

基因敲除模型小鼠在疾病研究中的应用

石玉衡

Gene knockout mouse models for disease study

Shi Yu-heng

Abstract

BACKGROUND: Many diseases in human are determined by genes. Constructing corresponding gene knockout animal models is of significance for treatment of diseases and studying the underlying pathological mechanisms.

OBJECTIVE: To investigate the application and research progress of knockout mouse models in studying cardiovascular, neurological, bone, liver, retinal diseases.

METHODS: A computer-based retrieval was performed to search manuscripts regarding knockout mouse models in CNKI and PubMed published between January 1990 and December 2009 with the key words "knockout mouse, atherosclerosis, nervous system, osteoporosis, liver, retina" in Chinese and English language. Manuscripts evaluating knockout mouse models with original and reliable evidence were included and those with repetitive contents or Meta analysis papers were excluded.

RESULTS AND CONCLUSION: Total 75 manuscripts were retrieved, and according to inclusion and exclusion criteria, 38 manuscripts were included in the final analysis. Results showed that knockout mouse models are widely used for study diseases in human. At present, several hundred of mouse models have been established for studying diseases in human, including cardiovascular disease, neurodegenerative diseases, diabetes mellitus, and cancer. Studying knockout mouse models can acquire the therapeutic target of related diseases, which provide possibilities for precisely studying the direct relationship between gene and diseases.

College of Food Science & Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China

Shi Yu-heng, College of Food Science & Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, Jiangsu Province, China
stshiyuheng@126.com

Received: 2011-06-01
Accepted: 2011-07-05

Shi YH. Gene knockout mouse models for disease study. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(33):6239-6242. [http://www.crter.cn http://en.zgckcf.com]

摘要

背景: 人类很多疾病是由基因决定的, 构建相应的基因敲除动物模型对疾病的发病机制和治疗研究具有重要的意义。

目的: 探讨基因敲除小鼠模型在心血管、神经、骨骼、肝脏、视网膜等系统的疾病研究中的应用与发展前景。

方法: 应用计算机检索 CNKI 期刊全文数据库和 PubMed 数据库(1990-01/2009-12)与基因敲除小鼠模型相关的文献。检索词分别为“基因敲除小鼠; 动脉粥样硬化; 神经系统; 骨质疏松; 肝脏; 视网膜”和“Gene knock-out; Mice Atherosclerosis; Nervous system; Osteoporosis; Liver; Retinal”。纳入具有原创性, 论点论据可靠的以基因敲除小鼠模型评价的文献报道。排除重复研究或 Meta 分析类文章。

结果与结论: 检索到文献 75 篇, 按纳入及排除标准筛选后共纳入文献 38 篇。经分析得出以下结论: 基因敲除小鼠广泛应用于人类疾病模型, 目前已构建了数百个人类疾病的小鼠模型, 包括心血管疾病、神经退化性疾病、糖尿病、癌症等小鼠模型。通过对基因敲除小鼠疾病模型的研究, 可以找到相关疾病的潜在治疗靶点, 为人类精确地研究基因与疾病的直接关系提供了可能。

关键词: 基因敲除; 小鼠; 动脉粥样硬化; 神经系统; 骨质疏松; 肝脏; 视网膜

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.33.039

石玉衡. 基因敲除模型小鼠在疾病研究中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(33):6239-6242. [http://www.crter.org http://cn.zgckcf.com]

0 引言

基因敲除技术是 20 世纪 80 年代后半期应用 DNA 同源重组原理发展起来的一门新技术。它是指应用一定的方法和手段, 在体外构建特殊的载体, 通过同源重组的方式, 删除一个结构已知但功能未知的基因, 在细胞水平或动物个体水平观察该基因的功能^[1]。

在生物, 医学各方面的研究中, 模型生物的建立非常重要。基因敲除技术常常用于建立某种特定基因缺失的生物模型, 如人类疾病动

物模型。这些模型可以是细胞, 也可以是完整的动植物或微生物个体, 应用基因敲除技术和胚胎干细胞技术制作出来的在个体基因组特定位点上的目的基因被删除或灭活的基因敲除小鼠最具代表性。

迄今为止, 基因敲除技术已经帮助人们构建了数百个人类疾病的小鼠模型, 包括心血管疾病、神经退化性疾病、糖尿病、癌症等小鼠模型^[2]。人类很多疾病是由基因决定的, 构建相应的基因敲除动物模型, 通过对这些模型的研究, 找到相关疾病的潜在治疗靶点, 对人类疾病的研究来说不失为一个好方法^[3]。

南京农业大学食品科技学院, 江苏省南京市 210095

石玉衡, 男, 1990 年生, 安徽省铜陵市人, 汉族, 南京农业大学食品科技学院生物工程工程专业在读, 主要师从动物疾病模型研究。
stshiyuheng@126.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2011)33-06239-04

收稿日期: 2011-06-01
修回日期: 2011-07-05
(20081110005/ZW · S)

1 资料和方法

1.1 资料来源 由作者用计算机检索中国期刊全文数据库和 PubMed 数据库(1990-01/2009-12), 检索词分别为“基因敲除小鼠; 动脉粥样硬化; 神经系统; 骨质疏松; 肝脏; 视网膜”和“Gene knock-out; Mice Atherosclerosis; Nervous system; Osteoporosis; Liver; Retinal”。语言分别设定为中文和英文。

1.2 入选标准

纳入标准: ①具有原创性, 论点论据可靠的以基因敲除小鼠模型评价的文献报道。②文献主题内容与基因敲除小鼠模型联系紧密的文章。

排除标准: 重复研究或 Meta 分析类文章。

1.3 质量评估 共检索到 75 篇文献, 按纳入及排除标准筛选后, 排除 Meta 分析, 与基因敲除小鼠模型不相关和重复性研究类文献后, 共纳入 38 篇文献。纳入的文献按心血管、神经、骨骼、肝脏、视网膜等系统的应用分类。

1.4 数据的提取 按预先设计的表格提取资料, 分别按基因敲除小鼠模型在心血管、神经、骨骼、肝脏、视网膜等系统的应用进行综述分析。

2 结果

2.1 基因敲除动物模型在动脉粥样硬化研究中的应用与进展 载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)是清除乳糜微粒和极低密度脂蛋白的受体的配体。因此, 缺乏 ApoE 则会导致血液循环中富含胆固醇的物质积累, 而更加容易引起动脉粥样硬化病灶形成。ApoE 基因敲除小鼠, 亦称 ApoE 基因缺陷小鼠 (ApoE deficient mice, ApoE^{-/-})^[4]。ApoE^{-/-}小鼠, 因其能够在自然膳食下形成动脉粥样硬化, 且病理学改变与人类极为相似, 甚至能够形成纤维斑块, 所以广泛应用于动脉粥样硬化的研究^[5]。脂联素是近年来发现的一种脂肪细胞特异性分泌的蛋白质^[6]。朱国斌等^[7]的研究表明脂联素 1 型受体在 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化形成过程中产生了显著变化, 进一步证实了低脂联素血症与动脉粥样硬化之间的明确相关性。

最新研究认为, 炎症在动脉粥样硬化的各个阶段, 从脂纹到复杂的动脉粥样硬化损害, 直至易损斑块破裂等过程中, 都具有极其重要的作用^[8]。刘宏等^[9]通过研究证明, 酪蛋白皮下注射诱导 SRDKO(清道夫受体 A 和 CD36 双敲除小鼠)小鼠产生的炎症, 打破由胆固醇介导的 SCAP-SREBP-LDLr 的反馈调节机制, 导致主动脉细胞异常摄入胆固醇, 可能是进一步形成动脉粥样硬化的新机制。另外, 又有学者通过给予低剂量的 ApoE^{-/-}

小鼠巨细胞病毒, 以模拟人体内潜伏感染状态下病毒对动脉粥样硬化形态学方面的影响, 研究证明在慢性潜伏感染阶段, 巨细胞病毒感染可以明显加重 ApoE 基因缺陷小鼠主动脉动脉粥样硬化病变, 并使重度动脉粥样硬化病变提前出现^[10]。

在研究发病机制的同时, 人们也试图去通过干扰动脉粥样硬化的病变过程, 以期达到治疗动脉粥样硬化的目的。例如 Johnson 等^[11]观察发现, 给予高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠, 口服 9~40 周不等的普伐他汀(40 mg/kg), 可以减少早期(9 周)斑块的破裂, 而且在不稳定斑块形成以后依然有效, 但与降低血浆胆固醇浓度无关。并且有关 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块病理特点、炎症在斑块破裂中的作用及对其干预治疗等研究, 近来又有了许多新的发现^[12]。

2.2 基因敲除动物模型在中枢神经系统研究中的应用与进展 脆性 X 综合征是最常见的遗传性智力发育障碍性疾病之一^[13]。其定位于 X 染色体上的致病基因 FMR1 基因是一种在神经系统发育过程中起重要作用的调节基因, FMRP 通过与这些 mRNA 结合, 改变与其结合的 mRNA 的亚细胞定位, 影响转录过程及翻译后修饰, 从而调节这些 mRNA 的蛋白产物的表达^[14-15], Calbindin 是一种钙结合蛋白, 郭阳等^[16]研究证明脆性 X 综合征通过负性调节脑内钙结合蛋白 Calbindin 的表达, 导致了 FMR1 基因敲除小鼠神经元树突和树突棘形态异常。韦朝霞等^[17]通过解 FMR1 基因敲除小鼠脑组织中突触素 I 表达的改变, 探讨了脆性 X 综合征的发病机制。发现 FMR1 基因敲除小鼠大脑皮质突触数量减少而新生期海马苔藓纤维层突触数量异常增多, 可能与患者智能低下、神经兴奋性增高有关。

L1 细胞黏附分子, 简称 L1, 属于神经细胞黏附分子, 是免疫球蛋白超家族中的一员^[18]。最近研究发现, 大鼠海马缺血半暗带 L1 蛋白水平下降, 提示 L1 可能参与脑缺血损伤过程^[19]。张玲等^[20]通过检测 L1CAM 基因敲除小鼠的脑局部血流量证明 L1CAM 基因缺失对小鼠脑局部代谢功能无明显影响, 提示 L1-KO 小鼠可作为研究 L1CAM 在脑缺血中作用的动物模型。作为神经黏附分子, L1 在脑缺血过程中的作用不容忽视。Miyake 等^[21]发现在脑栓塞诱导的脑缺血后大鼠海马 L1 蛋白水平下降, 其意义尚不清楚。脑缺血后神经细胞损伤的功能恢复需要突触连接重新建立, L1 对于突触连接的建立作用重大。L1-KO 小鼠模型的建立为深入探讨 L1 在脑缺血损伤过程及损伤后恢复中的作用提供了很好的模型。

2.3 基因敲除动物模型在骨质疏松研究中的应用与进展 骨质疏松症是以骨量减少、骨的微观结构退化为特征, 致使骨的脆性增加以至易于发生骨折的一种全身性骨骼疾病。骨保护素对破骨细胞生成具有重要的调控作

用。骨保护素基因敲除小鼠由于破骨细胞生成过多,表现为骨质疏松^[22]。程少丹等^[23]通过实验证明,骨保护素基因小鼠随年龄增加而骨质疏松加重,相对于其他各种诱导因素导致的继发性骨质疏松动物模型来说,具有全身骨质疏松发生情况稳定、动物本身未受外界因素干预等优点,是一种良好的原发性骨质疏松动物模型。

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽是餐后由小肠 K 细胞分泌的肠降血糖素之一,其主要的生理作用是在血糖水平升高时刺激胰岛素的合成和分泌^[24]。葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体基因敲除小鼠主要被用来研究葡萄糖依赖性促胰岛素多肽对体内血糖平衡的调节作用^[25]。谢锭等^[26]通过对葡萄糖依赖性促胰岛素多肽基因敲除小鼠骨密度动态改变情况进行研究,发现葡萄糖依赖性促胰岛素多肽对于骨转换有一定的作用,可能为骨质疏松症的药物开发提供新的药物靶点。

另外,骨质疏松以绝经后妇女多见,故有关雌激素与骨质疏松的相关研究已成为热点。大量的基础研究已肯定了雌激素的保护作用,但其作用机制仍不明确^[27]。有学者通过雌激素对 ApoE 基因敲除小鼠骨保护素的影响发现,补充雌激素后骨保护素的表达明显上升,说明雌激素可通过增加股骨中骨保护素的表达,抑制破骨性骨吸收,对去卵巢鼠的骨质疏松有明显的治疗作用,与以往的研究相符,揭示了雌激素的骨保护素保护作用机制,并提出雌激素的骨保护作用可能是通过 ApoE 基因实现的^[28]。

2.4 基因敲除动物模型在肝脏疾病研究中的应用与进展
脂肪肝是以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征临床病理综合征。据流行病学调查显示,与脂肪肝关系密切的致病因素有高血脂、酗酒、肥胖、糖尿病等^[29]。人白细胞介素 22 是 2000 年新发现的一种细胞因子,该因子与人白细胞素 10 有 23% 的同源性^[30]。可由 T 淋巴细胞经抗 CD3 抗体刺激后产生,表明它与特异性免疫应答的产生有关。龙民慧^[31]研究了人白细胞介素 22 在 ApoE 基因敲除小鼠中的肝脏保护作用,发现人白细胞介素 22 能够降低 ApoE 基因敲除小鼠肝脏炎症指标并抑制脂肪肝发展。

肝 X 受体是核激素受体蛋白质超家族成员,在胆固醇和脂肪酸代谢相关基因的调控方面起重要作用^[32]。程军等^[33]通过探讨肝 X 受体激动剂 T0901317 对高脂饲养 ApoE 基因敲除小鼠在动脉粥样硬化病变形成的早期动脉壁内 C2 反应蛋白和 CD40 配体(CD40L)表达及平滑肌细胞含量的影响,发现肝 X 受体激动剂可能通过抑制 ApoE^{-/-} 小鼠动脉壁中 C 反应蛋白和 CD40L 的表达,减轻血管壁的炎症反应,从而发挥抗动脉粥样硬化形成的作用。有学者探讨了 T0901317(肝 X 受体激动剂)引起肝脏脂质蓄积的机制,并同时观察其对肝脏固醇调节元件结合蛋白 1c 表达的影响。发现肝 X 受体激动剂

T0901317 一方面抑制小鼠动脉粥样硬化发生发展,另一方面增加小鼠肝脏脂质蓄积^[34]。因此设计一种既可增加胆固醇逆向转运又不会诱导肝脏胆固醇调节元件结合蛋白 1c 基因表达的肝 X 受体激动剂将是未来研究工作的重点。

2.5 基因敲除动物模型在视网膜研究中的应用与进展
先天性青光眼是指由于胚胎发育异常、房角结构先天变异而致房水排除障碍所引起的青光眼。目前的研究认为,与先天性青光眼发生最密切的基因座是染色体 2p21 上的 GLC3A 和 1p36 上的 GLC3B^[35]。崔凌等^[36]探讨了 CYP1B1 基因敲除小鼠是否存在视网膜神经节细胞和视乳头结构的改变,以及这些改变与前房角发育之间存在的关系。前房角严重畸形的 CYP1B1 小鼠比房角发育轻度异常的小鼠更易发生视网膜、视乳头的改变,提示视网膜、视乳头的改变与前房角发育畸形存在一定的相关性。CYP1B1 小鼠视网膜病变与眼压的相关程度,还有待进一步研究。已往的临床研究和基础研究^[37]均支持免疫因素在青光眼的发病机制和视网膜神经节细胞损伤后的凋亡过程中起主要作用。信号转导与转录因子是大多数细胞因子将信号由细胞膜转入细胞核途径中的核心分子,在 T 细胞的激活及分化中起关键作用。黄萍等^[38]通过研究信号转导与转录因子 6 基因敲除小鼠在视网膜急性缺血-再灌注损伤后视网膜神经节细胞的损伤情况及视网膜胶质纤维酸性蛋白的表达变化。基因敲除小鼠与野生型小鼠相比,在同样的损伤情况下。视网膜神经节细胞的损伤减少,提示信号转导与转录因子 6 基因敲除对视网膜神经节细胞有一定的保护作用,其保护作用有可能是通过降低胶质细胞的反应实现的,提示了青光眼治疗的新的途径。

3 小结

基因敲除技术允许科学家极为精确的操作单个基因,遗传改变非常清楚,可以研究以前经典遗传无法了解的基因表现型效应。基因敲除动物的出现使各个科学领域的研究深入到了过去无法到达的深度,但这一技术也存在一些问题。近年来,人们争论的焦点是:基因敲除动物模型的表型是否是由突变的靶基因造成的。有理由相信一个复杂的表型改变与某一特定的基因不是完全一对一的因果关系。随着基因敲除技术的深入应用与发展,这些问题必将得到妥善的解决。整个生命科学领域正在逐步进入后基因组时代,基因敲除动物模型的建立为这项工程提供了非常合适的实验素材与实验手段。基因敲除小鼠的研究与应用必将走向一个全新的高度,为整个基础医学的研究,生命科学的进步做出长足的贡献。

4 参考文献

[1] 陈系古,都同功.基因打靶技术在转基因动物中的进展[J].中国实验动物学杂志,1997,7(1):47-50.

[2] 桑景茹,刘欣.基因敲除小鼠在疾病研究中的应用[J].生物学通报,2009,44(12):3-5.

[3] 刘英,张瑞君,伍志伟等.转基因疾病动物模型的研究进展[J].动物医学进展,2006,27(12):44-49.

[4] Plump AS, Smith JD, Hayek T et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES Cells. Cell. 1992;71(1):343-353.

[5] Jawien J, Nastalek P, Korbut R. Mouse models of experimental atherosclerosis. Physiol Pharmacol. 2004;55(3):503-517.

[6] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. J BiolChem. 1995;270:26746-26749.

[7] 朱国斌,曾秋棠.AdipoR1在ApoE基因敲除小鼠粥样斑块中的表达及其变化[J].山西医科大学学报,2010,41(3):189-192.

[8] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-1695.

[9] 刘宏,柳青.炎症促进清道夫受体基因敲除小鼠主动脉脂质积聚的分子机制[J].第三军医大学学报,2010,32(16):1728-1731.

[10] 易立,脱厚珍.巨细胞病毒感染加重载脂蛋白E基因敲除小鼠动脉粥样硬化[J].首都医科大学学报,2010,31(2):160-165.

[11] Johnson J, Carson K, Williams H, et al. Plaque rupture after short periods of fat feeding in the apolipoprotein E-knockout mouse: model characterization and effects of pravastatin treatment. Circulation. 2005;111(11):1422-1430.

[12] 翟永志,晏沐阳.载脂蛋白E基因敲除小鼠用于动脉粥样硬化研究的进展[J].中国比较医学杂志,2008,18(2):55-58.

[13] Wattendorf DJ, Muenke M. Diagnosis and management of fragile X syndrome. Am Fam Physician. 2005;72(1):111-113.

[14] Mitcheiner AB, Greenough WT. Correlates across the structural, functional, and molecular phenotypes of fragile X syndrome. Mental Retard Dev Disabil Res Rev. 2004;10(1):53-59.

[15] Bardoni B, Mandel JL. Advances in understanding of fragile X pathogenesis and FMRP function, and in identification of X linked mental retardation genes. Curr Opin Genet Dev. 2002;12(3):284-293.

[16] 郭阳,易咏红.钙结合蛋白Calbindin在FMR1基因敲除小鼠脑组织中的表达[J].中华神经医学杂志,2006,5(3):222-225.

[17] 韦朝霞,易咏红.突触素在FMR1基因敲除小鼠脑组织中的表达[J].广州医学院学报,2008,36(1):1-4.

[18] Panicker AK, Buhusi M, Thelen K, et al Cellular signaling mechanisms of neural cell adhesion molecules. Front Biosci. 2003;8(5):d900-911.

[19] Miyake K, Yamamoto W, Tadokoro M, et al. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. Brain Res. 2002;935(12):24-31.

[20] 张玲.L1CAM基因敲除小鼠的脑局部血流量、ATP含量和蛋白质合成率分析[J].现代医学,2007,35(2):105-108.

[21] Miyake K, Yamamoto W, Tadokoro M, et al. Alterations in hippocampal GAP-43, BDNF, and L1 following sustained cerebral ischemia. Brain Res. 2002;935(12):24-31.

[22] Mizuno A, Amizuka N, Irie K, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor Postoprotegerin. Biochem Biophys Res Commun. 1998;247(3):610-615.

[23] 程少丹,王拥军.OPG基因敲除小鼠骨质疏松情况的研究[J].中国骨质疏松杂志,2008,14(1):16-19.

[24] Yip RG, Wolfe MM. GIP biology and fat metabolism. Life Sci. 2000;62(2):91-103.

[25] Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96(26):14843-14847.

[26] 谢锭,程桦.葡萄糖依赖性促胰岛素多肽受体基因敲除小鼠不同部位骨密度的动态改变[J].中山大学学报,2005,26(4):361-365.

[27] Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporosis Int. 2000;11(11):905-913.

[28] 李慧,贾少杰.雌激素对ApoE基因敲除小鼠骨保护素和RANKL的影响[J].中国老年学杂志,2010,30(7):942-943.

[29] 范建高,朱军,李新建,等.上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查[J].中华肝脏病杂志,2005,13(2):83-88.

[30] Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10 related T cell derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. J Immunol. 2000;164(4):1814-1819.

[31] 龙民慧.IL-22对ApoE基因敲除小鼠脂肪肝抑制作用的研究[J].军事医学科学院院刊,2009,33(2):132-134.

[32] 唐朝克,席守民,尹卫东等.糖尿病小型猪三磷酸腺苷结合转运体A1表达的变化[J].生物化学与生物物理进展,2004,31(6):543-549.

[33] 程军,李金平.肝X受体激动剂对ApoE基因敲除小鼠主动脉壁C2反应蛋白和CD40配体表达及平滑肌细胞含量的影响[J].第三军医大学学报,2009,31(30):1281-1283.

[34] 欧翔.T0901317对ApoE基因敲除小鼠肝脂质蓄积及胆固醇调节元件结合蛋白-1c表达的影响[J].解剖学研究,2008,30(3):184-188.

[35] Akarsu A, Turacli M, Aktan S, et al. A second locus (GLC3B) for primary congenital glaucoma (buphthalmos) maps to the 1p36 region. Hum MolGenet. 1996;5(8):1199-1203.

[36] 崔凌,姜发刚.CYP1B1基因敲除小鼠视网膜神经节细胞和视乳头结构的观察[J].眼科研究,2007,25(1):10-13.

[37] Huang P, Qi Y, Xu YS, et al. Serum cytokine alteration is associated with optic neuropathy in human primary open angle glaucoma. J Glaucoma. 2010;19(5):324-330.

[38] 黄萍,李红.STAT6基因敲除小鼠视网膜神经损伤的研究[J].眼科研究,2010,28(8):689-692.

关于作者: 由作者本人成文, 并对文章负责。

利益冲突: 课题不涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 无与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 基因敲除技术常常用于建立某种特定基因缺失的生物模型, 如人类疾病动物模型。这些模型可以是细胞, 也可以是完整的动植物或微生物个体, 应用基因敲除技术和胚胎干细胞技术制作出来的在个体基因组特定位点上的目的基因被删除或灭活的基因敲除小鼠最具代表性。迄今为止, 基因敲除技术已经帮助人们构建了数百个人类疾病的小鼠模型, 包括心血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、癌症等小鼠模型。

本综述增加的新信息: 基因敲除技术允许科学家极为精确的操作单个基因, 遗传改变非常清楚, 可以研究以前经典遗传无法了解的基因表现型效应。基因敲除动物的出现使各个科学领域的研究深入到了过去无法到达的深度, 但这一技术也存在一些问题。近年来, 人们争论的焦点是: 基因敲除动物模型的表型是否是由突变的靶基因造成的。

临床应用的意义: 基因敲除小鼠广泛应用于人类疾病模型, 目前已构建了数百个人类疾病的小鼠模型, 包括心血管疾病、神经退行性疾病、糖尿病、癌症等小鼠模型。人类很多疾病是由基因决定的, 构建相应的基因敲除动物模型, 通过对这些模型的研究, 找到相关疾病的潜在治疗靶点, 对人类疾病的发病机制和治疗研究具有重要的意义。