



# 鼠李糖乳杆菌GG触发斑马鱼肠上皮损伤揭示其宿主依赖的益生作用

张震<sup>1,2</sup>, 张洪玲<sup>3</sup>, 阳大海<sup>4</sup>, 郝强<sup>3</sup>, 杨宏伟<sup>3</sup>, 孟德龙<sup>3</sup>, Willem Meindert de Vos<sup>5,6</sup>,  
Le-Luo Guan<sup>2</sup>, 刘树彬<sup>3</sup>, Tsegay Teame<sup>3,7</sup>, 高辰辰<sup>3</sup>, 冉超<sup>1</sup>, 杨雅麟<sup>1</sup>, 药园园<sup>1</sup>,  
丁倩雯<sup>1\*</sup>, 周志刚<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> 中国农业科学院饲料研究所农业农村部饲料生物技术重点实验室

<sup>2</sup> 加拿大不列颠哥伦比亚大学, 土地与粮食系统学院

<sup>3</sup> 中国农业科学院饲料研究所中国-挪威鱼类消化道微生物联合实验室

<sup>4</sup> 华东理工大学, 生物反应器工程国家重点实验室 <sup>5</sup> 荷兰瓦赫宁根大学, 微生物学实验室

<sup>6</sup> 芬兰赫尔辛基大学医学院, 人类微生物组研究计划 <sup>7</sup> 埃塞俄比亚提格雷农业研究所

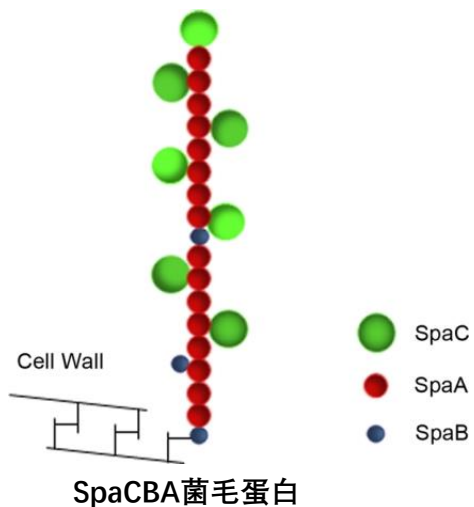
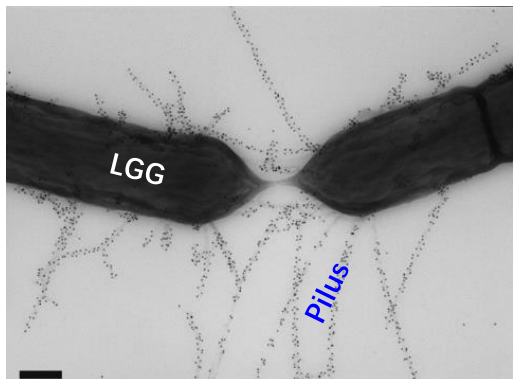


Zhen Zhang, Hong-Ling Zhang, Da-Hai Yang, Qiang Hao, Hong-Wei Yang, De-Long Meng, Willem Meindert de Vos, Le-Luo Guan, Shu-Bin Liu, Tsegay Teame, Chen-Chen Gao, Chao Ran, Ya-Lin Yang, Yuan-Yuan Yao, Qian-Wen Ding, Zhi-Gang Zhou. 2024. *Lactobacillus rhamnosus* GG triggers intestinal epithelium injury in zebrafish revealing host dependent beneficial effects. *iMeta* 3: e181. <https://DOI: 10.1002/imt2.181>



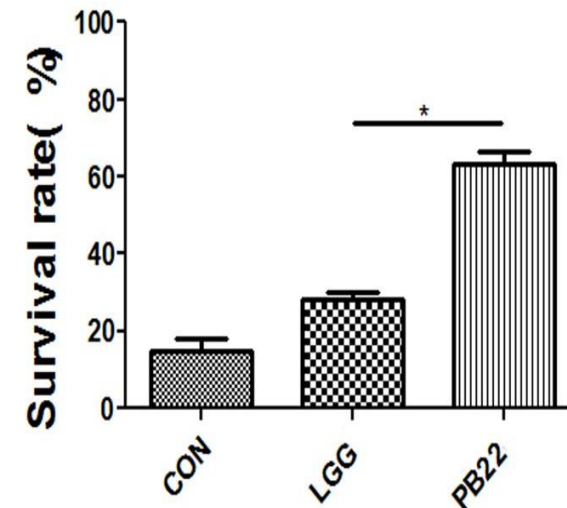
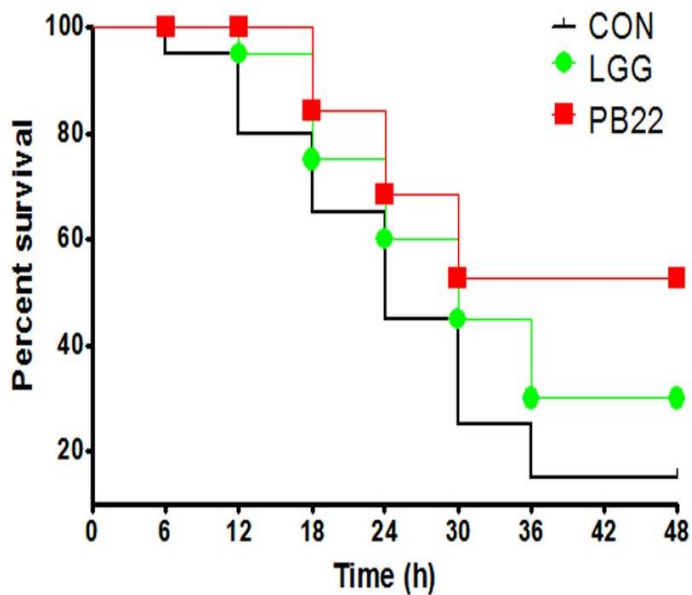
# 背景

人类来源的经典益生菌：鼠李糖乳杆菌 GG (LGG)



(Reunanen J et al., 2012; Cynthia E et al., 2015)

PB22: 敲除SpaCBA菌毛蛋白的LGG突变株



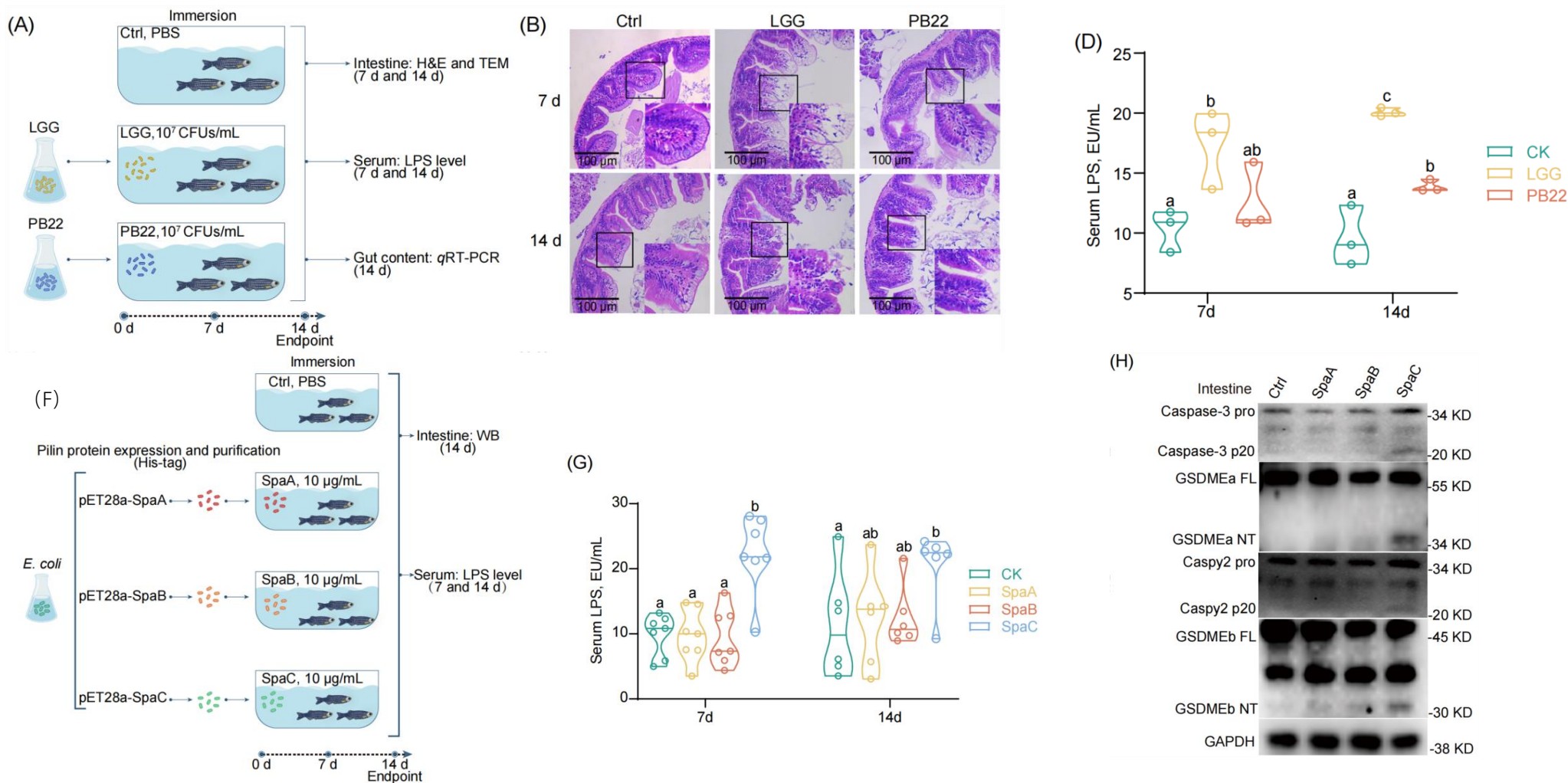
与敲除菌株PB22相比，LGG并未增强斑马鱼对致病菌抵抗力

(He SX et al., 2017)

益生菌的跨物种使用是否存在安全风险还鲜有研究，却是当前产业中亟需明晰的一个关键问题

# 结果

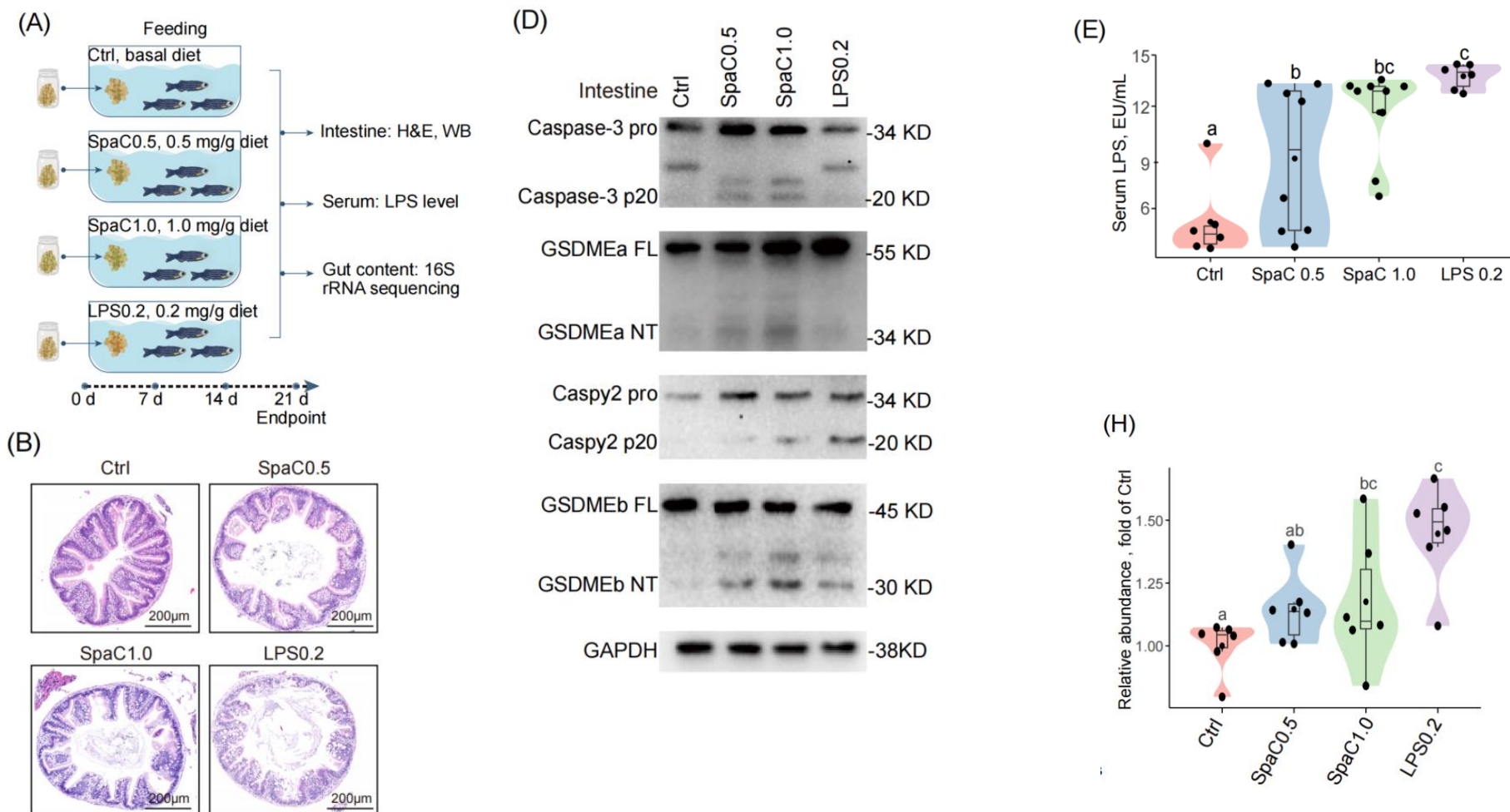
## 1. SpaC蛋白亚基与斑马鱼肠黏膜损伤相关



- LGG介导SpaC蛋白亚基损伤斑马鱼肠道上皮细胞
- SpaC菌毛蛋白亚基介导焦亡损伤斑马鱼肠道上皮细胞

# 结果

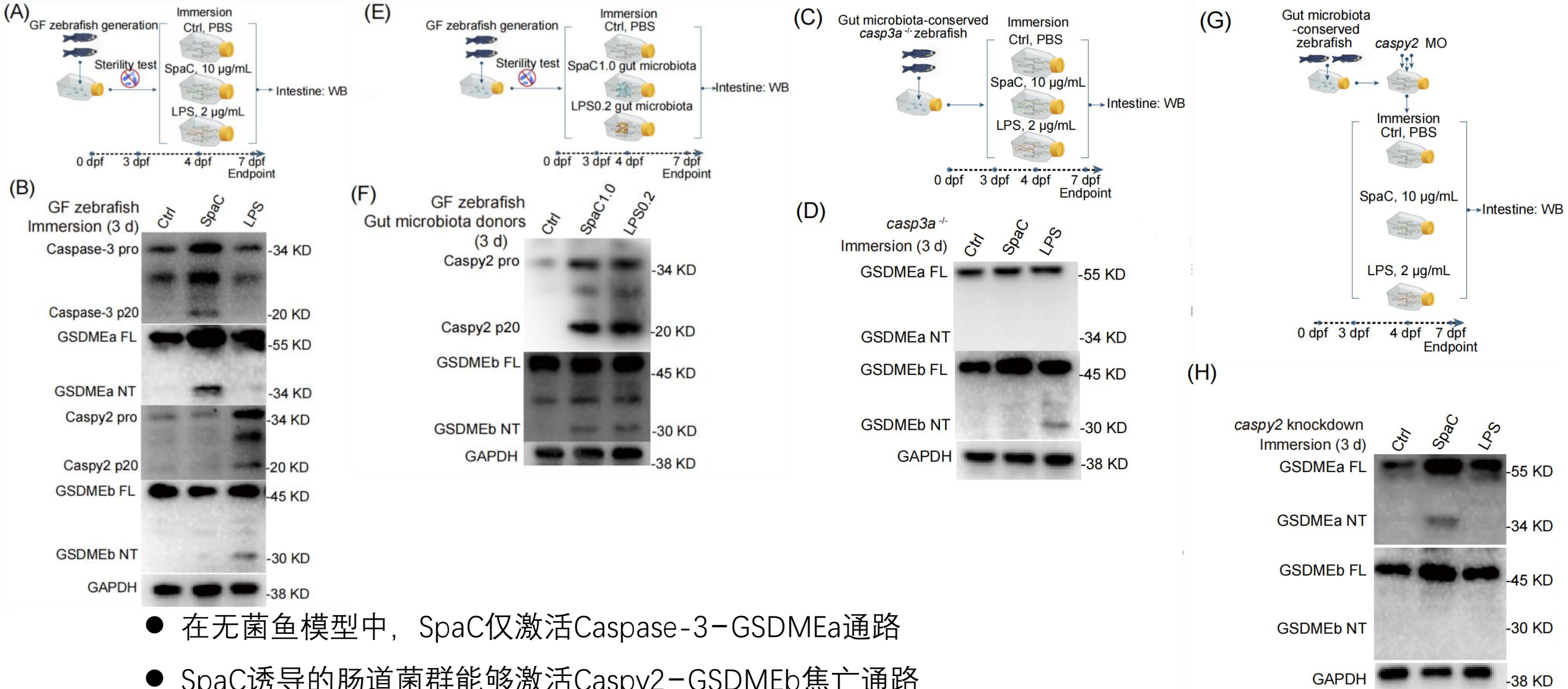
## 2. 饲喂SpaC菌毛蛋白诱导斑马鱼肠黏膜焦亡和肠道菌群紊乱



- SpaC激活斑马鱼肠道Caspase-3-GSDMEa和Caspy2-GSDMEb焦亡通路，而LPS仅激活Caspy2-GSDMEb通路
- 饲喂SpaC和LPS均可导致肠道菌群紊乱和血清LPS水平升高

# 结果

## 3. 肠道微生物在一定程度上解释了饲添SpaC引起的肠道焦亡



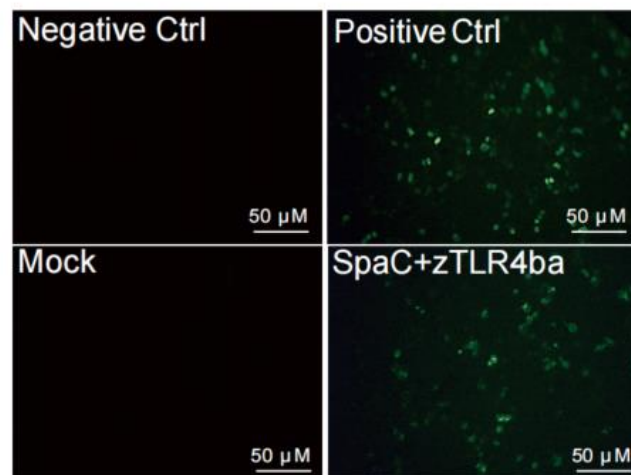
- 在无茵鱼模型中， SpaC仅激活Caspase-3-GSDMEa通路
- SpaC诱导的肠道菌群能够激活Caspy2-GSDMEb焦亡通路
- Caspy2-GSDMEb通路的激活是SpaC诱导的Caspase-3-GSDMEa通路的继发性结果



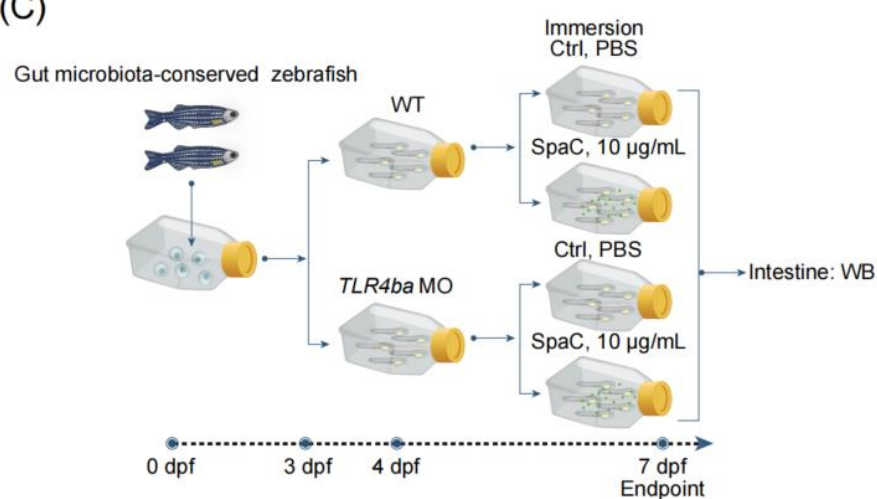
# 结果

## 4. SpaC与斑马鱼toll样受体4ba (TLR4ba) 相互作用启动肠上皮细胞焦亡

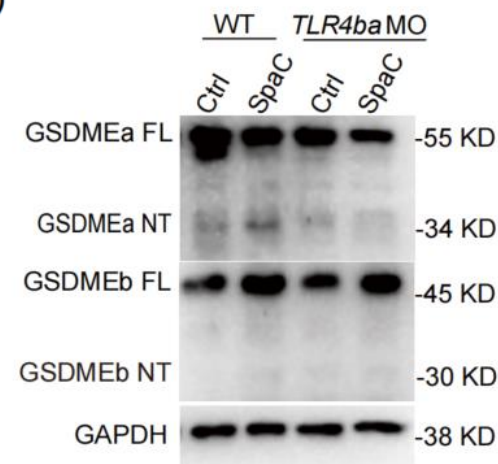
(B)



(C)



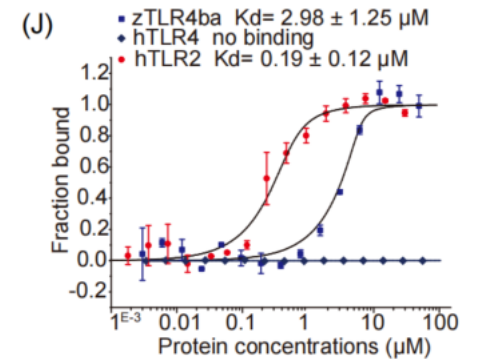
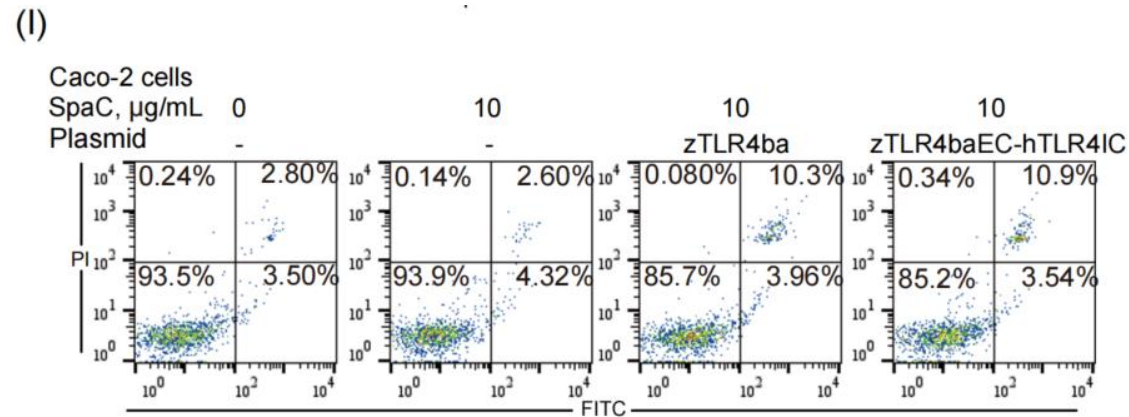
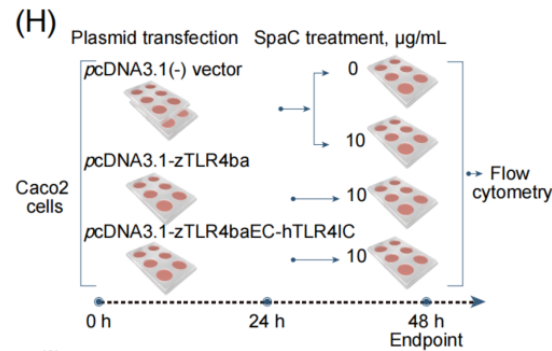
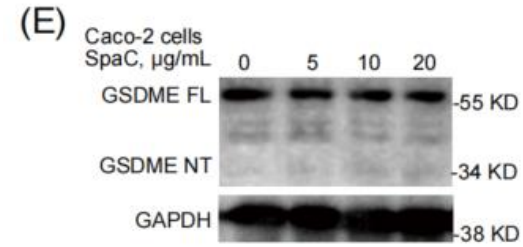
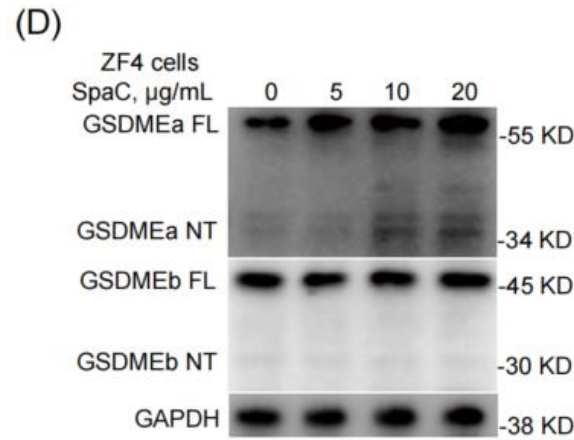
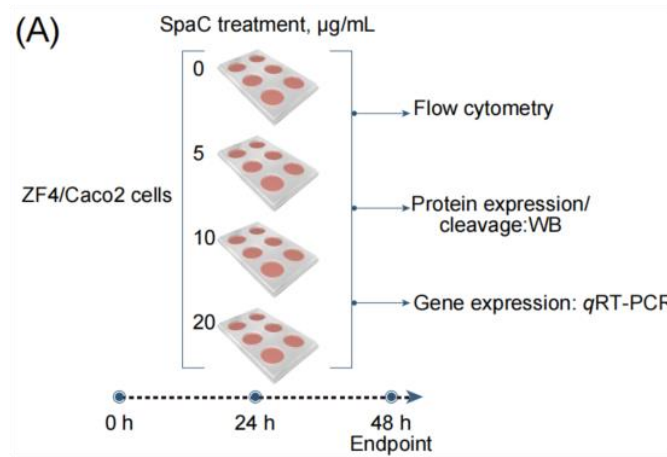
(D)



- TLR4ba特异性识别SpaC且对启动肠上皮细胞焦亡至关重要

# 结果

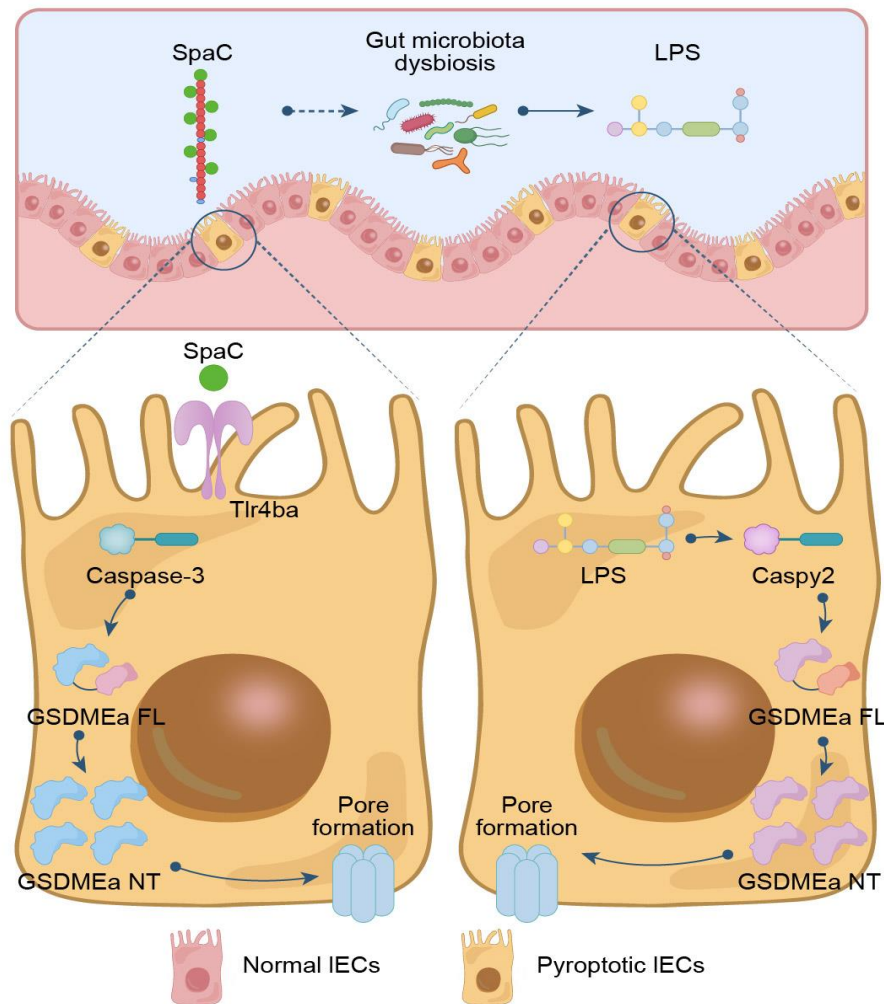
## 5. 斑马鱼和人类TLR应答SpaC差异比较



- SpaC诱导斑马鱼细胞焦亡，但对人类来源Caco-2细胞无负面影响
- 斑马鱼TLR4ba胞外结构域参与了对SpaC的物种特异性识别
- SpaC可以与斑马鱼TLR4ba和人类TLR2互作，但不能与人类TLR4互作

# 总结

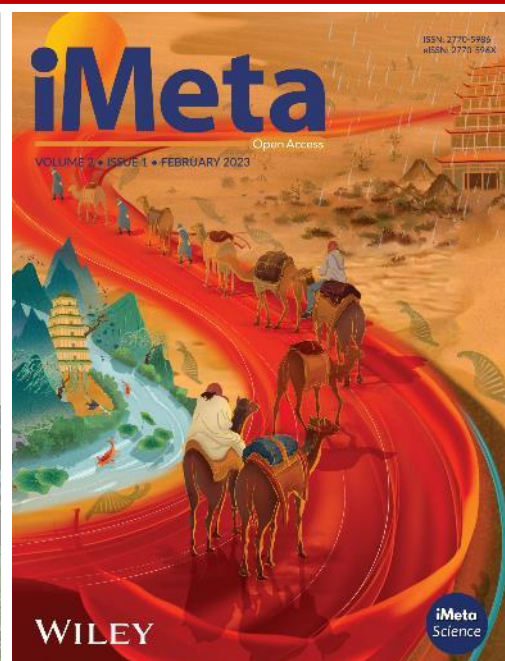
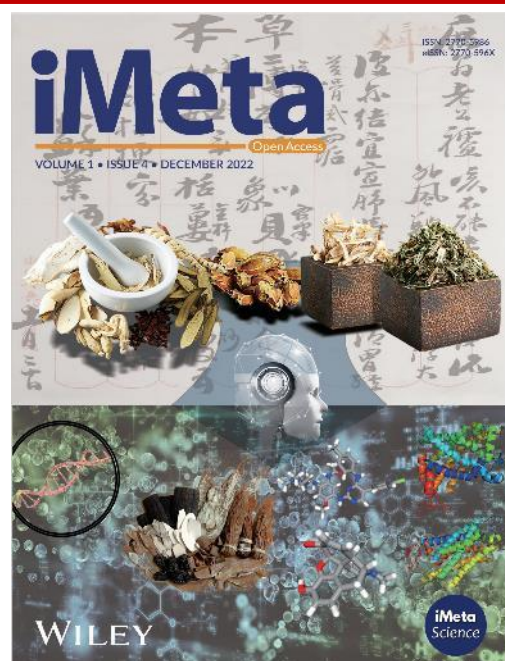
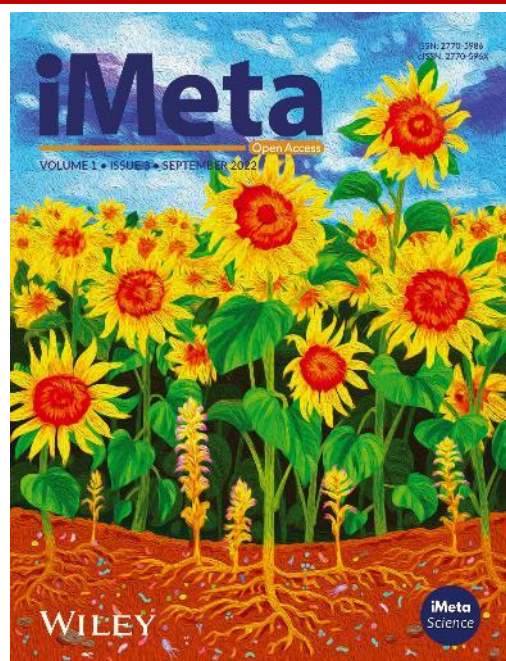
## SpaC激活肠黏膜焦亡的机制



- SpaC菌毛蛋白是LGG诱导鱼体肠道损伤的效应成分
- SpaC直接激活斑马鱼GSDMEa诱导肠上皮细胞焦亡
- 饲喂SpaC诱导肠道菌群紊乱，使肠道产LPS的微生物丰度显著升高
- 菌群紊乱产生的高水平LPS通过激活Gaspy2 – GSDMEb途径加剧肠道焦亡

非土著经典益生菌在鱼类上的应用风险!

Zhen Zhang, Hong-Ling Zhang, Da-Hai Yang, Qiang Hao, Hong-Wei Yang, De-Long Meng, Willem Meindert de Vos, Le-Luo Guan, Shu-Bin Liu, Tsegay Teame, Chen-Chen Gao, Chao Ran, Ya-Lin Yang, Yuan-Yuan Yao, Qian-Wen Ding, Zhi-Gang Zhou. 2024. *Lactobacillus rhamnosus* GG triggers intestinal epithelium injury in zebrafish revealing host dependent beneficial effects. *iMeta* 3: e181. <https://DOI: 10.1002/imt2.181>



“iMeta”由威立、肠菌分会和华人科学家出版的开放获取期刊，主编由中科院微生物所刘双江和荷兰格罗宁根大学傅静远教授共同担任。目的是发表原创研究、方法和综述以促进宏基因组学、微生物组和生物信息学发展。目标是发表前10%(IF>20)的高影响力论文。期刊特色包括视频投稿、可重复分析、图片打磨、青年编委、中英双语、50万用户的社交媒体宣传等。2022年2月发行，相继被ESCI、Google Scholar、DOAJ、Scopus等数据库收录，发文161篇，被引2316次(Dimension, 2024/2/19)!



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



投稿: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>



[office@imeta.science](mailto:office@imeta.science)



宣传片



[iMeta](#)

