



代谢物组学

赵有文

2010/11/3



概念的提出

- 2000年，**Oliver Fiehn**在Nature Biotech上发表文章，提出metabolomics一词。

© 2000 Nature America Inc. • <http://biotech.nature.com>

RESEARCH ARTICLES

Metabolite profiling for plant functional genomics

Oliver Fiehn^{1*}, Joachim Kopka², Peter Dörmann¹, Thomas Altmann¹, Richard N. Trethewey², and Lothar Willmitzer¹

¹Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology, 14424 Potsdam, Germany. ²Metanomics GmbH & Co KGaA, Tegelers Weg 33, 10589 Berlin, Germany.
*Corresponding author (fiehn@mpimp-golm.mpg.de).

Received 17 April 2000; accepted 21 August 2000

Multiparallel analyses of mRNA and proteins are central to today's functional genomics initiatives. We describe here the use of metabolite profiling as a new tool for a comparative display of gene function. It has the potential not only to provide deeper insight into complex regulatory processes but also to determine phenotype directly. Using gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS), we automatically quantified 326 distinct compounds from *Arabidopsis thaliana* leaf extracts. It was possible to assign a chemical structure to approximately half of these compounds. Comparison of four *Arabidopsis* genotypes (two homozygous ecotypes and a mutant of each ecotype) showed that each genotype possesses a distinct metabolic profile. Data mining tools such as principal component analysis enabled the assignment of "metabolic phenotypes" using these large data sets. The metabolic phenotypes of the two ecotypes were more divergent than were the metabolic phenotypes of the single-loci mutant and their parental ecotypes. These results demonstrate the use of metabolite profiling as a tool to significantly extend and enhance the power of existing functional genomics approaches.

Keywords: functional genomics, *Arabidopsis thaliana*, metabolite profiling, cluster analysis, metabolomics, bioinformatics



概念

- 代谢物组学（**Metabolomics**）是关于定量描述生物在特定环境下特定时期低分子量（ $MW < 1000$ ）的内源性代谢物质的科学。
- 研究内容
定量分析生物体内的低分子量代谢物。
- 研究方法
 - （1）NMR-based （2）MS-based
 - （3）Chromatography-based
- 适用于植物和微生物模型。



概念

- **代谢组学 (Metabonomics)** 是关于定量描述生物内源性代谢物质的整体及其对内因和外因变化应答规律的科学。
- **研究内容**
 - (1) 定量描述代谢物质的整体及其动态变化规律。
 - (2) 确定此变化规律与生物过程的有机联系。
- **研究方法**
 - (1) NMR-based
 - (2) MS-based
 - (3) Chromatography-based
- 适用于动物模型。



概念

- **Metabolomics** 强调分析描述小分子代谢物质，是个静态的认识概念。
- **Metabonomics** 是对生物系统进行整体和动态的认识。可以认为前者是后者的一个组成部分。
- 有人提出了 **Dynamic Metabolomics** 的概念，该概念非常接近 **Metabonomics**。可以预见，随着这门学科的深入发展，两个概念将趋向一致。
- 尽管两个概念之间存在差异，但实际应用时两个概念是可以互换的，研究的方法和建模的过程也是一样的。



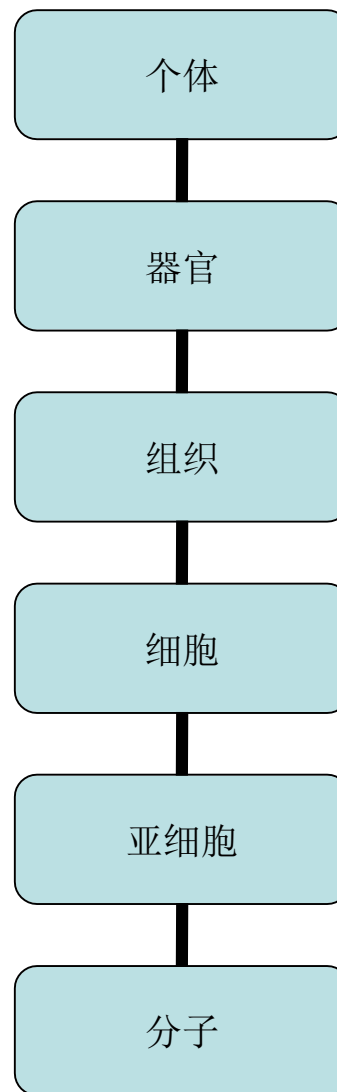
背景

后基因组时代

- 生物学研究策略

整体论 **Top-down** ↑

还原论 **Bottom-up** ↓





背景

系统生物学

- 基因组学
- 转录组学
- 蛋白质组学

What may or may not happen

代谢（物）组学 *What really has happened*

时间尺度 环境影响



背景

- 例如一个正常人体包括“人体”本身和与之共同进化的消化道微生物，孤立地研究人体本身的基因，转录子以及蛋白质能获得人体生物学的重要信息，但无法获得消化道微生物的信息。人体的尿液和血液的代谢组却携带着包括肠道菌在内的每一个细胞的信息，故代谢组学对研究如人体这样复杂的生物进化杂合体十分有效。



发展简史

© 2000 Nature America Inc. • <http://biotech.nature.com>

RESEARCH ARTICLES

Metabolite profiling for plant functional genomics

Oliver Fiehn^{1*}, Joachim Kopka², Peter Dörmann¹, Thomas Altmann¹, Richard N. Trethewey², and Lothar Willmitzer¹

¹Max Planck Institute of Molecular Plant Physiology, 14424 Potsdam, Germany. ²Metanomics GmbH & Co KGaA, Tegeler Weg 33, 10589 Berlin, Germany.
*Corresponding author (fiehn@mpimp-golm.mpg.de).

Received 17 April 2000; accepted 21 August 2000

Multiparallel analyses of mRNA and proteins are central to today's functional genomics initiatives. We describe here the use of metabolite profiling as a new tool for a comparative display of gene function. It has the potential not only to provide deeper insight into complex regulatory processes but also to determine phenotype directly. Using gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS), we automatically quantified 326 distinct compounds from *Arabidopsis thaliana* leaf extracts. It was possible to assign a chemical structure to approximately half of these compounds. Comparison of four *Arabidopsis* genotypes (two homozygous ecotypes and a mutant of each ecotype) showed that each genotype possesses a distinct metabolic profile. Data mining tools such as principal component analysis enabled the assignment of "metabolic phenotypes" using these large data sets. The metabolic phenotypes of the two ecotypes were more divergent than were the metabolic phenotypes of the single-loci mutant and their parental ecotypes. These results demonstrate the use of metabolite profiling as a tool to significantly extend and enhance the power of existing functional genomics approaches.

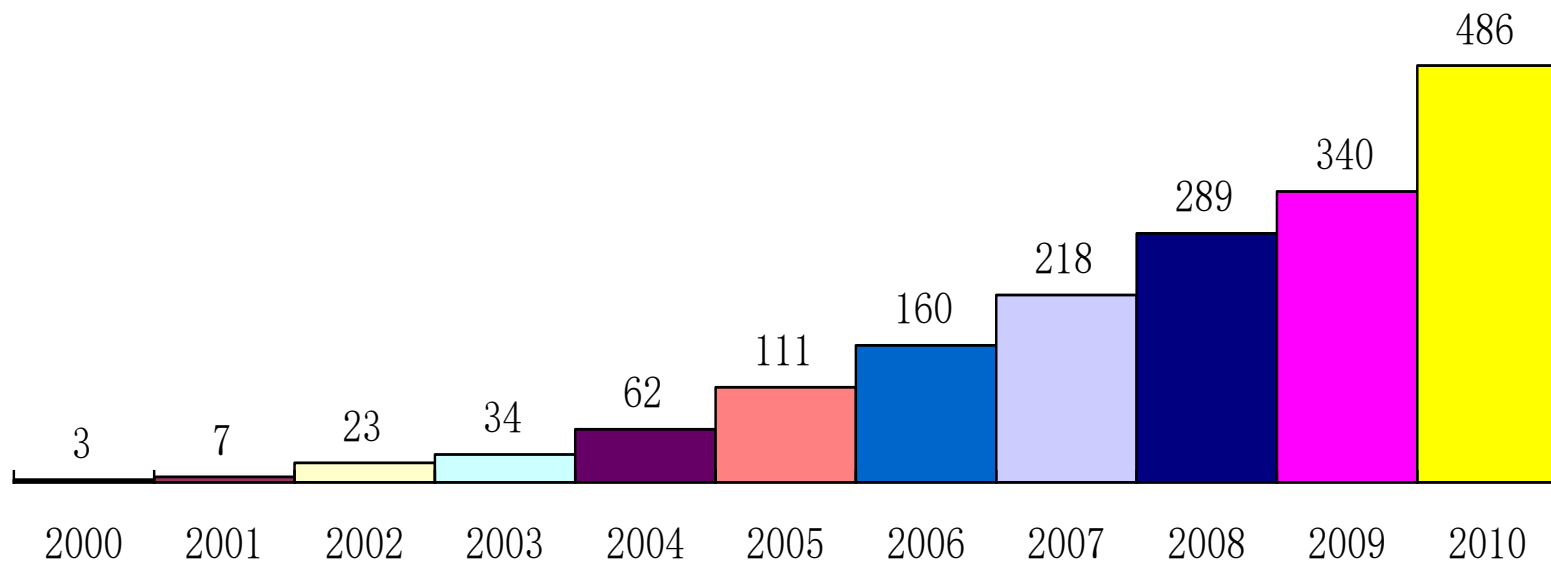
Keywords: functional genomics, *Arabidopsis thaliana*, metabolite profiling, cluster analysis, metabolomics, bioinformatics

----- 1999 NMR 代谢物组学 基因组学 代谢组学 模式识别
1983 诊断疾病 NMR



现状

scientific publications on metabolomics



注：“metabolomics”出现在题目或摘要中。



现状



PLANT RESEARCH INTERNATIONAL

WAGENINGEN UR

Metabolomics at Plant Research International

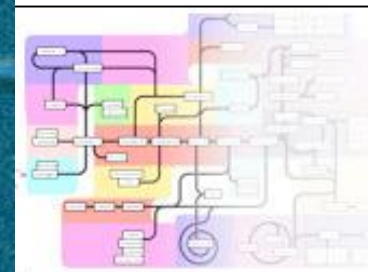
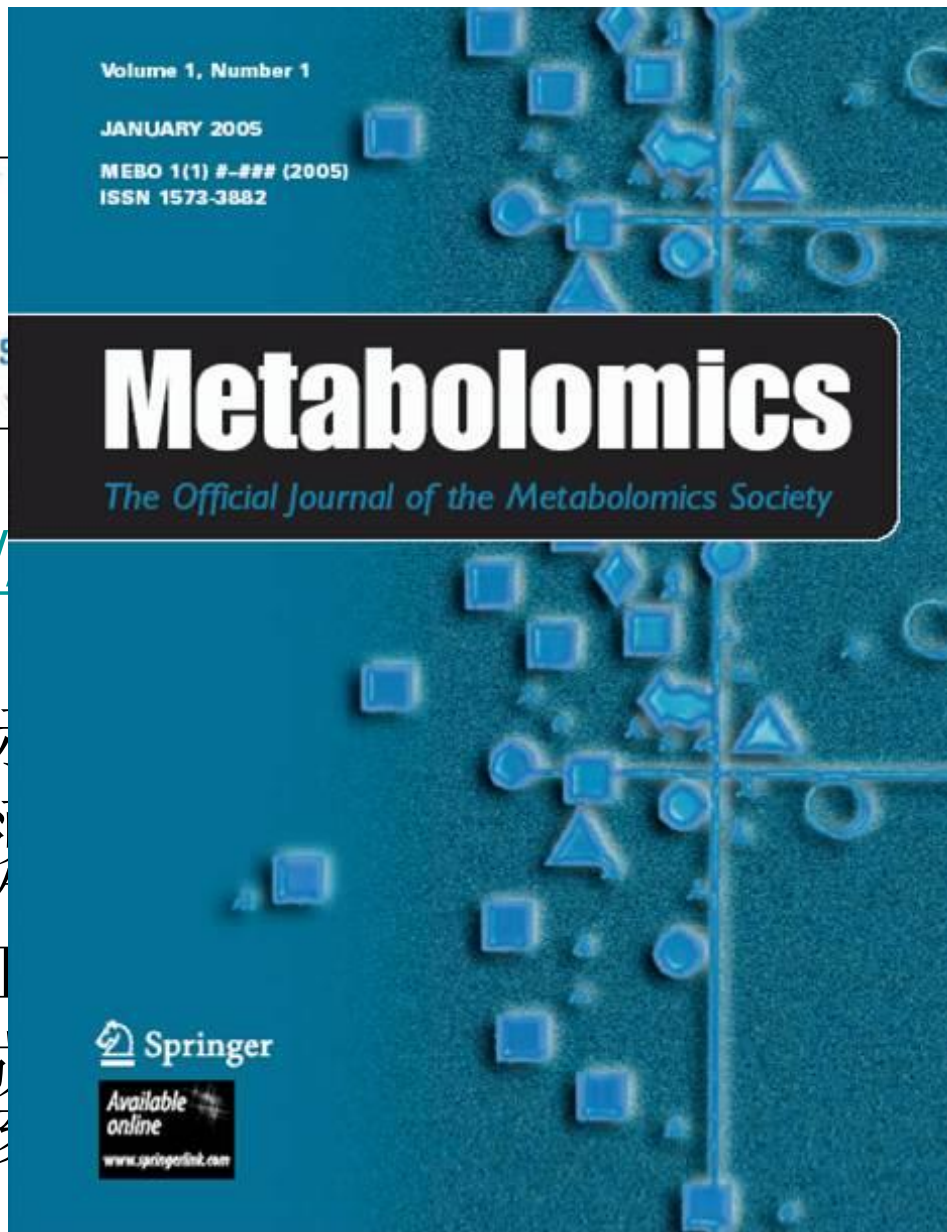
Closing the gap in functional genomics strategies

Finding new sources of important metabolites

网址:

<http://www.plant.wur.nl/default.asp?section=expertise&page=/expertise/metabolomics/right.htm>

- 已举行过多次国际会议。



网址: <http://www.metabolomics-society.org/>

目的:

- 促进国际
- 为代谢领
间的合作
政府和工
- 为研究成
并促进该

作人员之
学术界、
、
共机会，
发表。



经典论文

The Plant Cell, Vol. 14, 1437, July 2002, www.plantcell.org © 2002 American Society of Plant Biologists

MEETING REPORT

Plant Metabolomics: The Missing Link in Functional Genomics Strategies

*Max-Planck Institute of Molecular Plant Physiology, 14424 Potsdam, Germany
(e-mail fiehn@mpimp-golm.mpg.de)*

Key words: functional genomics, mass spectrometry, metabolism, metabolite profiling

Abstract

Metabolites are the end products of cellular regulatory processes, and their levels can be regarded as the ultimate response of biological systems to genetic or environmental changes. In parallel to the terms ‘transcriptome’ and ‘proteome’, the set of metabolites synthesized by a biological system constitute its ‘metabolome’. Yet, unlike other functional genomics approaches, the unbiased simultaneous identification and quantification of plant metabolomes has been largely neglected. Until recently, most analyses were restricted to profiling selected classes of compounds, or to fingerprinting metabolic changes without sufficient analytical resolution to determine metabolite levels and identities individually. As a prerequisite for metabolomic analysis, careful consideration of the methods employed for tissue extraction, sample preparation, data acquisition, and data mining must be taken. In this review, the differences among metabolite target analysis, metabolite profiling, and metabolic fingerprinting are clarified, and terms are defined. Current approaches are examined, and potential applications are summarized with a special emphasis on data mining and mathematical modelling of metabolism.

Accepted: 5 April 2001

Keywords: functional genomics; metabolite profiling; mass spectrometry; metabolism; mathematical modeling

Keywords: functional genomics, *Arabidopsis thaliana*, metabolite profiling, cluster analysis, metabolomics, bioinformatics



经典论文

Metabolomics—the link between genotypes and phenotype

Oliver Fiehn, Plant Molecular Biology, 2002

[网页](#) [图片](#) [视频](#) [地图](#) [新闻](#) [购物](#) [Gmail](#) [更多](#) ▼

[学术搜索设置](#) | [登录](#)

Google 学术搜索
谷歌

在标题: metabolomics

搜索

[学术高级搜索](#)

搜索所有网页 中文网页 简体中文网页

学术搜索

时间不限 ▼

包含引用 ▼



[创建电子邮件快讯](#)

约有 1,710 条结果，以下是第 1-10 条。（用时0.03秒）

小提示: [只搜索中文\(简体\)结果](#), 可在 [学术搜索设置](#). 指定搜索语言

[Metabolomics—the link between genotypes and phenotypes](#)

O Fiehn - Plant Molecular Biology, 2002 - Springer

... 2002 Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands. 155 **Metabolomics** – the link between genotypes and phenotypes ... Since such an approach reveals the metabolome of the biological system under study, this approach should be called **metabolomics**. ...

被引用次数: **900** [相关文章](#) - [所有 15 个版本](#)

被引用次数: 900

[ucda](#)



经典论文

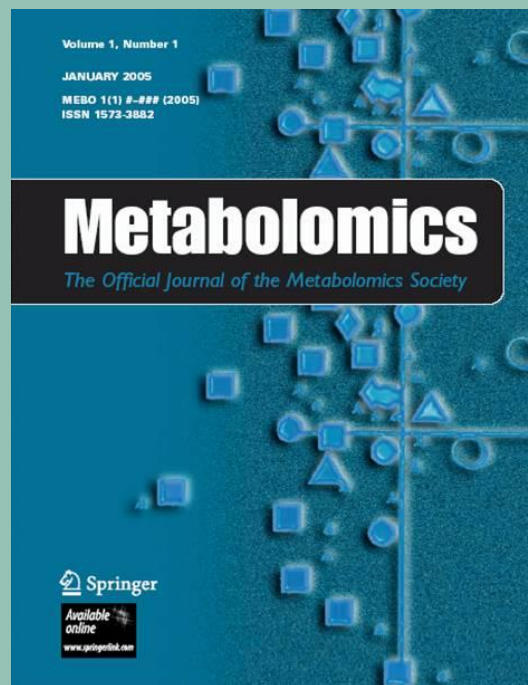
- 将代谢组学研究分为四个层次：代谢物靶标分析（metabolite target analysis）、代谢轮廓（谱）分析（metabolic profiling analysis）、代谢组学（metabolomics）、代谢指纹分析（metabolic fingerprinting analysis）。
- 介绍了各种样品制备方法，并就样品制备中存在的问题，如酶促反应的迅速终止、组分的无偏高效提取、操作的重复性等，进行了讨论。
- 针对不同的研究层次，总结了代谢物检测的方法（如色谱、质谱、核磁共振、紫外吸收、拉曼光谱）并举了相应的代表性工作。



经典论文

- 探讨了数据分析——代谢分析中重要的一步——所用到的各种方法（如主成分分析、遗传算法、人工神经网络、统计分析）以及注意的问题（如数据合理性检验）。
- 详细讲解了两种代谢建模的方法：基于代谢流测定的建模、基于生化计量学的建模。
- 最后指出，对所有代谢物的无偏、同时测定仍然是一个很大的挑战。代谢组学的最终目标是利用所得数据对生物过程进行建模和模拟最终实现对生物过程的理解和预测。代谢组数据的急剧增加，相应数据库的建立势在必行。

刊物



| 缩写 | 全称 | 书号 | 2005-2007 | 2008 | 2009 |
|--------------|----|-----------|-----------|-------|-------|
| METABOLOMICS | / | 1573-3882 | 0 | 3.254 | 3.871 |

网址: <http://www.springerlink.com/content/112910/>

SEARCH FOR

GO

Advanced Search ▾

Search Tips

5733 SLCC Central China (excl

AUTHOR OR EDITOR

PUBLICATION

VOLUME

ISSUE

PAGE

HOME

MY SPRINGERLINK

BROWSE

TOOLS

HELP

SHOPPING CART

LOG IN

Journal

About

BIOMEDICAL AND LIFE SCIENCES



Search Within This Journal

GO

Browse This Journal

Show Filters

Online First™

Open Access

Samples

Contemporary Content



Metabolomics

Volume 1 / 2005 - Volume 6 / 2010

Online First™

Articles available before print publication

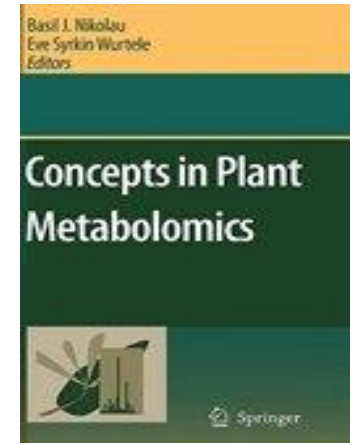
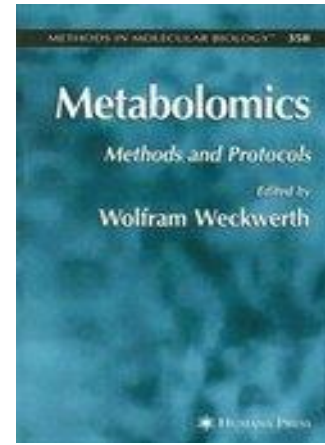
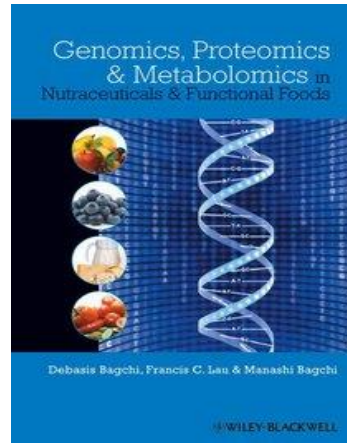
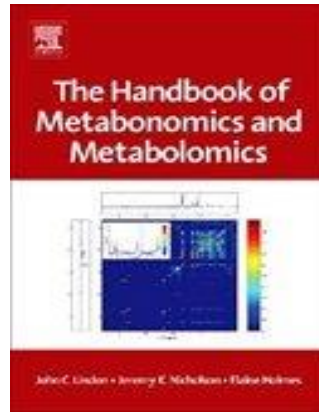
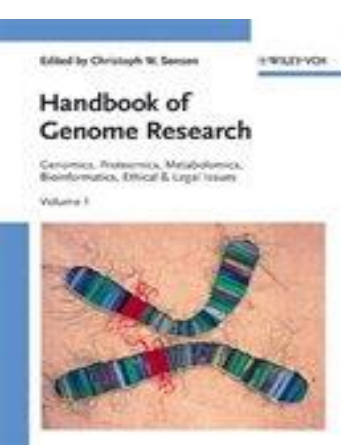
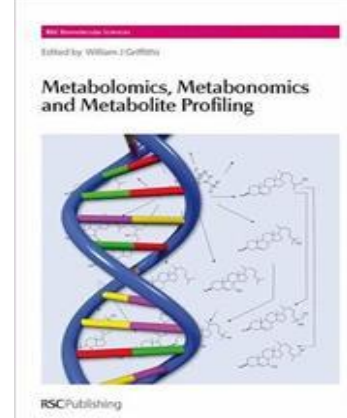
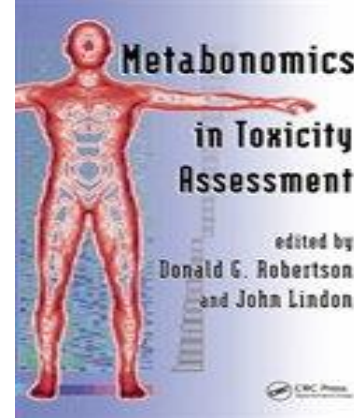
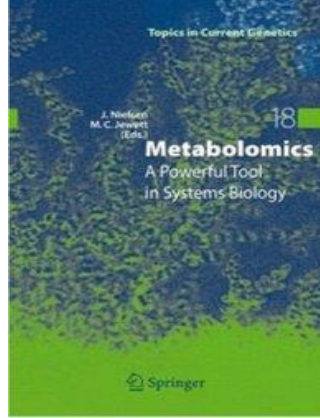
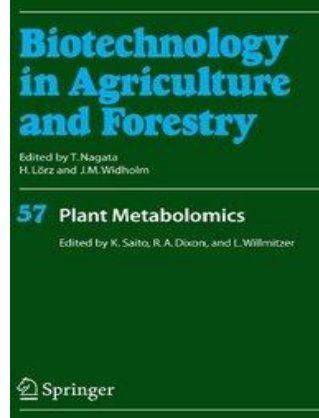
Viewing items 1 - 10 of 27

Sort by: Date ▾

First Previous 1 2 3 Next

SHORT COMMUNICATION

Online First





机构、专家

- 机构

University of California

University of Manchester

Chinese Academy of Sciences

Leiden University

- 专家

Oliver. Fiehn

Goodacre. Royston

Jain. Kewal K.

Verpoorte. Robert



Metabolomics Fiehn Lab

Group leader: Oliver Fiehn



Papers on “Metabolomics” : 24

- All: 106

网址: <http://fiehnlab.ucdavis.edu/staff/fiehn/>



Laboratory for Bioanalytical Spectroscopy, School of
Chemistry, Manchester Interdisciplinary Biocentre,
University of Manchester

Group leader: Royston Goodacre



Papers on “Metabolomics” : 21

- All: 189

网址: <http://www.biospec.net/default.htm>



成果

- 毒性研究

The Consortium for Metabonomic and Toxicology (COMET) project

由伦敦大学的皇家科学院实验室和Pfizer等6家制药公司于2001年1月启动，为期3年。拟在药物的发现及开发阶段用代谢组学的方法来评价药物的毒性，以缩短药物开发的时间，减少损失，并试图建立一个用于药物毒性预测的专家系统。

完成了147项研究，建立了啮齿动物生物液体NMR光谱数据库和基于计算机的专家咨询系统，并交付赞助公司使用。

参与此项目的Nicholson研究小组利用基于NMR的代谢组学技术，在药物的毒性评价方面做了大量的卓有成效的工作。其工作涵盖分析平台的建立、方法的重现性、基因改变及相应代谢响应的特性研究、化学计量学方法等。



成果

- 基因功能

使用GC/MS在拟南芥叶抽提物中自动定量了326个峰并确定了其中149个化合物的化学结构。又通过比较代谢组之间的差异将四种基因型的拟南芥区分开，并试图理解表型上的相应改变。

通过检测基因突变引起的代谢改变，运用FANSY (*function analysis by co-responses in yeast*)的方法，分析那些表型不明显的基因 (*silent gene*) 的功能。

Biological Atlas of Insulin Resistanc由Wellcome Trust资助，2002年启动。共有18个研究小组参与，60位胰岛素信号、啮齿动物基因靶向、人类遗传、代谢组、蛋白质组、转录组、生物信息学和结构生物学方面的资深专家加盟。旨在对定义明确的胰岛素抗性的啮齿动物模型进行全面的描述。 <http://www.bair.org.uk/>



成果

- 植物医学和传统中药

由于中药是多种组分的混合物，不同的生长条件、不同的品种以及不同的采摘季节、不同的处理方法都会影响中药中各组分的含量、比例和存在状态。所以**药材质量监控**显得尤为重要。通过比较代谢物组分，将**11个冬青品种、12个印度大麻品种**区分开来，并确定了相应的生物标志物（**biomarker**）；根据甘菊花中关键组分的含量确定药材的纯度。

在**中药作用机理**方面，利用代谢组学高通量的检测方法，分析中药对人体代谢的影响，从而结合其它组学知识解释中药的作用方式。如饮用甘菊花茶后，尿检结果显示人体内氧化压力减小，某些代谢物含量发生明显变化，微生物区系发生改变，大约一星期后才可恢复。



成果

- 疾病研究与诊断

在新生儿代谢疾病诊断方面，可以在出生时就检测出新生儿是否缺失酶基因。苯丙酮尿症（PKU）是一种常见的婴儿疾病。这种疾病是由于缺失将苯丙氨酸水解成酪氨酸所必须的苯丙氨酸水解酶基因，导致血液中苯丙氨酸累积造成的。若是不能及时检测出这种天生的代谢缺乏，在婴儿出生后九个月内，就会引起无法挽救的大脑损伤。

在心血管疾病的检测方面，使用代谢组学的方法不仅取样少，高效，而且能判断病情的严重性。传统的X-ray方法不仅对人体有损伤，价格昂贵，而且无法及早诊断。

在器官移植方面，通过检测移植前后受植者代谢状态的变化对机体的适应情况进行实时监测，以及时了解移植器官的工作状态。

另外，观测疾病发展过程中代谢组的动态变化，有助于研究者对病因病理的认识，并进一步实现疾病的预防和控制。



成果

- 公共数据库及其他资源



IPA-Metabolomics® Analysis



Madison Metabolomics Consortium Database



Metabolome
CE-MS analysis of compounds.

Escherichia coli



PLANT RESEARCH INTERNATIONAL
WAGENINGEN UR





General Metabolomics Sites and Databases

- COLMAR Metabolomics Web Portal - Brüscheweiler lab at Florida State University
- Fiehn Laboratory UC Davis, Genome Center
- Frontiers in Bioscience - Journal
- FTNMR - Free Induction Decay Archive at Pacific Lutheran University
- **The Human Metabolome Project**
- Human Metabolite Database
- Human Metabolite Library
- MMCD Madison Metabolomics Consortium Database
- **The Metabolomics Society**
- The Metabolomics Standards Initiative
- METLIN Metabolite Database - a web-based, data management system



General Metabolomics Sites and Databases

- MeT-RO Metabolomics Rothamsted - A major initiative to establish the UK Center for Plant and Microbial Metabolomic Analysis
- MDL NMR metabolomics database of Linköping, Sweden
- NIST Physical Reference Data National Institute of Standards and Technology - atomic masses, spectroscopy info, etc.
- NIST Species Data by Chemical Formula
- NMR Database of Lignin and Cell Wall Model Compounds. Sally A. Ralph, John Ralph and Larry L. Landucci. November 2004. Agricultural Research Service
- NMR Shift DB - Molecular Informatics software developed by CUBIC
- PRiMe Platform for Riken Metabolomics
- Riken Plant Science Center
- SMRS - The Standard Metabolic Reporting Structure
- SUGABASE - A carbohydrate-NMR database from the Netherlands



Biochemical Pathways and Pathway Maps

- AraCyc: Arabidopsis thaliana Biochemical Pathways, hosted by TAIR
- IUBMB-Nicholson Metabolic Maps, Minimaps & Animaps - International Union of Biochemistry & Molecular Biology
- **KEGG PATHWAY Database**
- MetaCyc -a database of nonredundant, experimentally elucidated metabolic pathways
- Visual Map of Metabolic Pathways from Sigma-Aldrich (pdf)
- **ExPASy - Biochemical Pathways Map (html)**



Small Molecule

- [ChEBI - Chemical Entities of Biological Interest](#), hosted by EMBL-EBI
- ChemFinder
- Chemical Abstracts Service
- ChemIDplus
- CSD The Cambridge Structural Database: The world repository of small molecule crystal structures
- Dundee PRODRG Server
- EUROCarbDB - European Carbohydrate Databases
- Ligand Expo (formerly: Ligand Depot) from PDB
- MSD - Macromolecular Structure Database from the European Bioinformatics Institute (EBI)
- OCA ligand browser - also from EBI.
- Organic Chemistry Info - General reference with useful links
- [PubChem](#)
- Spectral Database for Organic Compounds
- ZINC - From UCSF



Lipid Specific & others

Lipid Specific

- The Lipid Library
- LIPID MAPS LIPID Metabolites And Pathways Strategy
- Lipids Online - Educational Resources in Atherosclerosis

Analytical Tools and Tool Development

- Analytical Biosciences - Leiden/Amsterdam Center for Drug Research.
- Prof. Douglas Kell - Bioanalytical Sciences Group - University of Manchester
- Fiehn research laboratory - UC Davis, Genome Center



Companies providing Metabolomics Service

- Chenomx
- Phenomenome Discoveries
- PPD - formerly SurroMed
- Metabometrix
- Metabolon
- Lipomics

Human Metabolome Database Version 2.5



网址: <http://www.hmdb.ca/>

免费的数据库，含有人体小分子代谢物的详细信息。可用于代谢组学、临床化学、生物标记发现和一般的教学。含有三种数据：化学数据、临床数据、分子生物学/生化数据。现有版本2.5，含有7900种化合物。另有7200条蛋白质和DNA序列链接到代谢物。每张代谢卡片至少含有110个数据区域，2/3的信息来自化学和临床数据，1/3来自酶学和生化数据。数据区域链接到各种相关数据库(KEGG, PubChem, MetaCyc, ChEBI, PDB, Swiss-Prot, GenBank)和一些结构、途径可视化的小程序。支持文本、序列、化学结构和相关查询搜索。另有四个附加数据库DrugBank, T3DB, SMPDB和FooDB。DrugBank含有约1500种药物的信息，T3DB含有2900种常见毒素和环境污染物质，SMPDB含有3500张人类代谢和病理图谱，FooDB含有约2000种食物组分和食品添加剂。



前沿

研究方法

- 样品制备方法的探索

比较不同的提取方法，选择对组分的选择性低的方法；**相转移催化技术**使组分离子对化，易于衍生化，方便后续检测、用脲酶分解尿液样品中含量极高的尿素使一些被掩盖的信息表现出来。

- 仪器检测技术的改进

^1H NMR与 ^{13}C NMR共用，提高检测的灵敏度；**魔角旋转技术**拓展检测能力，可以对器官组织样品精细呈像；**2D-NMR**减少大分子物质的干扰，提高小分子的检测能力；**基于多孔硅表面的解吸离子化技术**在常压下能将表面吸附的分析物进行解吸电离，无需样品前处理，也不受基体背景干扰，实现复杂样品的原位、高通量、非破坏分析，获得更直接和全面的样品信息。



前沿

- 数据处理方法的丰富

根据内标物和代谢物的纵向弛豫率校正定量分析结果，提高准确率；直系同源偏最小二乘法（**OPLS**）分类模型可提高数据有用信息的可视化和判别化程度；在线性最小二乘基础上运用奇异值分解能部分削弱峰重叠，有利于组分的定性、定量分析。许多**数据处理软件**也被开发出来，如针对**GC-MS**数据，产生的软件有**LECO**公司开发的**ChromaTOF**软件，**Ion Signature Technology**公司开发的**IST**软等；针对**LC-MS**数据，产生的软件有**Waters**公司开发的**MarkerLynx**软件，**Agilent**公司开发的**Mass Hunter**软件等；针对**NMR**数据，产生的软件有**ProMetab**，**StePSM**等。



前沿

- 代谢组结果分析策略的转变

对多种分析方法获得数据进行**整合**或对机体中不同来源的生物样品（尿样、血样、组织样等）进行代谢组学分析、数据比较和**综合评价**，使代谢组分析结果更完整、更准确。如将血样、尿样和肝脏组织样品分别进行代谢组学研究，将研究结果整合来进行毒理研究，得到了更好的研究结果；综合多种分析方法，对糖尿病进行代谢组学分析；在药物毒理学研究中，分析了被测试动物体内的肝脏组织、肝脏组织提取液和血液样本的代谢组分变化，综合这些信息揭示给药动物体内的生理生化变化；将**NMR** 和**UPLC-MS**数据整合，分析代谢物的变化。



前沿

研究热点

- 中药研究和中医理论的现代化
探讨中药作用机理、毒性机理和中医理论（辨证论治）的生物学基础
- 营养和疾病
营养物质的吸收、运输、分布和代谢，饮食搭配
心血管疾病、肿瘤、2型糖尿病等的预诊和诊断、
治疗评价（**biomarker**）流行病学调查
- 毒性研究
毒性化合物的致毒机理



趋势

代谢组学还处于发展的初期阶段，识别尽可能多的代谢产物并测定其化学结构依然是一个巨大的挑战。而这些代谢产物的功能确定则是一个更大的挑战。

样品制备：对某一时刻样品中所有组分的无偏、等回收率提取。

数据获得：对所有组分的无偏、高分辨率分析。

数据挖掘：解析数据获得所有物质的物化性质和含量信息。

信息整合：利用获得信息重构代谢网络，并结合已有信息对细胞的生理活动和机理进行研究。

规范：代谢组研究方法的统一和数据格式的一致，为代谢组数据的整合和信息的交流提供方便，并进一步促进代谢组学的发展。



谢谢!