

# 人源毛螺菌科菌株资源库的构建与代谢谱表征

热西丁·阿不都艾尼#; 王文昭#; 王语婧; 杜梦璇; 刘凤兰; 周楠; 姜成英;  
王长宇; 吴林寰 马俊才; 刘畅\*; 刘双江\*

中国科学院微生物研究所微生物资源国家重点实验室  
山东大学微生物技术国家重点实验室  
中国科学院微生物研究所真菌学国家重点实验室  
中国科学院新疆生态与地理研究所荒漠与绿洲生态国家重点实验室  
河北大学生命科学学院  
中国科学技术大学生命科学学院

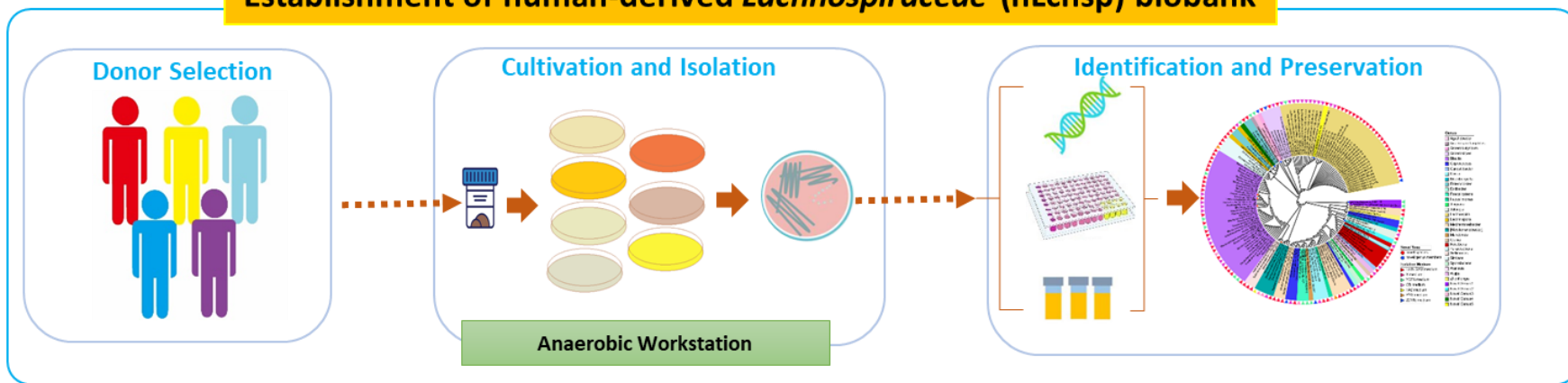


Rashidin Abdugheni#, Wen-Zhao Wang#, Yu-Jing Wang, Meng-Xuan Du, Feng-Lan Liu, Nan Zhou, Cheng-Ying Jiang, Chang-Yu Wang, Linhuan Wu, Juncai Ma, Chang Liu\*, and Shuang-Jiang Liu\* 2022. Metabolite profiling of human-originated Lachnospiraceae at the strain level.” *iMeta*. e58. <https://doi.org/10.1002/imt2.58>

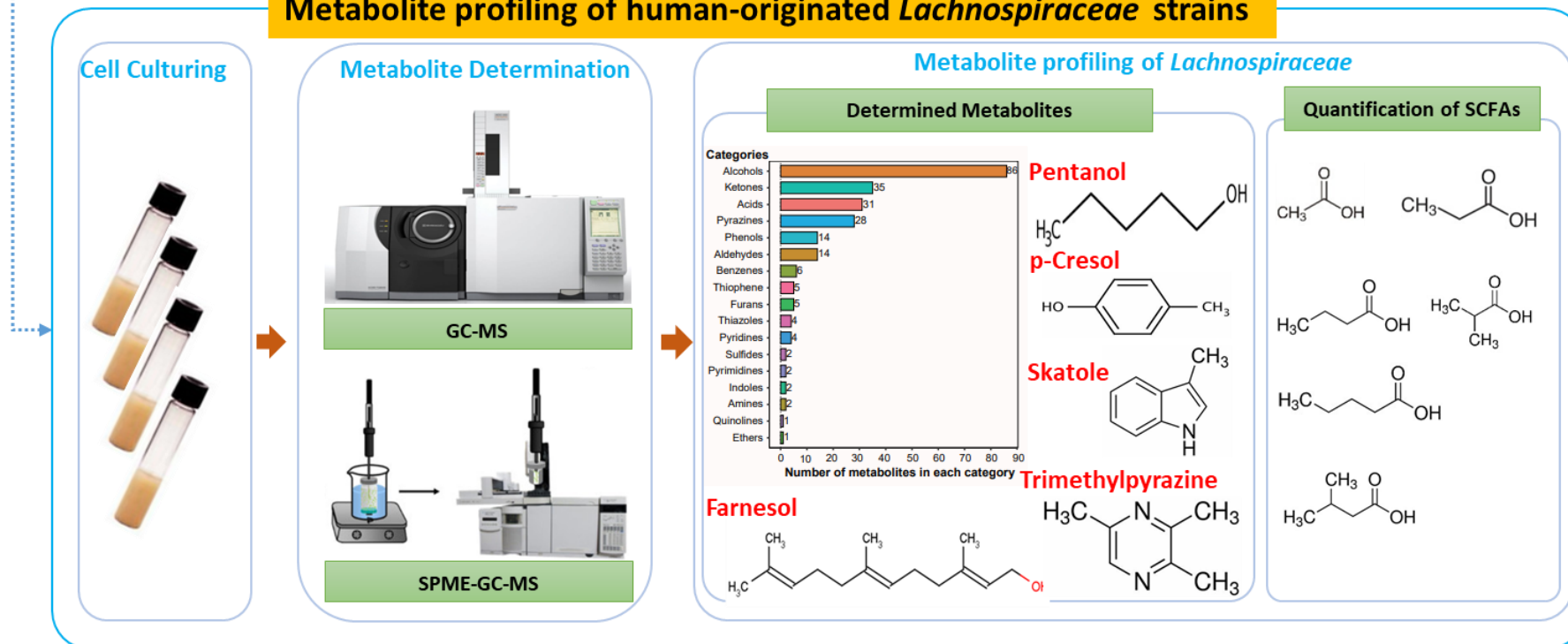


# 研究图文摘要

## Establishment of human-derived *Lachnospiraceae* (hLchsp) biobank

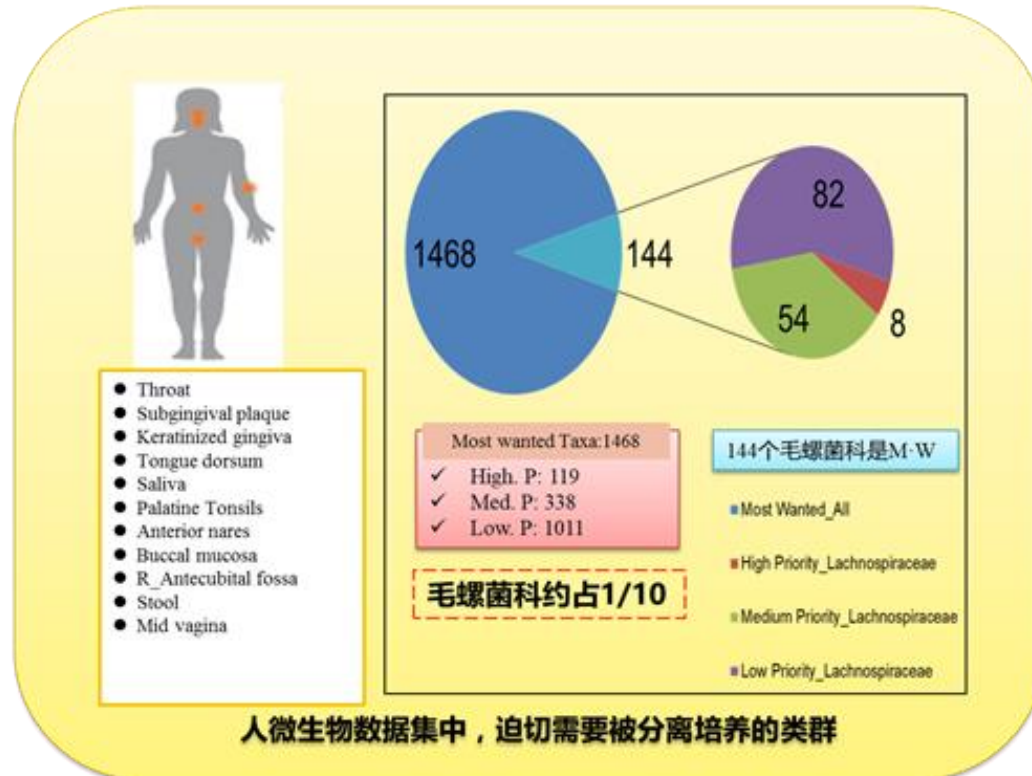


## Metabolite profiling of human-originated *Lachnospiraceae* strains



# 引言

- 毛螺菌科：健康人肠道第一大肠道共生菌科，占总丰度的10~30%，在几乎全部人群中都均存在
- 通过分析UHGG基因组数据库，目前人源毛螺菌科菌种约有**570种**；
- 150+种被成功分离培养，**>70%**仍处于未培养状态；
- 大量未培养毛螺菌被HMP计划列为与疾病存在重要关联的Most-wanted taxa，其功能有待研究
- 缺乏毛螺菌可培养菌种阻碍了对该类群的功能解析与机制研究



毛螺菌科物种的定向分离培养  
与功能研究亟待开展

# 研究结果：毛螺菌科菌株资源库的构建

- 培养基选择：**基于毛螺菌科菌株的碳氮源利用偏好性在GAM培养基基础上设计了毛螺菌富集培养基——**Lach-GAM**，并结合其他富营养培养基和不同前处理条件，组成66种培养条件，进行粪便样品中毛螺菌的定向分离培养。
- 分离培养：**共分离获得32个科的1116个纯培养菌株，其中毛螺菌科菌株219株，约占总数量的19.6%，是数量最多的菌科。
- 将毛螺菌科代表性菌株进行扩大培养、长期保藏和基因组测序，构建了人源毛螺菌科菌株库hLchsp：涵盖毛螺菌科33个属，77个物种的148个菌株，其中包含**4个新属、9个新种**。

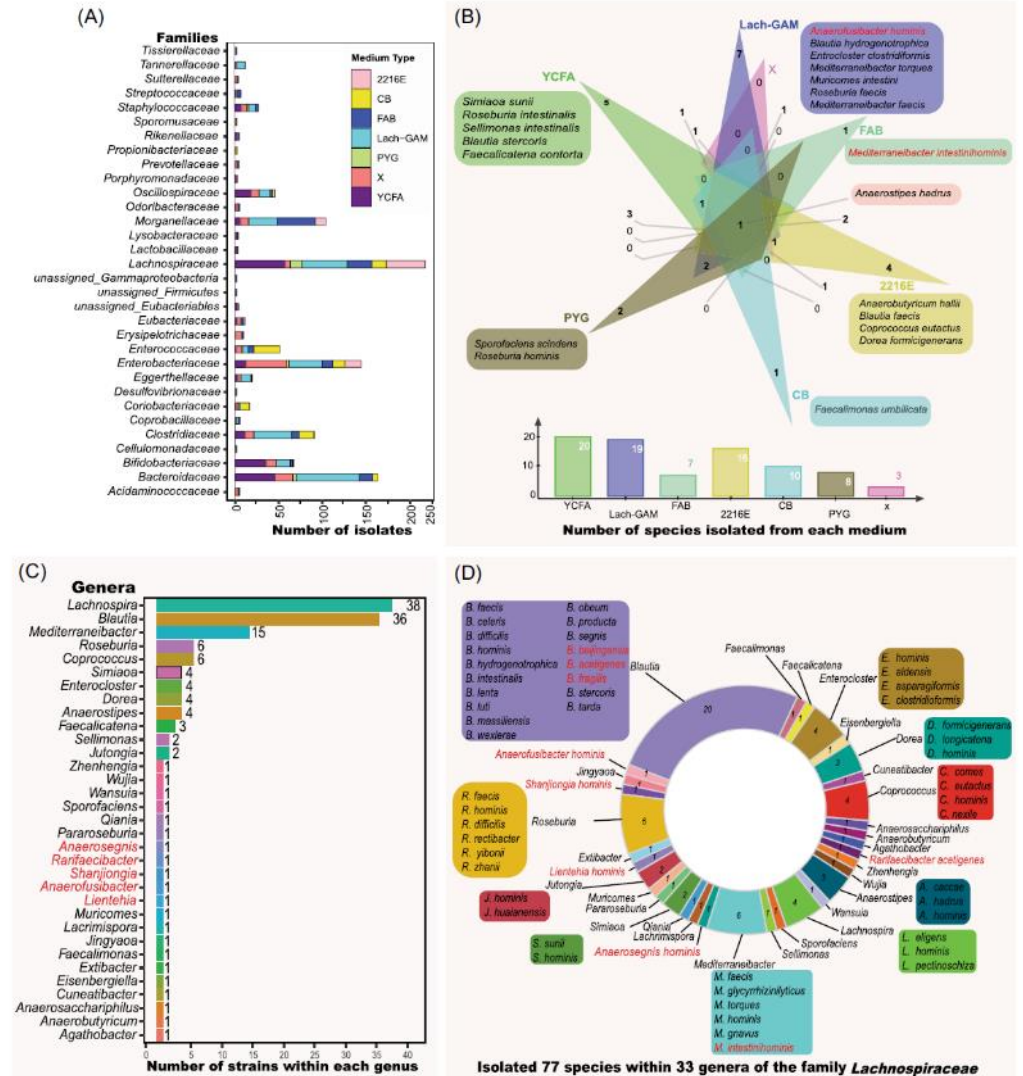


图1. hLchsp微生物资源库的毛螺菌科分离株的培养和收集

# 研究结果：毛螺菌科菌株代谢谱的构建

- 对110毛螺菌科菌株的体外发酵液进行基于SPME-GCMS挥发代谢谱分析：
- 发现一共产生242种代谢产物，来自17大类：酸类、醇类、醛类、酮类、呋喃类、吡啶类、酚类、吡嗪类、啉类、嘧啶类、喹啉、硫化物、噻唑类、噻吩类等。
- 代谢物种类较多的大类：醇类（89种），酮类（35种），吡嗪类（29种），短（C2-C5）和长（C>5）链酸（31种），酚类（14种），醛类（14种）
- 在属水平上，19个共产代谢物：丙酸、乙酸、丁酸、十八烷酸、十六烷酸、1-十四烷醇、己醇、十二烷醇、乙醇、异戊醇、3-甲基吡啶、2, 5-二甲基-4-羟基-3-2H-呋喃酮、对甲酚、2, 3-二甲基-5-异戊基吡嗪、2, 5-二甲基吡嗪、2, 6-二甲基吡嗪、2-乙基-36-二甲基吡嗪、2-乙基-5-甲基吡嗪和三甲基吡嗪；

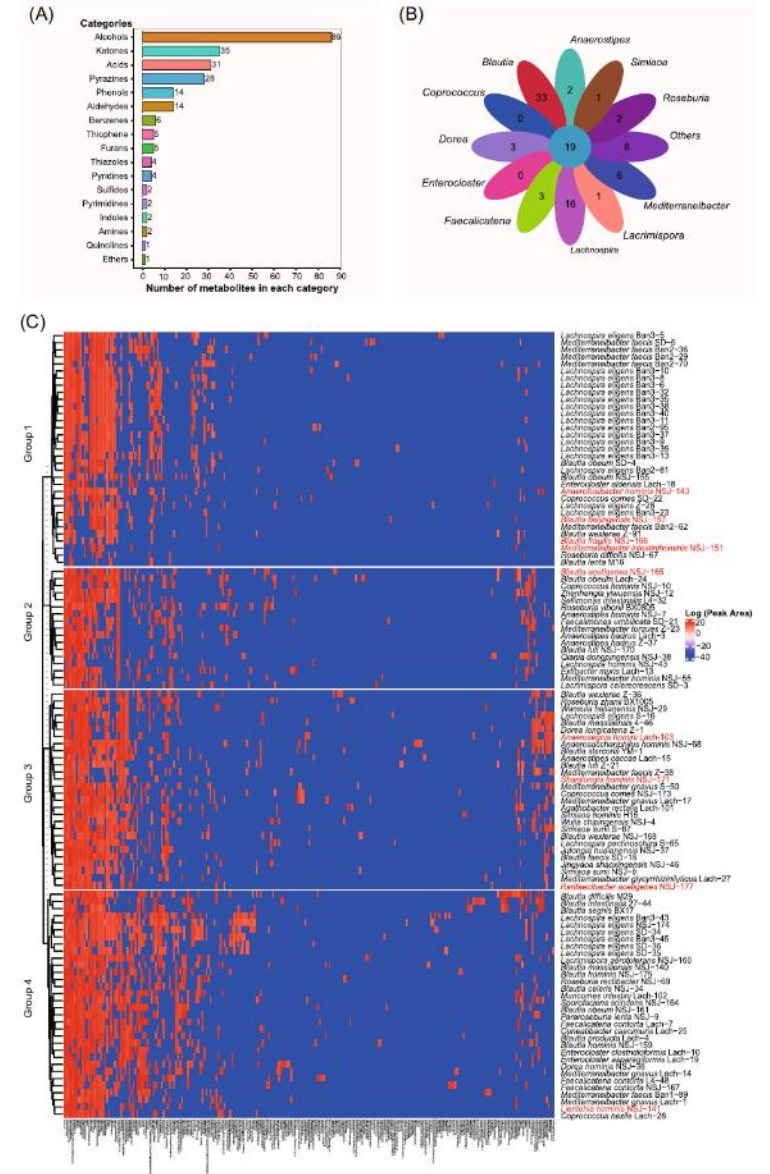


图 2. 110株毛螺菌科的代谢物分析



# 毛螺菌科产生生长链醇、醛和酮类物质

- 共检测到的醇类包括：C2-C19
- 醇的主要生产者：*Blautia*、*Roseburia*、*Lachnospira*、*Muricomes*、*Faecalicatena*、*Mediterraneibacter*、*Enterocloster*、*Dorea*和 *Enterocloster*属的成员。
- 由较多菌株产生的醇类：乙醇( $n = 88$ )，戊醇( $n = 86$ )，正十二醇( $n = 85$ )，乙醇( $n = 73$ )，正十四醇( $n = 64$ )，苯乙醇( $n = 63$ )和正己醇( $n = 62$ )；
- *Mediterraneibacter*和*Lachnospira*菌株产生较高量法尼醇；
- 由较多菌产生的醛类：苯甲醛( $n = 91$ )，异戊醛( $n = 18$ )；
- 由较多菌产生的酮类：2,5-二甲基-4-羟基-3(2H)-咪喃酮( $n = 98$ )，乙酰丙酮( $n = 60$ )和3-异丁基六氢吡咯[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮( $n = 45$ )；

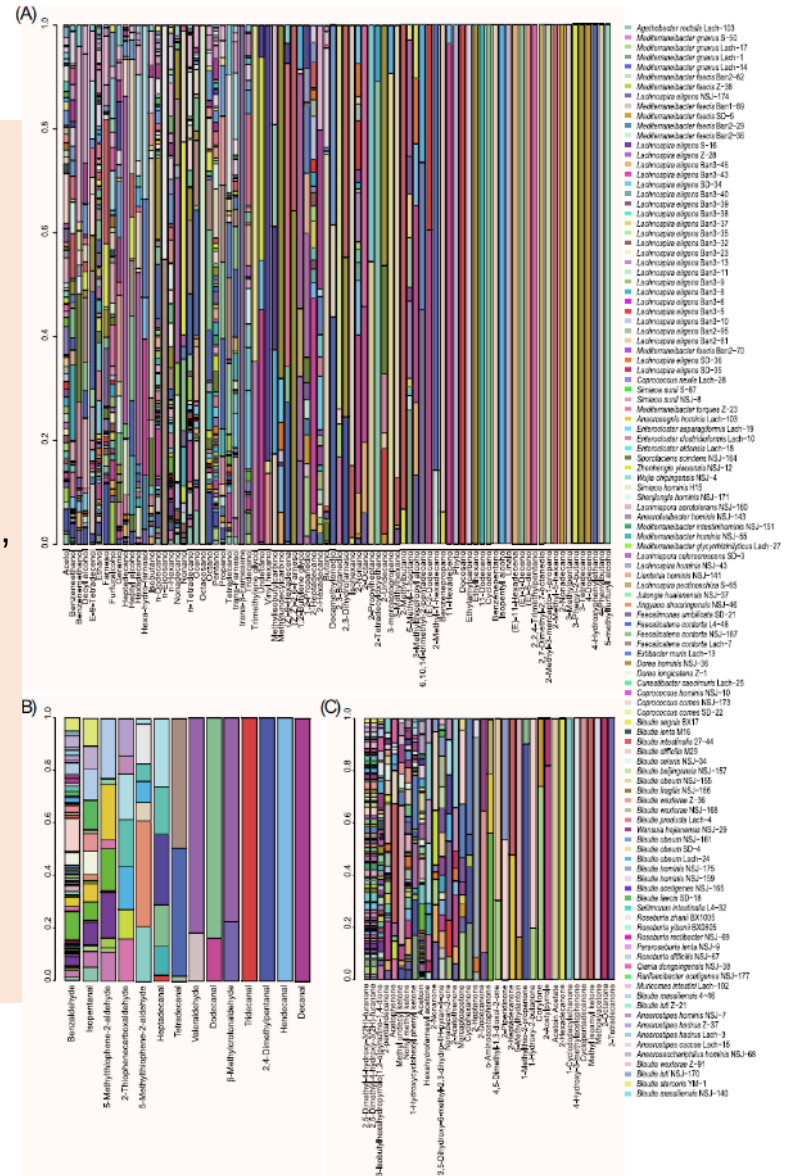


图4. 110毛螺菌科菌株的醇、醛和酮类物质产量

# 毛螺菌科菌株产生吡嗪及其衍生物

- 多数测试菌均产生的吡嗪类化合物：2,5-二甲基吡嗪和甲基吡嗪（106），三甲基吡嗪（90），吡嗪（83）。
- 吡嗪类物质的主要生产者是：*Enterocloster*、*Dorea*、*Faecalicatena*、*Blautia*、*Simiaoa*、*Lachnospira*、*Cuneatibacter*、*Anaerosacchariphilus*、*Coproccoccus*、*Muricomes*、*Sporofaciens*和*Anaerostipes*属的菌株。
- 个别吡嗪类物质被报道具有潜在抑制致病菌活性，其他多数化合物生理功能未知。

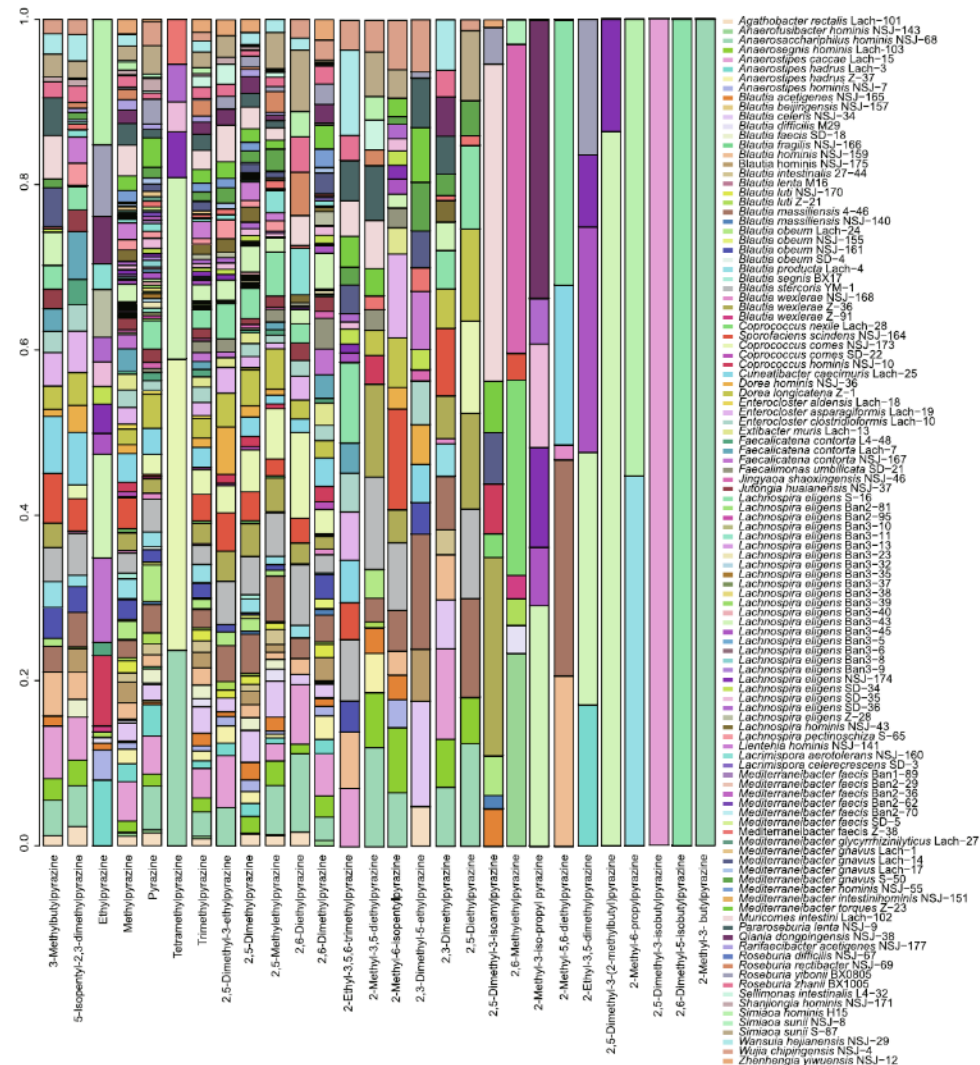


图5. 110株毛螺菌科菌株的吡嗪及其衍生物产量



# 毛螺菌科衍生代谢物在人类队列中的分布和流行率

✓ 通过与目前已报道人群队列的挥发代谢组学研究结果进行对比分析，发现48种挥发代谢产物在人粪便中也有检出；

✓ 与健康对照组相比，NAFLD队列中有5种特异性富集的代谢物，发现毛螺菌科菌株产生其中两种：1-丙醇和3,7-二甲基-1,6-十八烷-3-醇；这些特异性富集化合物于疾病的关系值得深入探讨。

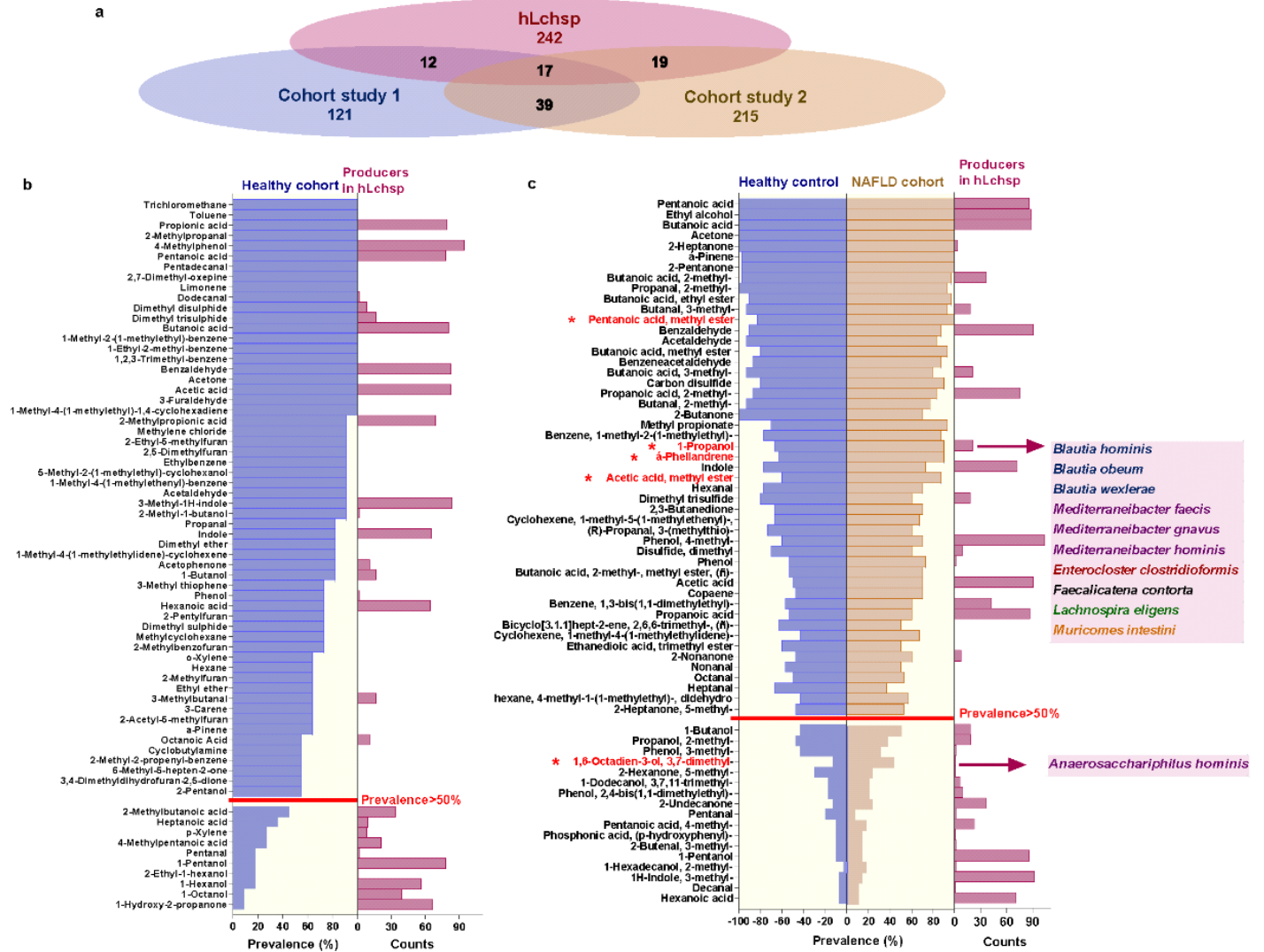


图7. 不同队列人类粪便样本中毛螺菌科代谢物的分布和流行率



# 总结

- 基于毛螺菌碳氮源偏好性设计了Lach-GAM培养基并进行定向培养组学研究，构建了人源毛螺菌科菌株库hLchsp：涵盖毛螺菌科33个属，77个物种的148个菌株，其中包含4个新属、9个新种。
- 对110毛螺菌科菌株的体外培养进行基于SPME-GCMS挥发代谢谱分析，发现其产17大类的242种代谢物。代谢物种类较多的大类：醇类（89种），酮类（35种），吡嗪类（29种），短（C2-C5）和长（C > 5）链酸（31种），酚类（14种），醛类（14种）；
- 多个毛螺菌科菌株产丁酸，其中菌株*Agathobacter rectalis* Lach-101和*Coprococcus comes* NSJ-173是产量最高，体外分别达331.5 mg/L和310.9 mg/L。
- 跟公开的人类粪便挥发性代谢组数据集的比较分析显示，超过30%的主要挥发性代谢物被本研究中鉴定的毛螺菌科代谢物所覆盖。

Rashidin Abdugheni, Wen-Zhao Wang, Yu-Jing Wang, Meng-Xuan Du, Feng-Lan Liu, Nan Zhou, Cheng-Ying Jiang, Chang-Yu Wang, Linhuan Wu, Juncai Ma, Chang Liu, and Shuang-Jiang Liu 2022. Metabolite profiling of human-originated Lachnospiraceae at the strain level.” *iMeta*. e58. <https://doi.org/10.1002/imt2.58>

