

B6.Cg-Lep^{ob}

品系编号：GAP2018

品系简称：ob

品系特点：

肥胖自发突变的纯合子小鼠，表现出肥胖、食欲过盛、短暂的高血糖、葡萄糖不耐受和血浆胰岛素升高。它们也是低代谢、低体温和低生育力的。伤口愈合受损，垂体和肾上腺的激素产生增加。该品系用于对 II 型糖尿病和肥胖症的 I 期和 II 期进行建模。肥胖的特征是脂肪细胞的数量和大小增加。尽管摄食过多会导致肥胖，但即使限制在足以维持瘦小鼠正常体重的饮食，纯合子也会增加体重并沉积过多的脂肪。

遗传学信息：

遗传背景：C57BL/6

品系类型：基因突变

相关基因：Lep

饲养信息：

配繁策略：

homozygotes x heterozygotes

配繁特性：

当维持种群时，一般可以杂合进行保种。

基因型鉴定方案：

1) 鉴定引物：

引物名称	序列 (5'-3')	引物类型
GAP2018-1	GTG CTG CAG ATA GCC AAT GAC	forward
GAP2018-2	GAG AAG GCC AGC AGA TGG A	reverse
GAP2018-3	TGG AGA ATC TCC GAG ACC	WT probe

GAP2018-4 CTG GAG AAT CTC TGA GAC C

MUT probe

2) PCR 反应体系及扩增程序:

反应程序 A

扩增程序

组分	终浓度	步骤	温度(°C)	时间	说明
Kapa Probe Fast QPCR	1.00 X	1	95.0	--	
ddH ₂ O		2	95.0	--	
GAP2018-1	0.4uM	3	60.0	--	
GAP2018-2	0.4uM	4		--	2-3 步重复 40 个循环
GAP2018-3	0.4uM	5	4.0	--	Forever
GAP2018-4	0.4uM				
DNB					

应用领域:

1. 糖尿病和肥胖症研究:
2. 内部器官研究: 愈伤 (延迟/损伤)

表型数据:

1. 生长、大小表型

体重异常: 1) 甲状腺激素治疗后体重比对照组显著降低; 2) 用瘦素治疗后体重降低

体重增加: 10 个月的时候达到 60-70g。

肥胖: 12 周就出现肥胖, 出现渐进性肥胖。

2. 肾和泌尿系统表型

尿儿茶酚胺水平异常: 1) 自由饮食的小鼠尿中肾上腺素较少; 2) 尿中的去甲肾上腺素含量少量升高; 3) 雄鼠尿中的多巴胺会提高

尿代谢异常: 雄鼠尿中 5-羟色胺和 5, 羟基吲哚酸含量升高。

3. 免疫系统表型

NK 细胞数量降低: 降低的数量用瘦素治疗后会恢复

肺炎: 1) 臭氧引起 TNFR1 含量严重超标; 2) 臭氧不引起 TNFR1 含量超标

4. 肿瘤

黑色素瘤细胞系和肺癌细胞系最初在尾静脉注射, 然后转移到肺部。

5. 造血系统表型

NK 细胞数量降低: 降低的数量用瘦素治疗后会恢复。

6. 神经系统表型

交感神经系统生理异常

7. 肝胆系统表型

肝脏重量异常：用甲状腺激素治疗后相对和绝对的肝重都降低。

8. 皮肤表型

疼痛阈值降低

异常性疼痛：1) 对部分坐骨神经结扎引起的触觉性异常性疼痛有抵抗力；2) 神经弓上用瘦素治疗腹膜巨噬细胞产生触觉异常性疼痛

痛觉过敏：部分坐骨神经结扎后热痛觉过敏。

9. 骨骼表型

骨髓形态学异常：骨髓是几乎被完全成熟的脂肪细胞所取代。

10. 稳态代谢表型

循环胆固醇水平异常：1) 空腹血浆总胆固醇含量是对照组的 2-3 倍；2) HDL、LDL、VLDL 含量都升高

循环葡萄糖含量异常

循环葡萄糖降低：喂养后，血清胆固醇含量比对照组降低超过 30%。

低血糖症：年老的老鼠会出现此症状

多糖症：1) 血清葡萄糖是 320g/ml,而对照组是 134 g/ml；2) 瞬态高血糖症；3) 在 2-3 个月时，血糖含量达到顶峰；4) 4-5 个月恢复正常；5) 在 10-14 周的时候，纯合子小鼠出现温和的，短暂的高血糖，而以 BTBR 为背景的小鼠出现剧烈的，渐进性的高血糖；6) 小鼠经常转变为严重的高血糖症；7) 在 20-22 周的时候，雄鼠出现血液葡萄糖含量提高(254.4 +/-33.7 mg/dl)，跟野生型对照比起来；8) 血液中葡萄糖含量比 BTBR 背景的肥胖小鼠低

耗氧量异常：1) 耗氧量是对照组的 2/3；2) 甲状腺激素作用后耗氧量提高；3) 胰岛素刺激的比目鱼肌肌肉耗氧量受甲状腺激素的影响较小；耗氧量降低：在附睾和棕色脂肪垫中肝脏耗氧量提高

蛋白质水平异常：1) 全身蛋白质含量比对照组低；2) 用甲状腺激素作用后全身蛋白质含量升高

尿代谢异常：雄鼠尿中 5-羟色胺和 5, 羟基吲哚酸含量升高。

尿儿茶酚胺水平异常：1) 自由饮食的小鼠尿中肾上腺素较少

2) 尿中的去甲肾上腺素含量少量升高

3) 雄鼠尿中的多巴胺会提高

体温降低：当周围环境逐渐降低到 4 度的时候，体温保持在基线水平保持不变。

胰岛素分泌降低：瘦素治疗的胰岛细胞比同样治疗的野生型小鼠分泌胰岛素降低

葡萄糖耐受受损：1) 用罗格列酮治疗时葡萄糖耐受不良改善；2) 急性腹腔内葡萄糖注射液后，跟对照组相比起来，之前的血糖浓度保持升高时间为 120min，这表明葡萄糖不耐受

循环胰岛素水平异常：1) 在 12 周大的雄鼠中表现出来；2) 血清中的胰岛素为 41.5 ng/ml，野生型是 0.8 ng/ml；3) 在 2 周的时候，胰岛素的含量是对照组的 2.5 倍；4) 用异丙肾上腺素治疗以后，血清中含量变低；5) 胰岛素含量快速变为对照组的 50 倍循环的三酰甘油水平升高：在 12 周大的小鼠中出现，三酰甘油水平升高到 1.5 倍到 2 倍。

胰岛素分泌提高：胰腺中的胰岛素水平比对照组提高。

胰岛素抵抗

11. 心血管系统表型

心肌纤维形态学异常：1) 在心肌组织中出现广泛的损伤，这表明在肌细胞中有丰富的脂肪滴，受损的线粒体出现膨胀，杂乱无章的嵴和完整性的损失；2) 出现肌细胞肥大,增加肌细胞直径和扭曲的核架构；3) 肌细胞表现出显著的大横截面积

心肌纤维变大：胞变大，横截面变大

心肌纤维生理学异常：心肌细胞表现出峰值缩短减少，最大峰值速度缩短或者再延长，时间延长

了 90%的再延长，在电激时细胞内钙的释放量降低，细胞内钙衰变速率放缓，显著增高达到氧含量

心肌收缩性降低：1) 由于瘦素缺乏而导致心脏功能紊乱，不像高脂肪饮食诱导的对照小鼠那样肥胖，肌细胞形态和收缩功能是正常的；2) 心肌细胞收缩能力降低；3) 峰值缩短降低；4) 再延长延长；5) 钙离子浓度峰值增高；6) 细胞内钙离子衰变变慢心脏左心室肥大：在 6 月而不是 2 月的时候可以看到心脏左心室壁增厚；瘦素注入后导致体重降低，不是通过热量限制，部分解决了肥大的问题

12. 肌肉表型

肌肉形态学异常：肌肉蛋白含量降低

心肌纤维形态学异常：1) 在心肌组织中出现广泛的损伤，这表明在肌细胞中有丰富的脂肪滴，受损的线粒体出现膨胀，杂乱无章的嵴和完整性的损失；2) 出现肌细胞肥大,增加肌细胞直径和扭曲的核架构；3) 肌细胞表现出显著的大横截面积

心肌纤维变大：胞变大，横截面变大

骨骼肌纤维类型比例异常

快肌球蛋白重链亚型比例降低

骨骼肌纤维大小降低

肌肉纤维横截面变小

心肌收缩性降低：1) 由于瘦素缺乏而导致心脏功能紊乱，不像高脂肪饮食诱导的对照小鼠那样肥胖，肌细胞形态和收缩功能是正常的；2) 心肌细胞收缩能力降低；3) 峰值缩短降低；4) 再延长延长；5) 钙离子浓度峰值增高；6) 细胞内钙离子衰变变慢

13. 脂肪组织表型

脂肪组织数量异常：用甲状腺激素治疗后，脂肪数量比野生型对照降的多
体脂增加：在 12 周的时候，体脂量达到 42g,野生型是 3g

附睾的脂肪垫形态异常：1) 用甲状腺激素治疗后，附睾的脂肪垫重量比野生型降的多；2) 用甲状腺激素治疗后，脂肪大小比对照组；3) 脂肪细胞变大

肩胛间的脂肪垫的重量升高：1) 比对照组体重高；2) 甲状腺激素治疗的影响比对照组小；3) 棕色脂肪数量是正常的

14. 行为、神经病学的表型

食物摄取异常

食物摄取降低：用瘦素治疗后

食物摄取升高：周围环境温度从 28 度降到 21 度

多食症：比对照组多吃 70%

疼痛阈值异常

异常性疼痛：1) 对部分坐骨神经结扎引起的触觉性异常性疼痛有抵抗力；2) 神经弓上用瘦素治疗腹膜巨噬细胞产生触觉异常性疼痛

痛觉过敏：部分坐骨神经结扎后热痛觉过敏

睡眠类型异常：1) 在 24 小时周期中睡眠时间增加；2) 最初时在黑暗中有额外睡眠时间

3) 非快速眼动睡眠时间延长；4) 从睡眠剥夺中恢复过来，非快速眼动阶段发作持续时间增加，而不是发作次数增多

异相睡眠的频率异常：在白天阶段，快速眼动睡眠时间减少，但是在黑暗阶段，快速眼动睡眠时间增多

破碎的睡眠/唤醒状态：1) 睡眠有更多的碎片；2) 更多的唤醒；3) 更短的睡眠周期

活动减退：1) 跟野生型相比活动减退；2) 少轮运行活动；3) 在有光情况下，活动增多，在黑暗情况下，活动变少

15. 生殖系统表型

雌鼠不孕。

16. 呼吸系统表型

肺部炎症：1) 臭氧引起 TNFR1 含量严重超标

2) 臭氧不引起 TNFR1 含量超标

17. 外分泌、内分泌表型

胰岛 B 细胞分泌异常：B 细胞脱粒现象比 BKS 背景的小鼠少

胰岛素分泌减少：瘦素作用后胰岛素分泌减少跟对照组一样

胰岛素分泌提高：在胰腺中胰岛素分泌比对照组提高

胰岛变大

参考文献：

1. <https://www.jax.org/strain/0006321>.
2. Coleman DL; Hummel KP. 1973. The influence of genetic background on the expression of the obese (Ob)
3. gene in the mouse. Diabetologia 9(4):287-93.
4. Ewart-Toland A; Mounzih K; Qiu J; Chehab FF. 1999. Effect of the genetic background on the reproduction
5. of leptin-deficient obese mice. Endocrinology 140(2):732-8.