
广州生物院等培育出人类永久性新生儿糖尿病犬模型

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/16387.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

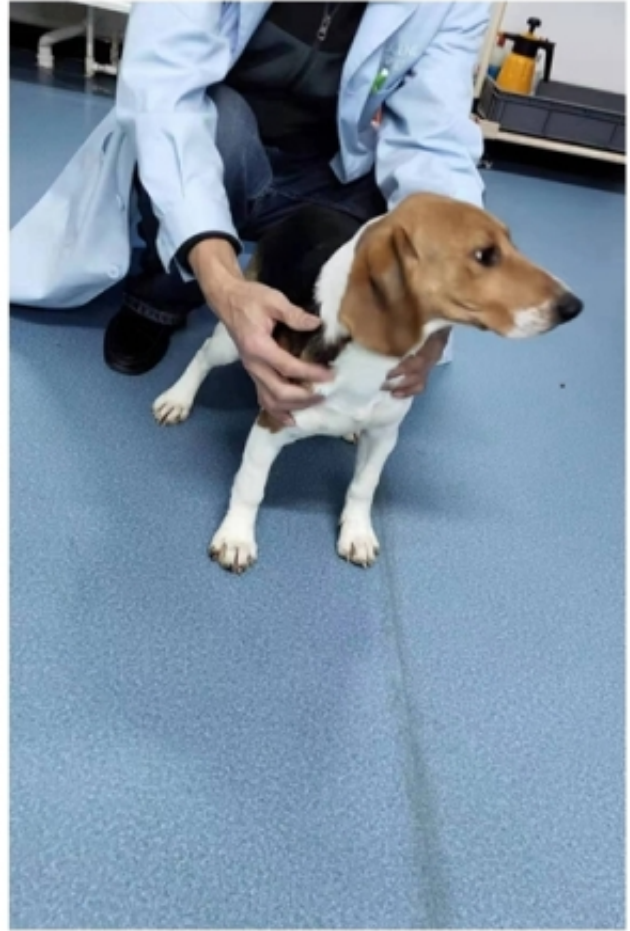
近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院科研人员及其合作者利用单碱基编辑器对葡萄糖激酶进行点突变，培育出首例人类永久性新生儿糖尿病犬模型。相关论文以Generation of permanent neonatal diabetes mellitus dogs with glucokinase point mutations through base editing为题，在线发表在Cell Discovery上。

糖尿病患者中的部分病例发生于新生儿时期，是由与分泌胰岛素的β细胞功能相关的基因突变导致的遗传性糖尿病。葡萄糖激酶（GCK）是葡萄糖代谢过程中的第一个限速酶，也是葡萄糖浓度感受器，在调节血液葡萄糖浓度中起关键作用。GCK基因突变在青少年糖尿病中所占比例较大，并且大多数为单核苷酸突变，纯合或复合型的杂合突变会导致GCK蛋白完全失活，患者表现出永久性新生儿糖尿病，临床症状包括出生第一天开始高血糖、伴随有生长缓慢、患者终身需要注射外源胰岛素才能存活。获取能够准确模拟人类该疾病的动物模型对疾病发生机制开展研究和开发新治疗手段具有重要意义。犬是一种杂食性动物，在代谢、生理、生活习性和解剖特征等方面与人类接近，是研究人类糖尿病的理想动物模型。

该研究首次尝试利用单碱基编辑器对犬GCK基因进行点突变，使GCK基因上的CAG密码子完成C到T的转变，从而引入终止密码子，提前终止GCK的翻译，使GCK蛋白完全失去活性。其过程是首先从供体犬获取受精卵，借助显微操作系统将体外转录的碱基编辑器mRNA和sgRNA注射到受精卵中，然后将完成注射的受精卵移植入代孕犬的输卵管内，使其在体内继续发育成熟并分娩。实验共移植56枚受精卵，产下17只幼犬，共获得4只GCK基因编辑犬，其中3只为纯合突变，1只为嵌合体。GCK基因点突变小狗刚出生就表现出高血糖症状且生长缓慢，如果不注射外源胰岛素，新生犬将在两周内死亡，如果出生后第一天就开始注射胰岛素，新生犬的血糖浓度趋于正常水平，可以长期存活，体重与没有治疗的幼犬相比得到较大程度的恢复。对RNA测序结果进行GO富集分析发现，注射外源胰岛素的永久性新生儿糖尿病模型犬能促进脂类和脂肪酸等代谢，使犬的生理指标维持在相对正常的水平，从而能使其存活时间延长，上述特征均与人类永久性新生儿糖尿病症状一致。因此，该单碱基基因编辑犬将为研究人类新生儿糖尿病的发生机制和开发新治疗方法，如药物治疗、干细胞治疗和基因治疗等提供理想的动物模型。

研究工作得到国家重点研发计划、中科院战略性先导科技专项、广东省和广州市科技计划等的支持。

[论文链接](#)



注射外源胰岛素治疗永久性新生儿糖尿病模型犬，左边纯合突变体，右边嵌合突变体
研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发