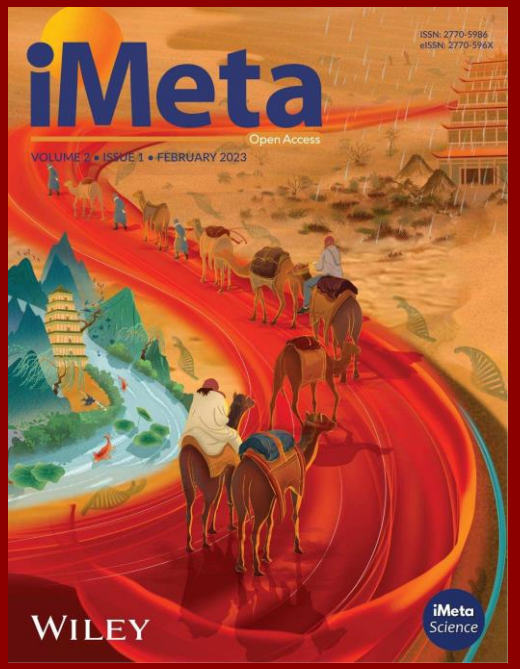
母猪微生物影响仔猪脑与神经内分泌发育

王乐莅[1,2†*], 闫超[3†], 李蕾[4†], 邓远坤[2†],邵华[5†], 龙阔[2], 龙次民[1], 祝媛媛[1], 陈美庆[1], 黄嘉璐[6], 姜菁桦[7], 林子逸[4], 姚云英[8], 杨淘[8], 过文彬[8],葛良鹏[9],孙静[9], 丁玉春[9], 刘作华[9*], 印明柱[5*], 印遇龙[1,2]

[1] 中国科学院亚热带农业生态研究所
[2] 湖南农业大学动物科学技术学院
[3] 中国农业科学院深圳农业基因组研究所
[4] 深圳理工大学生命健康学院
[5] 重庆大学附属三峡医院
[6] 湖南省畜牧兽医研究所
[7] 中国医学科学院药用植物研究所
[8] 华智生物技术有限公司
[9] 重庆市畜牧科学院



Leli Wang, Chao Yan, Lei Li, Yuankun Deng, Hua Shao, Kuo Long, Cimin Long, et al. 2026. Maternal microbiota shapes brain and neuroendocrine development in piglets. ***iMeta*** 5: e70182. https://doi.org/10.1002/imt2.70182

研究背景

猪大动物模型

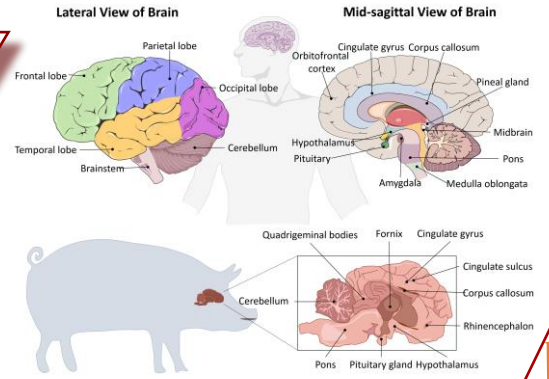
猪脑

转化价值

脑回化皮层

脑区转录特征保守

生理结构接近人类



母猪微生物参与子代早期发育

神经发育

胶质通讯

内分泌

细胞与分子调控

细胞组成

转录调控

细胞通讯

空间分布

脑肠互作

脑 ⇄ 肠

Known
母源微生物参与子代早期发育

Unknown
大型哺乳动物中缺少细胞分辨率的机制解析

研究不清

跨器官

大型动物

科学问题

脑发育

神经内分泌调控

研究目标

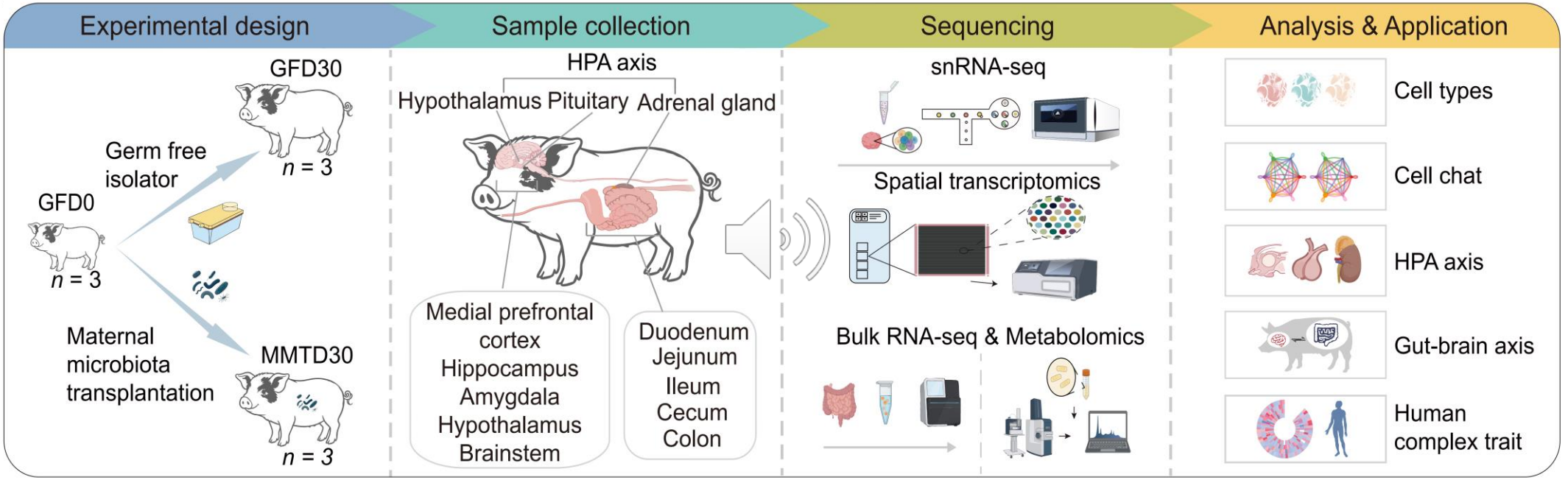
细胞图谱、空间定位

调控网络、多组学整合

研究背景

生命早期母源微生物是否以及如何参与宿主脑发育和神经内分泌调控?

本研究基于无菌猪和母源微生物移植模型，整合脑、HPA轴与肠道多组学，系统解析母源微生物与生命早期脑发育、HPA轴及肠道重塑的关联，为理解微生物–肠–脑轴的发育调控提供新的见解。



一、模型构建

无菌猪

母源微生物移植模型

二、多器官采样

5个脑区

HPA轴

5个肠段

三、多组学解析

单核转录组

空间转录组

转录组

代谢组

四、多层次分析

细胞组成

转录状态

细胞通讯

跨物种遗传关联

结果1 母猪微生物相关的子代脑细胞图谱

基于504,489个高质量细胞核构建仔猪5个脑区单核转录组图谱，鉴定出6类主要脑细胞群；与GFD30相比，MMTD30部分脑区神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞比例发生变化，下丘脑细胞空间组织亦存在差异，表明母猪微生物与仔猪早期脑发育中的细胞组成及空间组织重塑相关。

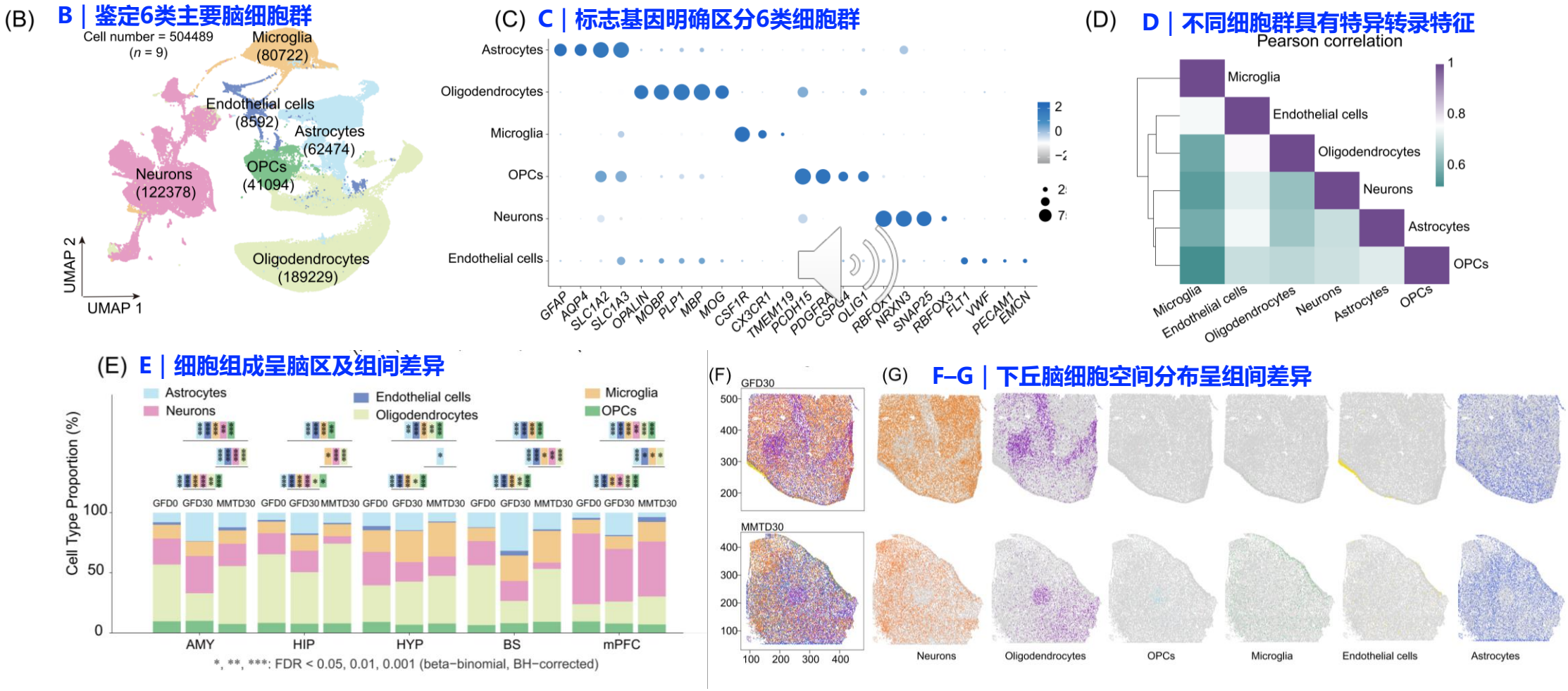


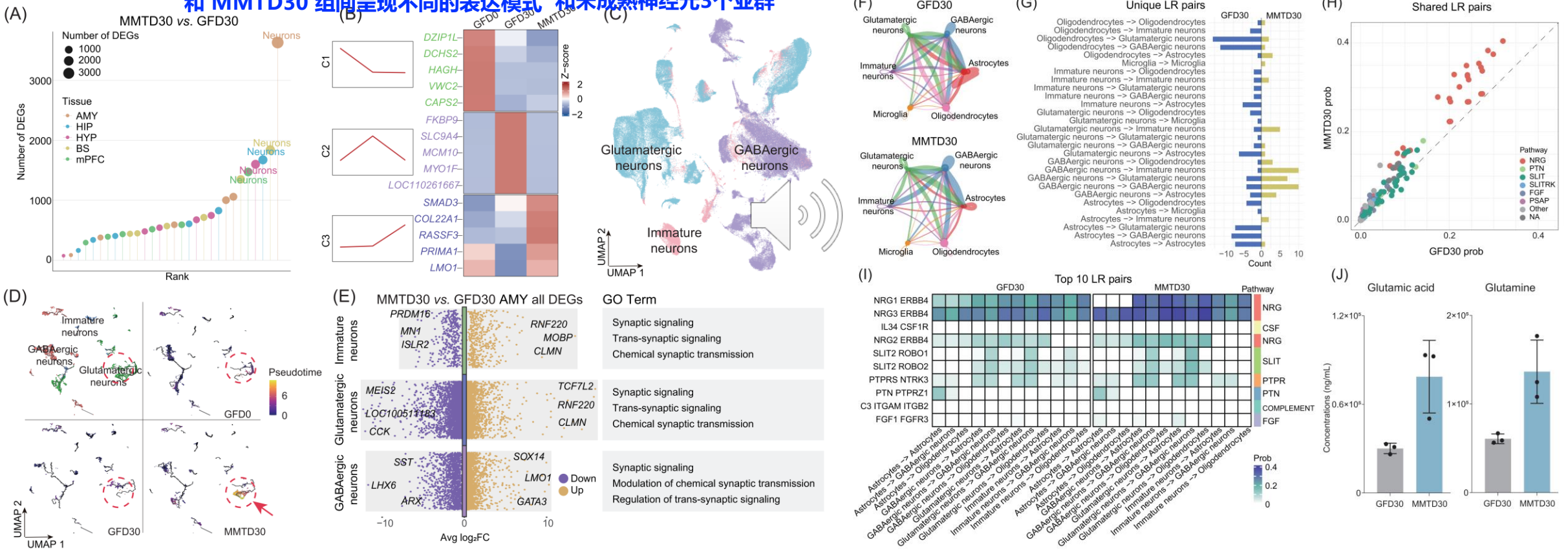
图1. 不同发育阶段与母源微生物暴露条件下猪脑的多区域单核与空间转录组图谱

结果2 神经元状态与神经元—胶质细胞通讯

神经元是母猪微生物相关转录变化最突出的细胞群之一，并呈现脑区和亚型特异性的转录及发育状态变化。CellChat分析显示神经元–胶质细胞通讯网络发生重组，其中NRG1/3–ERBB4推断通讯概率升高，并伴随血浆谷氨酸和谷氨酰胺水平的升高。母猪微生物与神经元发育状态及神经元–胶质细胞通讯重塑相关。

A｜神经元DEGs较多　B｜神经元差异基因在 GFD0、GFD30 和 MMTD30 组间呈现不同的表达模式　C｜神经元分为谷氨酸能、GABA能和未成熟神经元3个亚群

F–G｜神经元–胶质细胞通讯网络与特异性配受体对　H｜共有配体–受体对通讯概率发生变化



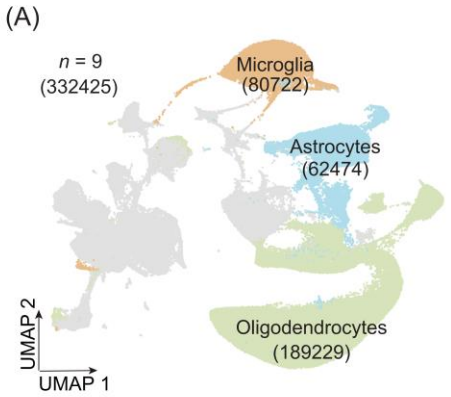
D｜神经元的拟时序分布存在差异　E｜神经元亚型呈脑区特异性转录变化　I｜NRG1/3–ERBB4通讯增强　J｜血浆谷氨酸与谷氨酰胺呈升高趋势

图2. 母猪微生物相关的神经元转录状态、发育轨迹、细胞间通讯与血浆谷氨酸—谷氨酰胺代谢重塑

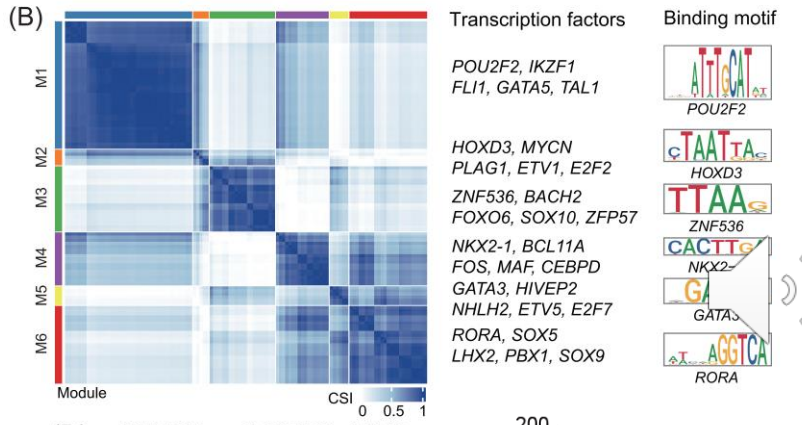
结果3 胶质细胞转录状态与调控网络

少突胶质细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞呈现脑区及细胞类型特异性的转录与调控特征，其中星形胶质细胞具有明显的转录异质性；整合DEGs与SCENIC分析筛选出TEAD1等候选调控因子，虚拟敲除进一步提示TEAD1相关基因涉及免疫应答等生物学过程，表明母猪微生物与仔猪早期脑发育中的胶质细胞调控重塑相关。

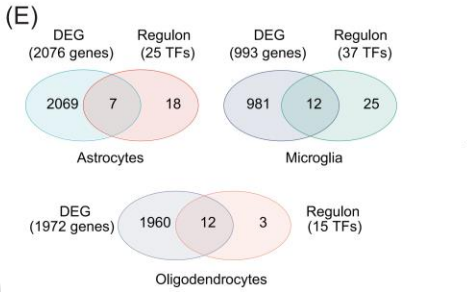
A｜胶质细胞的3种主要细胞亚群



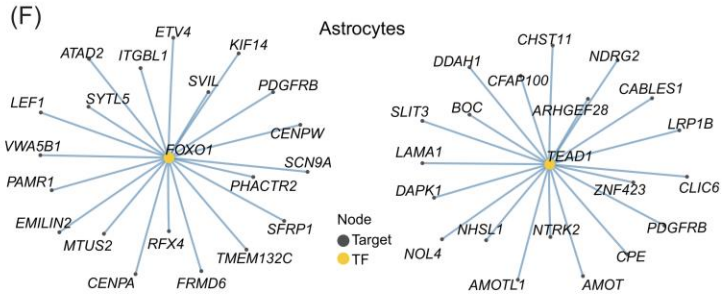
B｜胶质细胞的6个共调控模块



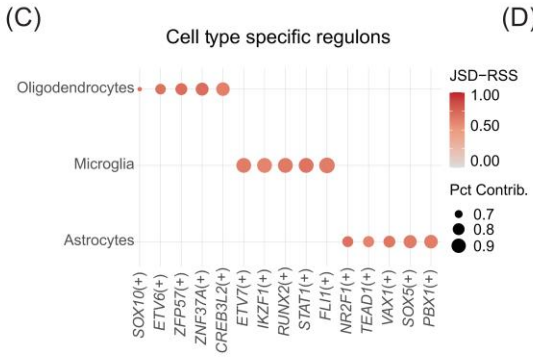
E｜DEGs与SCENIC共同筛选候选调控因子



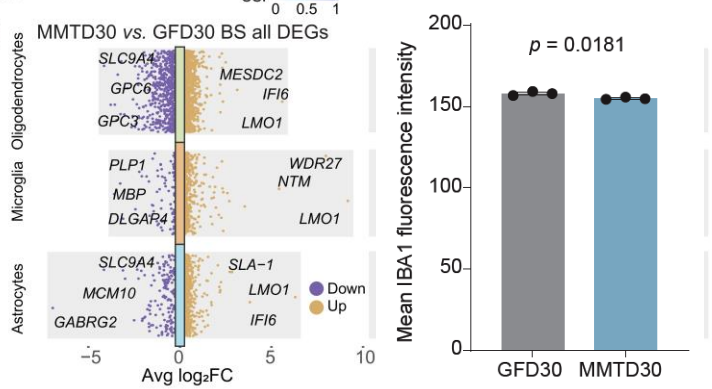
F｜*TEAD1* 和 *FOXO1* 形成不同转录调控网络



C｜胶质细胞亚群的特异性调控子

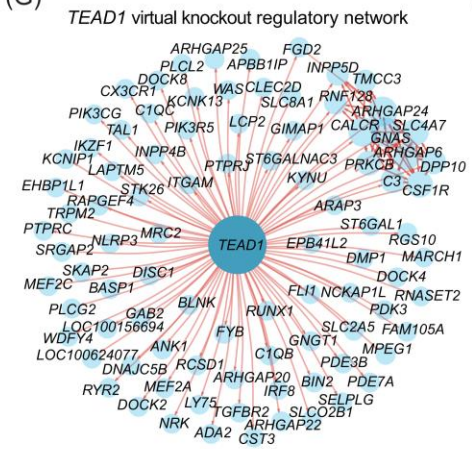


D｜胶质细胞亚群的转录特征



免疫荧光验证下丘脑小胶质细胞标志物 IBA1 的表达

G｜*TEAD1* 虚拟敲除预测多个响应基因



H｜*TEAD1* 虚拟敲除预测的响应基因富集于免疫相关过程

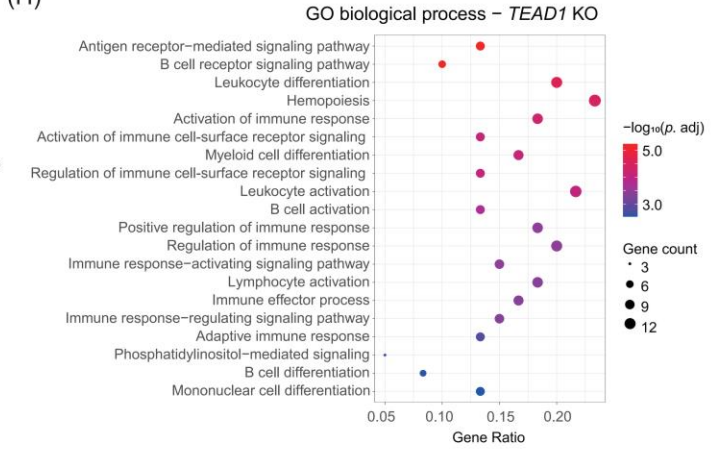
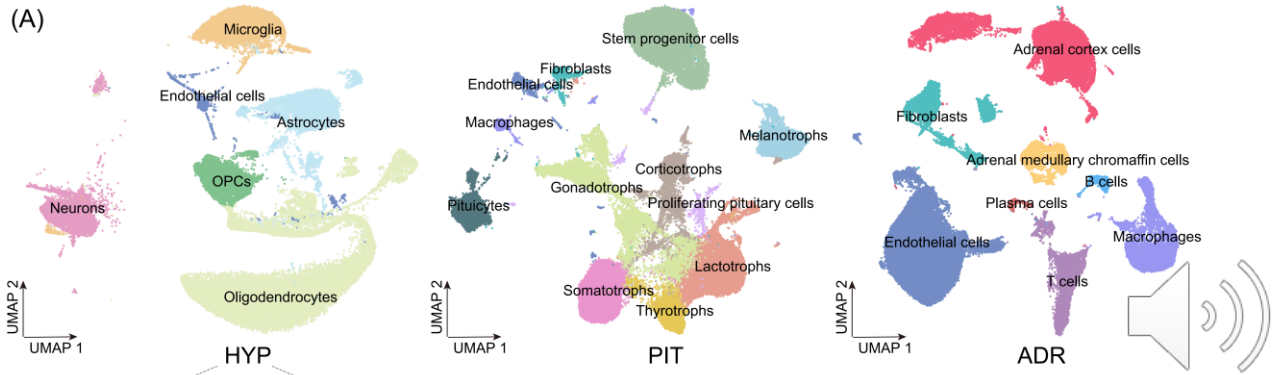


图3. 猪脑主要胶质细胞的转录调控程序与候选调控子

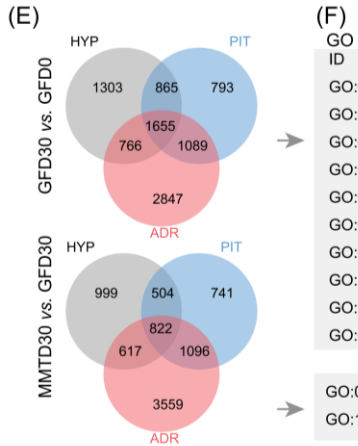
结果4 HPA轴与神经内分泌

母猪微生物与HPA轴细胞通讯及应激相关转录程序重塑相关，HYP、PIT和ADR共享DEGs主要涉及细胞应激、氧化应激和内质网应激；MMTD30仔猪血浆皮质醇显著降低，并伴随IL-6、IL-1ra、IL-10和TNF-α等血清细胞因子升高。

A｜HYP、PIT和ADR组织的主要细胞类群



E｜HPA轴存在共享及组织特异性DEGs



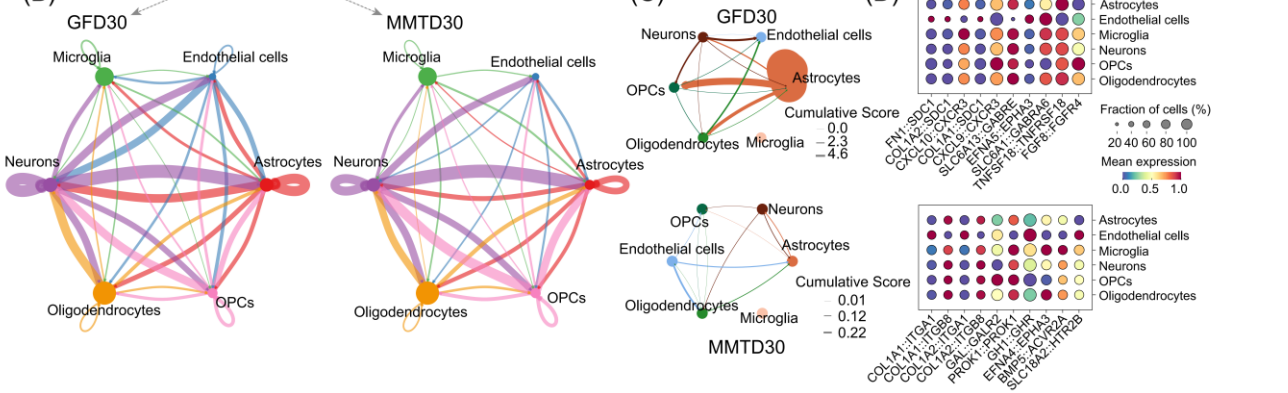
F｜共享DEGs富集于多类细胞应激过程

(F)

GO term

ID	Description	p.adjust
GO:0080135	Regulation of cellular response to stress	0.000421093
GO:0043149	Stress fiber assembly	0.0110544
GO:0062197	Cellular response to chemical stress	0.011305139
GO:0006979	Response to oxidative stress	0.013748226
GO:0051496	Positive regulation of stress fiber assembly	0.021421945
GO:0051492	Regulation of stress fiber assembly	0.022307835
GO:0034599	Cellular response to oxidative stress	0.026058408
GO:1903573	Negative regulation of response to endoplasmic reticulum stress	0.027529202
GO:1905897	Regulation of response to endoplasmic reticulum stress	0.034956542
GO:0034976	Response to endoplasmic reticulum stress	0.042676459

GO:0080135	Regulation of cellular response to stress	0.038828951
GO:1905897	Regulation of response to endoplasmic reticulum stress	0.039327204

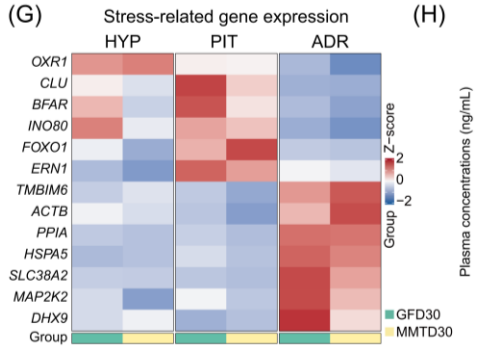


B｜HYP细胞通讯网络发生变化

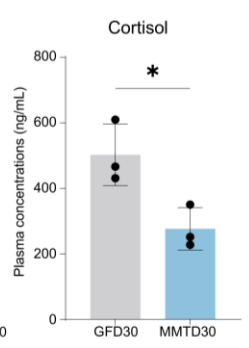
C｜下丘脑空间单细胞显示HYP细胞间通讯强度发生变化

D｜下丘脑空间单细胞显示细胞群呈特异配体–受体表达

G｜应激相关基因呈HPA轴组织特异表达



H｜MMTD30组血浆皮质醇显著降低



I｜血清IL-6、IL-1ra、IL-10和TNF-α显著升高

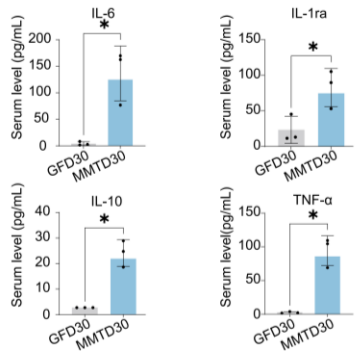
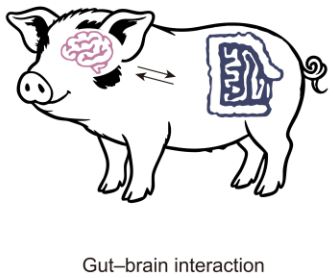


图4. 母猪微生物与HPA轴通讯、应激相关转录重塑及外周免疫改变

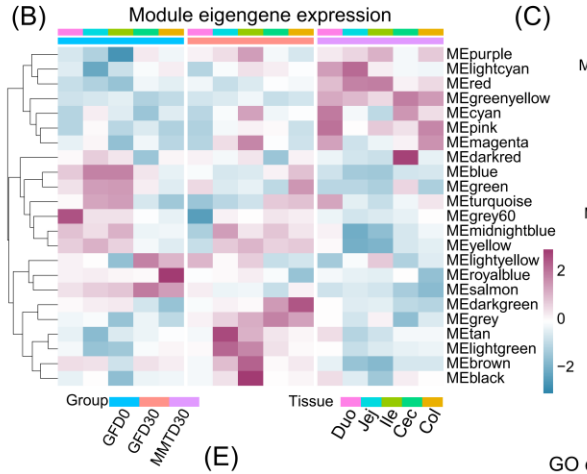
结果5 肠道转录组与代谢组

母猪微生物与仔猪不同肠段的转录和代谢重塑相关，小肠差异表达基因总体多于盲肠和结肠，5个肠段中抗菌和固有免疫相关基因一致上调；血浆中多种吲哚相关代谢物丰度增加，为母猪微生物相关的子代脑肠互作提供潜在代谢联系。

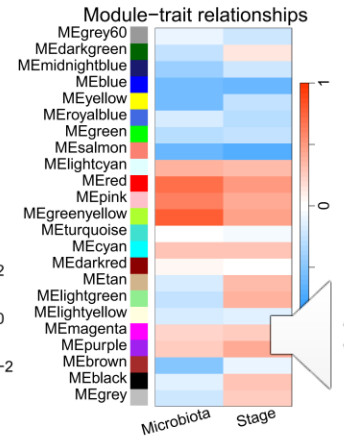
A｜由猪脑进一步解析肠道端变化



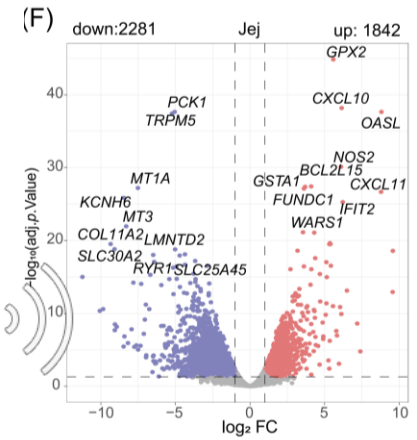
B｜不同肠段呈现特异WGCNA模块



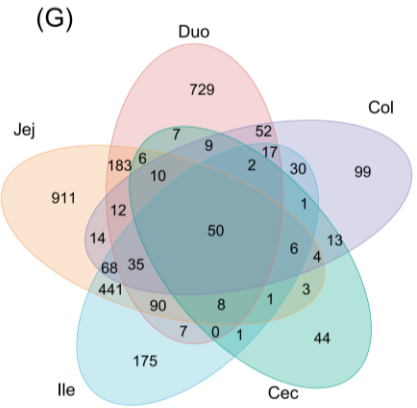
C｜特定WGCNA模块与微生物状态相关



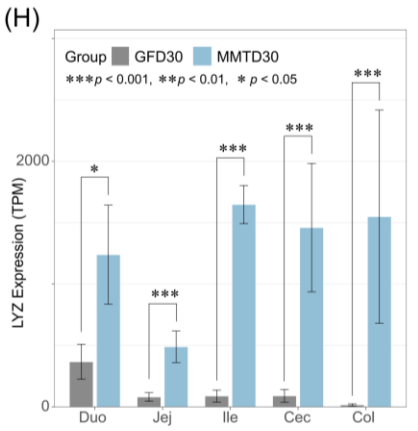
F｜空肠DEGs最多：1,842↑、2,281↓



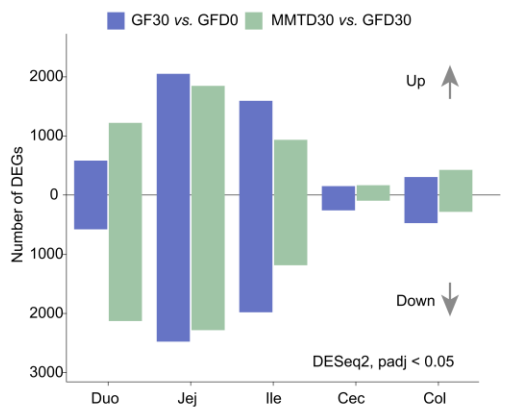
G｜5个肠段中50个基因一致上调



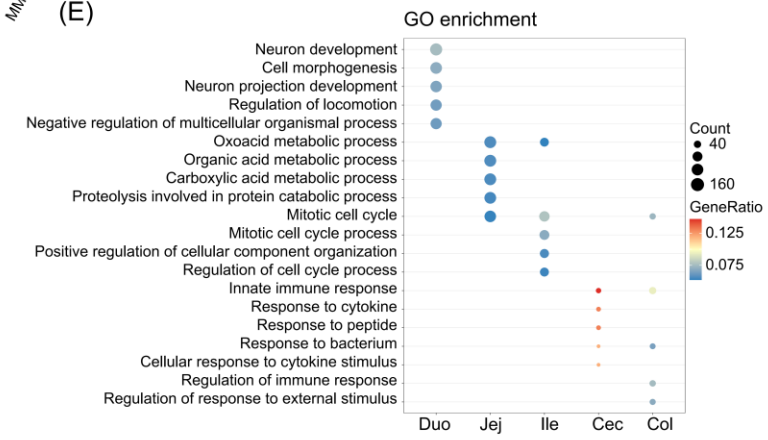
H｜*LYZ*在5个肠段均升高



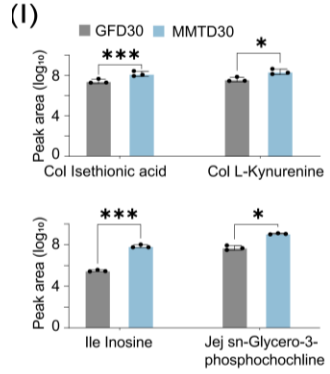
D｜小肠DEGs总体多于大肠



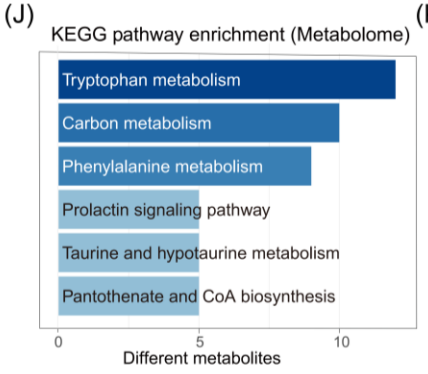
E｜不同肠段DEGs呈现特异功能富集



I｜不同肠段呈现特异代谢物变化



J｜血浆差异代谢物富集于色氨酸等代谢通路



K｜血浆中多种吲哚相关血浆代谢物丰度增加

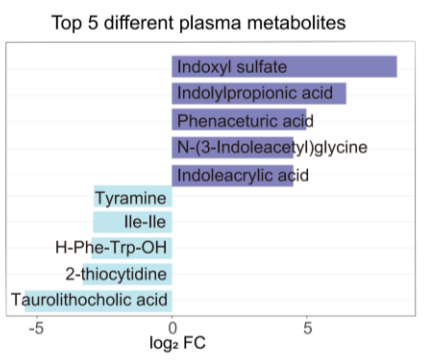
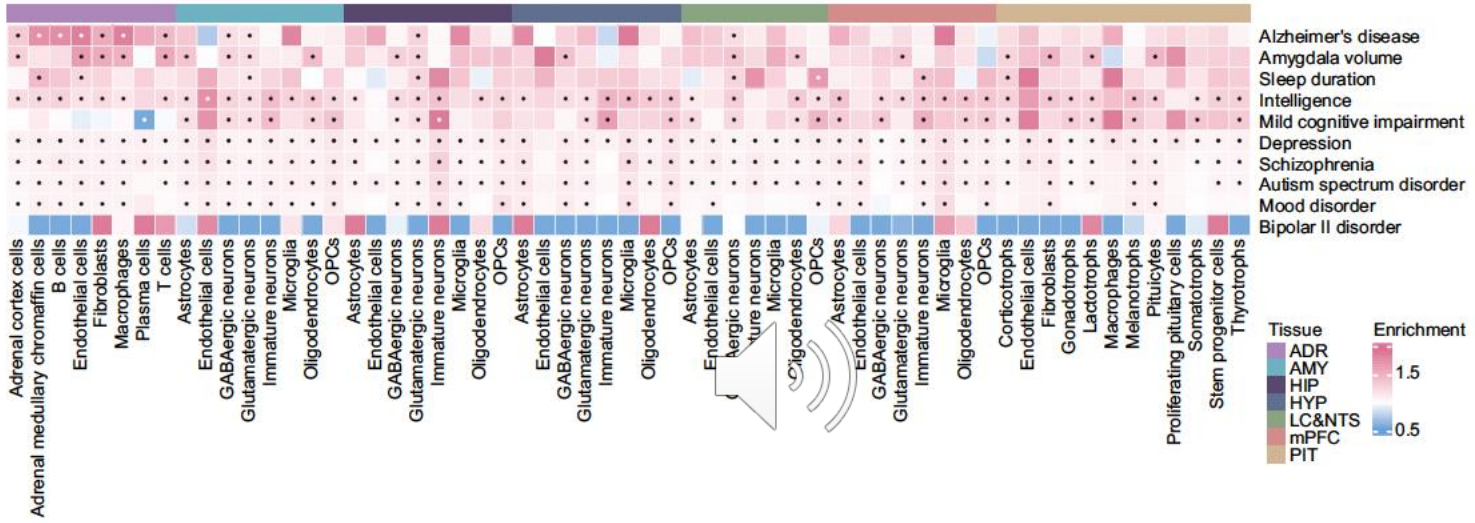


图5. 母猪微生物相关的肠道转录与代谢重塑及其与脑肠轴的代谢联系

结果6 跨物种遗传关联

S-LDSC分析显示，母猪微生物相关的猪脑和HPA轴细胞群呈现与人类精神分裂症、双相情感障碍、抑郁症、智力、睡眠及阿尔茨海默病等复杂性状有关；gsMap显示，EA2和IQ相关遗传特征在HYP特定细胞区域中富集并呈现空间定位，体现了猪模型跨物种转化价值。

(A) **A｜人类复杂性状呈细胞类型特异性遗传富集**



(B) **B｜EA2和IQ相关遗传特征在HYP呈特异空间富集**

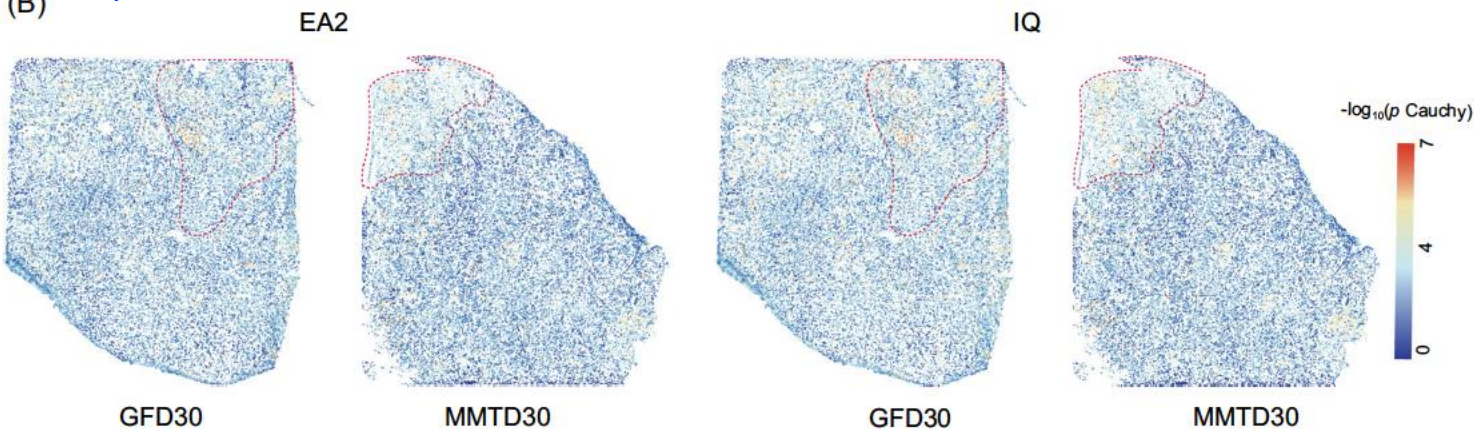


图6. 人类复杂性状遗传特征在猪脑及HPA轴细胞中的富集与下丘脑空间定位

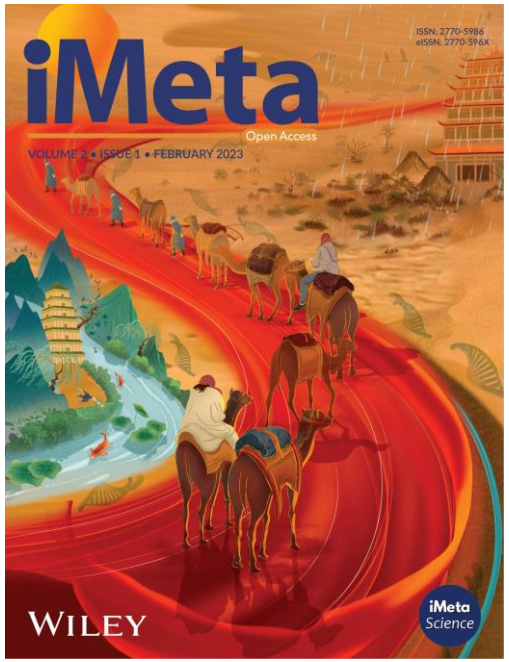
专家

序号	专家	单位	邮箱
1	臧建军	中国农业大学	zangjj@cau.edu.cn
2	曹云鹤	中国农业大学	caoyh@cau.edu.cn
3	杨宁	中国农业大学	nyang@cau.edu.cn
4	宁中华	中国农业大学	ningzhh@cau.edu.cn
5	孙从佼	中国农业大学	cjsun@cau.edu.cn
6	侯卓成	中国农业大学	zchou@cau.edu.cn
7	武玉珺	中国农业大学	yujun@cau.edu.cn
8	吴森	中国农业大学	swu@cau.edu.cn
9	李孟华	中国农业大学	menghua.li@cau.edu.cn
10	袁建敏	中国农业大学	yuanjm@cau.edu.cn
11	马秋刚	中国农业大学	maqiugang@cau.edu.cn
12	刘剑锋	中国农业大学	liujf@cau.edu.cn
13	胡晓湘	中国农业大学	huxx@cau.edu.cn
14	侯卓成	中国农业大学	zchou@cau.edu.cn
15	赵亮	中国农业大学	lzhao@cau.edu.cn

序号	专家	单位	邮箱
16	赵建国	中科院动物所	zhaojg@ioz.ac.cn
17	赵方庆	中科院动物所	zhfq@ioz.ac.cn
18	赵要风	中国农大	yaofengzhao@cau.edu.cn
19	赵金标	中国农大	jinbiaozhao@cau.edu.cn
20	李平华	南京农大	lipinghua718@njau.edu.cn
21	刘军花	南京农大	liujunhua@njau.edu.cn
22	黄瑞华	南京农大	rhhuang@njau.edu.cn
23	王立平	中科院深圳先进院	lp.wang@siat.ac.cn
24	张龙超	中国农科院牧医所	zhanglongchao@caas.cn
25	李转见	河南农大	lizhuanjian@163.com
26	李金龙	东北农大	jinlongli@neau.edu.cn
27	刘星吟	南方科技大学	liuxingyin@sustech.edu.cn
28	刘光亮	中国农科院兰兽研	LiuGuangliang01@caas.cn
29	刘立明	江南大学	mingLL@jiangnan.edu.cn
30	宋明	中科院自动化所	ming.song@ia.ac.cn

iMeta(宏): 生物和医学顶级成果发表平台

iMeta WILEY



iMeta(宏)期刊由宏科学创办，对标***Cell***的生物/医学综合期刊，**SCIE**、**PubMed**收录，影响因子(IF)44.4，位列全球第47，中国第4，分区表生物学1区Top，外审平均21天，投稿至发表中位数87天(比同水平期刊快3倍)，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，CNS外审稿件可带意见和回复转投。

iMetaOmics(宏组学)，定位IF>15对标***NC/SA***的生物/医学综合期刊，已被**ESCI**、**PubMed**等收录。

iMetaMed(宏医学)定位IF>15的医学综合期刊，***iMetaBio***(宏生物)定位IF>8的生物学综合期刊，欢迎投稿!

主页: http://www.imeta.science
出版社: https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta

投稿: iMeta: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2
iMetaOmics: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2
iMetaMed: https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3

office@imeta.science
imetaomics@imeta.science

宣传片

iMeta

更新日期
2026/10/19