



NUTRIOMICS

营养组学

张双庆 黄振武 主编



中国协和医科大学出版社



营养组学

主 编 张双庆 黄振武

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁文军	马利娜	王 琴	卢佳希
刘轶群	孙丽翠	朱宝利	吴红英
张双庆	李鹏高	陈海峰	武 娜
黄振武	葛晓萌	韩 枫	靳洪涛

 中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

营养组学 / 张双庆, 黄振武主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2015. 11
ISBN 978-7-5679-0383-8

I. ①营… II. ①张… ②黄… III. ①营养学-基因组-研究 IV. ①R151

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 216969 号

营养组学

主 编: 张双庆 黄振武
责任编辑: 韩 鹏
助理编辑: 杨小杰

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 787×1092 1/16 开
印 张: 16.5
字 数: 400 千字
版 次: 2015 年 11 月第 1 版 2015 年 11 月第 1 次印刷
定 价: 178.00 元

ISBN 978-7-5679-0383-8

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

序

科技在进步，学科在融合。科技进步日新月异，催人奋进，在人类基因组草图完成的后基因组时代，营养领域迅速迈入组学时代。“营养基因组学”这门新兴学科，先后出现中英文版《营养基因组学》书籍和刊物中，预示着从群体到个性化的营养新时代到来。

新思维/新技术的创新，是科技进步的前提。随着分析仪器的不断革新，新型组合的不断变换，IT 及互联网技术的不断成熟与介入及虚拟云数据库的出现，为新领域新学科的出现打下基础，并大大带动了营养学和食物学的发展，出现相应的学科交叉和融合。营养界正满怀希望地发展代谢组学/蛋白组学/食物基因组/肠道微生态组学等，新技术/新观点的应用，营养界的发展必将进入真正的春天。

应用基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学等系统生物学方法全面系统地进行营养学研究，有助于理解预防疾病和保障健康的分子机制，拓展营养学研究领域和加快研究步伐，提高营养学研究的准确性，从而促进营养学研究的长足发展。

尽管各种组学技术在营养学研究领域得到了长足、迅速发展，但一直缺乏系统介绍营养组学的专著。基于这一领域的发展和需求，根据自己的研究经验和国内外同行的最新研究成果，一帮年轻学者着手编写《营养组学》，详细介绍各种组学及其基本技术在营养领域的应用，涵盖基本理论、方法、策略、标准操作规程及应用实例。

本书介绍了营养基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、脂质组学、金属组学、肠道微生态组学、食物组学等最前沿的理论研究与最新的学术研究成果。本书对我国营养学科的发展必将起到极大的推进作用。也为广大营养学专业学习的学生提供该领域的基础知识和开拓视野。

新技术新方法将对学科发展产生深刻的影响，推荐大家多学习多创新！

中国营养学会理事长

2015 年 10 月

前 言

营养学是研究食物中对人体有益的成分及人体摄取和利用这些成分增进健康的科学，主要目的是通过合理的日常饮食预防疾病和保障人类健康。现代营养学研究需要生理学、细胞生物学、化学、生物化学和分子生物学等多学科综合解释营养问题，传统的营养学研究方法已无法满足这一要求。

最近十余年来，各种组学技术得到快速发展和应用，有力地促进了科技的发展。营养组学是将营养基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、脂质组学、金属组学、肠道微生物组学等技术与营养食品科学相结合而形成的新兴交叉学科，能很好满足和促进现代营养学科的发展，但国际营养学界一直缺乏有关营养组学的专著。工作在营养组学一线的专家和技术骨干结合自己的科研经验和国内外同行的最新研究成果编写本书首次详细介绍了营养组学的理论、方法、标准操作规程和应用实例。

《营养组学》不但可以为营养学专业教师查询营养组学各方面资料提供可靠有效的支持，为广大营养学专业学生学习营养组学的基础知识、查询相关研究进展提供权威性、准确性的服务，而且可以为营养学领域的科研工作者在决策、管理工作上提供营养组学知识方面的依据，因此有其独特的社会意义和学术价值。对于本书中的错误和不足之处，欢迎读者批评指正。

张双庆 黄振武

于中国疾病预防控制中心营养与健康所

2015年10月

目 录

第一章 人类营养组学概论	(1)
第一节 基于蛋白质的人类营养基因组学	(1)
第二节 基于代谢组分的人类营养代谢组学	(4)
第三节 基于微生物的人类营养宏基因组学	(7)
第四节 基于系统的食物链和系统生物学	(9)
第二章 营养基因组学	(12)
第一节 营养基因组学概论	(12)
第二节 基因组学	(13)
第三节 基因组学在营养学中的应用	(37)
第四节 营养基因组学发展前景及面临挑战	(42)
第三章 转录组学	(47)
第一节 引言	(47)
第二节 研究技术及发展历史	(48)
第三节 数据库与软件介绍	(51)
第四节 实验方案	(56)
第五节 应用与举例	(58)
第四章 蛋白质组学	(64)
第一节 概述	(64)
第二节 蛋白质组学相关概念、研究内容及意义	(64)
第三节 蛋白质组学技术	(68)
第四节 蛋白质组学在营养学研究中的应用	(95)
第五节 蛋白质组学发展方向与应用展望	(99)
第五章 营养代谢组学	(104)
第一节 概念与历史	(105)
第二节 系统生物学中的代谢组学	(105)
第三节 研究方法	(108)
第四节 营养代谢组学研究应用	(122)
第五节 发展现状与趋势	(128)

第六节 代谢组学标准操作规程	(128)
第六章 脂质组学	(140)
第一节 脂质的分类与生物功能	(140)
第二节 脂质组学的历史与概念	(142)
第三节 脂质组学的研究方法	(143)
第四节 脂质组学的研究应用	(155)
第五节 发展现状与趋势	(156)
第六节 脂质代谢组学标准操作规程	(157)
第七章 金属组学	(163)
第一节 金属和类金属在生物体中存在形式的多样性	(163)
第二节 金属组学的兴起和发展	(170)
第三节 金属组学技术	(174)
第四节 金属组学在营养学中的应用	(206)
第五节 展望	(207)
第八章 肠道微生物组学	(222)
第一节 肠道微生物多样性	(222)
第二节 肠道微生物的功能	(224)
第三节 肠道微生物的形成发展及影响因素	(226)
第四节 肠道微生物研究技术	(227)
第九章 食物组学	(236)
第一节 研究方法	(236)
第二节 食物组学在食物营养中的应用	(239)
第三节 展望	(241)
第十章 组学数据分析原则	(243)
第一节 材料	(243)
第二节 方法	(248)

第一章 人类营养组学概论

Omics 是组学的英文称谓，它的词根“-ome”意思是一些种类个体的系统集合。

人类营养组学 (human nutriomics) 是后基因组时代营养食品科学与组学交叉形成的一个新学科，主要从分子水平和人群水平研究膳食营养与基因的交互作用及其对人类健康的影响，进而建立基于个体基因组结构特征的膳食干预方法和营养保健措施，实现个体化营养 (personalized nutrition)，为广义系统生物学的分支学科。通常包括：①基于蛋白质的人类营养基因组学 (human nutritional genomics or human nutrigenomics)；②基于代谢组分的人类营养代谢组学 (human nutritionalmetabolomics)；③基于微生物的人类营养宏基因组学 (human nutritional systems biology)；④基于系统的食物组学 (foodomics) 和系统生物学 (systems biology)。

第一节 基于蛋白质的人类营养基因组学

人类营养基因组学源于人类基因组学 (human genomics)。人类基因组学是对人体基因组 (genome) 进行基因分布结构作图、DNA 测序和功能分析的科学。对基因组物理结构的作图和测序的研究又称为结构基因组学 (structural genomics)，而分析基因组功能的研究则称为功能基因组学 (functional genomics)。与功能基因组学相关的几个概念：转录组学 (transcriptomics)、蛋白质组学 (proteomics) 和表观基因组学 (epigenomics)。

人类结构基因组学是系统研究人类基因组的基因数量，每个基因在染色体上的线性分布位置距离，以及每个基因编码区和基因间隔区的 DNA 序列结构的一门学科。随着宏伟的人类基因组计划顺利完工，人类基因遗传图、物理图、序列图和基因图早已绘就，与人体营养相关的结构基因组学研究工作不再是重点。因此，作为人体基因组学的分支之一，人类营养基因组学的未来发展方向主要为与人类营养相关的功能基因组学。

目前认为，营养基因组学研究有可能在以下多方面对传统营养学产生重要影响：

1. 进一步阐明单一营养素失衡对整个机体系统的影响。采用基因组学技术，可以检测该营养素失衡前后机体各细胞或组织基因表达谱的差异分析，确认营养失衡的作用靶器官或组织，及至明确的分子机制或分子通路。

2. 探索发现评价人体单一营养素营养状况的新生物标志物。可以借助于功能基因组学技术，未来可通过从 DNA、RNA 到蛋白质等不同层次的研究来寻找、发现适宜的分子标志物，作为评价营养素状况的分子标志物，进而更准确、更合理地确定动物对营养素的需要量，从而彻底改变传统的剂量-功能反应的营养素需要量研究模式。现有的营养需要量均非

根据基因表达确定，仅有极少数是依据生化指标。

3. 进一步阐明多种营养素之间或营养素与激素之间的交互影响。人体基因组表达谱的变化可以研究能量限制、微量营养素缺乏、糖代谢失衡和脂质代谢失衡等问题。

4. 使个性营养成为可能。目前的营养需要量均系针对群体而言，而未能考虑个体之间的基因差异。未来将有可能应用基因组学技术阐明与营养有关的单核苷酸多态性 (SNPs)，通过基因型的鉴定，确定个体的营养需要量，使个体营养成为可能。

一、转录组学

人类基因组包含有 30 亿个碱基对，其中大约只有 5 万个基因转录成 mRNA 分子，转录后的 mRNA 能被翻译生成蛋白质的也只占整个转录组的 40% 左右。通常，同一种组织表达几乎相同的一套基因以区别于其他组织，如：脑组织或心肌组织等分别只表达全部基因中不同的 30% 而显示出组织的特异性。

以 DNA 为模板合成 RNA 的转录过程是基因表达的第一步，也是基因表达调控的关键环节。与基因组不同的是，转录组 (transcriptome) 的定义中包含了时间和空间的限定。同一细胞在不同的生长时期及生长环境下，其基因表达情况是不完全相同的。广义上指某一生理条件下，细胞内所有转录产物的集合，包括信使 RNA、核糖体 RNA、转运 RNA 及非编码 RNA；狭义上指所有 mRNA 的集合。

转录组学是一门在整体水平上研究细胞中基因转录的情况及转录调控规律的学科。简而言之，转录组学是从 RNA 水平研究基因表达的情况。

与人类营养相关的转录组学研究领域：

1. 营养素营养评价或代谢调控新差异基因的发掘。
2. 营养遗传性疾病靶基因的转录水平研究。
3. 运用 microRNA 调控代谢性疾病或癌症靶基因的防治策略研究。
4. 人体慢性代谢病靶基因的转录水平研究。
5. 非编码区域功能研究：Non-coding RNA 研究、microRNA 前体研究等。
6. 转录本结构研究，包括 UTR 鉴定、融合基因鉴定、Intron 边界鉴定和可变剪切等。

转录组谱可以提供什么条件下什么基因表达的信息，并据此推断相应未知基因的功能，揭示特定调节基因的作用机制。通过这种基于基因表达谱的分子标签，不仅可以辨别细胞的表型归属，还可以用于疾病的诊断。

目前用于转录组数据获得和分析的方法主要有基于核酸杂交的芯片技术（包括 cDNA 芯片和寡聚核苷酸芯片）和基于核酸测序的基因表达系列分析技术（serial analysis of gene expression, SAGE）和高通量测序技术（high-throughput sequencing）又称“下一代”测序技术（“next-generation” sequencing technology）。RNA-seq 即转录组测序技术，是新近发展起来的，就是把 mRNA、microRNA 和非编码 RNA 等或者其中一些用高通量测序技术把它们的序列测出来。广泛用于转录本结构（基因边界鉴定、可变剪切研究等），转录本变异（如基因融合、编码区 SNP），非编码区域功能（non-coding RNA、microRNA 前体研究等），以及全新转录本发现等领域的研究。

目前,人类营养领域里有关转录组学的研究,多见于硒蛋白基因组、锌营养状况评价新指标和 microRNA 调控营养素遗传或代谢疾病靶基因等。

二、蛋白质组学

不同发育、生长期和不同生理、病理条件下不同的细胞类型的基因表达是不一致的。很显然,不同细胞在不同生理或病理状态下转录子组包含的 mRNA 的种类不尽相同。mRNA 经翻译产生蛋白质,不同细胞在不同生理或病理状态下所表达的蛋白质的种类也不尽相同。蛋白质是生理功能的执行者,是生命现象的直接体现者。更重要的是,蛋白质复杂的翻译后修饰、蛋白质的亚细胞定位或迁移、蛋白质-蛋白质相互作用等则几乎无法从 mRNA 水平来判断。

蛋白质组 (proteome) 是指由人类个体全基因组,或其机体的一个细胞、一类组织表达的所有蛋白质。与传统的蛋白质研究注重研究单一蛋白质不同,蛋白质组学更侧重于研究参与特定生理或病理状态下所有蛋白质的种类和特征及其与周围环境 (分子) 的关系,包括蛋白质的表达水平,翻译后的修饰,蛋白与蛋白相互作用等,由此获得蛋白质水平上的关于疾病发生,细胞代谢等过程的整体而全面的认识。蛋白质组研究的开展不仅是生命科学研究进入后基因组时代的里程碑,也是后基因组时代生命科学研究的核心内容之一。

与人类营养相关的蛋白质组学研究领域:

1. 营养素营养状况评价或代谢调控新差异蛋白的发掘。利用蛋白质组学技术,寻找不同营养状态下或不同生理状态下所有蛋白质中差异表达的特征蛋白质,对其结构加以鉴定,对其功能给予明确。

2. 人体慢性代谢病靶基因的翻译水平研究。

3. 营养性遗传疾病靶基因的翻译水平研究。

4. 肿瘤特征性营养代谢通路中酶组学的翻译水平研究。

目前用于蛋白质组数据获得和分析的方法主要有基于双向凝胶电泳的蛋白分离技术、基于质谱分析的蛋白结构分析和基于反义寡核苷酸和基因敲出的功能鉴定。

蛋白质组学的发展既是技术所推动的也是受技术限制的。蛋白质组学研究成功与否,主要取决于其技术方法水平的高低。蛋白质组学研究远比结构基因组学复杂,也比转录组学困难,源于氨基酸残基种类远多于核苷酸残基 (20/4) 及蛋白质有着复杂的翻译后修饰,如甲基化、生物素化、磷酸化和糖基化等。

三、营养素与人类表观遗传学、人类表观基因组学

表观基因组学和表观遗传学 (epigenetics) 是两个概念,表观遗传学是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下,基因表达了可遗传的变化的一门遗传学分支学科。表观遗传的现象很多,主要包括核酸甲基化,组蛋白共价修饰,染色质重塑,基因沉默和 RNA 编辑等调控机制。DNA 甲基化与染色质的压缩状态、DNA 的不可接近性,以及与基因沉默 (gene silencing) 状态相关;而 DNA 去甲基化、组蛋白的乙酰化和染色质去压缩状态,则与转录的启动、基因活化和行使功能有关。这意味着,不改变基因结构,而改变基因转录的

微环境条件就可以令其沉默,或使其激活。其中,DNA甲基化的甲基供体持续供应需要多种营养素的参与。

人体内核酸(DNA和RNA)甲基化的甲基供体大多来自活性甲基——S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)。SAM在人体内则甲硫氨酸和ATP经甲硫氨酸腺苷转移酶催化产生。甲硫氨酸经甲硫氨酸循环(methionine cycle)由同型半胱氨酸接受一碳单位(one carbon union)——N5-甲基四氢叶酸提供的甲基并在维生素B₁₂的参与下由N5-甲基四氢叶酸甲基转移酶催化合成。

一碳单位指某些氨基酸(包括丝氨酸、组氨酸、甘氨酸和色氨酸)分解代谢过程中产生含有一个碳原子的基团,包括甲基、亚甲基、甲烯基、甲炔基、甲酚基及亚氨甲基等。一碳单位具有以下两个特点:①不能在生物体内以游离形式存在;②必须以四氢叶酸为载体。人体内四氢叶酸可有叶酸经二氢叶酸还原酶的催化,通过两步还原反应而生成。

人类DNA甲基化特点:在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)的作用下,将一个甲基(SAM提供的)添加的胞嘧啶的5'-碳分子上,形成5-甲基化胞嘧啶(5-methylcytosine)。5-甲基化胞嘧啶能够自发的脱氨基形成胸腺嘧啶(thymine)。全基因组约1%的DNA碱基能够发生甲基化修饰,高度甲基化的部分DNA序列被大的非甲基化DNA序列所分隔开了,难以被DNA修复系统所识别。

在全基因组的水平上研究表观遗传修饰标志及其与基因表达的相互关系的遗传分支学科称为表观基因组学。表观基因组学使人们对基因组的认识又增加了一个新视角:对基因组而言,不仅仅是序列包含遗传信息,而且其修饰也可以记载遗传信息。欧洲的生物学家于1999年成立“人类表观基因组研究联合体(human epigenome consortium, HEC)”,启动人类表观基因组计划(human epigenome project, HEP),绘制人类基因组甲基化可变位点(methylation variable positions, MVP)图谱,即不同组织类型或疾病状态下,甲基化胞嘧啶在基因组DNA序列中的分布和发生频率。HEP的提出和实施,标志着与人类发育和肿瘤疾病密切相关的表观遗传学和表观基因组研究进入了一个崭新的时代。目前全球最大的表观遗传学研究中心是美国霍普金斯大学人类公共疾病表观遗传学中心(<http://www.hopkins-medicine.org/epigenetics/>)。在我国,表观遗传学的研究起步较晚,2007年10月在烟台举办了第一次表观遗传学学术研讨会。

第二节 基于代谢组分的人类营养代谢组学

基因组学和蛋白质组学分别从基因和蛋白质层面探寻生命的活动,而实际上细胞内许多生命活动是发生在代谢物层面的,如细胞信号释放、能量传递、细胞间通信等都是受代谢物调控的。

代谢组学(metabonomics, metabolomics)是某一生物或细胞在某一特定生理时期内所有低分子量代谢物同时进行定性和定量分析的一门新学科。它以组群指标分析为基础,以高通量检测和数据处理为手段,以信息建模与系统整合为目标,研究生物整体、系统或器官的内源性代谢物质及其与内在或外在因素的互作。它是基因组学的延伸。代谢组学的研

究方法通常有两种方法即代谢物指纹分析 (metabolomic fingerprinting) 和代谢轮廓分析 (metabolomic profiling)。

代谢组学能从整体水平定量地考察饮食、生活习惯、生物活性物质、肠道菌群等对机体代谢造成的细微动态变化,并有望为营养需要量的研究、营养流行病学和营养相关疾病的研究提供新的策略。后来,根据代谢物的特异性,人类营养代谢组学衍生出氨基酸代谢组学 (amino acid metabolomics)、金属组学 (metallomics)、脂质组学 (lipidomics) 和糖组学 (glycomics)。

一、氨基酸代谢组学

人体氨基酸组包括:①必需氨基酸和条件必需氨基酸:精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸(蛋氨酸)、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸;②神经内分泌新陈代谢: γ -氨基丁酸、甘氨酸、丝氨酸、牛磺酸、酪氨酸;③氨/能量新陈代谢: α -氨基己二酸、天门冬酰胺、天门冬氨酸、瓜氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、鸟氨酸;④硫和硒新陈代谢:半胱氨酸、胱硫醚、同型半胱氨酸及其含硒类似物;⑤代谢中产物: α -氨基正丁酸、丙氨酸、鹅肌肽、 β -丙氨酸、 β -氨基异丁酸、肌肽、乙醇胺、 δ -羟基赖氨酸、羟化脯氨酸、1-甲基组氨酸、3-甲基组氨酸、磷酸乙醇胺、磷酸丝氨酸、脯氨酸、肌氨酸、精氨(基)琥珀酸、羟化瓜氨酸。

基于液相色谱-串联质谱的氨基酸代谢组学方法,已经被广泛应用于人体在不同生理或疾病条件下的全氨基酸图谱分析,氨基酸内稳态监测及致病机制研究。与稳定同位素标记技术相结合,还可以深入探索一组氨基酸间的相互转化,与叶酸、维生素 B_{12} 和 B_6 等B族维生素的相互影响及一碳单位的不同去向和归属等。

二、金属组学

在人体内,除以有机化合物形式存在的C、H、O、N 4种元素组成有机化合物外,如碳水化合物、脂肪、蛋白质、维生素等,其余各种元素,无论其存在的形式如何,含量多少,统称为矿物质,也称无机化学元素、灰分或无机盐。按照矿物质在人体内的含量和膳食中的需要量不同,矿物质分为常量元素和微量元素两大类。前者包括钙、磷、硫、钾、钠、氯和镁称为必需常量矿物元素。人体必需的微量元素目前认为有铁、锰、钴、铜、锌、硒、钼、碘、氟、钒、镍、砷、铬、锂、硅和锡,某些元素的必需性还在研究中有待确认。另一类微量元素是必需性尚不明确元素,它的含量已查明但生理作用还不太清楚。

人类金属组(human metallomes)指人体中的所有矿物质种类。不仅包括与蛋白质和酶结合的金属(如钙、锌、铁和铜等)和类金属(如硒、硫、磷和碘等),还包含金属或类金属与核酸、小分子配体(有机酸、氨基酸等)、多糖等内源性或生物诱导的生物分子形成复合物、自由金属离子及不同价态等所有存在形式。

金属组学是一门新兴的前沿交叉学科,是对若干涉及矿物元素相关生命过程的分子机制及对细胞与组织内全部金属离子和金属配合物进行综合研究的学科。金属组学其中一个重要的领域是金属蛋白质组学(metalloproteomics),即对与蛋白质结合的金属离子功能的

研究。

分析技术上,将毛细血管电泳或液相色谱与 ICP-MS 和 ES-MS 串接的联合技术,既发挥毛细血管电泳或液相色谱的高分离能力,也利用 ICP-MS 的高灵敏度和 ESI-MS 强的表征能力,因而具有获得定量分析和结构信息的双重优点。另外,大量新的生物技术化合物标准物质和参考物质得以制备。再结合稳定同位素标记技术的利用,为营养金属组学的跨越式发展提供了坚实的基础。

营养领域里,金属组学的几个重要研究方向:

1. 不同生理或疾病条件下,已知类金属蛋白(金属硫蛋白、磷酸化蛋白和硒蛋白)响应,探索新型营养状态评价指标。
2. 发掘新金属蛋白或类金属蛋白,开展金属结合区的结构功能分析。
3. 对比分析膳食单一金属或类金属其不同价态或形态化合物的代谢、生理功能与致病机制。
4. 人体中必需性不明微量元素有关的生理功能、需要量和失衡疾病诊断指标研究。
5. 人体金属或类金属生物分子的含量、结构与生物效应分析。

总之,金属组学技术在营养研究中的推广运用,对矿物元素的研究彻底从元素总量分析转向至以价态、形态和结构表征分析,从基于生理响应的功能效应转向基于组学的分子机制系统信息探索。

三、脂质组学

脂质不仅是组成生物膜的基础物质,而且通过脂质-脂质作用及脂质与其他生物分子的相互作用构成复杂的脂代谢网络,在人体具有重要的生理功能。脂肪是机体内储能物质;减少热量散失,维持体温恒定;减少内脏器官之间的摩擦,具有缓冲外界压力的作用;磷脂是构成细胞膜、线粒体膜、叶绿体膜等结构的重要成分,又是脑神经细胞传递信息的化学物质;胆固醇是合成性激素、胆汁盐、内源性维生素 D 不可或缺的原料。

人类脂质组是指人体内组织、细胞和体液中存在的全部脂质。脂质可分为八大类型:脂肪酸类、甘油酯类、甘油磷脂类、鞘脂类、固醇类、萜烯类、糖脂类、聚酮类。

脂质组学是对整体脂质进行系统分析的一门新兴学科,通过比较不同生理状态下脂代谢网络的变化,进而识别代谢调控中关键的脂生物标志物,最终揭示脂质分子及与其他生物分子间的相互作用及其在各种生命活动中的作用机制。

通过脂质组学研究发现,肥胖、糖尿病、阿尔茨海默病及癌症等均与脂代谢紊乱有一定关联,对疾病发生发展过程中具有生物标记作用的脂质的动态变化监测,对疾病做到早期诊断及病程转归科学预测。

与由基本单元聚合而成的蛋白质和多糖不一样,脂质分子种类繁多,结构的多样性,脂质与脂质、脂质与蛋白质等生物分子相互作用的复杂性,以及检测分析手段的滞后,阻碍了人们对人体脂质组及复杂的代谢网络和功能调控的系统研究。

四、糖组学

人体内的糖类化合物可以大致分为单糖、多糖和糖复合物 (glycoconjugates)。后者再被细分为糖蛋白 (glycoprotein)、蛋白聚糖 (proteoglycan) 和糖脂 (glycolipids)。

糖蛋白是一种或多种糖链以共价键连接到肽链上的蛋白质。多分布细胞膜、溶酶体和细胞外液。糖蛋白中蛋白与糖链的链接分为 N-连接型和 O-连接型。糖链可影响糖蛋白 (如激素或酶) 生物活性, 糖蛋白新肽链内折叠、亚基间的聚合与空间构象维系, 以及分子间 (如受体与配体) 识别和结合。

蛋白聚糖是一条或多条糖胺聚糖链以共价键与核心蛋白形成的大分子糖复合物化合物。多分布于软骨、结缔组织、角膜基质、关节滑液、黏液和眼玻璃体等组织。人体内重要的糖胺聚糖有 6 种, 即硫酸软骨素类 (chondroitin sulfates)、硫酸皮肤素 (dermatan sulfate)、硫酸角质素 (keratan sulfate)、透明质酸 (hyaluronic acid)、肝素 (heparin) 和硫酸类肝素 (heparan sulfate)。

糖脂是糖和脂质结合所形成的物质的总称。最简单的糖脂是半乳糖脑苷脂, 研究较为深入的是鞘糖脂。鞘糖脂分子中的糖基数目不等。仅含一个糖基的鞘糖脂统称脑苷脂。含多个糖基的鞘糖脂又分为两大类: 不含唾液酸的中性鞘糖脂和含有唾液酸的酸性鞘糖脂。

糖组学是对糖链组成及其功能研究的一门新学科, 其主要研究对象为聚糖涉及糖与糖之间、糖与蛋白质之间、糖与核酸之间的联系和相互作用。糖组学又分为结构糖组学 (structural glycomics) 和功能糖组学 (functional glycomics)。

第三节 基于微生物的人类营养宏基因组学

宏基因组 (metagenome) 包含了可培养的和未培养的微生物的基因总和, 微生物主要包括环境样品中的细菌和真菌。宏基因组学 (metagenomics) 又称微生物环境基因组学、元基因组学。它是一种以环境样品中的微生物群体基因组为研究对象, 以功能基因筛选和测序分析为研究手段, 直接对特定环境样品中提取全部微生物的 DNA 进行克隆, 并构建宏基因组文库, 研究环境样品所包含的全部微生物的遗传组成及其群落功能, 为充分认识和开发利用非培养微生物, 并从完整的群落水平上认识微生物的活动、最大限度地挖掘新的生理活性物质 (或获得新基因) 等微生物资源提供了可能。宏基因组学是一种不依赖于人工分离培养的微生物基因组技术。与人体营养相关的微生物宏基因组, 主要涉及人体共生微生物和食物发酵微生物。

一、人体肠道正常菌群与微生态平衡

人体微生态系统包括口腔、皮肤、泌尿、胃肠道四个微生态系统。以肠道微生态系统最为主要、最为复杂, 也与人体营养健康最为密切。肠道菌群分为正常菌群和过路菌群, 正常菌群主要为细菌, 主要由厌氧菌、兼性厌氧菌和需氧菌组成, 其中专性厌氧菌 99% 以上。由于胃酸、胆汁作用及小肠液流量大、蠕动快, 因而胃、十二指肠、空肠细菌的种类

及数量极少,主要为革兰阳性需氧菌,如链球菌、葡萄球菌和乳酸杆菌。回肠末端细菌数逐渐增加,主要含乳酸杆菌、大肠埃希菌、类杆菌和梭状芽胞杆菌等。结肠内细菌数明显增加,大多为厌氧菌,主要含双歧杆菌、类杆菌和乳酸杆菌等。

正常生理状态下,肠道正常菌群与肠黏膜紧密结合构成肠道的生物屏障,通过占位效应、营养竞争及其所分泌的各种代谢产物和细菌素等抑制条件致病菌的过度繁殖或致病菌的入侵,从而维持肠道的微生态平衡。正常菌群可增加人体必需的维生素(如B族维生素和维生素K)合成,促进氨基酸、微量元素、某些无机盐类(如钙、磷、铁等)的吸收和利用。将胆固醇转化为类胆固醇,具有改善脂质代谢紊乱的作用。正常菌群还能加工诸如植物多糖等人类膳食中一些难以消化的组分,促进肠道排便,阻止腐败细菌的增殖,减少腐败产物中的氨、胺类、硫化氢、酚类、吲哚、粪臭素和内毒素等有毒物质产生。

宏基因组学技术在人体肠道微生态领域的应用和兴起,突破了传统方法基于纯培养的限制,对人体微生物全群落的种群数量和组成结构进行研究,从整体上揭示微生物群落之间及其与宿主之间的进化关系,微生境中功能基因分布特点、肠道微生态(microflora)维持平衡机制及失衡对人体健康的影响等。基于宏基因组学技术,对比观察不同遗传背景或不同地域背景生活对人体微生物群落结构和功能的影响,分析人体正常菌群共有的结构和功能特征。利用宏基因组学策略,对比分析分别处于健康生理状态下与疾病(肥胖、糖尿病等等)病理状态下或疾病不同进程中人体微生物群落的结构和功能变化,发掘新的益生菌(probiotics)品种。

二、食物发酵的微生态系统

发酵食品是指采用工程技术手段,利用生物(主要是微生物)和有活性的离体酶的某些功能,为人类生产有用的食品。人们熟知的传统发酵食品包括泡菜、食醋、酱油、白酒、黄酒、啤酒、果酒、腐乳、红茶、纳豆和奶酪等。用于传统发酵食品的微生物有酵母菌、真菌、细菌等。细菌主要由乳酸菌、醋酸菌和一些革兰阳性菌、革兰阴性菌所构成。

泡菜是一种具有独特风味且历史悠久的发酵制品。发酵初期时,肠膜明串珠菌占优势地位。肠膜明串珠菌对酸度比较敏感,随着发酵的进行,它的生长繁殖受到抑制,逐渐被短乳杆菌和植物乳杆菌所取代。基于16S rDNA基因V1~V3区的宏基因组分析已经用于韩国和中国泡菜微生物群落结构及动态变化的研究,结果清晰地揭示了泡菜这一传统发酵食品酿造过程中微生物的演替规律与代谢产物之间的联系。

人们习惯将酒大致分为白酒、黄酒、果酒、药酒和啤酒等五类。酒的发酵生产与一定地理环境条件有关、发酵的微生物种群和窖池(罐)发酵的微生态息息相关。宏基因组学是一个开拓发酵微生物研究领域的新方法。与传统微生物学方法不同,无需分离培养发酵微生物,宏基因组学就能开展发酵微生物及其基因和酶资源的研究,快速高效发掘影响酒发酵工艺和品质的功能菌和功能酶,还可以进行微生物生态学研究,从整体微生物群落水平揭示不同发酵微生物群落多样性及其变化。二者结合,有助于全面了解发酵微生物群落的代谢机制和形成白酒和葡萄酒与众不同的香味组分的构成和风味特征。

传统食醋历史悠久,工艺独特,酿造过程中微生物群落的多样性及其代谢产物赋予传

统食醋各自独特的风味。与醋酸发酵过程相关的细菌为醋杆菌属、乳杆菌属和念珠藻属。在整个醋酸发酵过程中,醋酸菌的含量不断增加,乳酸菌比例降低。乳酸菌对食醋的风味形成具有重要作用。

近年来,随着新一代高通量、低成本测序仪的问世,宏基因组的研究可对特定环境中的基因组片段直接进行测序而不用构建文库,从而避免了在文库构建过程中利用细菌对样品进行克隆及克隆中引起的偏差,简化了宏基因组研究的基本操作,提高了测序效率,极大地促进了宏基因组学发展及其在人类营养与健康领域的应用。

第四节 基于系统的食物链和系统生物学

食物组学,即借助先进的组学技术,研究满足人体营养与健康需求的食物链,主要研究涉及食物指纹特征与溯源性、转基因食物与安全性、新资源食物、功能性食物、营养制品等。

系统生物学的首要任务是对系统状态和结构进行描述,即致力于对系统的分析与模式识别,包括对系统的元素与系统所处环境的定义,以及对系统元素之间的相互作用关系和环境与系统之间的相互作用的深入分析。具体如生物反应中反应成分之间量的关系,空间位置,时间次序,反应成分之间的因果关系,特别是反馈调节和变量控制等有关整个反应体系的问题等。其次要对系统的演化进行动态分析,包括对系统的稳态特征、分岔行为、相图等分析。掌握了系统的基本演化机制,使系统具有目标性和可操作性,使之按照我们所期望的方向演化,也有助于我们重新构建或修复系统,为组织工程学的组织设计提供指导。另外,系统科学对生物系统状态的描述是分层次的,对不同层次进行的描述可能是完全不同的;系统科学对系统演化机制的分析更强调整体与局部的关系,要分析子系统之间的作用如何形成系统整体的表现、功能,而且对系统整体的每一行为都要找出其与微观层次的联系。

系统生物学的研究包括两方面的内容。首先是实验数据的取得,这主要包括提供生物数据的各种组学技术平台,其次是利用计算生物学建立生物模型。

系统生物学的技术平台主要为各种组学研究。这些高通量的组学实验构成了系统生物学的技术平台。提供建立模型所需的数据,并辨识出系统的结构。其中包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、相互作用组学和表型组学计算生物学通过建模和理论探索。可以为生物系统的阐明和定量预测提供强有力的基础。计算生物学包括数据开采和模拟分析。数据开采是从各实验平台产生的大量数据和信息中抽取隐含其内的规律并形成假说。模拟分析是用计算机验证所形成的假说,并对拟进行的体内、体外生物学实验进行预测,最终形成可用于各种生物学研究和预测的虚拟系统。计算生物学涉及一些新的数学原理和运算规则,需要物理和数学来研究生物学的最基本原理,也需要计算科学、信息学、工程学等进行生物工程重建和生物信息传递的研究。

参 考 文 献

- [1] Carninci P, Kasukawa T, Katayama S, et al. The transcriptional landscape of the mammalian genome. *Science*. 2005, 309 (5740) : 1559–1563.
- [2] Sultan M, Schulz MH, Richard H, et al. A global view of gene activity and alternative splicing by deep sequencing of the human transcriptome. *Science*, 2008, 321 (5891) : 956–960.
- [3] Brian JH, Michael CZ. Advancing RNA-Seq analysis. *Nature Biotechnology*, 2010, 28 (5) : 421–423.
- [4] Rual JF, Venkatesan K, Hao T, et al. Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network. *Nature*, 2005, 437 (7062) : 1173–1178.
- [5] Wilhelm M, Schlegl J, Hahne H, et al. Mass-spectrometry-based draft of the human proteome. *Nature*, 2014, 509 (7502) : 582–587.
- [6] Kim MS, Pinto SM, Getnet D, et al. A draft map of the human proteome. *Nature*, 2014, 509 (7502) : 575–581.
- [7] Lechner M, Boshoff C, Beck S. Cancer epigenome. *Adv Genet*, 2010, 70 : 247–276.
- [8] Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell*, 2007, 128 (4) : 669–681.
- [9] Kiefer JC. Epigenetics in development. *Dev Dyn*, 2007, 236 (4) : 1144–1156.
- [10] Maunakea AK, Chepelev I, Zhao K. Epigenome Mapping in Normal and Disease States. *Circ Res*, 2010, 107 (3) : 327–339.
- [11] Rivera CM, Ren B. Mapping human epigenomes. *Cell*, 2013, 155 (1) : 39–55.
- [12] Kim SJ, Lee JW, Jung YS, et al. Ethanol-induced liver injury and changes in sulfur amino acid metabolomics in glutathione peroxidase and catalase double knockout mice. *J Hepatol*, 2009, 50 (6) : 1184–1191.
- [13] Ubhi BK, Cheng KK, Dong J, et al. Targeted metabolomics identifies perturbations in amino acid metabolism that sub-classify patients with COPD. *MolBiosyst*, 2012, 8 (12) : 3125–3133.
- [14] Tomita R, Todoroki K, Machida K, et al. Assessment of the efficacy of anticancer drugs by amino acid metabolomics using fluorescence derivatization-HPLC. *Anal Sci*, 2014, 30 (7) : 751–758.
- [15] Haraguchi H. Metallomics as integrated biometal science. *J Anal At Spectrom*, 2004, 19 (1) : 5–14.
- [16] Shi W, Chance MR. Metallomics and metalloproteomics. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65 (19) : 3040–3048.
- [17] Mounicou S, Szpunar J, Lobinśki R. Metallomics; the concept and methodology. *ChemSoc Rev*, 2009, 38 (4) : 1119–1138.
- [18] Lagarde M, G  lo  n A, Record M, et al. Lipidomics is emerging. *BiochimBiophysActa*, 2003, 1634 (3) : 61.
- [19] Han X, Gross RW. Shotgun lipidomics: multidimensional MS analysis of cellular lipidomes. *Expert Rev Proteomics*, 2005, 2 (2) : 253–264.
- [20] Milne S, Ivanova P, Forrester J, et al. Lipidomics: an analysis of cellular lipids by ESI-MS. *Methods*, 2006, 39 (2) : 92–103.
- [21] Gross RW, Han X. Lipidomics in diabetes and the metabolic syndrome. *Methods Enzymol*, 2007, 433 : 73–90.
- [22] Hinterwirth H, Stegemann C, Mayr M. Lipidomics: quest for molecular lipid biomarkers in cardiovascular disease. *CircCardiovasc Genet*, 2014, 7 (6) : 941–954.