

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0525-01

•专题报告摘要•

基因工程小鼠在脂代谢紊乱与 动脉粥样硬化研究中的几个新热点

刘 国 庆

(北京大学心血管研究所, 北京市 100083)

[关键词] 病理学与病理生理学; 基因工程小鼠; 脂代谢紊乱; 动脉粥样硬化

自载脂蛋白 E 基因敲除小鼠问世以来, 已成为研究脂代谢和动脉粥样硬化最为常用的模型。到目前为止, 各种基因敲除和转基因小鼠在研究血浆脂蛋白谱和主动脉病变方面做出了巨大的贡献。尤其是 LDL 受体 (LDLR) 敲除小鼠, 作为人类中引起动脉粥样硬化最常见的疾病—家族性高胆固醇血症的动物模型, 其血浆 LDL 可以通过调整食物中胆固醇含量而控制在不同水平, 从而诱发出与人类病变更为相近的血管病变。在这两种小鼠模型基础上, 通过杂交, 不同的转基因、双基因、多基因敲除的小鼠模型出现了。而这些特殊的小鼠模型为科学家发现调控血浆脂蛋白以及动脉粥样硬化发生的机制, 创造了有利条件。例如, 巨噬细胞中不同的基因在动脉粥样硬化的发生、发展和消退过程中起到非常关键的作用。而利用不同转基因和去基因小鼠作为供体、载脂蛋白 E 或 LDL 受体缺陷小鼠作为接受体的骨髓移植技术, 大大丰富了人们对于巨噬细胞中不同基因在动脉粥样硬化作用的认识。

近年来的热点之一是通过以慢病毒载体对造血干细胞中基因的干预, 移植到载脂蛋白 E 或 LDL 受体缺陷小鼠体内, 将会使相应研究的深度、广度和速度都得到大幅提高。在脂蛋白代谢紊乱和动脉粥样硬化的研究中, HDL 的作用也是长期以来受到密切的关注。其中清道夫受体 BI (SRBI) 和 ABC 家族正成为研究的热点。尤其是多种组织特异性的条件性基因敲除小鼠的建立, 把人们对多种基因参与脂蛋白代谢和动脉粥样硬化的认识又进一步深化了。

本文将结合我们引进这些动物模型后所开展的部分研究工作, 对基因工程小鼠在脂代谢紊乱和动脉粥样硬化研究中骨髓及造血干细胞移植和条件性基因敲除等热点进行介绍。可以预期, 随着新技术的推广, 更多的基因工程小鼠模型必将成为研究者寻找预防和治疗人类脂代谢紊乱和冠心病的有力工具。

(此文编辑 胡必利)