

降尿酸乳酸菌菌株的筛选及其全基因组分析

苗超, 张宇, 杨鑫焱, 姜毓君, 满朝新*, 赵倩玉
(东北农业大学食品学院 乳品科学教育部重点实验室 哈尔滨 150030)

摘要 高尿酸血症是痛风发病的生化基础,严重威胁人体健康。通过测定 35 株乳酸菌对鸟苷和肌苷的降解能力,筛选出 4 株具有较高降解能力的乳酸菌,对这 4 株菌的菌悬液、细胞内容物及代谢物进行黄嘌呤氧化酶活性抑制试验,选取其中抑制能力最强的菌株进行全基因组测序和安全性验证。结果表明,鼠李糖乳酪杆菌 JY027 对鸟苷和肌苷的降解率分别达 80.27% 和 87.33%,且该菌株的菌悬液、细胞内容物及代谢物对黄嘌呤氧化酶的抑制率分别为 85.71%、78.34%、84.05%,说明其具有较强的降尿酸能力。此外,通过对鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的全基因组编码基因的预测,发现该菌株具有次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶、次黄嘌呤核苷酸脱氢酶等多个尿酸代谢相关基因。经过引味、溶血等试验验证了该菌株的安全性。本研究为鼠李糖乳酪杆菌 JY027 用于缓解高尿酸血症提供了理论基础。

关键词 乳酸菌; 高尿酸血症; 鼠李糖乳酪杆菌; 全基因组; 安全性

文章编号 1009-7848(2024)07-0088-12 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2024.07.009

如今,因饮食结构的改变而使人体内尿酸含量增加,最终导致高尿酸血症频发。高尿酸血症是一种嘌呤在机体内代谢紊乱导致的慢性疾病^[1]。其不仅是痛风发病的生化基础,也是导致动脉粥样硬化、肥胖症、尿酸性肾病等多种慢性疾病发生的原因,从而对人的生命健康造成严重威胁^[2-4]。目前,高尿酸血症的防治措施主要包括药物治疗与减少嘌呤类物质的摄入^[5]。临床常用的治疗高尿酸血症的药物有别嘌呤醇和苯溴马隆等。其中,别嘌呤醇是尿酸合成关键酶——黄嘌呤氧化酶的抑制剂,经临床验证其易造成肾脏损伤且易诱发过敏综合征,严重时甚至会导致患者死亡^[6]。苯溴马隆虽可以抑制肾尿酸盐的重吸收,然而其对肝和肾具有一定的副作用,导致其使用受限。此外,服用药物的同时还需患者控制高嘌呤食物的摄入,这可能导致患者营养失衡^[7]。由于目前的治疗手段需要患者控制饮食且药物副作用大,大多数患者无法实现长期控制。探寻新型缓解高尿酸血症的方法成为业界研究的热点。

益生菌是定殖在人体内且可以给宿主健康带来益处的活性微生物^[8]。乳酸菌在宿主肠道中较为

常见,其既可以促进肠道健康,还具有调节血压、血脂、血糖和抗过敏等益生功能^[9]。目前,乳酸菌因具有调节人体微生态平衡的能力而引起人们的广泛关注^[10-12]。相关研究证明,乳酸菌具有降低尿酸的潜力^[13]。尿酸合成的前体物质包括鸟苷、肌苷以及黄嘌呤、次黄嘌呤等物质,由于乳酸菌无法降解嘌呤类物质,因此通过降解鸟苷和肌苷是乳酸菌降低尿酸水平的主要方式^[14-16]。呼静等^[17]经筛选发现罗伊氏乳杆菌可高效降解核苷并抑制黄嘌呤氧化酶活性,进而降低尿酸水平。杨殿斌等^[18]发现植物乳杆菌具有较快分解肌苷和鸟苷的能力,并且能降低高尿酸大鼠的血尿酸水平。白运焕等^[19]研究表明,经硫酸二乙酯及紫外线双重诱变后的鼠李糖乳酸杆菌,可有效提高肌酐及尿酸的降解能力。综上所述,通过摄入乳酸菌缓解高尿酸血症,可有效降低药物治疗和控制饮食对于患者的负面影响。

本研究通过乳酸菌对鸟苷和肌苷的降解能力以及对黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XOD)的抑制,筛选菌株的降尿酸能力。采用高效液相色谱法(HPLC)测定 35 株乳酸菌的鸟苷和肌苷的降解能力,从中选取 4 株具有较高降解能力的菌株,对其菌悬液、内容物及代谢物进行 XOD 活性抑制率的测定,进而选择 1 株具有最佳降尿酸作用的菌株,分析该菌株的全基因组,确定其是否具有尿酸代谢的相关基因,并评价菌株的安全性,为该菌株

收稿日期: 2023-07-30

基金项目: “十四五”国家重点研发计划项目
(2021YFD2100701)

第一作者: 苗超,女,硕士生

通信作者: 满朝新 E-mail: mcxwh2006@qq.com

的进一步的应用提供理论基础。

氧化酶,西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;细菌基因组 DNA 快速提取试剂盒,天根生化科技(北京)有限公司;脱纤维绵羊血(无菌),北京索莱宝科技有限公司。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

试验菌株见表 1。鸟苷、肌苷、黄嘌呤、黄嘌呤

表 1 试验菌株

Table 1 The experimental strains

菌株名称	拉丁名称	菌株来源
格氏乳杆菌 JM1	<i>Lactobacillus gasseri</i> JM1	健康婴儿肠道
罗伊氏粘液乳杆菌 J1	<i>Limosilactobacillus reuteri</i> J1	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 JY56	<i>Lactobacillus paracasei</i> JY56	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 92-3	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> 92-3	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 TD062	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> TD062	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 D1	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> D1	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 D9	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> D9	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 TD060	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> TD060	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 TD089	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> TD089	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 TD091	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> TD091	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 TD099	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> TD099	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 TD062	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> TD093	西藏传统发酵乳制品
副干酪乳酪杆菌 TD039	<i>Lactocaseibacillus paracasei</i> TD039	西藏传统发酵乳制品
鼠李糖乳酪杆菌 JY027	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> JY027	健康婴儿肠道
鼠李糖乳酪杆菌 JL1	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> JL1	健康婴儿肠道
鼠李糖乳酪杆菌 20-3	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> 20-3	健康婴儿肠道
鼠李糖乳酪杆菌 20-1	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> 20-1	健康婴儿肠道
鼠李糖乳酪杆菌 19-1	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> 19-1	健康婴儿肠道
鼠李糖乳酪杆菌 19-36	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> 19-36	健康婴儿肠道
鼠李糖乳酪杆菌 GG	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> GG	中国微生物菌种保藏管理委员会普通微生物中心
短促生乳杆菌 HDBR	<i>Levilactobacillus brevis</i> HDBR	西藏传统发酵乳制品
短促生乳杆菌 Z1	<i>Levilactobacillus brevis</i> Z1	西藏传统发酵乳制品
短促生乳杆菌 Z2	<i>Levilactobacillus brevis</i> Z2	西藏传统发酵乳制品
短促生乳杆菌 Z3	<i>Levilactobacillus brevis</i> Z3	西藏传统发酵乳制品
短促生乳杆菌 Z4	<i>Levilactobacillus brevis</i> Z4	西藏传统发酵乳制品
短促生乳杆菌 Z11	<i>Levilactobacillus brevis</i> Z11	西藏传统发酵乳制品
短促生乳杆菌 M-97-3-9	<i>Levilactobacillus brevis</i> M-97-3-9	西藏传统发酵乳制品
短促生乳杆菌 SC	<i>Levilactobacillus brevis</i> SC	西藏传统发酵乳制品
植物乳植杆菌 J26	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> J26	西藏传统发酵乳制品
植物乳植杆菌 63-16	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 63-16	西藏传统发酵乳制品
植物乳植杆菌 63-15	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 63-15	西藏传统发酵乳制品
植物乳植杆菌 63-17	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 63-17	西藏传统发酵乳制品
植物乳植杆菌 64-14	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 64-14	西藏传统发酵乳制品
植物乳植杆菌 43-11	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 43-11	西藏传统发酵乳制品
植物乳植杆菌 100-4	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> 100-4	西藏传统发酵乳制品
发酵粘液乳杆菌 TSF331	<i>Limosilactobacillus fermentum</i> TSF331	纽新宝药业有限公司(市售)
大肠杆菌 ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	青岛绿谷商贸有限公司
金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	青岛绿谷商贸有限公司

1.2 仪器与设备

高速冷冻离心机,德国 Sigma 有限公司;1260 Infinity II 型高效液相色谱仪,美国安捷伦公司;酶标仪,美国 Molecular Devices 公司。

1.3 乳酸菌对鸟苷和肌苷的降解能力测定

将待选菌株以 5% 的比例接种于无菌 MRS 液体培养基中,37 °C 厌氧培养 17 h,传代 2 次后,经 7 000 r/min 离心 10 min 后,收集菌泥,使用无菌 PBS 洗涤 2 次后,重悬于 PBS 中,备用。调整菌浓度均为 10⁸ CFU/mL。取 1 mL 菌悬液经 7 000 r/min 离心 10 min 后,分别加入 1 mL 的 1.21 mmol/L 的鸟苷和肌苷标准溶液,振荡混匀,于 37 °C 厌氧培养 60 min,7 000 r/min 离心 10 min 后立刻取 900 μL 上清液,加入反应终止剂 100 μL,终止反应,混匀后使用 0.22 μm 的滤膜过滤,取 20 μL 待测液,使用 HPLC 分析。色谱条件:反相色谱柱 Eclipse Plus C18 (250 mm×4.6 mm),流动相为等梯度 20 mmol/L 的 KH₂PO₄ 溶液:甲醇=90:10(V/V),流速为 1 mL/min,柱温为 25 °C,检测波长为 254 nm,分析时间为 10 min。降解率按照公式(1)计算:

$$\text{降解率}(\%) = \frac{(C_0 - C)}{C_0} \times 100 \quad (1)$$

式中: C_0 为鸟苷(肌苷)标准溶液的初始浓度,mmol/L; C 为反应后鸟苷(肌苷)标准溶液的剩余浓度,mmol/L。

1.4 黄嘌呤氧化酶抑制率的测定

1.4.1 菌悬液、内容物及代谢物的制备 菌悬液的制备:取活化 2 代后的初筛菌株,经 7 000 r/min 离心 10 min,收集菌泥,使用无菌 PBS 洗涤 2 次,调整菌浓度均为 10⁹ CFU/mL,重悬于 PBS 缓冲液中,备用。内容物的制备:取菌悬液在超声功率 200 W 条件下,工作 5 s,停顿 5 s,共计 10 min,将超声后的菌液于 7 000 r/min 离心 10 min 后,取上清,使用 0.22 μm 滤膜过滤后,保留备用^[20]。代谢物的制备:将菌悬液于 37 °C 厌氧培养 17 h,经 7 000 r/min 离心 10 min 后,取上清,使用 0.22 μm 滤膜过滤后,保留备用。

1.4.2 菌株对黄嘌呤氧化酶活性的抑制 反应体系:按表 2,向 96 孔板中加入 PBS 缓冲液、0.20 U/mL 黄嘌呤氧化酶溶液和样品溶液(别嘌呤醇溶液),于 37 °C 孵育 5 min 后,加入 1.77 mmol/L 的

嘌呤溶液,使用酶标仪于波长 295 nm 处测定吸光度,每隔 1 min 测定 1 次,共计测定 5 min 反应结束。黄嘌呤氧化酶抑制率按照公式(2)计算:

$$\text{抑制率}(\%) = \left(1 - \frac{\text{OD}_A - \text{OD}_B}{\text{OD}_C - \text{OD}_D}\right) \times 100 \quad (2)$$

式中: A 为添加样品和酶的阳性试验组; B 为添加样品不添加酶的阳性对照组; C 为添加酶不添加样品的阴性试验组; D 为不添加酶和样品的阴性对照组。

表 2 XOD 活性抑制试验方案

Table 2 XOD activity inhibition assay protocol

组别	A	B	C	D
缓冲液/μL	0	50	50	100
XOD/μL	50	0	50	0
别嘌呤醇/μL	50	50	0	0
黄嘌呤/μL	100	100	100	100

1.5 全基因组分析

1.5.1 基因组测定方法 按照细菌 DNA 试剂盒说明书提取菌株的总 DNA,送至派森诺公司测序。采用全基因组鸟枪法策略,构建不同插入片段的文库,利用第二代测序技术,基于 Illumina NovaSeq 测序平台,同时利用第三代单分子测序技术,基于 PacBio Sequel 测序平台对这些文库分别进行测序。

1.5.2 生物信息学分析 下机后对测序数据进行质控,剔除低质量数据。用 HGAP^[21]和 CANU^[22]软件拼装数据,使用 pilon^[23]软件校正后,获得完整的基因组序列。采用 GeneMarkS^[24]软件进行编码基因预测、分析基因功能并加以注释,与通用功能数据库比对,注释编码基因。同时将预测基因的蛋白质序列分别与 eggNOG、KEGG、GO 等数据库进行 BLAST 比对,对菌株的基因功能进行预测分析。

1.5.3 尿酸代谢相关基因分析 对尿酸代谢相关基因进行深入分析,查找文献中尿酸代谢的相关基因,使用 diamond blastp 将基因编码蛋白序列与 NCBI、KEGG 等数据库中尿酸代谢相关的蛋白序列进行比对^[25],对基因组中和尿酸代谢有关的基因进行功能注释。

1.5.4 毒力因子及抗生素抗性分析 采用 BLAST 软件,将基因编码蛋白序列与毒力因子相关基因

数据库(VFDB)以及抗生素抗性数据库(CARD)中的氨基酸序列进行比对,预测在基因组中存在的毒力因子相关基因以及抗生素抗性相关基因。

1.6 安全性试验

1.6.1 吲哚试验 按 5% 的接种量分别接种到蛋白胨水培养基中,同时进行空白对照。于 37 ℃ 条件下培养 72 h 后,加入吲哚试剂 9 滴,观察滴加吲哚试剂后的结果,若液体交界面出现红色环状情况,则为阳性;若滴加试剂后溶液不变色,则为阴性。

1.6.2 溶血试验 用灭菌的接菌环在血琼脂平板中划线,于 37 ℃ 条件下培养 48 h 后,观察有无溶血圈出现。若在培养基的生长菌落周围的琼脂呈绿色,为 α -溶血;若在菌落周围出现透明圈,为 β -溶血;对溶血无作用或不溶血,为 γ -溶血。

1.6.3 硝酸盐还原酶活性检测 按 5% 的接种量分别接种到硝酸盐培养基中,同时进行空白对照。于 37 ℃ 条件下培养 5 d 后,先滴加 5% 的碘化钾(KI)溶液 10 滴,接着滴加 5% 的淀粉溶液 10 滴。观察滴加 KI 溶液和淀粉溶液后的结果,若培养液呈蓝色,则为阳性;溶液不变色,则为阴性。

1.6.4 药敏试验 本试验选取几种常见的抗生素,如氯霉素、红霉素、环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、氨苄西林等 20 种抗生素进行药敏试验,测量抑菌圈直径并判断其耐药结果。

1.7 数据统计与分析

采用 SPSS 单因素方差分析(ANOVA)多组样本均值,两两比较采用 LSD 检验及 S-N-K 检验, $P < 0.05$ 表明结果具有显著性差异。使用 Origin 2021 绘图。

2 结果与分析

2.1 乳酸菌对鸟苷和肌苷的降解能力

研究表明,乳酸菌可以通过降解鸟苷和肌苷来缓解高尿酸血症^[26]。为筛选具有较高降解核苷能力的乳酸菌,对 35 株乳酸菌降解鸟苷和肌苷的能力进行测定,并使用市售具有降尿酸功能的菌粉作为阳性对照。结果如图 1 所示,35 株菌株均对鸟苷和肌苷具有不同程度的降解效果。由图 1a 可以看出,鼠李糖乳酪杆菌 JY027、罗伊氏粘液乳杆菌 J1、副干酪乳酪杆菌 92-3、副干酪乳酪杆菌 D1 对鸟苷的降解率分别为 80.27%, 71.24%, 61.12%, 63.23%, 且显著高于其它菌株对鸟苷的降解率($P < 0.05$),其中鼠李糖乳酪杆菌 JY027 对鸟苷的降解率甚至高于市售具有降尿酸作用的发酵乳杆菌 TSF331 的对照组 (75.6%)。如图 1b 所示,鼠李糖乳酪杆菌 JY027、罗伊氏粘液乳杆菌 J1、副干酪乳酪杆菌 92-3、副干酪乳酪杆菌 D1 对肌苷的降解率分别为 87.33%, 70.71%, 67.25%, 64.83%, 且显著高于其它菌对肌苷的降解率($P <$

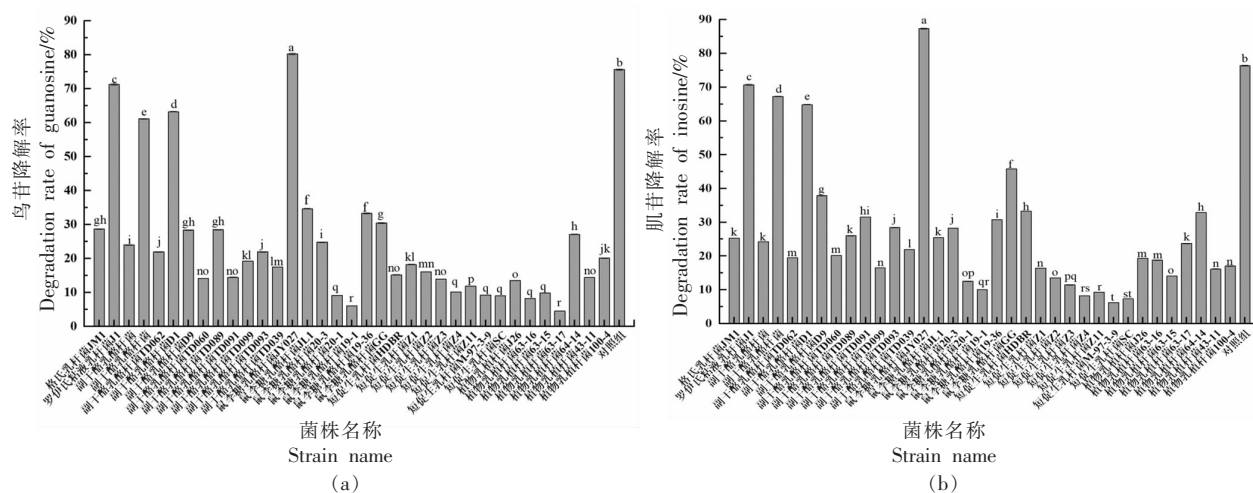


图 1 乳酸菌对鸟苷(a)和肌苷(b)的降解率

Fig.1 Degradation rate of guanosine (a) and inosine (b) by lactic acid bacteria

0.05),鼠李糖乳酪杆菌 JY027 对肌苷的降解率也高于市售具有降尿酸作用菌粉的对照组 (76.39%)。因此,通过对各菌株鸟苷和肌苷降解率的测定,初步筛选出 4 株对鸟苷和肌苷均具有较高降解能力的菌株。

2.2 菌悬液、内容物及代谢物对 XOD 的抑制率

研究表明,通过抑制黄嘌呤氧化酶的活性可以降低尿酸水平^[27]。因此,本试验分别测定了初步筛选的鼠李糖乳酪杆菌 JY027、罗伊氏粘液乳杆菌 J1、副干酪乳酪杆菌 92-3、副干酪乳酪杆菌 D1

4 株乳酸菌的菌悬液、内容物及代谢物对 XOD 抑制率情况,进而筛选出具有较高降尿酸作用的乳酸菌。如图 2 所示,对鸟苷和肌苷具较高降解率的鼠李糖乳酪杆菌 JY027,其菌悬液、内容物及代谢物对 XOD 也具有很高的抑制率,分别达到 85.71%,78.34%,84.05%,高于备选的其它 3 株菌 ($P<0.05$),仅低于阳性对照药物别嘌呤醇(95.95%)。由此,可推测鼠李糖乳酪杆菌 JY027 具有较高的降尿酸作用。因此,后续试验将对鼠李糖乳酪杆菌 JY027 进行全基因组及安全性分析。

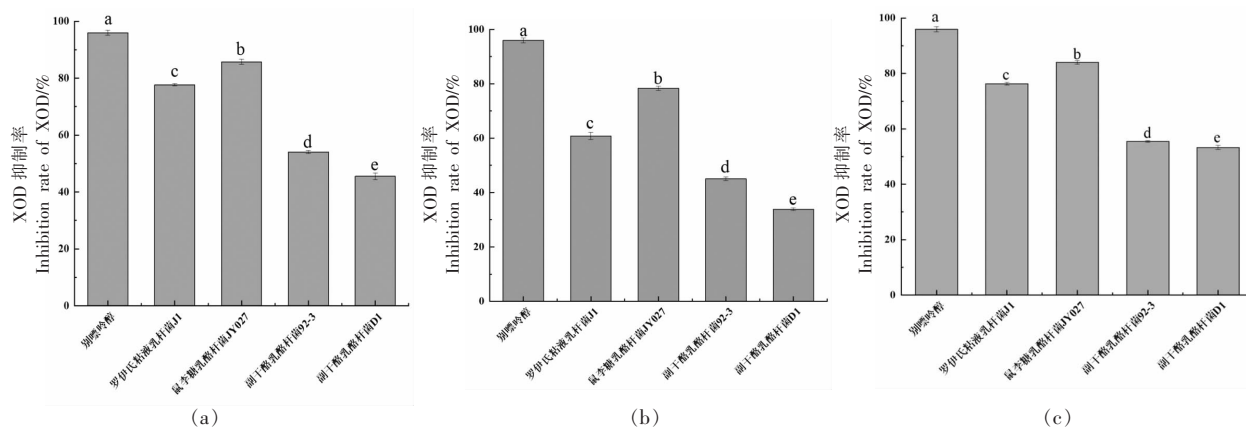


图 2 菌悬液(a)、菌体内容物(b)、菌体代谢物(c)对 XOD 的抑制率

Fig.2 Inhibition rate of XOD by bacterial suspension (a), bacterial contents (b), bacterial metabolites (c)

2.3 鼠李糖乳酪杆菌 JY027 全基因组分析结果

2.3.1 全基因组序列分析 采用 cgview 绘制鼠李糖乳酪杆菌 JY027 基因组的圈图,如图 3a 所示,该菌株的基因组由一个不包含质粒的完整环状染色体构成,其片段总长度为 2 989 570 bp,GC 含量为 46.8%。利用 GeneMarkS 软件预测鼠李糖乳酪杆菌 JY027 基因组中的编码基因,共包含 2 767 个编码基因,占整个基因组的 84.6%。

利用 eggNOG-mapper 软件注释具有生物学功能的蛋白编码基因,通过比对将菌株某个蛋白序列注释到某一个 eggNOG(COG)中,并预测蛋白序列相关功能。鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的 COG 功能注释分类图,如图 3b 所示,鼠李糖乳酪杆菌 JY027 基因组的蛋白序列主要注释到碳水化合物运输和代谢(280 个)、转录(195 个)、氨基酸运输和代谢(173 个)及无机离子转运与代谢(117 个)等功能中。研究表明乳酸菌可以通过调节果糖代

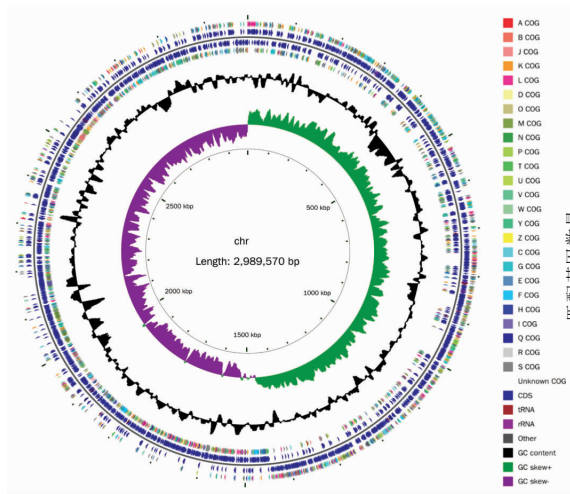
谢通路关键物质肌苷以及调节高果糖导致的肠道菌群紊乱进而降低小鼠的尿酸水平^[28],因此推测菌株的碳水化合物代谢功能与尿酸代谢有很大关联,COG 分析中鼠李糖乳酪杆菌 JY027 具有较多的碳水化合物代谢相关基因,进而推测该菌株可以通过调节碳水化合物代谢来调节尿酸代谢。

GO(Gene ontology)用来全面描述生物体中基因和基因产物的属性,分别描述基因的分子功能,所处的细胞位置以及参与的生物学过程。GO 注释采用 BLAST2GO 软件来完成。图 3c 为鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的 GO 功能注释分类。在鼠李糖乳酪杆菌 JY027 中共注释了 12 389 个基因,主要注释到生物学过程(1 905 个)、分子功能(1 841 个)、细胞氮化合物代谢过程(729 个)、离子结合(635 个)和生物合成过程(616 个)等分类中。其中生物学过程中氧化应激与代谢综合征有很强的相关性,益生菌可以通过改善胰岛素敏感性等对氧化应激

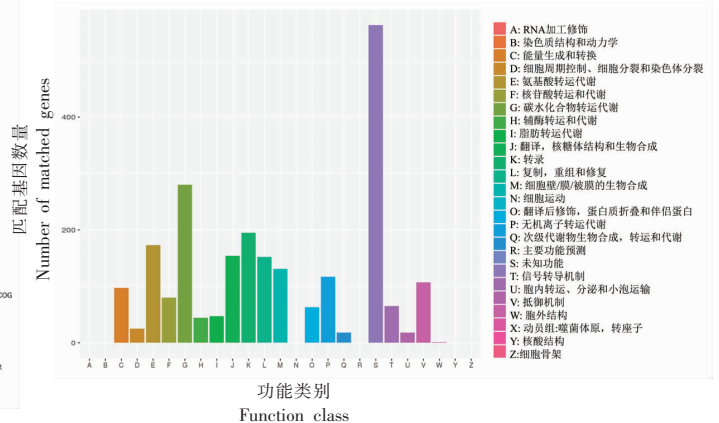
和尿酸水平产生影响^[29-30],生物合成过程中嘌呤核苷酸的转换与尿酸代谢息息相关,推测该菌株可能具有尿酸代谢功能。

KEGG (Kyoto encyclopedia of genes and

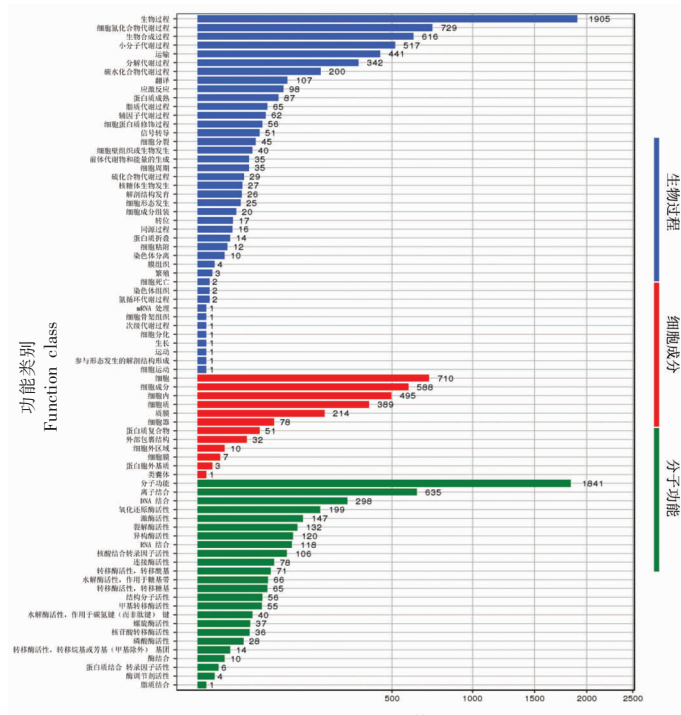
genomes)是基因组破译方面的数据库。图 3d 为鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的 KEGG 数据库功能注释分布情况。鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的基因组共注释了 2 706 个基因,如图 3d 所示,这些编码基因功



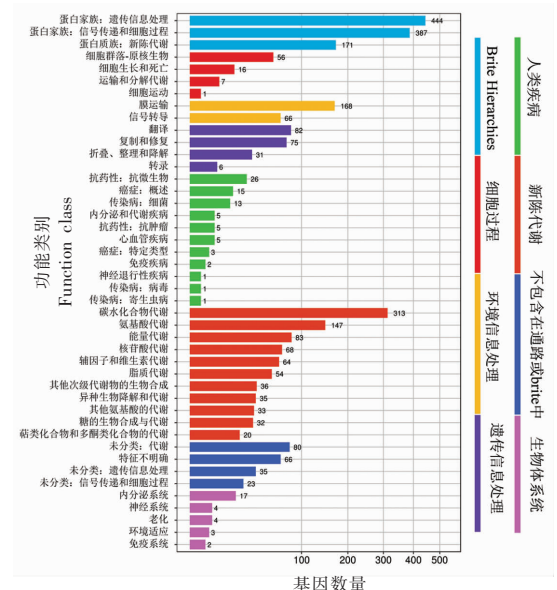
(a)



(b)



(c)



(d)

注:图 3a 中,从内到外,第 1 圈代表刻度,第 2 圈代表 GC Skew,第 3 圈代表 GC 含量,第 4 圈和第 7 圈代表每 1 个 CDS 所属的 COG,第 5 圈和第 6 圈代表 CDS、tRNA 及 rRNA 在基因组上的位置。

图 3 菌株的基因圈图 (a)、COG 注释 (b)、GO 注释 (c) 及 KEGG 注释 (d) 结果

Fig.3 Results of genosphere map (a), COG annotation (b), GO annotation (c) and KEGG annotation (d)

能主要注释于核酸代谢(68个)、碳水化合物代谢(313个)、氨基酸的代谢(147个)和能量代谢(83个)等代谢途径中。其中核酸代谢与尿酸代谢直接相关,因此进一步分析与尿酸代谢有关的具体编码基因。

2.3.2 尿酸代谢相关基因分析 对鼠李糖乳酪杆菌 JY027 进行尿酸代谢有关的基因分析,通过比较数据库找出与嘌呤代谢相关的基因,从基因的角度分析菌株具有降尿酸功能的原因。

如表3所示,鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的基因组中含有编码次黄嘌呤核苷酸脱氢酶(IMPDH)、鸟嘌呤一磷酸合成酶(GMPS)、嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)、黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(XPRT)、腺苷酸琥珀酸裂解酶(ADSL)、鸟嘌呤脱氨酶(GDA)^[31]、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶(APRT)、腺苷脱氨酶(ADA)^[31-33]、次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(HPRT)和磷酸核糖焦磷酸激酶(PRPS)^[34]合成的基因,上述几种酶均参与尿酸代谢过程。

如图4是尿酸合成示意图,首先5'-磷酸核糖和三磷酸腺苷(ATP)在PRPS作用下生成5-磷酸核糖-1-焦磷酸,5-磷酸核糖-1-焦磷酸在一定作用下生成次黄嘌呤核苷酸(IMP)。IMP在IMPDH的作用下生成黄嘌呤核苷酸(XMP),XMP在GMPS的作用下生成鸟嘌呤核苷酸(GMP),GMP在酶的作用下生成鸟嘌呤,鸟嘌呤在GDA的作用下生成黄嘌呤,进而生成尿酸。而鸟嘌呤可以在HPRT的作用下生成GMP,因此可以降低生成鸟嘌呤的水平,且黄嘌呤在XPRT的作用下生成黄嘌呤核苷酸(XMP),从而降低了生成黄嘌呤的水平,进而达到降尿酸的目的^[35-36]。IMP还可以在ADSL作用下生成腺嘌呤核苷酸(AMP),AMP在核苷酸酶催化下生成腺苷,腺苷既可以在ADA的作用下生成次黄嘌呤核苷,次黄嘌呤核苷在核苷酸酶的作用下生成IMP,腺苷又可以在PNP的催化下生成腺嘌呤,腺嘌呤在APRT的作用下生成AMP,然而该菌株缺少AMP转化为IMP的酶,因此AMP只能在磷酸化的作用下生成ATP,间接减少了IMP的含量,从而降低尿酸水平^[37]。

2.3.3 潜在毒力因子和抗生素抗性基因分析 毒力因子是指微生物能够在特定物种的宿主内建立自身并增强其引起疾病的潜力的性质(即基因产

表3 尿酸代谢相关基因分析

Table 3 Analysis of genes related to uric acid metabolism

基因	基因位点	基因功能描述
<i>guaB</i>	chr_245	次黄嘌呤核苷酸脱氢酶
<i>deoD</i>	chr_305	嘌呤核苷磷酸化酶
<i>xpt</i>	chr_1087	黄嘌呤磷酸核糖基转移酶
<i>purB</i>	chr_1090	腺苷酸琥珀酸裂解酶
<i>guaD</i>	chr_1105	鸟嘌呤脱氨酶
<i>apt</i>	chr_1504	腺嘌呤磷酸核糖基转移酶
<i>guaA</i>	chr_1865	鸟嘌呤一磷酸合成酶
<i>add</i>	chr_2088	腺苷脱氨酶
<i>hprt</i>	chr_2380	次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶
<i>prsA</i>	chr_2426	磷酸核糖焦磷酸激酶

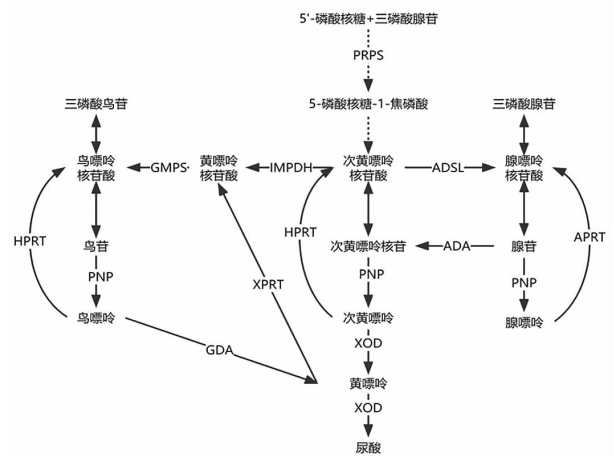


图4 尿酸合成示意图

Fig.4 Schematic diagram of uric acid synthesis

物)。如表4所示,在鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的基因组中存在2个与黏附相关的基因,2个免疫调节基因,3个编码应激蛋白的基因。而该菌株的毒力基因是否会表达,需结合溶血性试验、吲哚试验、硝酸盐还原酶活性检测试验进一步验证。如表5所示,鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的基因组中存在编码基因能够使菌株对氟喹诺酮、克林霉素等具有抗性。目前研究表明乳酸菌通过质粒传递耐药基因^[38]。本研究分析表明该菌株编码抗生素抗性蛋白的基因位于染色体上,并不具有质粒,因此这些基因不会转移或传递到其它病原菌中。从分子水平上证明了鼠李糖乳酪杆菌 JY027 不具备传递和接收抗生素耐药基因的能力,并通过后期药敏

表 4 毒力相关基因分析

Table 4 Analysis of virulence related genes

基因位点	编码基因	类别	编码蛋白
chr_718	<i>lap</i>	黏附	李斯特菌黏附蛋白
chr_929	<i>clpP</i>	应激存活	ATP 依赖性 Clp 蛋白酶蛋白水解亚基
chr_1067	<i>hasC</i>	免疫调节	UDP-葡萄糖焦磷酸化酶
chr_1528	<i>cpsA</i>	免疫调节	十一烯二磷酸合酶
chr_1714	<i>clpE</i>	应激存活	ATP 依赖性蛋白酶
chr_2293	<i>efaA</i>	黏附	心内膜炎特异性抗原
chr_2370	<i>clpC</i>	应激存活	内肽酶 Clp ATP 结合链 C

表 5 抗生素抗性基因分析

Table 5 Gene analysis of antibiotic resistance

基因位点	抗性基因	抗性谱
chr_1271	<i>EFTu</i>	对克林霉素具有耐药性
chr_1363	<i>parE</i>	对氟喹诺酮敏感具有耐药性
chr_1363	<i>griB</i>	对氟喹诺酮类药物产生耐药性
chr_1364	<i>parC</i>	对氟喹诺酮产生耐药性
chr_1411	<i>cls</i>	对达托霉素产生耐药性
chr_1426	<i>pbp1a</i>	对阿莫西林具有耐药性
chr_2362	<i>fusA</i>	对呋西地酸耐药
chr_2368	<i>rpoC</i>	对利福平具有耐药性
chr_2368	<i>rpoC</i>	对达托霉素具有耐药性
chr_2369	<i>rpoB</i>	对利福平具有耐药性
chr_2369	<i>rpoB</i>	对达托霉素具有耐药性
chr_2369	<i>rpoB</i>	对利福霉素敏感
chr_7	<i>gyrA</i>	对氟喹诺酮类敏感
chr_7	<i>gyrA</i>	对氟喹诺酮类具有耐药性
chr_885	<i>pgsA</i>	对达托霉素具有耐药性

性试验进一步验证。

2.4 安全性试验结果

2.4.1 吲哚、溶血及硝酸盐还原酶活性试验结果

如图 5a 所示,吲哚试验结果表明,阳性对照大肠杆菌 ATCC 25922 能产生色氨酸酶从而分解蛋白胨培养基中的色氨酸生成吲哚(靛基质),靛基质与溶液中的试剂作用会生成玫瑰吲哚,使溶液呈红色;而鼠李糖乳酪杆菌 JY027 与空白对照均没有产生色氨酸酶,不能生成玫瑰吲哚,没有颜色变化,说明鼠李糖乳酪杆菌 JY027 不具有色氨酸酶,食用一般不会出现胃酸、胃胀、腹泻、胃癌、结肠癌等问题^[39]。如图 5b 所示,溶血试验结果表明,阳性对照金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 在血琼脂培养基上,出现无色透明的溶血环,可以判断其为 β -溶血;而鼠李糖乳酪杆菌 JY027 在血琼脂培养基上没有溶血环出现,由此表明鼠李糖乳酪杆菌

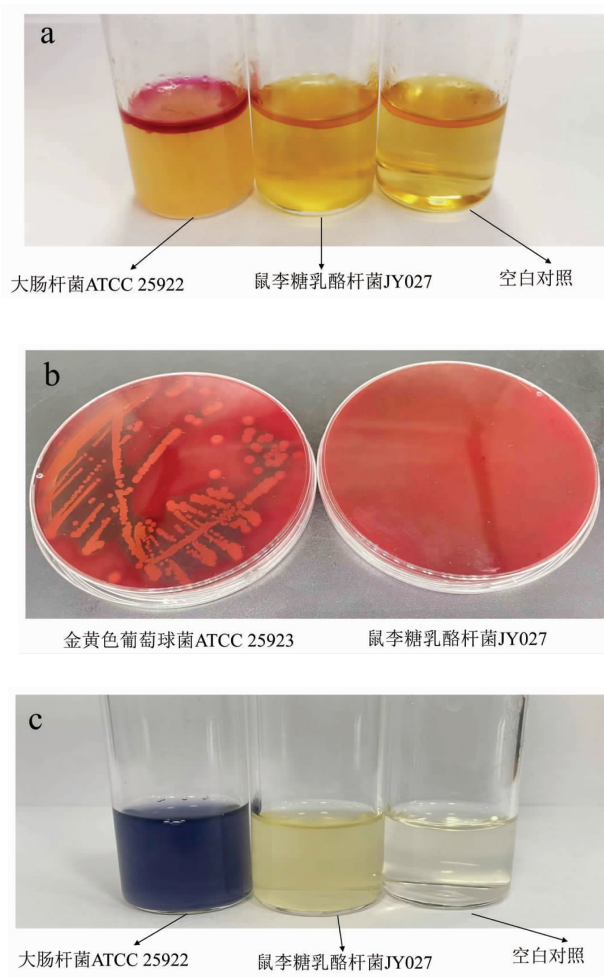


图 5 吲哚(a)、溶血(b)及硝酸盐还原酶活性检测(c)试验结果

Fig.5 Results of indole (a), hemolysis (b) and nitrate reductase activity detection (c)

基上,出现无色透明的溶血环,可以判断其为 β -溶血;而鼠李糖乳酪杆菌 JY027 在血琼脂培养基上没有溶血环出现,由此表明鼠李糖乳酪杆菌

JY027 为 γ -溶血,不具有溶血能力,且不会引起由溶血性细菌导致的败血症等疾病^[40]。如图 5c 所示,硝酸盐还原酶活性检测试验结果表明,阳性对照大肠杆菌 ATCC 25922 因其具有硝酸盐还原酶活性使 KI 被还原,进而导致淀粉溶液变为蓝色。而鼠李糖乳酪杆菌 JY027 和空白对照并没有使淀粉溶液变为蓝色。因此,鼠李糖乳酪杆菌 JY027 不具有硝酸盐还原酶活性,无产毒活性,不会将硝酸盐还原为亚硝酸盐类物质进而引发癌症^[41]。

2.4.2 药物敏感性试验 如表 6 所示,鼠李糖乳酪杆菌 JY027 对青霉素、红霉素等 13 种常见的抗生素敏感,对环丙沙星和头孢哌酮 2 种抗生素中度敏感,仅对万古霉素、卡那霉素、多粘菌素 B、诺氟沙星、复方新诺明 5 种抗生素不敏感。该菌株虽具有克林霉素、氟喹诺酮类等相关耐药基因,但无法转移^[31],这也通过相应抗生素的敏感试验得以验证。因此鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的安全风险较低。

表 6 鼠李糖乳酪杆菌 JY027 耐药性结果
Table 6 Drug resistance results of *L. rhamnosus* JY027

抗生素名称	抑菌圈直径折点/mm			抑菌圈直径/mm	敏感程度
	S	I	R		
氯霉素	≥18	13~17	≤12	24.33 ± 1.70	S
青霉素	≥15	—	≤14	32.00 ± 0.71	S
红霉素	≥23	14~22	≤13	25.17 ± 0.24	S
四环素	≥19	15~18	≤14	23.83 ± 2.78	S
克林霉素	≥21	15~20	≤14	23.00 ± 1.41	S
哌拉西林	≥18	—	≤17	33.33 ± 2.87	S
头孢唑林	≥18	15~17	≤14	22.33 ± 0.47	S
羧苄西林	≥23	20~22	≤19	31.50 ± 0.41	S
多西环素	≥16	13~15	≤12	30.17 ± 0.24	S
麦迪霉素	≥18	14~17	≤13	27.33 ± 1.25	S
氨苄西林	≥17	14~16	≤13	23.33 ± 0.85	S
庆大霉素	≥15	13~14	≤12	16.67 ± 1.03	S
氧氟沙星	≥16	13~15	≤12	19.17 ± 1.18	S
头孢哌酮	≥21	16~20	≤15	20.83 ± 0.62	I
环丙沙星	≥21	16~20	≤15	19.50 ± 1.87	I
万古霉素	≥17	15~16	≤14	0	R
卡那霉素	≥18	14~17	≤13	10.50 ± 0.71	R
多粘菌素 B	≥12	8~11	≤7	0	R
诺氟沙星	≥17	13~16	≤12	0	R
复方新诺明	≥16	11~15	≤10	0	R

注:S表示敏感;I表示中度敏感;R表示抗性。

3 结论

本研究通过对 35 株乳酸菌进行鸟苷和肌苷降解率的测定,从中选择鼠李糖乳酪杆菌 JY027、罗伊氏粘液乳杆菌 J1、副干酪乳酪杆菌 92-3、副干酪乳酪杆菌 D1 4 株降解能力较高的菌株进行 XOD 抑制率的测定,最终选择具有较高降尿酸作用的鼠李糖乳酪杆菌 JY027 进行全基因组测序分析和安全性评价。在全基因组分析中,发现该菌株具有多个尿酸代谢的相关基因,如次黄嘌呤核苷酸

脱氢酶、腺嘌呤磷酸核糖基转移酶、次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶等,进一步证明了鼠李糖乳酪杆菌 JY027 具有潜在的降尿酸作用。为了菌株可以更好的应用于食品中,对其安全性进行评价,发现鼠李糖乳酪杆菌 JY027 虽然具有抗生素抗性基因,但因其不具有质粒,不存在转移抗药性的风险,并通过药敏性试验得到了验证。同时,该菌株不会产生靛基质,无溶血能力,不具有硝酸盐还原酶活性。本研究表明鼠李糖乳酪杆菌 JY027 具有降尿

酸作用,为鼠李糖乳酪杆菌 JY027 的进一步应用以及缓解高尿酸血症提供了理论依据。

参 考 文 献

- [1] LAI S W, KUO Y H, LIAO K F. Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricemia[J]. *Modern Rheumatology*, 2022, 32(2): 473.
- [2] LONG T, LIU L. Research progress on the relationship between dietary patterns and hyperuricemia[J]. *Applied Bionics and Biomechanics*, 2022, 2022(1): 5658423.
- [3] WAHEED Y, YANG F, SUN D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease [J]. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2021, 36(6): 1281–1293.
- [4] LIU J, ZHANG H, DONG Z, et al. Mendelian randomization analysis indicates serum urate has a causal effect on renal function in Chinese women[J]. *International Urology and Nephrology*, 2017, 49(11): 2035–2042.
- [5] 胡小华, 张黎明. 尿酸代谢途径的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2019, 19(12): 935–937.
HU X H, ZHANG L M. Research progress on uric acid metabolism pathways [J]. *Journal of Clinical Nephrology*, 2019, 19(12): 935–937.
- [6] STAMP L K, CHAPMAN P T. Allopurinol hyper sensitivity: Pathogenesis and prevention[J]. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, 2020, 34(4): 101501.
- [7] BABIKER M A. Intake of purine-rich foods, total meat, seafood and dairy products and relationship to serum of uric acid[J]. *American Journal of Biomedical Sciences*, 2016, 8(1): 46–55.
- [8] MARKOWIAK P, ŚLIŻEWSKA K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 1021.
- [9] 中国食品科学技术学会益生菌分会. 益生菌“量效关系”的科学综述[J]. *中国食品学报*, 2022, 22(7): 443–454.
Probiotics Society of the Chinese Institute of Food Science and Technology. A scientific review of the ‘dose-response relationship’ of probiotics[J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2022, 22(7): 443–454.
- [10] WANG G, SI Q, YANG S R, et al. Lactic acid bacteria reduce diabetes symptoms in mice by alleviating gut microbiota dysbiosis and inflammation in different manners[J]. *Food & Function*, 2020, 11(7): 5898–5914.
- [11] 国立东, 王丽群. 综述乳酸菌对抑郁症的改善作用[J]. *中国食品学报*, 2020, 20(7): 317–325.
GUO L D, WANG L Q. The improvement of lactic acid bacteria on depression: A review[J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2020, 20(7): 317–325.
- [12] HARDIN S J, SINGH M, EYOB W, et al. Diet-induced chronic syndrome, metabolically transformed trimethylamine -N-oxide, and the cardiovascular functions[J]. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 2019, 20(3): 121.
- [13] SEDAGHAT A, TORSHIZI M A K. Immune responses, intestinal microbiota, performance and blood characteristics of Japanese quail fed on diets containing camphor[J]. *Animal: An International Journal of Animal Bioscience*, 2017, 11(12): 2139–2146.
- [14] WANG H N, MEI L, DENG Y, et al. *Lactobacillus brevis* DM9218 ameliorates fructose-induced hyperuricemia through inosine degradation and manipulation of intestinal dysbiosis[J]. *Nutrition*, 2019, 62: 63–73.
- [15] KANO H, YAMADA N, SAITO C, et al. *Lactobacillus gasseri* PA-3, but not *L. gasseri* OLL2996, reduces the absorption of purine nucleosides in rats [J]. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 2018, 37(6): 353–360.
- [16] GARCIA-ARROYO F E, GONZAGA G, MUNOZ-JIMENEZ I, et al. Probiotic supplements prevented oxonic acid-induced hyperuricemia and renal damage [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): 1–20.
- [17] 呼静, 崔鹏月, 双全. 高效降尿酸乳酸菌的筛选及其益生特性研究[J]. *食品与发酵工业*, 2022, 48(16): 150–155.
HU J, CUI P Y, SHUANG Q. Screening of highly effective urate-lowering lactic acid bacteria and their probiotic properties[J]. *Food and Fermentation Industry*, 2022, 48(16): 150–155.
- [18] 杨殿斌, 袁杰利. 降血尿酸乳酸菌筛选及其对高尿酸

- 酸血症模型大鼠作用研究[J].中国微生态学杂志, 2013, 25(2): 125-128.
- YANG D B, YUAN J L. Screening of hypoemic uric acid lactic acid bacteria and its effect on rats with hyperuricemia model[J]. Chinese Journal of Microecology, 2013, 25(2): 125-128.
- [19] 白运焕, 焦闻文, 邬国军. 鼠李糖乳酸杆菌降解肌酐和尿酸的活力研究[J]. 中南药学, 2018, 16(1): 60-64.
- BAI Y H, JIAO W W, WU G J. Kinetic study of *Lactobacillus rhamnosus* degrading creatinine and uric acid [J]. Zhongnan Pharmacy, 2018, 16(1): 60-64.
- [20] 王芬, 刘鹭, 李函彤, 等. 具有 α -葡萄糖苷酶抑制作用益生菌的筛选及特性分析[J]. 食品科学, 2018, 39(16): 192-200.
- WANG F, LIU L, LI H T, et al. Screening and characterization of probiotic bacteria with α -glucosidase inhibitory effect[J]. Food Science, 2018, 39(16): 192-200.
- [21] CHIN C S, PELUSO P, SEDLAZECK F J, et al. Phased diploid genome assembly with single-molecule real-time sequencing[J]. Nature Methods, 2016, 13(12): 1050-1054.
- [22] SERGEY K, BRIAN P W, KONSTANTIN B. Canu: Scalable and accurate long-read assembly via adaptive k-mer weighting and repeat separation[J]. Genome Research, 2017, 27(5): 722-736.
- [23] WALKER B J, ABEEL T, SHEA T, et al. Pilon: An integrated tool for comprehensive microbial variant detection and genome assembly improvement[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112963.
- [24] JOHN B, ALEXANDRE L, MARK B. GeneMarkS: A self-training method for prediction of gene starts in microbial genomes. Implications for finding sequence motifs in regulatory regions[J]. Nucleic Acids Research, 2001, 29(12): 2607-2618.
- [25] 刘昕宇. 粪肠球菌 JY32 基因组学及其免疫调节作用的研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2020.
- LIU X Y. Study of JY32 genomics of *Enterococcus faecalis* and its immunomodulatory effects[D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2020.
- [26] XIAO Y X, ZHANG C X, ZENG X L, et al. Microecological treatment of hyperuricemia using *Lactobacillus* from pickles[J]. BMC Microbiology, 2020, 20(1): 1-9.
- [27] 梁圆, 蔡毅, 朱意麟, 等. 桑寄生提取物对黄嘌呤氧化酶抑制活性及对高尿酸血症小鼠的降尿酸作用[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 75-78.
- LIANG Y, CAI Y, ZHU Y L, et al. Mulberry parasitic extract inhibitory activity on xanthine oxidase and urate-lowering effect on mice with high uricemia[J]. 2022, 33(1): 75-78.
- [28] 邓英. 乳杆菌对高果糖诱导小鼠高尿酸血症的防治作用及机制探讨[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- DENG Y. Prevention and treatment of *Lactobacillus* on hyperuricemia induced by hyperfructose in mice [D]. Dalian: Dalian Medical University, 2018.
- [29] RANI V, DEEP G, SINGH R K, et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies[J]. Life Sciences, 2016, 148: 183-193.
- [30] KIM K T, YANG S J, PAIK H D. Probiotic properties of novel probiotic *Levilactobacillus brevis* KU15147 isolated from radish kimchi and its antioxidant and immune-enhancing activities[J]. Food Science and Biotechnology, 2021, 30(2): 257-265.
- [31] 黄胜男, 林志健, 张冰, 等. 菊苣干干预高尿酸血症鹌鹑尿酸及相关代谢酶活性研究[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(1): 9-13.
- HUANG S N, LIN Z J, ZHANG B, et al. Chicory intervention in hyperuricemia, quail uric acid and related metabolic enzyme activities[J]. New Chinese Medicine and Clinical Pharmacology, 2015, 26(1): 9-13.
- [32] 许宇辉, 林华, 陈啟春, 等. 奥柳氮钠对高尿酸血症小鼠嘌呤及尿酸代谢关键酶 ADA 的影响[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(19): 1583-1587.
- XU Y H, LIN H, CHEN Q C, et al. Effect of olesalaz sodium on purine and uric acid metabolism key enzyme ADA in mice with hyperuricemia[J]. Chinese Journal of Pharmacy, 2021, 56(19): 1583-1587.
- [33] 孟凤仙, 刘世菊, 张继胜, 等. 青秦液对高尿酸血症大鼠尿酸代谢及相关酶活性的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(4): 33-34, 46.
- MENG F X, LIU S J, ZHANG J S, et al. Effects of Qingqin liquid on uric acid metabolism and related enzyme activities in rats with hyperuricemia[J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine Information, 2009, 16(4): 33-34, 46.
- [34] 冯国华, 林华, 普菁莹, 等. 3,5,2',4'-四羟基查尔

- 酮对大鼠尿酸及PC12细胞嘌呤代谢酶的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2017, 38(5): 26-30.
- FENG G H, LIN H, PU J Y, et al. Effect of 3, 5,2',4'-tetrahydrochalcone on uric acid and PC12 cell purine metabolic enzymes in rats[J]. Journal of Kunming Medical University, 2017, 38(5): 26-30.
- [35] 罗艳红, 马建林. 高尿酸血症与急性冠脉综合征的关系[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(20): 29-30.
- LUO Y H, MA J L. The relationship between hyperuricemia and acute coronary syndrome[J]. Electronic Journal of Integrative Medicine and Cardiovascular Diseases, 2017, 5(20): 29-30.
- [36] 鲍俊达, 王平, 田维毅. 中医药干预高尿酸血症的作用及其机制的研究进展[J]. 贵州中医药大学学报, 2022, 44(4): 55-61.
- BAO J D, WANG P, TIAN W Y. Research progress on the role of Chinese medicine in intervention of hyperuricemia and its mechanism[J]. Journal of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, 2022, 44(4): 55-61.
- [37] 马艳菊, 朱润秀. 尿酸及高尿酸血症与血管性疾病[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(1): 35-37.
- MA Y J, ZHU R X. Uric acid and hyperuricemia and vascular diseases [J]. Inner Mongolia Medical Journal, 2019, 51(1): 35-37.
- [38] GAO J, WEI X, YIN L, et al. Emergence and transfer of plasmid-harbored rmtB in a clinical multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain [J]. Microorganisms, 2022, 10(9): 1818.
- [39] 代明鑫, 江振洲, 黄鑫. 色氨酸及代谢物的生理功能以及在疾病中的作用研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(5): 909-915.
- DAI M X, JIANG Z Z, HUANG X. Research progress on the physiological functions of tryptophan and metabolites and their role in diseases[J]. Zhongnan Pharmacy, 2021, 19(5): 909-915.
- [40] VOGEL V, SPELLERBERG B. Bacteriocin Production by beta-hemolytic *Streptococci*[J]. Pathogens, 2021, 10(7): 867.
- [41] HUANG R, XIA M, SAKAMURU S, et al. Modelling the Tox21 10 K chemical profiles for *in vivo* toxicity prediction and mechanism characterization[J]. Nature Communications, 2016, 7(1): 10425.

Screening and Whole Genome Sequencing Analysis of Lactic Acid Bacteria with Lowering Uric Acid

Miao Chao, Zhang Yu, Yang Xinyan, Jiang Yujun, Man Chaoxin*, Zhao Qianyu

(Key Lab of Dairy Science, Ministry of Education, College of Food Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030)

Abstract Hyperuricemia is the biochemical basis for the development of gout and is a serious threat to human life. In this paper, focusing on the relief of hyperuricemia by lactic acid bacteria, the guanosine and inosine degradation ability of 35 strains of lactic acid bacteria was measured, and it was found that four lactic acid bacteria had high degradation ability to guanosine and inosine. Subsequently, the bacterial suspension, contents and metabolites of these four strains were used to the inhibition experiment of xanthine oxidase activity, and the strain with the highest inhibitory ability was selected for whole genome sequencing and safety verification. The experimental results showed that the degradation rates of guanosine and inosine by *Lacticaseibacillus rhamnosus* JY027 reached 80.27% and 87.33%, and the inhibition rates of the bacterial suspension, contents and metabolites of this strain on xanthine oxidase (XOD) were 85.71%, 78.34% and 84.05%, respectively. This indicated that the strain had strong potential uric acid-lowering ability. In addition, through the whole genome coding gene prediction of *Lacticaseibacillus rhamnosus* JY027, it was found that the strain has multiple genes related to uric acid metabolism. The safety of the strain was verified by indole, hemolysis and other experiments. This study provides a theoretical basis for the application of *Lacticaseibacillus rhamnosus* JY027 for relieving hyperuricemia.

Keywords lactic acid bacteria; hyperuricemia; *Lacticaseibacillus rhamnosus*; whole genome; safety