

收藏本站 设为首页

English 联系我们 网站地图 邮箱 旧版回顾



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展,
率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针



首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

动物所创制首例甲减猪模型

文章来源: 动物研究所 发布时间: 2017-10-10 【字号: 小 中 大】

我要分享

先天性甲状腺激素功能低下症(甲减),是由甲状腺激素分泌不足导致的内分泌紊乱。世界范围内新生儿发病率高达1:1,400-1:2,800。临床上,20%-60%甲减患者表现出贫血或免疫缺陷等症状,但分子机制却不明确。甲状腺激素替代是治疗甲减患者的常用方法,然而,相关报道表明对一些严重的甲减且并发贫血的患者而言,服用甲状腺激素并不能完全治愈,这说明甲状腺激素严重缺乏带来的损害并不是完全可逆的。

适宜的动物模型对于解析疾病的发病机制,从而研发新药或者开发新的治疗手段至关重要。相较于小鼠等模式动物而言,猪作为大动物不仅与人类器官大小,生理生化等性状相近,在甲状腺激素代谢和免疫等方面与人类更接近。更为重要的是,猪甲状腺可以作为天然甲状腺激素的最主要来源之一,猪适合作为模拟人类甲减的动物模型。

在中国科学院院士孟安明、周琪的倡导下,中科院动物研究所牵头成立了“中国猪化学诱变联盟”,利用ENU化学诱变技术高效地创制了大量的猪疾病模型和突变体,并发现了一例先天性无毛突变体隐性遗传的家系。研究中,通过表型分析发现该突变体表现为与人类接近的严重甲减特征。基于家系的全基因组连锁分析和全基因组测序定位了致病基因DUOX2。该基因发生了点突变,即c.1226A>G 转换导致相应的氨基酸序列D409G的改变。利用CRISPR/Cas9系统在正常猪中敲除该基因相应的区域,发现突变体表型与ENU诱变得到的表型一致,进一步证实了DUOX2为该家系的致病基因。

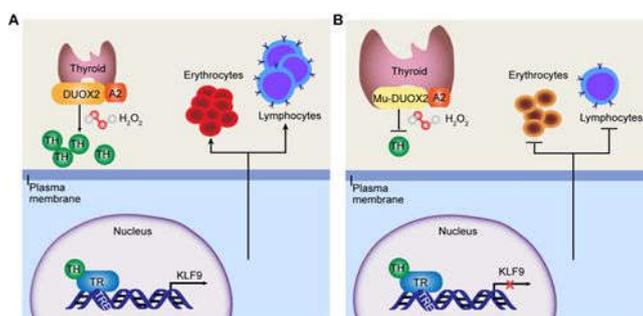
DUOX2协同其成熟因子DUOXA2产生 H_2O_2 。在甲状腺甲状腺激素合成中, H_2O_2 作为甲状腺过氧化物酶的底物,过氧化物酶参与甲状腺蛋白酪氨酸残基的碘化和碘化酪氨酸的耦联过程,该步骤是甲状腺激素合成中的限速步骤。D409G突变位于DUOX2中的peroxidase-like功能域,该突变导致DUOX2蛋白稳定性严重下降。体内和体外实验同时证实,该突变使甲状腺中 H_2O_2 的产生减少。综上所述,由于D409G突变破坏了DUOX2蛋白稳定性,影响甲状腺中 H_2O_2 的产生,引发甲状腺激素合成减少。

对该甲减猪模型的表型深入研究发现,其同时表现严重的贫血和免疫缺陷症状。为了进一步挖掘甲减和贫血及免疫缺陷之间的分子机制,对胸腺组织进行转录组测序,发现了一个关键的转录因子KLF9在突变体的胸腺组织中表达量显著下降。胸腺作为T淋巴细胞产生的主要器官,推测KLF9可能影响造血细胞的产生。通过体内外实验证实,猪KLF9基因在造血细胞中以依赖于甲状腺激素的方式,直接受甲状腺激素受体的调控。为证实KLF9作为甲状腺激素受体的直接下游基因是否影响造血的发生,进一步利用斑马鱼模型证实:敲低Klf9后,成熟的红细胞和T淋巴细胞减少。其可能的分子机制是Klf9通过调控细胞凋亡和分裂过程,影响红细胞的成熟和T淋巴细胞的生成。

该研究工作创制了首例猪甲减模型,并首次发现KLF9作为一个关键的因子介导甲状腺激素受体调控造血和免疫细胞的发生,从而揭示了甲减患者贫血和免疫缺陷的潜在原因,为人类甲减的精准医疗研究提供理论支撑;也为培育高免疫力的新品系猪和猪的健康养殖提供了理论基础。论文以*Thyroid hormone regulates hematopoiesis via TR-KLF9*为题在线发表在*Blood*杂志上。

该课题得到了中科院战略性先导科技专项、国家转基因专项、国家自然科学基金、国家基础研究和计划及863计划等的资助。

论文链接



热点新闻

中国科大建校60周年纪念大会举行

中科院召开党建工作推进会
驻中科院纪检监察组发送中秋国庆期间廉...
中科院党组学习贯彻习近平总书记在国科...
国科大举行2018级新生开学典礼
中科院党组学习研讨药物研发和集成电路...

视频推荐

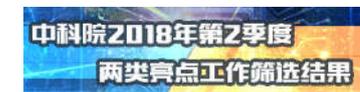


【新闻联播】“率先行动”
计划 领跑科技体制改革



【安徽卫视】嘉庚论坛在中国
国科大举行

专题推荐



甲状腺激素通过TR-KLF9轴影响红细胞和淋巴细胞生成的模式图

(责任编辑: 侯茜)



© 1996 - 2018 中国科学院 版权所有 京ICP备05002857号 京公网安备110402500047号 联系我们
地址: 北京市三里河路52号 邮编: 100864