. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3648-3658 (in Chinese).
- [19] Shishkova E, Hebert AS, Westphall MS, et al. Ultra-high pressure (>30 000 psi) packing of capillary columns enhancing depth of shotgun proteomic analyses. *Anal Chem*, 2018, 90(19): 11503-11508.
- [20] Brunner AM, Lössl P, Liu F, et al. Benchmarking multiple fragmentation methods on an orbitrap fusion for top-down phospho-proteome characterization. *Anal Chem*, 2015, 87(8): 4152-4158.
- [21] Senko MW, Remes PM, Canterbury JD, et al. Novel parallelized quadrupole/linear ion trap/Orbitrap tribrid mass spectrometer improving proteome coverage and peptide identification rates. *Anal Chem*, 2013, 85(24): 11710-11714.
- [22] Hebert AS, Richards AL, Bailey DJ, et al. The one hour yeast proteome. *Mol Cell Proteomics*, 2014, 13(1): 339-347.
- [23] Bekker-Jensen DB, Martínez-Val A, Steigerwald S, et al. A compact quadrupole-orbitrap mass spectrometer with FAIMS interface improves proteome coverage in short LC gradients. *Mol Cell Proteomics*, 2020, 19(4): 716-729.
- [24] Yu Q, Paulo JA, Navarrete-Perea J, et al. Benchmarking the orbitrap tribrid eclipse for next generation multiplexed proteomics. *Anal Chem*, 2020, 92(9): 6478-6485.
- [25] Furtwängler B, Üresin N, Motamedchaboki K, et al. Real-time search-assisted acquisition on a tribrid mass spectrometer improves coverage in multiplexed single-cell proteomics. *Mol Cell Proteomics*, 2022, 21(4): 100219.
- [26] Gebreyesus ST, Siyal AA, Kitata RB, et al. Streamlined single-cell proteomics by an integrated microfluidic chip and data-independent acquisition mass spectrometry. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 37.
- [27] Barbier Saint Hilaire P, Rousseau K, Seyer A, et al. Comparative evaluation of data dependent and data independent acquisition workflows implemented on an

- orbitrap fusion for untargeted metabolomics. *Metabolites*, 2020, 10(4): 158.
- [28] He YC, Brademan DR, Hutchins PD, et al. Maximizing MS/MS acquisition for lipidomics using capillary separation and orbitrap tribrid mass spectrometer. *Anal Chem*, 2022, 94(7): 3394-3399.
- [29] Stettin D, Poulin RX, Pohnert G. Metabolomics benefits from orbitrap GC-MS-comparison of low- and high-resolution GC-MS. *Metabolites*, 2020, 10(4): 143.
- [30] Nagana Gowda GA, Raftery D. NMR-based metabolomics. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1280: 19-37.
- [31] Giraudeau P. NMR-based metabolomics and fluxomics: developments and future prospects. *Analyst*, 2020, 145(7): 2457-2472.
- [32] Blimkie T, Lee AHY, Hancock REW. MetaBridge: an integrative multi-omics tool for metabolite-enzyme mapping. *Curr Protoc Bioinformatics*, 2020, 70(1): e98.
- [33] Sun Y, Hu YJ. Integrative analysis of multi-omics data for discovery and functional studies of complex human diseases. *Adv Genet*, 2016, 93: 147-190.
- [34] 黄雨柔, 吴松峰, 舒坤贤, 等. 从蛋白质基因组学视角出发的精准肿瘤学. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3616-3627.
Huang YR, Wu SF, Shu KX, et al. Precision oncology from a proteogenomics perspective. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3616-3627 (in Chinese).
- [35] 鲍艺今, 成祥, 朱玲玲, 等. 大鼠急性低氧模型尿液蛋白质组的变化. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3878-3887.
Bao YJ, Cheng X, Zhu LL, et al. Changes in the urine proteome in an acute hypoxic rat model. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3878-3887 (in Chinese).
- [36] 董新文, 胡名玥, 孟文书, 等. 甲氨蝶呤对大鼠尿液蛋白质组的影响. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3914-3924.
Dong XW, Hu MY, Meng WS, et al. Effect of methotrexate on the urinary proteome of rats. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3914-3924 (in Chinese).
- [37] 门丽影, 张涛, 武舒佳, 等. 定量蛋白质组学研究揭示知母可缓解 2 型糖尿病模型大鼠肝脏代谢异常. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3888-3900.
Men LY, Zhang T, Wu SJ, et al. Quantitative proteomics reveals the abnormal liver metabolism-relieving effect of *Anemarrhenae rhizoma* in type 2 diabetes mellitus rats. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3888-3900 (in Chinese).
- [38] 杨晓曦, 何松, 李潇瑾, 等. 基于转录组的肝豆状核变性调控网络的构建和分析. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3844-3858.
Yang XX, He S, Li XJ, et al. Construction and analysis of transcriptome-based hepatolenticular degeneration regulatory network. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3844-3858 (in Chinese).
- [39] 刘洁, 许凯龙, 马立新, 等. 基于单细胞转录组的多级别胶质瘤异质性及免疫微环境分析揭示了潜在的预后生物标志物. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3790-3808.
Liu J, Xu KL, Ma LX, et al. Single-cell transcriptome analysis of multigrade glioma heterogeneity and immune microenvironment revealed potential prognostic biomarkers. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3790-3808 (in Chinese).
- [40] 许凯龙, 聂巍巍, 童倩雯, 等. 基于单细胞转录组的视网膜母细胞瘤进展特征分析. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3809-3824.
Xu KL, Nie WW, Tong QW, et al. Analysis of progress characteristics of retinoblastoma based on single cell transcriptome sequencing. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3809-3824 (in Chinese).
- [41] Goering AW, McClure RA, Doroghazi JR, et al. Metabologenomics: correlation of microbial gene clusters with metabolites drives discovery of a nonribosomal peptide with an unusual amino acid monomer. *ACS Cent Sci*, 2016, 2(2): 99-108.
- [42] Brunk E, George KW, Alonso-Gutierrez J, et al. Characterizing strain variation in engineered *E. coli* using a multi-omics-based workflow. *Cell Syst*, 2016, 2(5): 335-346.
- [43] 句英娇, 王小通, 王隐瑜, 等. 宏基因组及培养组学技术在粪菌移植中的应用. *生物工程学报*, 2022, 38(10): 3594-3605.
Ju YJ, Wang XT, Wang YY, et al. Application of metagenomic and culturomic technologies in fecal microbiota transplantation: a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3594-3605 (in Chinese).

- [44] 尹业师, 陈浒, 张美红, 等. 人体肠道 4 644 株代表菌次级代谢产物生物合成基因簇挖掘与耐药及毒力基因分析. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3682-3694.
Yin YS, Chen H, Zhang MH, et al. Mining of gene clusters for biosynthesis of secondary metabolites and analysis of genes encoding antibiotic resistance and virulence in 4 644 representative human gut strains. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3682-3694 (in Chinese).
- [45] 翁涵, 刘霞, 陶思齐, 等. 山田胶锈菌和亚洲胶锈菌吸器的比较转录组分析. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3825-3843.
Weng H, Liu X, Tao SQ, et al. Comparative transcriptomic analysis of the haustoria of *Gymnosporangium yamadae* and *G. asiaticum*. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3825-3843 (in Chinese).
- [46] 李招娣, 兰秋艳, 李衍常, 等. 定量蛋白质组学揭示酵母去泛素化酶 Ubp14 生物学功能. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3901-3913.
Li ZD, Lan QY, Li YC, et al. Quantitative proteomics reveal the potential biological functions of the deubiquitinating enzyme Ubp14 in *Saccharomyces cerevisiae*. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3901-3913 (in Chinese).
- [47] 马录花, 宁佳奇, 王永杰, 等. 桃儿七叶绿体比较基因组学分析. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3695-3712.
Ma LH, Ning JQ, Wang YJ, et al. Comparative genomics on chloroplasts of *Sinopodophyllum hexandrum*. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3695-3712 (in Chinese).
- [48] 王寻, 冯资权, 王大儒, 等. 多花海棠叶绿体基因组分析. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3713-3727.
Wang X, Feng ZQ, Wang DR, et al. Chloroplast genome in *Malus floribunda* Siebold.. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3713-3727 (in Chinese).
- [49] 林馨颖, 王鹏杰, 杨如兴, 等. 高茶氨酸茶树新品系‘福黄 1 号’黄化变异机理. 中国农业科学, 2022(9): 1831-1845, I0006.
Lin XY, Wang PJ, Yang RX, et al. The albino mechanism of a new high theanine tea cultivar fuhuang 1. Sci Agric Sin, 2022(9): 1831-1845, I0006 (in Chinese).
- [50] 陈天池, 徐涛, 李学孚, 等. 基于转录组分析弱光胁迫对葡萄幼苗的影响. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3859-3877.
Chen TC, Xu T, Li XF, et al. Transcriptional analysis of grape in response to weak light stress. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3859-3877 (in Chinese).
- [51] 李九洋, 时聪健, 孙亚硕, 等. 苹果 *MdPEPC* 基因家族鉴定及在腋芽萌发中的作用. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3728-3739.
Li JY, Shi CJ, Sun YS, et al. Genome-wide identification and effect of *MdPEPC* family genes during axillary bud outgrowth in apple (*Malus domestica* Borkh.). Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3728-3739 (in Chinese).
- [52] 杨国霞, 蒋宝鑫, 何凡, 等. 杜鹃花 *TPS* 基因家族鉴定及与萜类物质代谢的关系分析. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3740-3756.
Yang GX, Jang BX, He F, et al. Identification of terpene synthase gene family members in *Rhododendron* and its relationship with terpenoid metabolism. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3740-3756 (in Chinese).
- [53] 杨小涵, 伍国强, 魏明, 等. 甜菜 *BvHAK* 基因家族全基因组鉴定及其在盐处理下的表达分析. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3773-3789.
Yang XH, Wu GQ, Wei M, et al. Genome-wide identification of *BvHAK* gene family in sugar beet (*Beta vulgaris*) and their expression analysis under salt treatments. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3773-3789 (in Chinese).
- [54] 刘丹, 王柯蔼, 倪蓬, 等. 大豆 *GolS* 基因家族鉴定及盐旱胁迫下的表达分析. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3757-3772.
Liu D, Wang KA, Ni P, et al. Identification of soybean *GolS* gene family and analysis of expression patterns under salt and drought stresses. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3757-3772 (in Chinese).
- [55] 吴晓淋, 徐平, 张亚莉, 等. 人体特征的头发表代谢组学及蛋白质组学研究进展. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3638-3647.
Wu XL, Xu P, Zhang YL, et al. Distinguishing human characteristics based on hair metabolomics and proteomics: a review. Chin J Biotech, 2022, 38(10): 3638-3647 (in Chinese).
- [56] 邱燕华, 翟斌涛, 白玉彬, 等. 热蛋白质组学分析:

一种全面评估蛋白质状态的技术. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3628-3637.

Qiu YH, Zhai BT, Bai YB, et al. Thermal proteome profiling: a technique for a comprehensive assessment of protein status. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3628-3637 (in Chinese).

- [57] 郑世媛, 江俊峰, 夏建业. ^{13}C 标记代谢流分析中天然稳定性同位素修正矩阵构建方法及应用. 生物工程学报, 2022, 38(10): 3940-3955.

Zheng SY, Jiang JF, Xia JY. Construction and application of natural stable isotope correction matrix in ^{13}C -labeled metabolic flux analysis. *Chin J Biotech*, 2022, 38(10): 3940-3955 (in Chinese).

- [58] Sboner A, Mu XJ, Greenbaum D, et al. The real cost of sequencing: higher than You think!. *Genome Biol*, 2011, 12(8): 125.

- [59] Biswas N, Chakrabarti S. Artificial intelligence (AI)-based systems biology approaches in multi-omics data analysis of cancer. *Front Oncol*, 2020, 10: 588221.

- [60] Mirza B, Wang W, Wang J, et al. Machine learning and integrative analysis of biomedical big data. *Genes*, 2019, 10(2): 87.

- [61] Duan R, Gao L, Gao Y, et al. Evaluation and comparison of multi-omics data integration methods for cancer subtyping. *PLoS Comput Biol*, 2021, 17(8): e1009224.

- [62] Misra BB, Langefeld CD, Olivier M, et al. Integrated omics: tools, advances, and future approaches. *J Mol Endocrinol*, 2018: 2018Jul13;JME-2018Jul13;J18-0055.

- [63] Koppad S, Annappa B, Gkoutos GV, et al. Cloud computing enabled big multi-omics data analytics. *Bioinform Biol Insights*, 2021, 15: 11779322211035921.

(本文责编 郝丽芳)