

宏基因组微生物研究



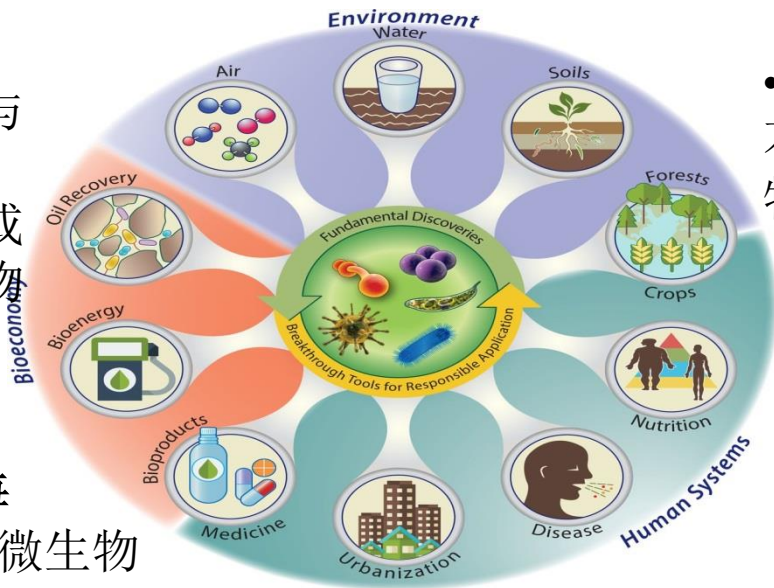
博淼生物（北京）科技有限公司

微生物无处不在，应用广泛

环境、食物、人体都存在大量微生物

- 肠道、胃、口腔
在菌群组成、功能与疾病之间的关系
探究不同营养状态或免疫水平下微生物物种和功能的差异

- 活性淤泥、深海
可再生生物资源里微生物组成及功能



- 土壤、根系、内生菌
不同地域和气候下微生物物种和功能差异

- 酒曲、酸奶和培养菌群
发酵过程中微生物群落和功能发生的变化

人体微生物组计划

Human Microbiome Project (HMP)

16S rRNA检测：人类身体每个部位的细菌群落组成
宏基因组测序：探究了人类微生物的作用及功能
结果：

- 178个细菌参考基因组被收录
- 总约900个细菌，病毒，真菌的微生物基因组被收录
- 探究了人类微生物的改变与人类疾病之间的相互作用关系

中国科学院微生物组计划

课题：聚焦研究人体肠道微生物组
家养动物肠道微生物组
活性污泥微生物组的功能网络解析与调节机制
创建微生物组功能解析技术与计算方法学
建设中国微生物组数据库与资源库。



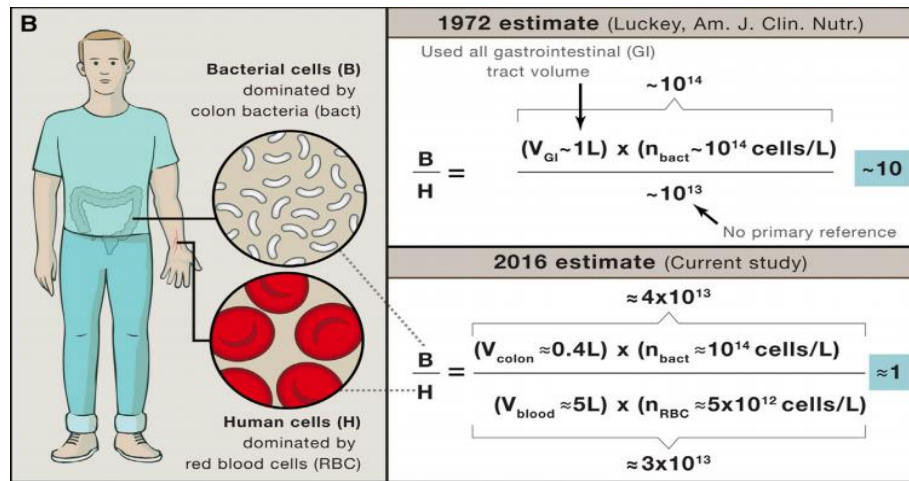
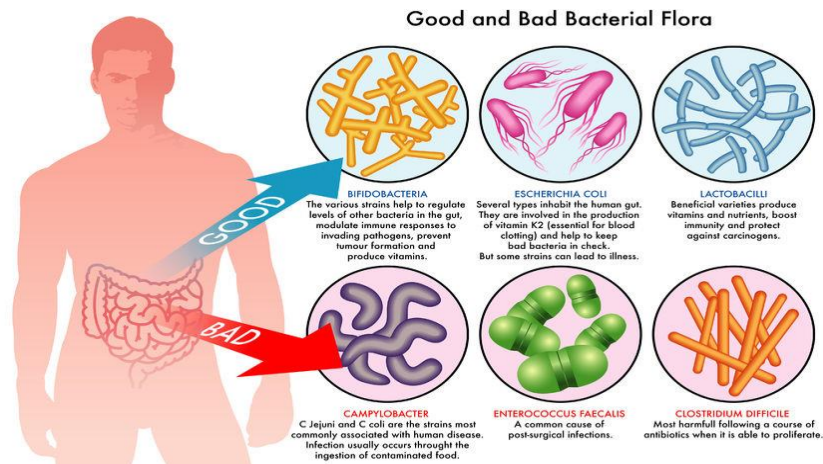
微生物相关研究频频出现在顶级杂志之上

CNS杂志推出专刊，肠道微生物研究备受各大期刊青睐



绝大部分微生物存在于肠道当中

细菌与人体自身细胞的比例至少为1: 1



每个成人拥有30万亿个自身细胞和40万亿个细菌细胞

通常在人体中, 细菌与人体自身细胞的比例至少为10:1, 但当重新审视这个问题, 我们发现其比例更接近于1:1

Sender, Ron, Shai Fuchs, and Ron Milo. "Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans." *Cell* 164.3 (2016): 337-340.

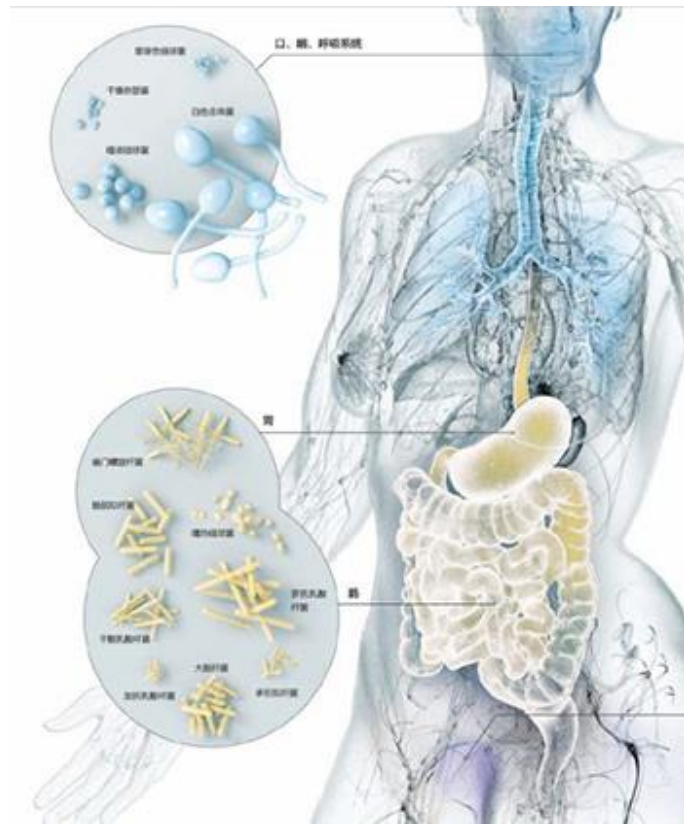
肠脑

- 1998年美国神经生物学加迈克尔出版的《第二大脑》首次提出“第二大脑”的概念他指出人的肚子里有一个非常复杂的神经网络，包含约1000亿个神经细胞；细胞类型、神经递质及感受器都与大脑及其相似。
- “肠脑”的作用：不仅能分析营养成分、盐分以及水分，还能够对吸收和排泄进行调控，并可以精确的调节抑制性与激动型神经递质、激素以及保护性分泌物。

菌-肠-脑轴（microbiota-gut-brain-axis）:调节心理和行为的关键通路

人体微生物与疾病

- Acne 痤疮
- Antibiotic-associated diarrhea 腹泻
- Asthma/allergies 哮喘/过敏
- Autism 孤独症
- Autoimmune diseases 自身免疫疾病
- Cancer 癌症
- Dental cavities 口腔疾病
- Depression and anxiety 抑郁和焦虑
- Diabetes 糖尿病
- Eczema 湿疹
- Gastric ulcers 胃溃疡
- Hardening of the arteries 动脉硬化
- Inflammatory bowel diseases 炎性肠炎
- Malnutrition 营养不良
- Obesity 肥胖



药物微生物组学：通向个性化医疗的新路径

药物微生物组学是一个研究微生物组变化、药物反应及相应特性（吸收、分布、代谢和分泌）的新兴领域。

- 针对某一特定药物的疗效和毒性，不同人的反应各不相同。有报道显示，多种疾病常用药的药物应答率通常为**50%-75%**，不仅如此，许多人还因药物不良反应受到伤害（ADRs）。
- 因此对于“**个性化医疗**”的发展，确定如何评估患者对某一药物可能的反应、增加药物疗效并减少ADRs风险，是至关重要的。

- ✓ 在小鼠和人体中进行的不同研究，显示出**药物摄入对肠道微生物的组成具有影响**；反过来，**肠道微生物组也能够促进个体对某一特定药物的反应**：肠道中的微生物群落可以通过直接转化药物，或通过改变宿主代谢或免疫反应，改变某一药物的药物效应动力学。
- ✓ 了解**肠道微生物组在药物反应中所起的作用**，可能会促进利用微生物组增强药物疗效的方法的发展

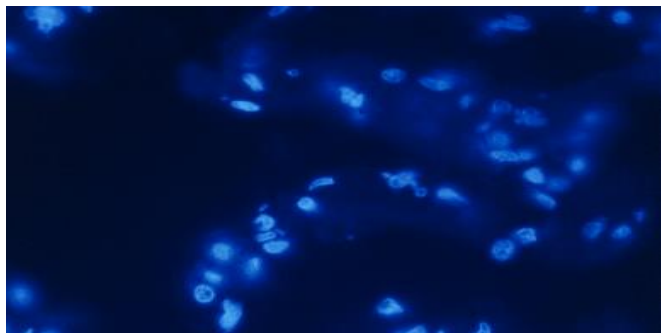
在过去的几十年中，**药物基因组学**和**药物微生物组学**已经成为检测个人基因组组成对药物反应差异性的核心，调控肠道微生物组有可能成为在个体水平上取得药物疗效和安全性的好方法。

微生物研究技术与方法

微生物研究技术

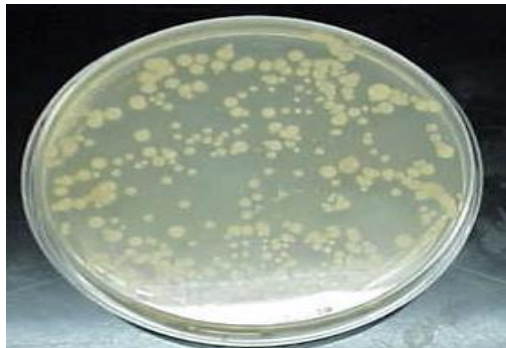
突破“培养”瓶颈，用“宏”的概念研究微生物群落

荧光显微镜
DNA染色



10^7 微生物.ml 海水

菌种培养
稀释涂板法



<1% 微生物

- 各类环境样本中都存在巨大数量的微生物
- ~99% 的微生物是不可以分离培养的
- 不可培养的微生物蕴含着无穷的应用潜力与功能

微生物组研究技术

基于二代测序平台、三代测序平台和培养组学技术大力推动了微生物组学的研究

二代测序平台

三代测序平台

“3.5”代测序平台

培养组学



16S/18S/ITS 扩增子测序

宏基因组测序

微生物基因组重测序

单细胞测序

全长16S扩增子测序

细菌基因组 *de novo* 测序

真菌基因组 *de novo* 测序

厌氧培养技术

微流控技术

体外肠道实验

01 16S/18S/ITS 扩增子测序
16S/18S/ITS rDNA Sequencing

02 宏基因组测序
Metagenomic Sequencing

03 微生物基因组
de novo/ 重测序

04 16S/18S
全长扩增子测序

05 基于qRT-PCR方法
的菌种鉴定与丰度定量

代谢组
广筛

代谢组

靶向
代谢组

微生物多样性、群落结构组成，菌种丰度，差异
菌种分析，关联分析

微生物多样性、群落结构组成
菌种丰度，差异菌种分析，
基因分析，功能分析，通路分析
基因草图构建

*De novo*测序构建细菌完成图/真菌精细图
重测序精确检测各种菌种/菌株变异情况

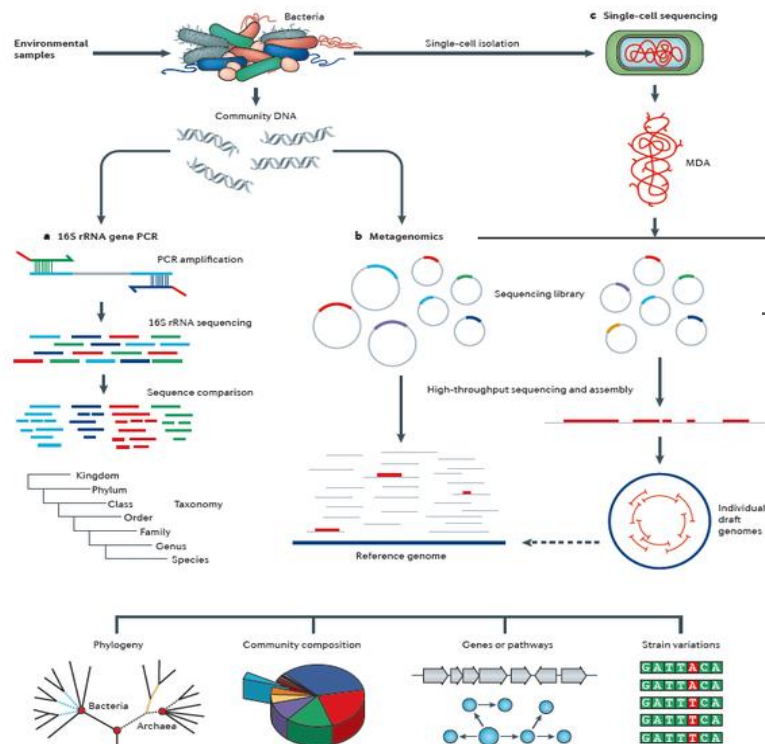
16S测序升级，分类更精确，菌种鉴定到种

预估或验证样本中某特定微生物的存在和丰度

基于二代测序平台上的微生物研究

16S rRNA测序, 宏基因组测序和微生物单细胞测序

16S rDNA测序

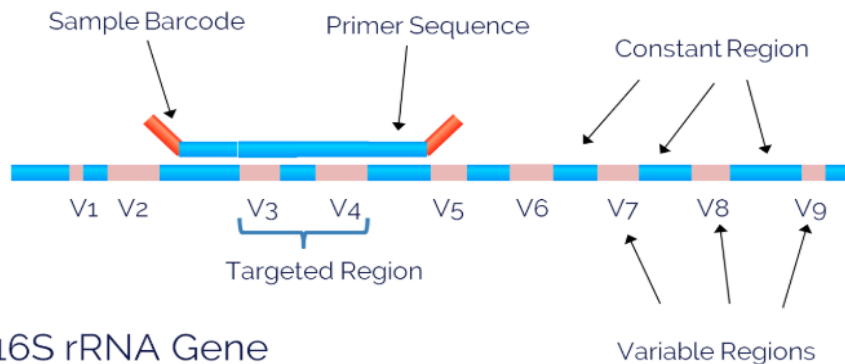
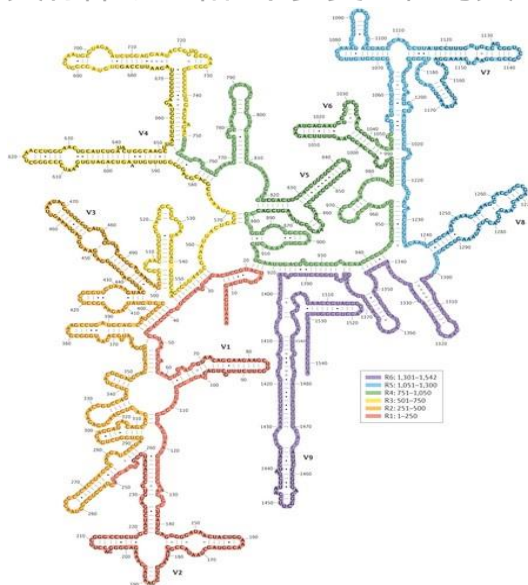


宏基因组测序
微生物单细胞测序

16S/18S/ITS扩增子测序

16S rRNA “细菌化石”

16S具有保守区和9个多变区，对其中一些多变区域的测序十分具有研究价值



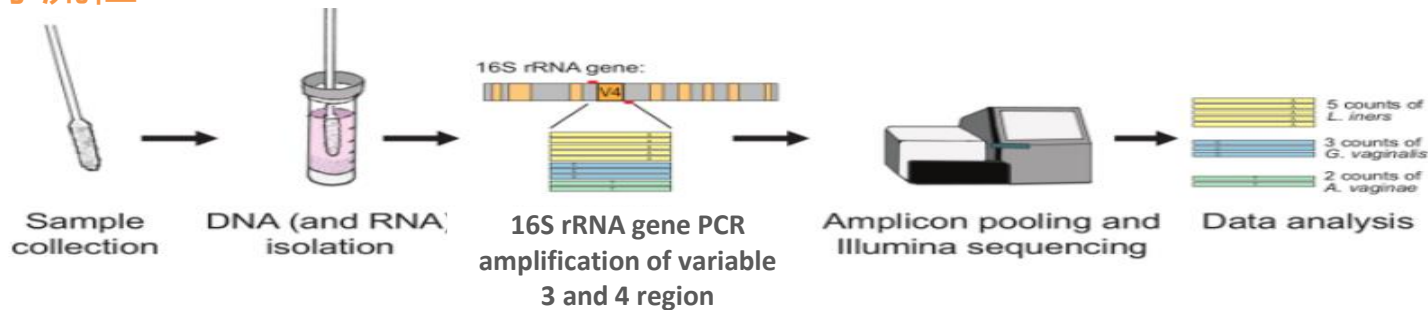
16S rRNA Gene

16SrRNA为核糖体的RNA的一个亚基，16SrDNA就是编码该亚基的基因。其存在于所有的微生物中，在结构与功能上具有高度的保守性，素有“细菌化石”之称。16S rRNA同时具有保守区和高变区，根据这些保守区可以设计出细菌通用物，可以扩增出群落内所有细菌的16SrDNA片段，而细菌的16SrDNA可变区的差异可以用来区分不同的菌

16S/18S/ITS 扩增子测序

技术参数

• 测序流程：



• **测序策略与数据量：** PE150, PE250 测序量：5万reads

• 样本要求：

常见环境样本（请用干冰+冰袋运输）：土壤、淤泥、沉积物 $\geq 10\text{g}$ ；组织样本 $\geq 1\text{g}$ ；粪便样本 $\geq 2-5\text{g}$ ；水体送样为过滤后滤膜（3-4cm）；口腔拭子 ≥ 2 个

DNA样本：浓度 $\geq 5\text{ng}/\mu\text{l}$ ；总量 $\geq 200\text{ng}$ ，主带无明显降解

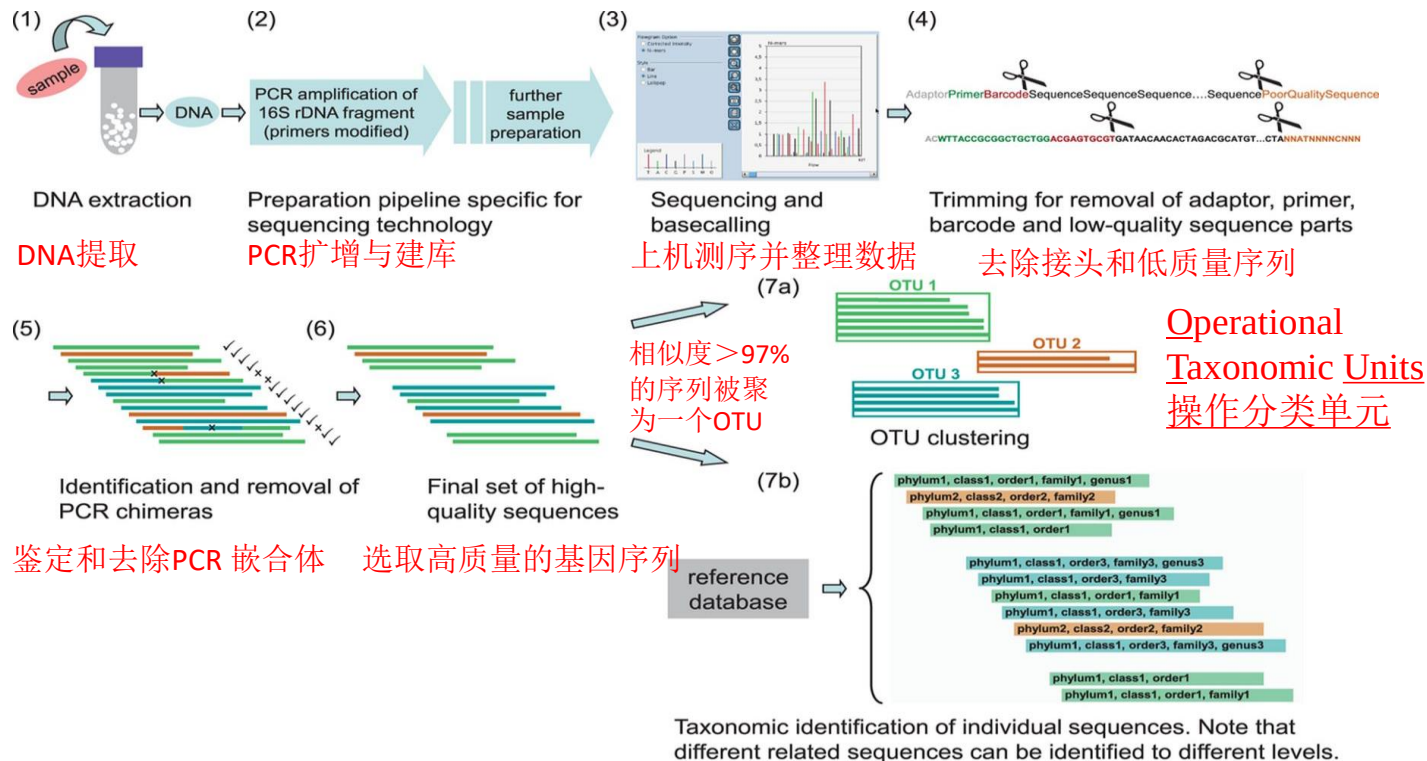
PCR产物：浓度 $\geq 20\text{ng}/\mu\text{l}$ ；总量 $\geq 400\text{ng}$ ，片段大小 $< 450\text{bp}$

整体流程

包含生信分析的重要步骤

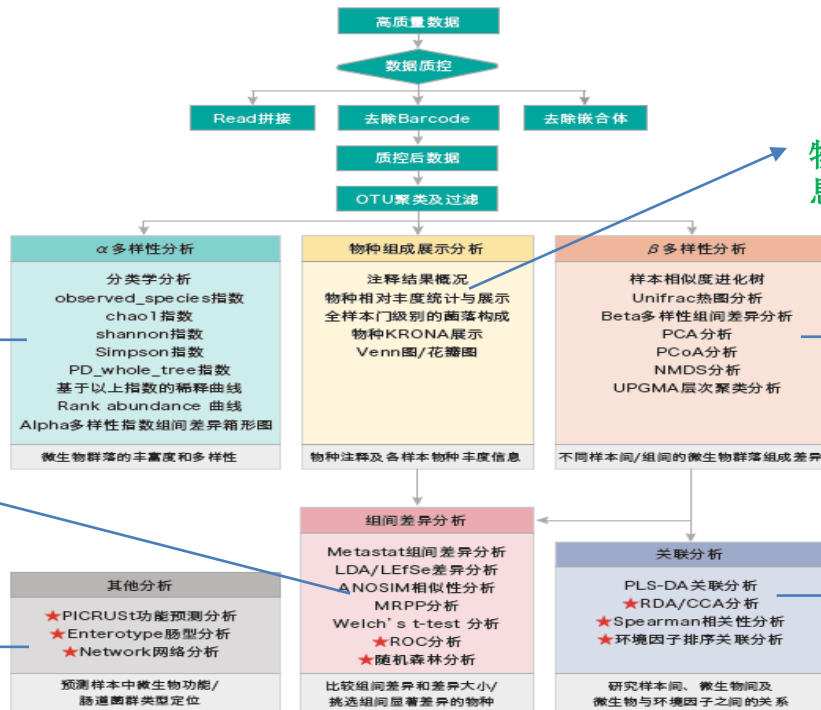


博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE 2009-



生物信息学分析内容

生物信息分析流程



注：★代表高级分析

物种注释及各样本物种丰度信息

不同样本间/组间的微生物群落组成差异

研究样本间、微生物间及微生物与环境因子之间的关系

宏基因组测序

- ✓ 在大多数情况下，微生物通过群落而非单一个体来发挥功能
- ✓ 水体、土壤、肠道等都具有很复杂的微生物群落，这些微生物相互作用、共同协作，一起完成复杂的代谢功能。
- ✓ 环境样品中的微生物组成的群落构成了一个巨大而复杂的基因库，在这个基因库中即包含代表不同微生物身份的系统发育标记基因（如16S rRNA基因），也包含各种代谢功能基因，它们统称为元基因组（Metagenome，又称宏基因组、环境基因组或生态基因组）。
- ✓ 这些基因确定了样品微生物群落的组成与功能。研究样品的基因组是认识复杂微生物群落的主要途径。

宏基因组测序

技术参数

• 测序流程：



• 测序策略与数据量：

PE150

测序量：5-6G data（常规）

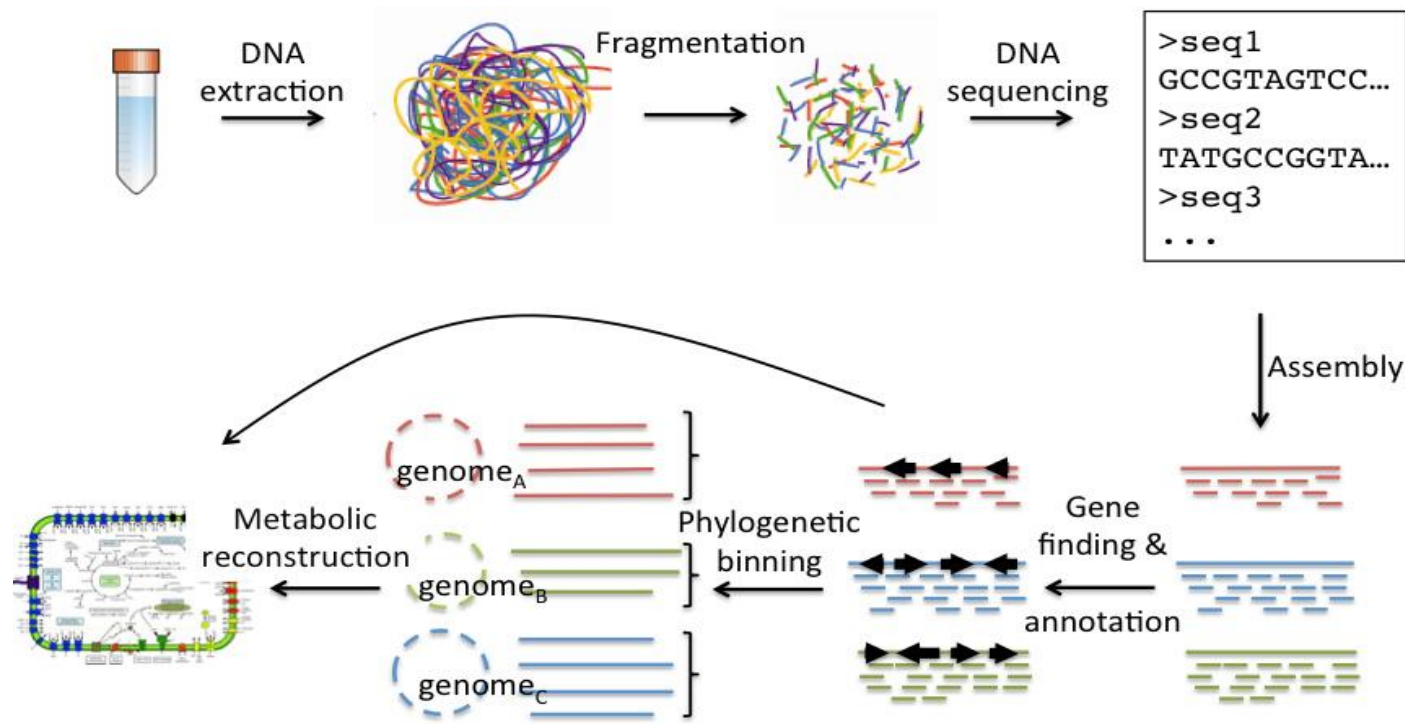
• 样本要求：

常见环境样本（请用干冰火冰袋运输）：土壤、淤泥、沉积物 $\geq 5-10\text{g}$ ；组织样本 $\geq 1\text{g}$ ；粪便样本 $\geq 2-5\text{g}$ ；水体送样为过滤后滤膜（3-4cm）；口腔拭子 ≥ 2 个

DNA样本：浓度 $\geq 20\text{ng}/\mu\text{l}$ ；总量 $\geq 500\text{ng}$ ，主带无明显降解

宏基因组测序技术

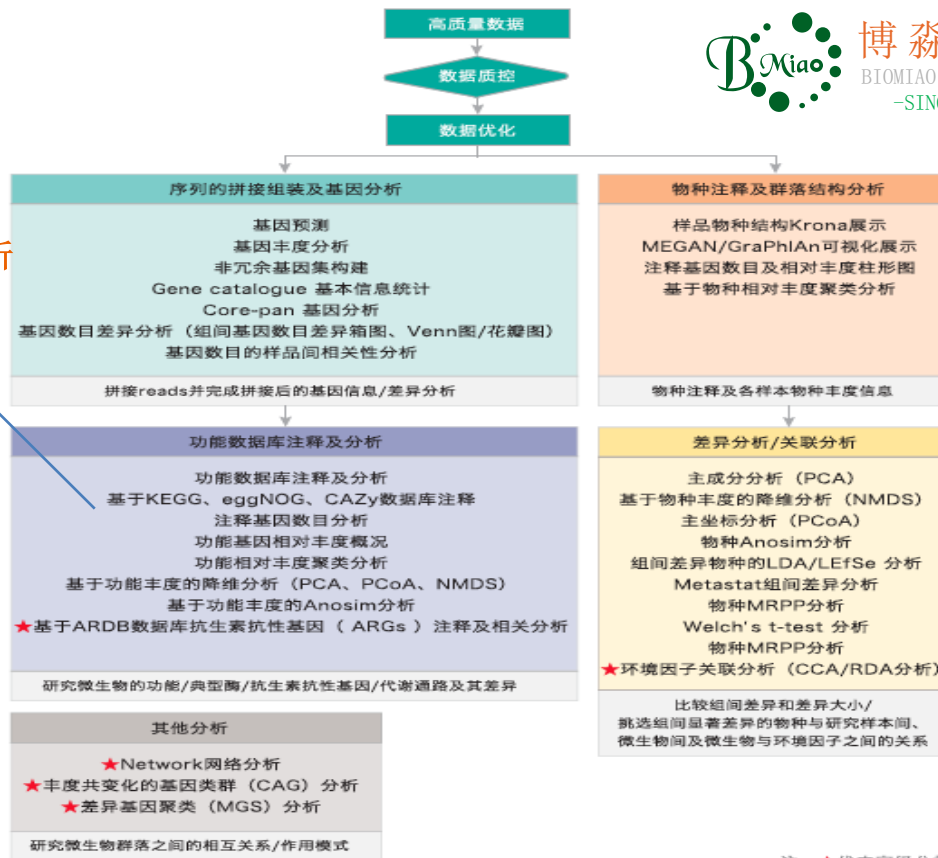
无需对于特定区域进行扩增，直接对环境样本DNA进行测序



宏基因组测序分析结果

功能数据库注释及分析 (基因/功能/代谢通路)

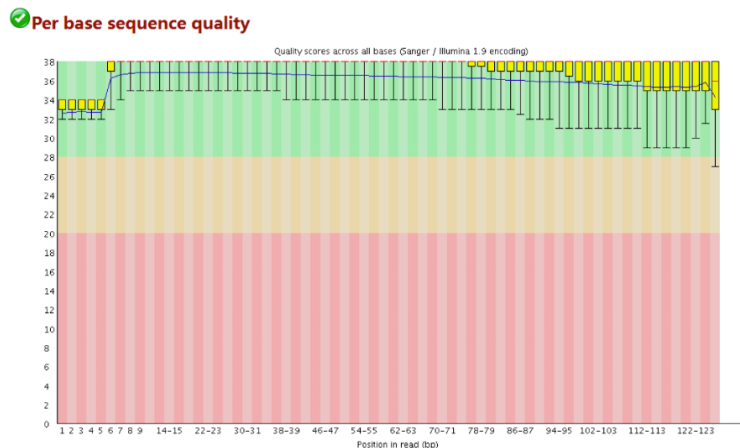
- 1.KEGG数据库：生物代谢通路分析数据库
- 2.GO数据库：基因功能数据库
- 3.nr：将核酸数据和蛋白数据联系起来的交叉索引
- 4.Cog/Kog：同源蛋白注释的数据库
前者对原核生物的同源蛋白进行聚类；
后者对真核生物的同源蛋白进行聚类
- 5.EggNOG：利用 Smith-Waterman 比对算法对直系同源基因簇（Orthologous groups of genes）进行功能注释
- 6.CARD：抗生素抗性基因数据库
- 7.CAZyme：碳水化合物酶数据库
- 8.……



注：★代表高级分析

宏基因组分析内容

将测序得到的raw reads，
需要被剔除接头序列，低
质量的序列和嵌合体。如
果样品中存在着宿主污染，
需要与宿主数据库进行比
对，过滤掉来源于宿主的
reads。最终得到clean
reads。



图** 测序 reads 碱基质量分布图

表** 测序样本的碱基数量统计结果 (部分结果)

Sample	RawData (Mb)	CleanData (Mb)	CleanQ20 (%)	CleanQ30 (%)	GC (%)
S032	8658.89	5647.49	100	97.92	46.8
J042	5360.74	3581.79	100	97.83	50.03
J004	9057.31	5791.93	100	97.85	44.56
S019	7070.29	4955.71	100	98.03	47.77

表** 样本组装结果统计 (部分结果)

Sample ID	Total len (bp)	Scaffigs	Average len (bp)	N50 len (bp)	N90 len (bp)	Max len (bp)
S032	109,922,367	62,569	1,756.82	2,824	669	135270
J042	98,891,117	65,340	1,513.49	2,069	630	181472
J004	189,807,169	98,462	1,927.72	3,577	683	291400
S019	141,103,222	82,643	1,707.38	2,667	665	223878

说明:

SampleID: 为样品名称;

Total Length: 表示组装得 Scaffigs 的总长;

Scaffigs: 表示组装得到的 Scaffigs 总条数;

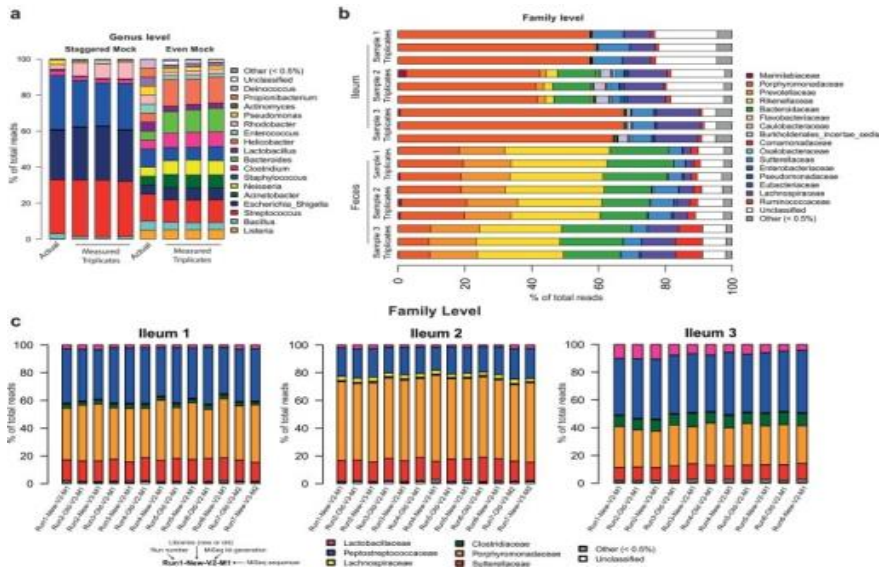
N50, N90: 表示将 Scaffigs 按照长度进行排序, 然后由长到短加和, 当加和值达到 Scaffigs 总长的 50%, 90%时的 Scaffigs 的长度值;

Max len: 表示组装得到的最长 Scaffigs 的长度值;

Min len: 表示组装得到的最短 Scaffigs 的长度值。

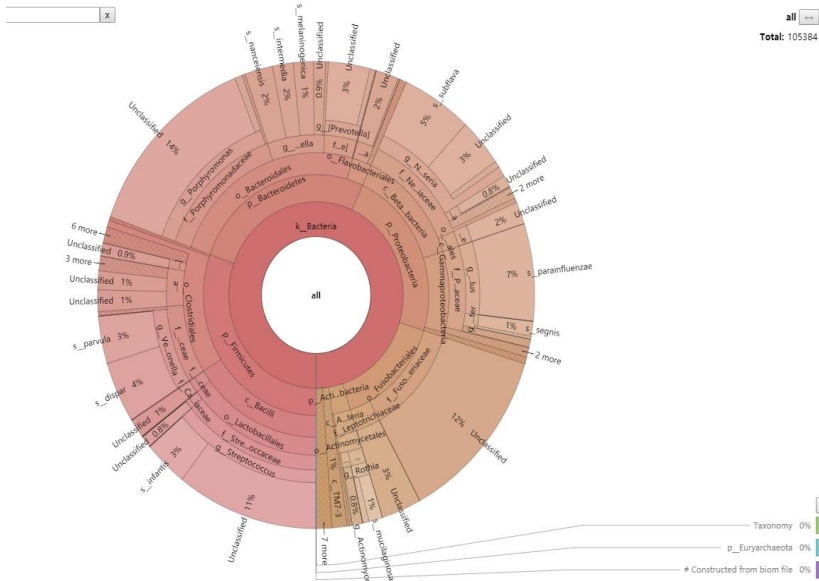
原始下机数据 (Raw Data) 通过质控后获得过滤数据 (clean reads), 采用Megahit软件进行Metagenome组装, 对组装结果中长度不小于500 bp的scaffolds数据进行统计:

样品菌落结构柱状图



横坐标 (Sample Name) 是样品名; 纵坐标 (Relative Abundance) 表示相对丰度

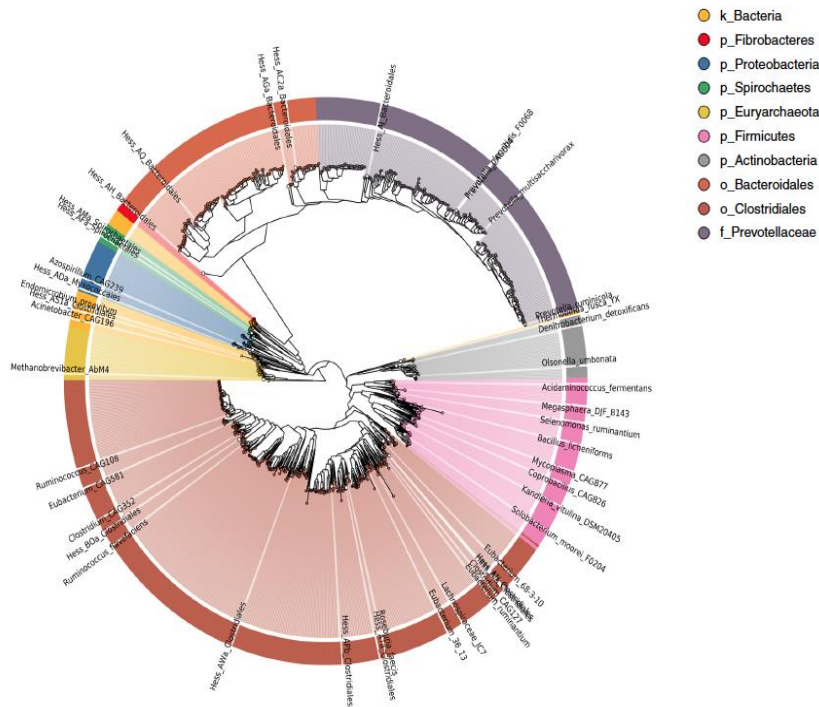
物种Krona注释结果



圈从内到外依次代表不同的分类级别, 扇形的大小代表不同OTU的注释结果相对比例

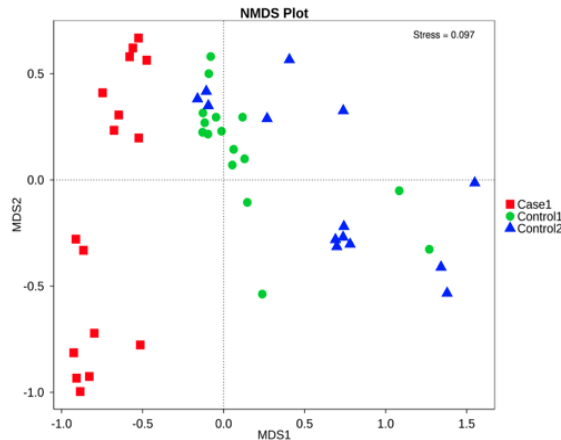
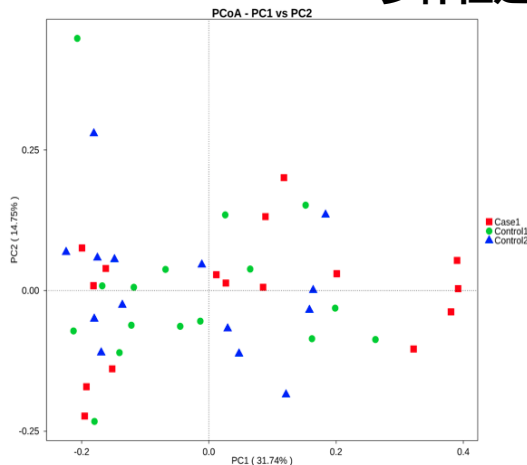
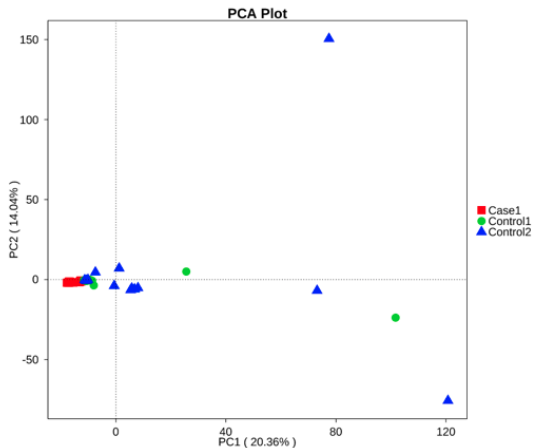
系统进化分支图

在图中可见几个大分支。该树由代表梭菌属和类杆菌属的两个大簇代表，其中后者的一个重要簇代表 **Prevotellaceae**。较小的进化枝代表变形杆菌，古细菌，放线菌，螺旋体和纤维杆菌。其余节点和分支代表杂菌。



基于物种水平的PCA, PCoA和NMDS分析

Beta多样性是指不同环境群落之间的物种差异性



主成分分析图 (PCA)

主坐标分析图 (PCoA)

无度量多维标定法 (NMDS)

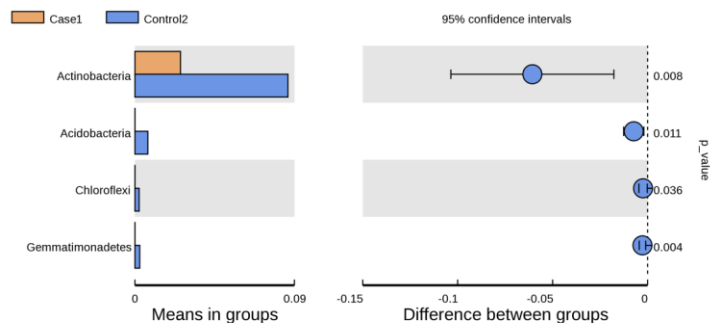
- 以上分析本质上都属于排序分析 (ordination analysis)
- 排序(ordination)的过程就是在一个可视化的低维空间(通常是二维)重新排列
- 进行样本比较, 反映样本间菌群结构的相似性和差异性, 从而分析组间样本能否明显区分开, 点之间的举例越大, 说明群落结构差异越大
- 以上分析都属于非限制性排序 (基于对数据结构自然分解与观察)

分组差异显著，那么可以找出这些分组间差异显著的物种进行深入研究，分析的方法包括

- T-test分析（两两分析）
- MetaStat（两两分析，使用矫正后的p值，q值，更加精确）
- LEfSe（两组以上的比较方法）

T-Test分析

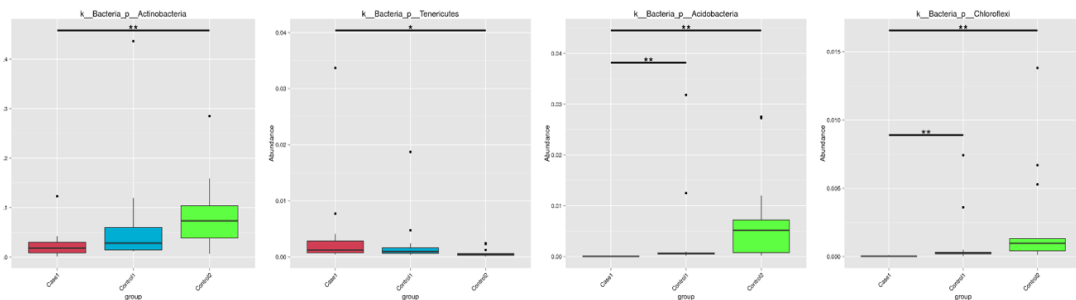
为了寻找各分类水平（Phylum、Class、Order、Family、Genus、Species）下，组间的差异物种，做组间的T-test检验，找出差异显著（p值<0.05）的物种。默认展示门水平的结果，若门水平没有显著差异物种则展示下一个层级。



图为组间差异物种丰度展示，图中每个条形分别表示在分组间丰度差异显著的物种在每个组中的均值

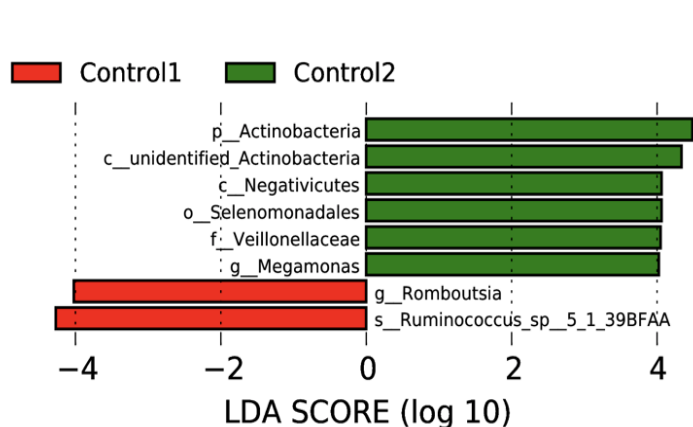
MetaStat

为了研究组间具有显著性差异的物种，从不同层级的物种丰度表出发，利用 MetaStat方法对组间的物种丰度数据进行假设检验q 值（p 值矫正）；最后根据 q 值筛选具有显著性差异的物种，并绘制差异物种在组间的丰度分布箱图。

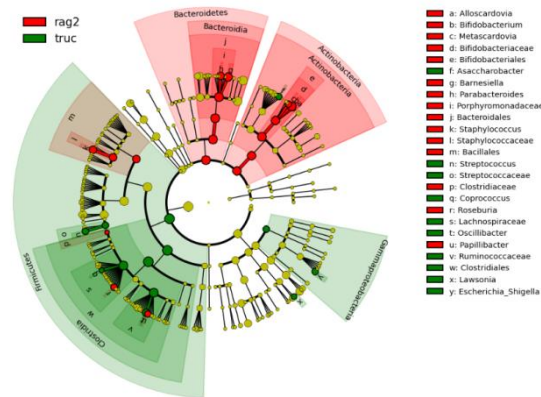


横轴为样品分组；纵向为对应物种的相对丰度。横线代表具有显著性差异的两个分组，没有则表示此物种在两个分组间不存在差异。“*”表示两组间差异显著（q value < 0.05），“**”表示两组间差异极显著（q value < 0.01）

LEfSe (LDA Effect Size) 分析能够在组与组之间寻找具有统计学差异的Biomarker，LEfSe的统计结果包括两部分。分别是LDA值分布柱状图。进化分支图（系统发育分布）。

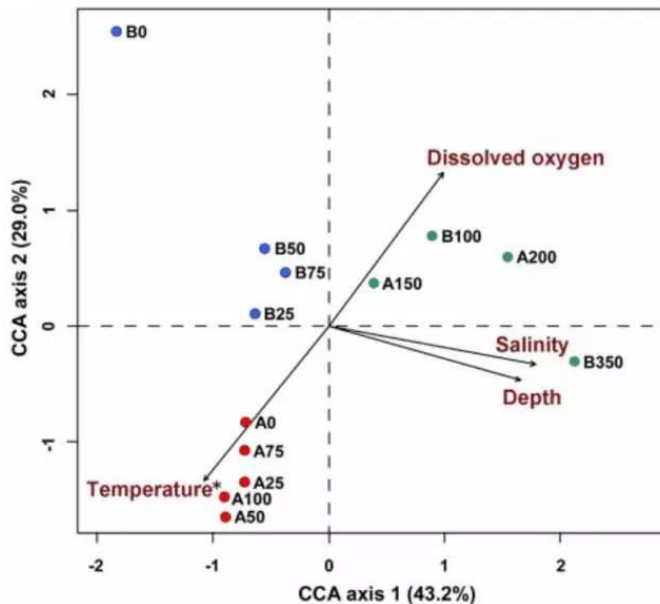


LDA值分布柱状图中展示了LDA Score大于设定值（默认设置为4）的物种，即组间具有统计学差异的Biomarker。展示了不同组中丰度差异显著的物种，柱状图的长度代表差异物种的影响大小



由内至外辐射的圆圈代表了由门至属（或种）的分类级别。在不同分类级别上的每一个小圆圈代表该水平下的一个分类，小圆圈直径大小与相对丰度大小呈正比。着色原则：无显著差异的物种统一着色为黄色，差异物种Biomarker跟随组进行着色，红色节点表示在红色组别中起到重要作用的微生物类群，绿色节点表示在绿色组别中起到重要作用的微生物类群，其它圈颜色意义类同。

CCA/RDA分析, 主要用来反映菌群与环境因子之间的关系.使用物种和相关环境因子组成数据,因此叫作**限制性排序**。



图中箭头代表不同的环境因子, 蓝色绿色的点代表不同的样本, (这个图可以同时展示样本和和环境因子2种)。

环境因子的箭头的长度代表相应环境因子与研究对象(样品, 微生物)相关程度的大小, 越长代表其对所研究对象(样品, 微生物)的分布影响越大。箭头连线之间的夹角的代表其相关性, 为锐角是说明2个环境因子之间是正相关, 钝角是负相关。

基于基因组组装结果contig的binning分析

binning的含义是分箱、聚类，指从微生物群体序列中将不同个体的序列（reads或contigs等）分离开来的过程。简单来说就是把宏基因组数据中来自同一菌株的序列聚到一起，得到一个菌株的基因组。即通过binning得到的bins。

通过对binning得到的bins进行后续组装，可以得到很多不能在实验室里培养的细菌、古菌、病毒的基因组草图。

KEGG代谢通路图

KEGG数据库将代谢通路归为7大类

代谢 (Metabolism)

遗传信息处理 (Genetic Information Processing)

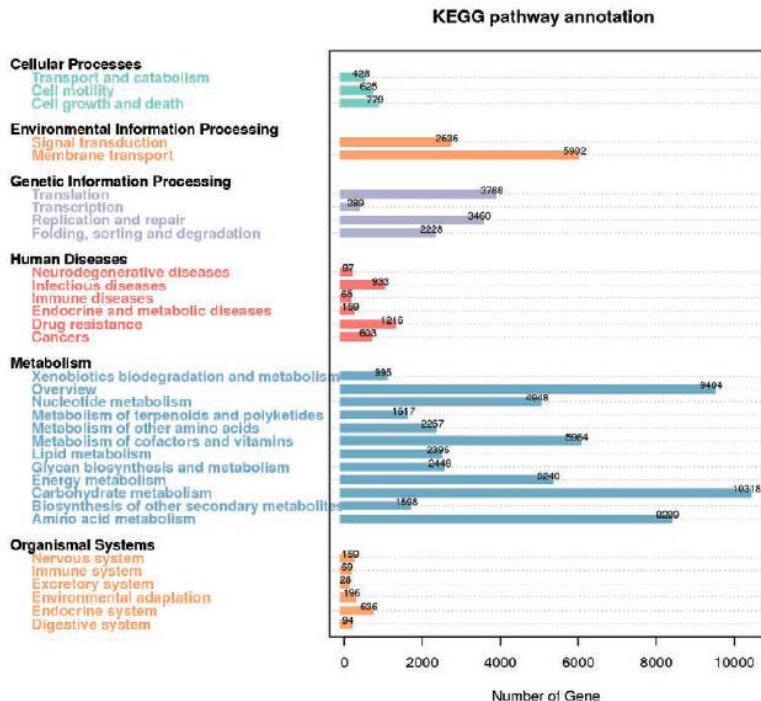
环境信息处理 (Environment Information Processing)

细胞进程 (Cellular Processes)

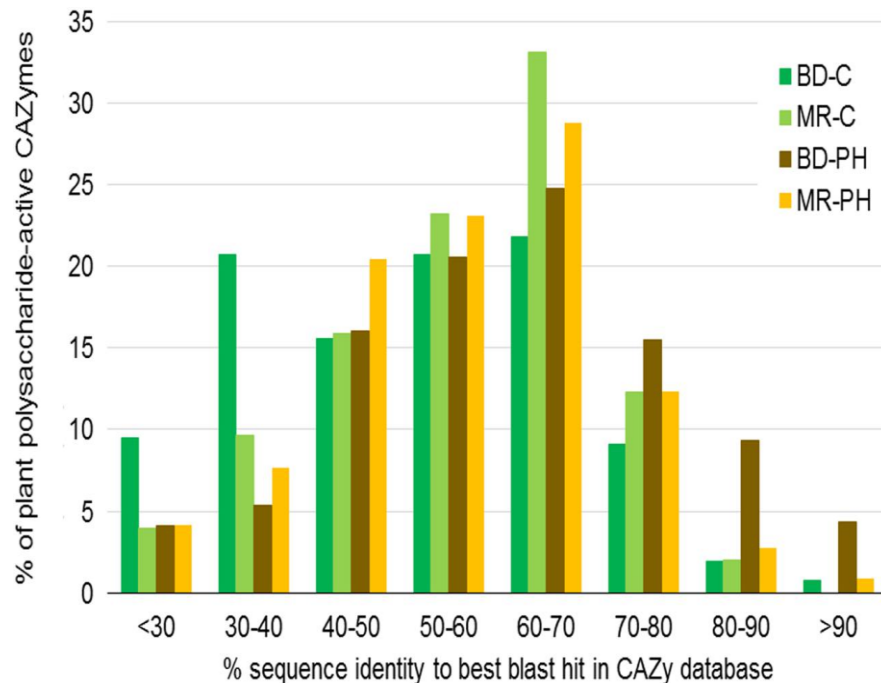
细胞进程与信号 (Cellular Processes and Signaling)

生物体系统 (Organismal Systems)

人类疾病 (Human diseases)



CAZy数据库注释基因数目分析

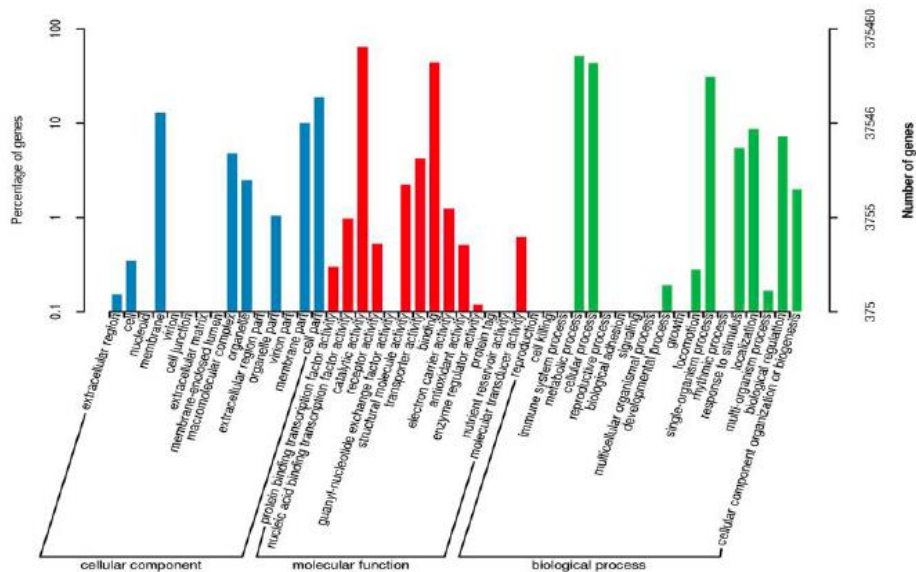


CAZyme数据库涵盖 6 大功能类：

糖苷水解酶 (Glycoside Hydrolases ,GHs)
糖基转移酶 (Glycosyl Transferases,GTs)
多糖裂合酶 (Polysaccharide Lyases,PLs)
碳水化合物酯酶 (Carbohydrate Esterases,CEs)
辅助氧化还原酶(Auxiliary Activities , AAs)
碳水化合物结合模块 (Carbohydrate-Binding Modules,CBMs)

借助HMMER软件,将非冗余基因序列与数据库进行比对,通过寻找序列间行使功能相似的功能域,对未知序列进行注释。

GO数据库



纵坐标代表注释上的功能基因数目；横坐标代表数据库中的功能条目

各数据库注释基因数目统计图

宏基因组以环境样本中的微生物群体所有基因组作为研究对象，关注以下几个分析要点：

- 特殊功能相关微生物查找及丰度计算

重点关注类群的组间差异（菌株差异，丰度差异），从关键物种组成层面阐述差异

- 关键代谢通路/酶/功能的研究

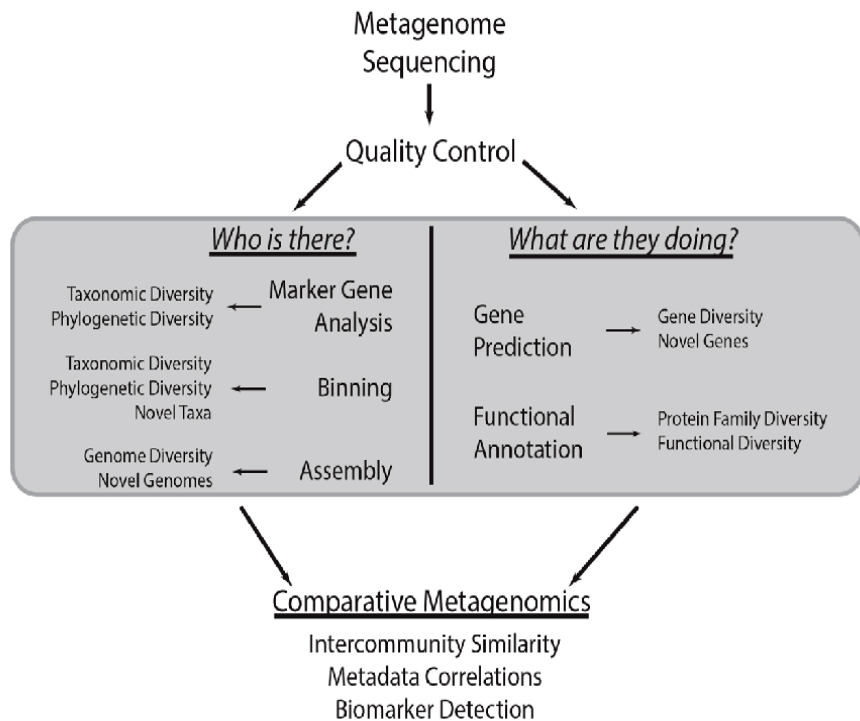
通过基因功能预测，从功能基因及代谢通路的层面来说明关键物质代谢路线及含量差异的原因

- 宏基因组数据与理化生态指标的关联

基因组学数据矩阵（物种组成丰度矩阵，基因丰度矩阵，功能丰度矩阵）与理化值班表矩阵关联分析。

- 宏基因组关联群构造及富集网络分析

构建基因关联群，进而获得物种相互关联网络，考查大分组间互作网络之间的差异，查找特定显著富集的物种、功能，或者代谢板块，考查富集模式在整体生态网络中发挥的作用。



扩增子测序和宏基因组测序的区别是什么？

16S 扩增子测序：对16S 的特定区域扩增产物进行测序

宏基因组测序：直接对片段化后样本的总体DNA 进行测序，得到生境中全部微生物遗传物质的总和。后通过大数据量的统计组装得到更深度的信息（**基因组序列、基因信息、基因功能、微生物群落功能、群落中各成员之间的代谢网络等**）。

优势：过程中无PCR 扩增，避免误差，结果更忠于样品的真实性。

宏基因组案例解析

宏基因组学研究经典文献——肝硬化与肠道菌群相关性

Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*

研究背景：肝硬化是在世界范围内存在，是慢性肝病转变的结果，与人类肠道微生物的物种和组成变化的关系还不是很清楚。

样本收集：98个肝硬化患者与83个健康个体的粪便样本；之后对25个患者与31个健康个体进行验证。

■ 测序策略：

□ 宏基因组测序：Illumina HiSeq 2000

□ 策略：PE 100

□ 检测出75,245个基因

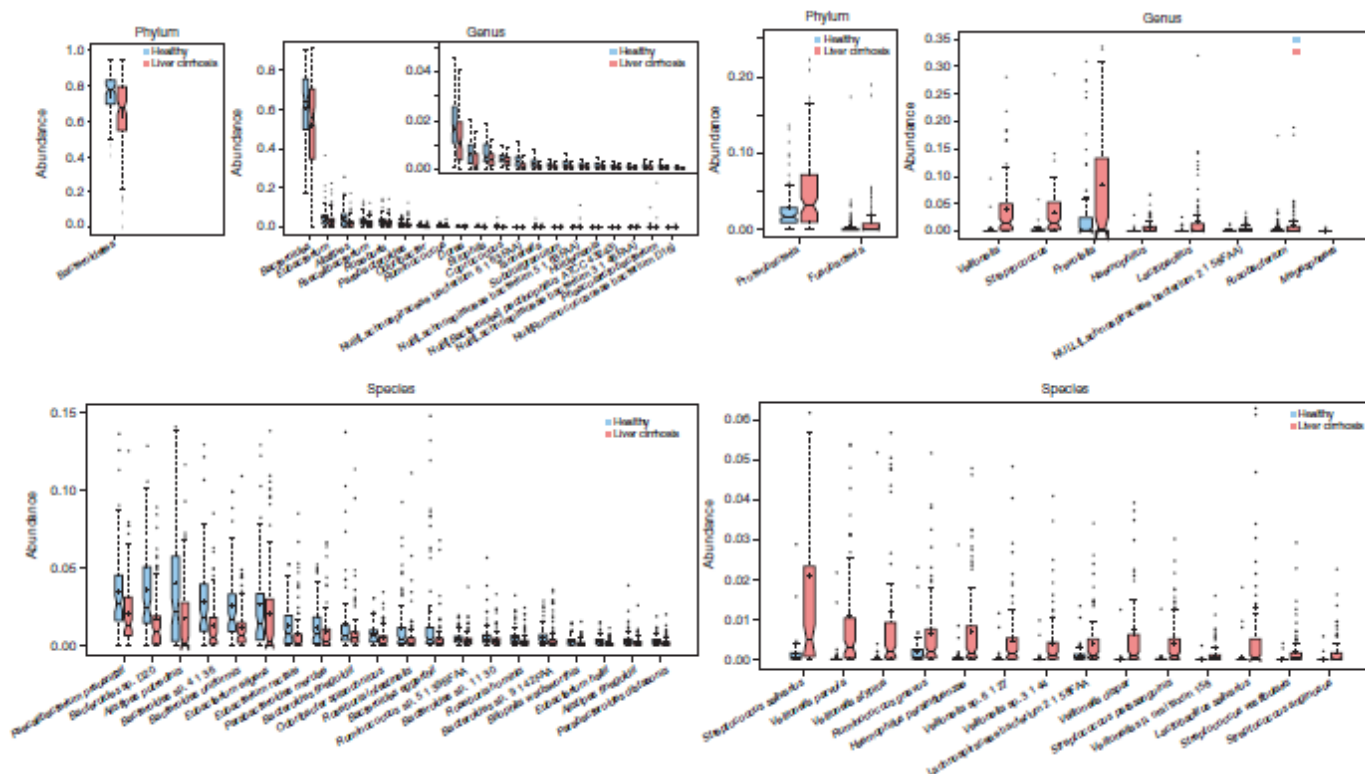


图1.患者和正常个体在不同的分类层级上的差异

左图：物种相对丰度增加，右图物种相对丰度减少；红色为患者，蓝色为正常个体

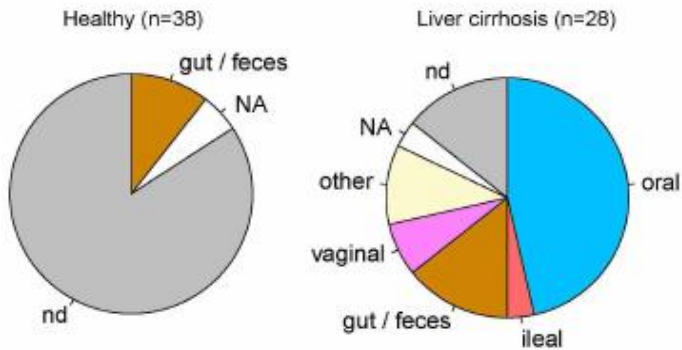
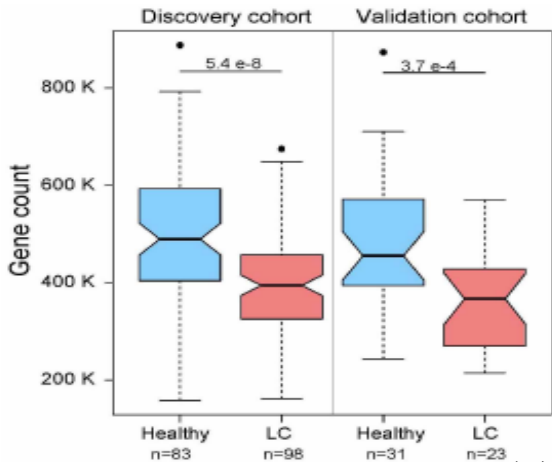


图2.肝硬化患者中肠道微生物的变化

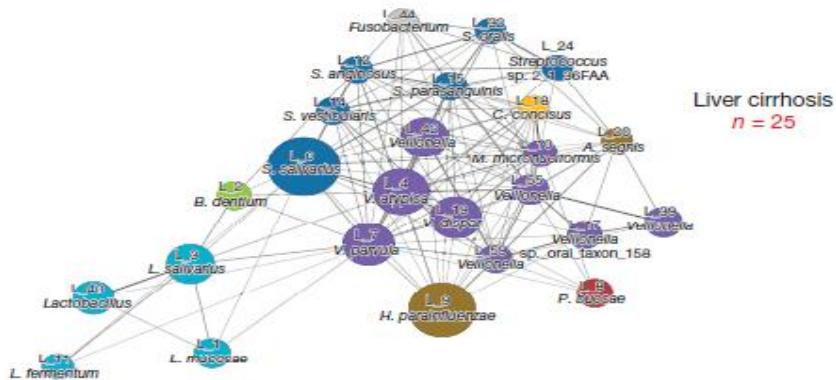


图3.25个肝硬化患者基于丰度的物种共丰度网络

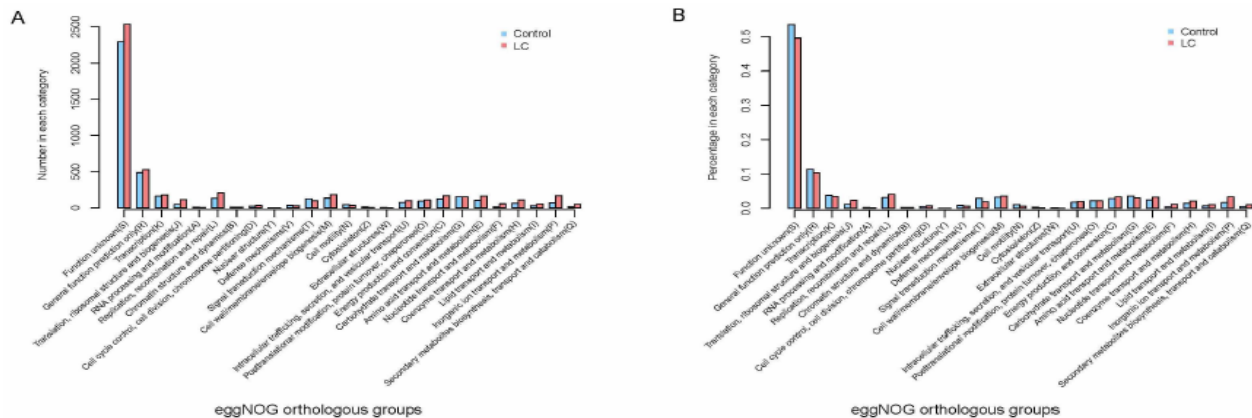


图4.与肝硬化有关的基因标志物在 eggNOG orthologue group中的分布

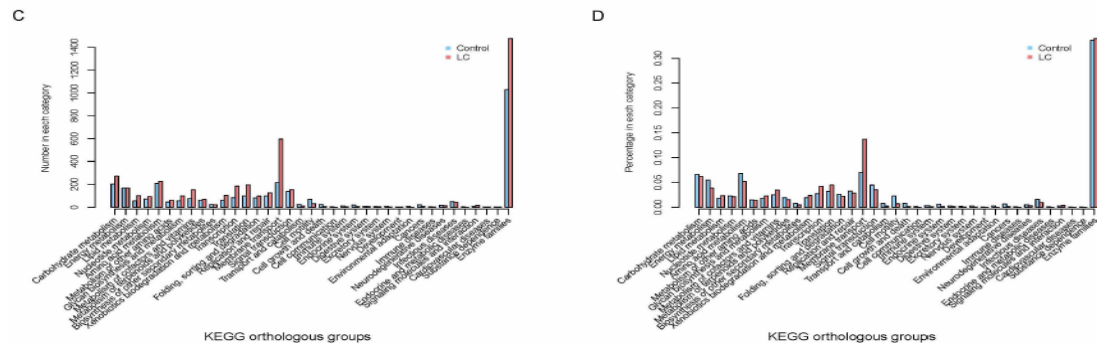


图5.与肝硬化有关的基因标志物在KEGG functional categories中的分布

微生物的多组学研究

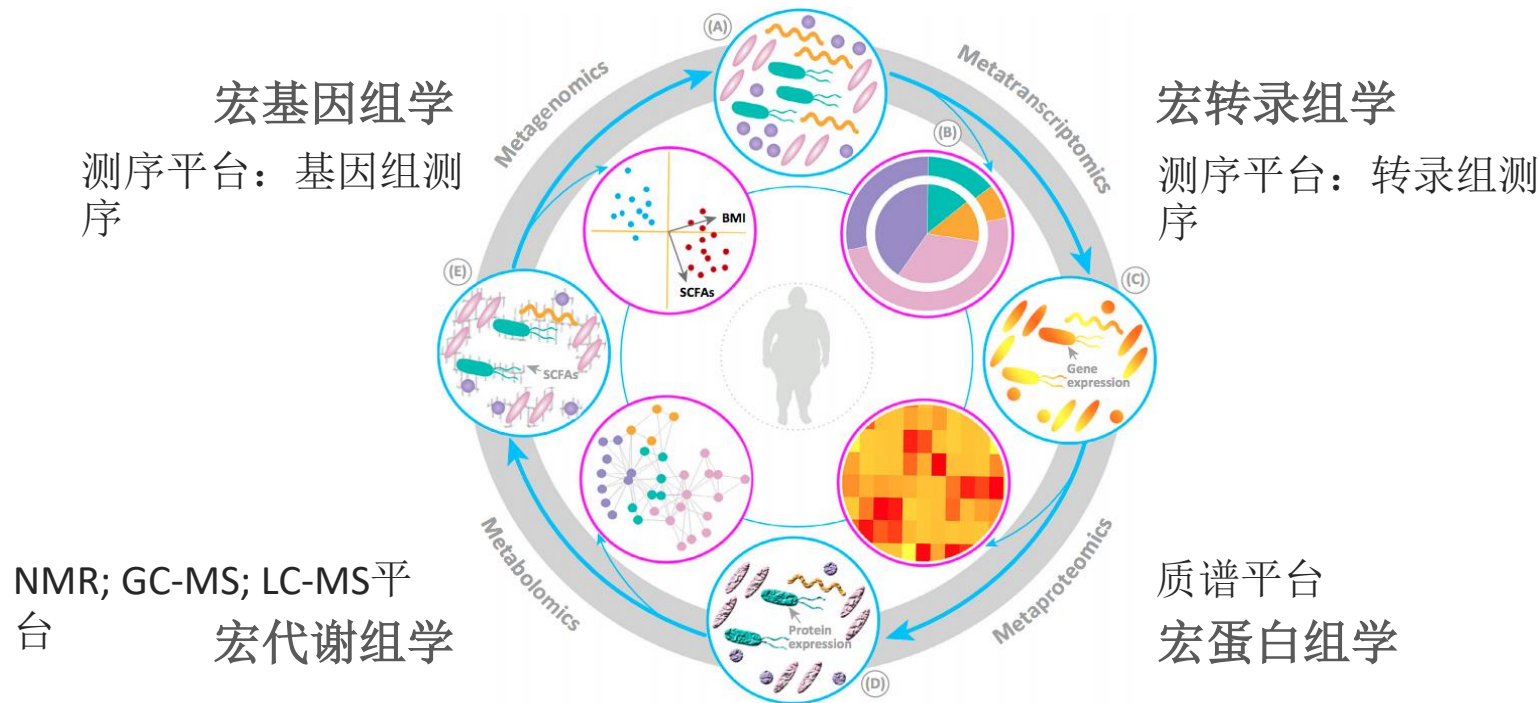
多组学联合解析微生物组

基因组+转录组+代谢组+蛋白组学 联合解析微生物组学 (Omics techniques)



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE 2009-

Integration of "Omics"



博淼生物

代谢组学和宏基因组学的研究融合 - 上海交通大学医学院附属瑞金医院



博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL
-SINCE 2009-

肠道微生物的氨基酸代谢可能加重肥胖和代谢并发症

ARTICLES

宏基因组测序

健康人群、肥胖人群、治疗后的肥胖人群的粪便样本，进行宏基因组测序并分析。得到菌种信息和通路信息。

代谢通路分析

肥胖患者肠道菌群失调，导致其对碳水化合物的利用能力升高；促炎症因子、一些氨基酸产生增高。

非靶向代谢组检测

检测到了148中在正常和肥胖人群中显著差异的代谢物，其中结构确定的13种代谢物，包括了谷氨酸、苯丙氨酸和酪氨酸等。

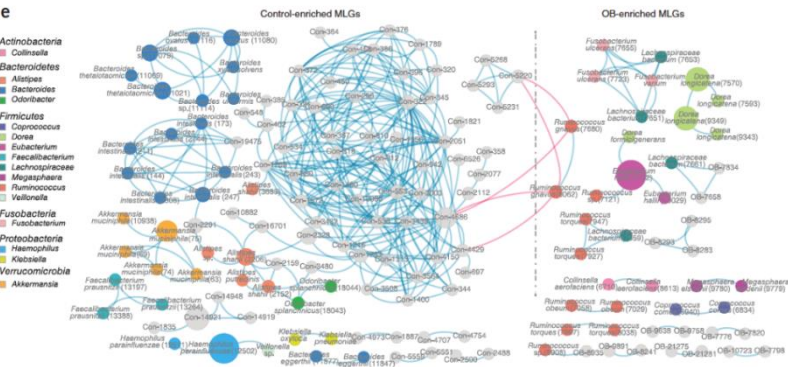
关联结果

F. prausnitzii 和 *B. thetaiotaomicron* (多形拟杆菌) 可以降低血液中谷氨酸的浓度，从而缓解肥胖。

nature
medicine

Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention

Ruixin Liu^{1,16}, Jie Hong^{1,16}, Xiaoqiang Xu^{2,3,16}, Qiang Feng^{2,4,16}, Dongya Zhang^{2,16}, Yanyun Gu^{1,16}, Juan Shi¹, Shaoqian Zhao¹, Wen Liu¹, Xiaokai Wang^{2,3}, Huihua Xia^{2,5}, Zhipeng Liu², Bin Cui^{1,6}, Peiwen Liang¹, Liqing Xi¹, Jiabin Jin⁷, Xiyang Ying⁷, Xiaolin Wang⁸, Xinjie Zhao⁸, Wanyu Li¹, Huijue Jia^{2,5,9}, Zhou Lan², Fengyu Li², Rui Wang¹, Yingkai Sun¹, Minglan Yang¹, Yuxin Shen¹, Zhuye Jie^{2,5}, Junhua Li^{2,5,9}, Xiaomin Chen², Huanzi Zhong^{2,5}, Hailiang Xie², Yifei Zhang¹, Weiqiong Gu¹, Xiaxing Deng⁷, Baiyong Shen⁷, Xun Xu^{2,5}, Huanming Yang^{2,10}, Guowang Xu⁸, Yufang Bi¹, Shenghan Lai¹, Jian Wang^{2,10}, Lu Qi^{12,13}, Lise Madsen^{2,14,15}, Jie Wang¹, Guanz Ning^{1,6}, Karsten Kristiansen^{2,5,15} & Weiqing Wang¹



Liu, Ruixin, et al. "Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention." *Nature medicine* 23.7 (2017): 859.

www.biomiao.com



marketing@biomiao.com



博淼生物

常见问题

是否需要生物学重复？多少个合适呢？

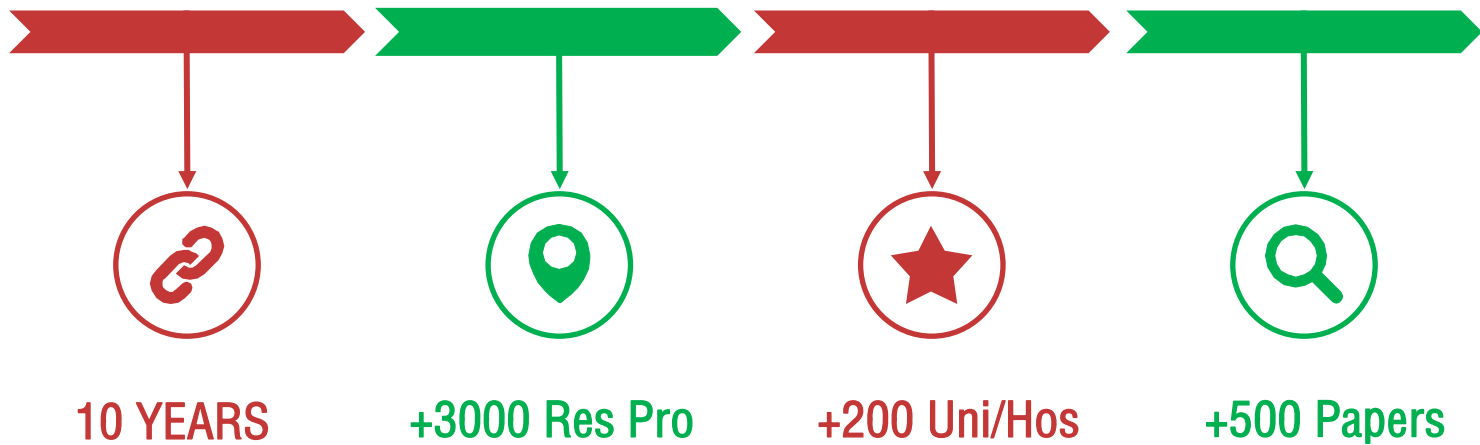
考虑到个体差异，后期组间统计学分析以及偏离样本，**自然环境至少3个**生物学重复，**推荐5个**；若是人类的**肠道、粪便**等样品，由于个体特异性高，**建议10个以上**的重复。

扩增子与宏基因组的区别？

扩增子主要分为16S、18S、ITS测序，关注环境样本中的物种组成，该技术**物美价廉，实用性高**。宏基因组关注环境样本中的**物种组成、功能组成及代谢通路**等信息，该技术深入挖掘环境样本功能层面的信息。同时提供微生物与**环境、宿主之间**的关联。

为何完成图选择三代测序平台？

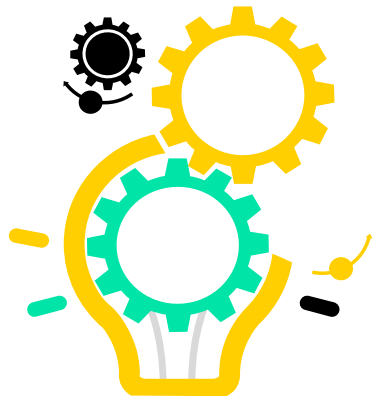
受测序片段长度的限制，细菌基因组序列通常需要利用软件算法将大量测序片段拼接起来，而细菌基因组中重复序列的存在，则会大大增加拼接的复杂度。细菌重复序列的大小从几百bp到7 Kb不等，细菌框架图的插入片段，只能解决少量的重复片段问题，因此组装结果更加**碎片化**；细菌精细图采用了6 Kb大片段文库，可以跨过绝大部分重复序列，并将结果Scaffold控制在30条以内；**而三代测序采用了10 Kb或20kb文库，平均读长也达到10 Kb以上，由于序列够长，避免了细菌基因组中重复序列的影响，因此能够获得0 gap的完整组装结果。**





博淼生物
BIOMIAO BIOLOGICAL

Your own
Laboratory
您的专属实验室
- 571052009 -



十年相伴 温暖如初

Your own Laboratory

——您的专属实验室



更多技术服务：基因组学、蛋白质组学、代谢组学等请访问公司
网站 www.biomiao.com 或与本公司区域销售索要相关资料