二、设计大赛

第一组

**锌转运体ZnT8在胃肠道中的分布与作用**

**作者姓名：李晶卉 李卓苒 周敏思 董傲铮铮**

**指导教师：毛卓**

（深圳大学，518000）

**立项依据** 多个基因组学研究发现，锌转运体8（ZnT8）与2型糖尿病（T2DM）密切相关，但具体机制不清。研究表明，在高脂饮食下，ZnT8全身敲除小鼠出现严重的肥胖及葡萄糖不耐受，而胰岛β细胞特异性ZnT8敲除小鼠与野生型小鼠没有明显差别。这一结果提示全身敲除ZnT8小鼠的表型不是由胰岛β细胞中ZnT8的缺失引起，因此我们推测ZnT8在胰岛外组织中表达并发挥作用。前期试验中我们建立了ZnT8敲除小鼠模型，我们发现ZnT8敲除小鼠腹腔注射葡萄糖耐量实验（IPGTT）正常，而口服葡萄糖耐量试验（OGTT）异常增高，因二者的主要区别在于葡萄糖的摄取和吸收是否经过了胃肠道，该结果强烈提示ZnT8在胃肠道中的缺失可能参与了血糖的调节。因此，我们希望探寻ZnT8在胃肠道中的分布及作用，以揭示ZnT8在肥胖及T2DM发生发展中的新机制。**设计思路** 我们将首先确定ZnT8在胃肠道中是否表达及其分布特点，继而通过双标染色实验确定与其共定位的胃肠道激素。我们将利用基因敲除小鼠及细胞系模型，在活体及离体水平，研究ZnT8对全身及肠道内该激素的调节及其调控机制。**实验内容** 我们已通过免疫组化、免疫荧光等试验发现ZnT8在胃肠道内分泌细胞中表达，与5-HT共染呈阳性，并通过ELISA实验发现ZnT8敲除小鼠血清中5-HT水平显著高于野生型小鼠。随后，我们将观察ZnT8敲除小鼠各节段肠道内5-HT细胞分布的变化以及检测肠道5-HT代谢相关通路关键基因的变化。在细胞水平，我们将培养大鼠嗜铬细胞RIN14B细胞，瞬时转染法敲减或过表达ZnT8基因，检测其对5-HT水平、细胞内锌浓度的影响，并检测不同锌浓度对细胞5-HT合成和分泌的影响。**可行性** 预实验数据良好，项目所需的ZnT8敲除小鼠已常规饲养，且所需实验技术均可在本实验室开展，本团队具有良好的协作精神，因此项目具有可行性。**创新性** 我们首次发现ZnT8在肠道5-HT阳性细胞中有表达，并提出ZnT8介导5-HT的生成参与糖尿病的发生发展过程，从而为T2DM的治疗提供新思路。