

刘一帆, 黄楠, 刘煜萱, 等. 侏儒症动物模型研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(9): 1207-1214.

LIU Y F, HUANG N, LIU Y X, et al. Progress in the study of animal models of dwarfism [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(9): 1207-1214.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.09.012

侏儒症动物模型研究进展

刘一帆^{1,2}, 黄楠¹, 刘煜萱², 甘玲², 陈虹宇^{1*}

(1. 重庆市畜牧科学院, 重庆 402460; 2. 西南大学动物医学院, 重庆 402460)

【摘要】 侏儒症 (Dwarfism) 是一种全球范围内罕见的生长发育障碍性疾病, 通常由遗传或疾病导致, 最突出表型是身材矮小。动物模型是研究其发病机制、预防、治疗方案及鉴定潜在治疗靶点及生物标志物的重要工具。随着基因工程技术的发展, 基因编辑动物模型越来越多地被用于侏儒症的相关研究。本文将从理论依据、模型特点以及研究应用等方面对现有侏儒症动物模型进行总结与讨论, 供科研和临床人员参考使用, 以便更好地开展对侏儒症的发病机制和防治方法的研究。

【关键词】 侏儒症; 基因编辑; 动物模型; 生长激素缺乏; 软骨发育不全

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 09-1207-08

Progress in the study of animal models of dwarfism

LIU Yifan^{1,2}, HUANG Nan¹, LIU Yuxuan², GAN Ling², CHEN Hongyu^{1*}

(1. Chongqing Academy of Animal Husbandry, Chongqing 402460, China;

2. School of Animal Medicine, Southwest University, Chongqing 402460, China)

Corresponding author: CHEN Hongyu. E-mail: 1308864840@qq.com

【Abstract】 Dwarfism is a globally rare growth disorder, usually caused by genetics or disease, with the most prominent phenotype being short stature. Animal models are important tools for studying its pathogenesis, prevention, and treatment options, and identifying potential therapeutic targets and biomarkers. The development of genetic engineering technology has greatly promoted the application of gene-edited animal models in the study of dwarfism. In this review, we summarize and discuss the existing animal models of dwarfism in terms of their theoretical basis, model characteristics, and research applications. This offers a reference for researchers and clinicians aiming to better conduct research on the pathogenesis and prevention of dwarfism.

【Keywords】 dwarfism; gene editing; animal model; growth hormone deficiency; chondrodysplasia

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

侏儒症作为一种生长发育代谢疾病, 给患者的生活带来了极大困难, 其发病机制复杂多样。病因主要有家族性矮小、内分泌系统遗传病 (如生长激素缺乏症、先天性肾上腺皮质增生症等)^[1]、遗传代谢性疾病^[2]、骨骼系统疾病 (如成骨不全, 软骨发育不良等)、性染色体病 (如 Turner 综合征)^[3]、慢性疾

病以及社会心理因素等, 其中生长激素缺乏和软骨发育不全是侏儒症的常见类型。VERGARA 等^[4]对缺乏生长激素 (growth hormone, GH) 的 Snell 侏儒小鼠注射 GH 和甲状腺素, 经治疗后小鼠体重增加了约 45%, 证明激素治疗对 Snell 小鼠体型的改善作用。MATSUSHITA 等^[5]给软骨发育不全

【基金项目】 国家重点研发计划 (2021YFA0805901-2), 重庆市畜牧科学院财政专项资金 (22518C)。

Funded by the National Key Research and Development Program of China (2021YFA0805901-2), Financial Special Funds for Chongqing Academy of Animal Husbandry (22518C).

【作者简介】 刘一帆, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 动物神经与内分泌调控。Email: 2196059593@qq.com

【通信作者】 陈虹宇, 女, 硕士, 研究方向: 病原与宿主相互作用。Email: 1308864840@qq.com

(achondroplasia, ACH) 转基因 $Fgfr3^{Ach/+}$ 小鼠模型服用美克洛嗪,发现美克洛嗪可抑制软骨细胞中成纤维细胞生长因子受体 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 信号的升高,促进小鼠骨骼生长,证明美克洛嗪对改善 ACH 身材矮小的临床可行性。动物模型的建立对阐明侏儒症的发病机制、研究侏儒症的治疗方案等尤为重要。

侏儒症模型的种类繁多,功能各有不同。啮齿类动物由于其经济方便等优点在动物模型中所占比例最大,应用最为广泛。目前国内外关于侏儒动物模型的研究在动物的选择上多为小鼠,随着生物技术的发展,猪这种大动物也逐渐被用作建立侏儒症模型,弥补了小鼠与人的身体系统和功能差异性大的一些缺陷。本文将对侏儒症常见动物模型进行归纳总结,以期对未来研究提供参考。

1 侏儒症动物模型文献分析

以“dwarfism”+“animal model”为关键词,在 PubMed 检索到 458 篇文献,包含小鼠、大鼠、猪、兔、鸡、斑马鱼模型等,其中最多的是小鼠模型。这些模型大多利用基因编辑的方法建立。随着基因工程技术的发展,通过基因手段能够越来越多地在动物上模拟人类疾病。近十年的文献(2013 ~ 2023 年,共 208 篇)发展趋势见图 1。可以看出,随着对侏儒症模型研究的深入,初期呈上升趋势,但在 2020 年后有所下降,可能是由于人们将更多的精力投入到了对新型冠状病毒的研究。

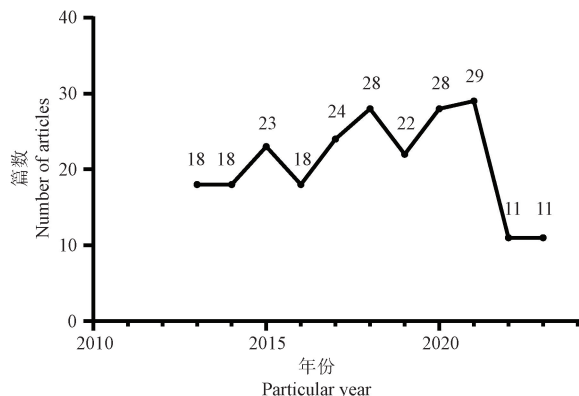


图 1 PubMed 中侏儒症动物模型文献发展趋势

Figure 1 Development trend of dwarfism animal model literature in PubMed

2 常见侏儒症动物模型

2.1 生长激素缺乏症模型

生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency,

GHD) 是一种罕见的疾病,其特征是垂体前叶 GH 分泌不足^[6]。此外, GH 分化的关键基因 (如 *Prop-1* 和 *Pou1f1*) 突变都会导致 GHD 的发生,并通常伴有垂体激素缺乏症。GH 抗性 (即由于 GH 受体 GHR 突变) 和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 缺乏可能导致 GHD 样表型,因为也可能导致幼期生长不良和极端矮小^[7]。

2.1.1 Snell 侏儒小鼠模型

Snell 侏儒小鼠于 20 世纪 20 年代被 SNELL^[8] 发现,是第一个被发现的侏儒品系。Snell 侏儒小鼠 616 号染色体上的垂体特异性正转录因子 1 (*Pit-1*, 现称 *Pou1f1*) 基因的隐性常染色体发生点突变 (W261C),导致垂体前叶发育不良,引起出生后生长迟缓、衰老延缓、寿命延长^[9]。Snell 小鼠被广泛用于研究延缓衰老^[10]。

2.1.2 Ames 侏儒小鼠

Ames 侏儒小鼠于 1961 年被 SCHAIBLE 等^[11] 发现。表型是基于 *Prop1* 基因的纯合单基因突变,该突变显著延长了寿命。*Prop-1* 基因参与 *Pit-1* 的激活,并参与垂体前叶中生长激素细胞、促甲状腺激素细胞和催乳激素细胞的表型特化^[10]。Ames 侏儒小鼠在出生时具有正常体型;然而,成年后的体重仅为正常小鼠体重的三分之一^[12]。与正常小鼠相比体温显著降低,这一特征是多种激素缺乏导致产热减少的结果^[13]。自被发现以来,这些小鼠也同 Snell 小鼠一样被广泛应用于延缓衰老的研究。

2.1.3 GHR 敲除动物

由 GHR 疾病引起的个体侏儒症在人类、小型猪^[14-16]、牛和绵羊^[17] 中为 Laron 综合征和特发性身材矮小,在鸡中为性连锁侏儒症^[18-19]。比较常见的模型是 GHR 敲除 (knock out, KO) 小鼠和 GHR KO 猪。

GHR KO 小鼠也被称为 Laron 侏儒小鼠,由 ZHOU 等^[20] 在 1997 年开发作为人类 Laron 综合征的小鼠模型。Laron 综合征是一种具有 GH 抗性的遗传性疾病,其特征是 IGF1 水平降低, GHR 突变导致生长激素 GH 水平升高^[21]。其表型为严重的出生后生长衰竭、骨龄和青春期延迟、面部畸形、躯干肥胖和低血糖^[22]。GHR KO 小鼠的编码 GHR 的基因遭到靶向破坏,缺乏功能性 GHR 并显示生长激素抗性^[23]。GHR KO 小鼠为研究人类 Laron 综合征提供了有价值的模型,也用于研究 GH/IGF-1 轴的功能^[24-25]。

小鼠模型的不足之处是体型小、寿命短以及与人类相比生理差异较大,小鼠模型的研究结果难以推断到 Laron 综合征患者的临床情况,而转基因猪模型体型大,后代数量多,与人类生物学相似性高,寿命相对较长,有助于弥补啮齿动物模型的缺陷^[26]。GHR KO 猪生长速度缓慢,体型较小^[27]。

迄今为止,生长激素对免疫功能的影响主要在小鼠模型中研究,但小鼠和人类的免疫系统在许多特征上有所不同^[28]。其中一个差异是白细胞亚群的群体规模^[29]。由于 GHR 在白细胞类型中表达存在异质性,且白细胞亚群在物种之间也存在差异,因此 GHR 的破坏可能以物种特异性的方式影响免疫功能。虽然人类白细胞主要由中性粒细胞组成,但小鼠白细胞中淋巴细胞占大多数(75% ~ 90%)。相反,猪的白细胞组成更接近人类白细胞组成,淋巴细胞占 27% ~ 60%^[30],因此 GHR KO 猪可作为免疫学研究的良好模型^[21]。GHR KO 猪脂肪组织的脂肪细胞大小和基因表达谱与 Laron 综合征患者也有一些相似之处^[31]。

2.1.4 GHRH KO 小鼠

GHRH 是一种下丘脑神经肽,在 GH 分泌的调节中起关键作用^[32]。为了确定缺乏 GHRH 的后果,设计了 GHRH KO 小鼠模型^[33]。GHRH KO 小鼠出生时表现正常,未显示胚胎致死性。然而,从 3 周龄开始,GHRH KO 小鼠表现出显著的生长迟缓,这与垂体 GH mRNA 和蛋白质含量降低相关,血清 IGF 1 降低,肝 IGF 1 mRNA 降低。此外,GHRH KO 小鼠表现出垂体发育不全以及体重和身长减小^[33]。GHRH KO 小鼠还显示出免疫系统功能的改变,与对照小鼠相比不容易发生自身免疫性脑脊髓炎^[34]。GHRH KO 小鼠也可作为免疫疾病模型。

2.2 软骨发育不全小鼠模型

ACH 是侏儒症常见的形式,是一种常染色体显性遗传病,发病率为 1/16 000 ~ 1/20 000^[35]。之前对 ACH 模型的研究表明,软骨发育不全为其最突出特征,包括圆形头骨和肢体缩短^[9]。ACH 模型常被用来评估新的和有效的治疗软骨发育不全的方法。

2.2.1 *Fgfr3* 小鼠模型

Fgfr3 中的常染色体显性突变引起 ACH 和相关的软骨发育不良综合征,包括软骨发育不全、重度软骨发育不全伴发育延迟、黑质增生和致死性发育不良等。*Fgfr3* 在软骨细胞和成熟成骨细胞中表达,

其功能是调节骨生长。另外 *Fgfr1*、*Fgfr2*、*Twist1* 以及 *Spred-2* 等基因的突变也可导致 ACH^[36]。已经构建多种小鼠模型来研究 *Fgfr3* 相关的软骨发育不良^[37-38],如转基因小鼠 *Fgfr3^{Ach/+}* 模型,其中 II 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(collagen type II alpha 1, Col2 $\alpha 1$)启动子驱动软骨细胞中 ACH 突变的表达,Col2 $\alpha 1$ 是一种存在于软骨和眼睛玻璃体液中的纤维状胶原蛋白。随后产生了 *Fgfr3^{380/+}*、*Fgfr3^{375/+}*、*Fgfr3^{367/+}*、*Fgfr3^{644/+}* 和 *Fgfr3^{644/+}* 等基因敲入小鼠模型^[39]。*Fgfr3* 小鼠模型的产生有助于破译 *Fgfr3* 功能获得性突变对骨发育的影响。

2.2.2 *Rheb* KO 小鼠

哺乳动物雷帕霉素靶标蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,mTOR 信号通路在软骨代谢疾病中的作用已被大量证实,能调控软骨细胞的增殖和凋亡,对软骨肉瘤、骨关节炎、软骨发育不良等疾病有重要影响^[40]。mTOR 信号失活与多种疾病密切相关,包括癌症、代谢性疾病和发育障碍^[41]。目前发现 mTOR 通路有两个亚型:mTORC1 和 mTORC2。小 GTP 蛋白 RHEB 是 mTORC1 的重要组件^[42]。敲除小鼠软骨细胞上 *Rheb* 基因,小鼠会表现出短肢体型侏儒症,主要表型有软骨发育不全并伴有骨质疏松^[36]。*Rheb* KO 小鼠可作为研究软骨发育调控机制的动物模型。

2.2.3 *Nell-1* 小鼠

神经源性表皮生长因子样分子-1(neural epidermal growth factor-like 1, *Nell-1*)是一种骨诱导蛋白,已被证明可以调节骨骼成骨^[43]。*Nell-1* 的突变与软骨发育不全、早发性家族性骨关节炎、Langer-Saldino 软骨发育不全、Kniest 发育不良、I 型 Stickler 综合征和 Strudwick 型脊椎骨骺发育不良有关^[44]。Qi 等^[45]通过研究 *Nell-1* 在表达 Col2 $\alpha 1$ 的细胞系中的特异性失活来确定 *Nell-1* 在软骨内骨化中的作用。*Nell-1* 纯合突变导致新生儿死亡,因此产生了一种遗传修饰的 *Nell-1* 突变体模型,*Nell-1^{Col2 $\alpha 1$}* 小鼠模型。该模型在产后 1 个月和 3 个月,*Nell-1* 失活导致侏儒症和过早发育不良^[45]。*Nell-1* 小鼠也可作为研究软骨发育的调控机制提供参考。

2.2.4 *Shox2* KO 小鼠

位于人类拟常染色体区的矮小同源盒基因(short stature homeobox gene, *Shox*)在肢体发育期间主要集中在肢体的中肢部分,在软骨形成第一步期

间的间充质细胞以及在整个软骨内骨化过程中的生长板发育中的软骨细胞中表达^[46]。*Shox* 基因还调控其他软骨发育相关基因的表达,其杂合突变会导致 Leri-Weill 软骨发育不良,纯合突变导致严重的侏儒症,也称为 Langer 间膜发育不良^[47]。SHOX2 是 SHOX 的人同源蛋白,具有与 SHOX 83% 的同源性和相同的同源结构域。鼠类在生物进化过程中丢失了 *Shox* 基因,但保留了 *Shox2* 基因。*Shox2* KO 小鼠在软骨细胞分化进程中肢骨形成严重迟缓,表现与 *Shox* 基因缺陷的临床表现相似^[48],所以 *Shox2* KO 小鼠可作为研究 *Shox* 基因功能的良好模型。

3 其他基因编辑动物模型

3.1 HMGA 缺乏动物

高迁移率族 A 蛋白 (high mobility group protein, HMGA) 是小的非组蛋白蛋白,与基因调控和细胞生物学过程的许多方面有关,包括 HMGA1 和 HMGA2,其可以结合 DNA 并改变染色质状态,通过诱导 DNA 的构象变化来调节转录,参与基因表达的调节^[49]。一般来说,在胚胎发生期间大量表达,但在成体分化组织中下调^[50]。*Hmga1/Hmga2*-KO 小鼠表现出“超级侏儒”表型^[51]。小鼠中 *Hmga2* 基因敲除导致侏儒表型,包括出生时体重减轻、头部缩短,成年小鼠体重约为正常体重的 40%^[52]。*Hmga2* KO 猪的体型相较正常体型减小 35% ~ 85%^[53]。CARNEIRO 等^[54]发现侏儒兔的 *Hmga2* 位点有 12.1 kb 缺失。*Hmga* 基因编辑动物可为能更好地阐明 HMGA 的功能提供参考。

3.2 Syndecan-4 KO 小鼠

多配体蛋白聚糖-4 (syndecan-4, SDC4) 已被报道是肌肉分化所必需,在成肌细胞和早期胚胎肌管周围高度表达,在发育和再生中起作用^[55]。Syndecan-4 KO 小鼠表现出侏儒表型,体重减轻,肌肉重量减少,肌肉受损后无法再生,肌肉生长缓慢,肌纤维横截面积减小,肌源性调节转录因子的表达减少^[56]。Syndecan-4 KO 小鼠可作为研究肌肉分化调控机制的模型。

3.3 SMC5^{K371} del 小鼠和 SMC5 KO 斑马鱼

染色体结构维持家族 (structural maintenance of chromosome, SMC) 中的 SMC5 突变已被证明可导致原始侏儒症和胰岛素抵抗型糖尿病。SMC5 KO 斑马鱼体型显著缩小。基因敲除小鼠具有胚胎致死性,SMC5 基因第 371 位氨基酸缺失导致侏儒症,

SMC5^{K371} del 小鼠显示较差的存活率、身材矮小和葡萄糖耐受不良^[57]。SMC5 小鼠模型有望成为胰岛素抵抗型糖尿病发病机制的研究模型。

3.4 *Spre*d^{-/-} 小鼠

具有 EVH1 结构域的杂蛋白相关蛋白 (sprouty related EVH1 domain, *Spre*d) 基因负向调节从酪氨酸激酶到 Ras-MAPK 通路的信号传导,鼠中 *Spre*d 基因缺失会导致行为问题、侏儒和多种其他表型,包括白血病风险增加^[58]。*Spre*d^{-/-} 小鼠有助于了解 SPRED 蛋白的调节功能,用于治疗由 Ras 信号过度活跃传导引起的 RAS 信号通路相关综合征和癌症。

3.5 *BubR1*^{H/L1002P} 小鼠

有丝分裂检查点丝氨酸/苏氨酸激酶 B (mitotic checkpoint serine/threonine kinase B, *BubR1*) 参与染色体分离,编码参与纺锤体检查点功能的激酶^[59]。*BubR1*^{H/L1002P} 小鼠表现出镶嵌型异倍体综合征特征,包括癌症易感性和各种早衰表型,例如寿命短、侏儒、脂肪营养不良、肌肉减少症和心脏应激耐受性低^[60]。*BubR1* 小鼠可为体内 *BubR1* 的变化如何驱动复杂的病理提供重要的机制见解。

3.6 *Runx2* KO 小鼠

矮小相关转录因子 2 (runt-related transcription factor 2, *Runx2*) 是成骨细胞特异性转录因子,其 DNA 结构域与核心结合因子 β 形成异源二聚体,特异识别并结合其共有序列,可增加骨钙蛋白、骨唾液蛋白、I 型胶原等成骨基因的表达,是干细胞向成骨细胞定向分化及不成熟成骨细胞成骨分化过程中关键的转录因子^[61]。*Runx2* KO 小鼠表现侏儒表型^[62],可为研究 *Runx2* 在不同发育阶段的功能提供参考。

4 总结与展望

本文对侏儒症相关的一些动物模型做了概括总结,见表 1,侏儒症动物的侏儒表型常伴随生长激素缺乏症、成骨障碍疾病、肌肉发育障碍疾病等产生。研究者可根据研究方向选择不同的动物模型,常见的侏儒症模型动物例如鼠和猪各有优势。若探究生长激素缺乏症动物体内某因子的调控机制可以选择 Ames 小鼠、Snell 小鼠等,要进行临床研究则可选择 GHR KO 猪。使用基因工程动物,其中特定基因表达以及相关的代谢途径改变,可以研究致病基因在侏儒症发病过程中的作用机制。总之,建立有效且稳定的侏儒症动物模型可节省成本、缩短

表 1 侏儒症动物模型总结

Table 1 Summary of animal models of dwarfism

动物名称 Animals	突变基因 Mutant genes	基因功能 Gene function	表型 Phenotypes
Snell 侏儒小鼠 Snell dwarf mice	Pit-1 (现称 Pou1f1)	编码垂体特异性转录因子 Encodes a pituitary-specific transcription factor	侏儒; 寿命延长; 衰老延缓; 发病率低; 体温低; 生育能力降低 ^[8-10]
	Pit-1 (now known as Pou1f1)		Dwarf; increased life span; delayed aging; low morbidity; low body temperature; reduced fertility ^[8-10]
Ames 侏儒小鼠 Ames dwarf mice	Prop-1		侏儒; 寿命延长; 延缓衰老; 低发病率; 低体温; 生育力下降 ^[11-13]
			Pygmies; increased longevity; delayed aging; low morbidity; low body temperature; decreased fertility ^[11-13]
GHR 敲除小鼠 GHR KO mice	GHR	编码 GHR Encodes the GHR	出生后生长迟缓; 寿命延长; 生育能力降低 ^[20-25]
			Postnatal growth retardation; increased life expectancy; reduced fertility ^[20-25]
GHR 敲除猪 GHR KO pig	GHR		生长速度缓慢; 体型较小 ^[21,26-31]
			Slow growth rate ;small size ^[21,26-31]
GHRH 敲除小鼠 GHRH KO mice	GHRH	调节 GH 分泌模式 Regulates GH secretion pattern	侏儒; 生长迟缓 ^[32-34]
			Dwarf; growth retardation ^[32-34]
<i>Fgfr3</i> 小鼠模型 <i>Fgfr3</i> mouse model	Fgfr3	调节骨生长 Regulates bone growth	软骨发育不全 ^[36-39]
			Chondrodysplasia ^[36-39]
		通过调控 mTORC1 从而参与调控细胞的增殖、分化、凋亡	
Rheb 敲除小鼠 Rheb KO mice	Rheb	Involved in the regulation of cell proliferation, differentiation, and apoptosis through the regulation of mTORC1	软骨发育不全并伴有骨质疏松 ^[36,40-42]
			Chondrodysplasia with osteoporosis ^[36,40-42]
Nell-1 ^{Col 2α1} 小鼠 Nell-1 ^{Col 2α1} mice	Nell-1	调节骨骼成骨 Regulates bone formation	侏儒; 发育不良 ^[43-45]
			Dwarf; stunted ^[43-45]
Shox2 敲除小鼠 Shox2 KO mice	Shox2	调节软骨形成 Regulates cartilage formation	侏儒; 软骨发育不良 ^[46-48]
			Dwarf; chondrodysplasia ^[46-48]
Hmga1/Hmga2 双敲除小鼠 Hmga1/Hmga2 double knock-out mice	Hmga1/Hmga2	<i>Hmga1</i> : 参与胚胎发育、肿瘤转化、分化、细胞凋亡、细胞代谢等基本的细胞过程; <i>Hmga2</i> : 致癌因子, 通过 PI3K/AKT/mTOR、NF-κB 等途径激活信号传导, 促进上皮向间充质转化	超级侏儒 ^[51]
			Superpygmy ^[51]
Hmga2 敲除小鼠 Hmga2 KO mice	Hmga2	<i>Hmga1</i> : involved in basic cellular processes such as embryonic development, tumor transformation, differentiation, apoptosis, and cell metabolism;	体重减轻; 头部缩短 ^[52]
			Weight loss; head shortening ^[52]
Hmga2 敲除猪 Hmga2 KO pig	Hmga2	<i>Hmga2</i> : carcinogen, activates signaling and promotes epithelial-to-mesenchymal transition through pathways such as PI3K/AKT/mTOR, NF-κB, etc.	体型减小 ^[53]
			Attenuate ^[53]
			侏儒; 体重减轻; 肌肉重量减少; 肌纤维横截面积较小; 肌源性调节转录因子的表达减少 ^[55-56]
Syndecan-4 敲除小鼠 Syndecan-4 KO mice	Syndecan-4	参与肌肉分化 Involved in muscle differentiation	Dwarf; weight loss; reduced muscle weight; smaller muscle fiber cross-sectional area; and reduced expression of myogenic regulatory transcription factors ^[55-56]
SMC5 ^{K371 del} 小鼠 SMC5 ^{K371 del} mice	SMC5	在染色体结构和动力学中起重要作用 Plays an important role in chromosome structure and dynamics	存活率差; 身材矮小和葡萄糖耐受不良 ^[57]
			Poor survival; short stature and glucose intolerance ^[57]
Spred 敲除小鼠 Spred KO mice	Spred	调节从酪氨酸激酶到 Ras-MAPK 通路的信号传导 Regulation of signaling from tyrosine kinases to the Ras-MAPK pathway	行为问题; 侏儒 ^[58]
			Behavioral problems; dwarfism ^[58]

续表 1

动物名称 Animals	突变基因 Mutant genes	基因功能 Gene function	表型 Phenotypes
BubR1 ^{H/L1002P} 小鼠 BubR1 ^{H/L1002P} mice	BubR1	参与染色体分离,有丝分裂的检查点基因 Involved in chromosome segregation, mitotic checkpoint genes	寿命短;侏儒;脂肪营养不良;肌肉减少症和心脏应激耐受性低 ^[59-60] Short life span; dwarfism; lipodystrophy; sarcopenia and low cardiac stress tolerance ^[59-60]
Runx2 敲除小鼠 Runx2 KO mice	Runx2	干细胞向成骨细胞定向分化及不成熟成骨细胞成骨分化过程中关键的转录因子 Critical transcription factors in the directed differentiation of stem cells to osteoblasts and osteogenic differentiation of immature osteoblasts	侏儒 ^[61-62] Dwarfism ^[61-62]

周期,为日后开展相关基础研究提供更多可靠依据。

基因工程动物模型目前主要用于疾病发病机制研究,检测新的治疗方法并进行药效评价、药物筛选等。相对于传统的动物模型,基因工程动物能更精确地研究相关基因在疾病发生发展中的作用,越来越多的基因编辑动物被应用到人类疾病防治研究中。在动物模型的基础上,结合临床样本进行分析,有望进一步揭示侏儒症的发病机制。期待未来有更多更合适的侏儒症动物模型被建立,从而助力于人类侏儒症研究,实现全民健康的发展需要。

参 考 文 献(References)

[1] LIN S, LI C, LI C, et al. Growth hormone receptor mutations related to individual dwarfism [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1433.

[2] SELLIER P. Genetically caused retarded growth in animals [J]. Domest Anim Endocrinol, 2000, 19(2): 105-119.

[3] ZINN A R, PAGE D C, FISHER E M. Turner syndrome; the case of the missing sex chromosome [J]. Trends Genet, 1993, 9(3): 90-93.

[4] VERGARA M, SMITH-WHEELOCK M, HARPER J M, et al. Hormone-treated snell dwarf mice regain fertility but remain long lived and disease resistant [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004, 59(12): 1244-1250.

[5] MATSUSHITA M, HASEGAWA S, KITO H, et al. Meclozine promotes longitudinal skeletal growth in transgenic mice with achondroplasia carrying a gain-of-function mutation in the *FGFR3* gene [J]. Endocrinology, 2015, 156(2): 548-554.

[6] HO K K Y, 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH research society in association with the European society for pediatric endocrinology, lawson wilkins society, european society of endocrinology, japan endocrine society, and endocrine society of australia [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(6): 695-700.

[7] GAHETE M D, LUQUE R M, CASTAÑO J P. Models of GH deficiency in animal studies [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(6): 693-704.

[8] SNELL G D. Dwarf, a new Mendelian recessive character of the

house mouse [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1929, 15(9): 733-734.

[9] DIMATTIA G E, RHODES S J, KRONES A, et al. The Pit-1 gene is regulated by distinct early and late pituitary-specific enhancers [J]. Dev Biol, 1997, 182(1): 180-190.

[10] ANDERSEN B, PEARSE R V 2nd, JENNE K, et al. The Ames dwarf gene is required for Pit-1 gene activation [J]. Dev Biol, 1995, 172(2): 495-503.

[11] SCHAIBLE R, GOWEN J W. A new dwarf mouse [J]. Genetics, 1961, 46: 896.

[12] BROWN-BORG H M, BORG K E, MELISKA C J, et al. Dwarf mice and the ageing process [J]. Nature, 1996, 384(6604): 33.

[13] HUNTER W S, CROSON W B, BARTKE A, et al. Low body temperature in long-lived Ames dwarf mice at rest and during stress [J]. Physiol Behav, 1999, 67(3): 433-437.

[14] ARMAN A, YÜKSEL B, COKER A, et al. Novel growth hormone receptor gene mutation in a patient with Laron syndrome [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(4): 407-414.

[15] GENNERO I, EDOUARD T, RASHAD M, et al. Identification of a novel mutation in the human growth hormone receptor gene (*GHR*) in a patient with Laron syndrome [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007, 20(7): 825-831.

[16] HUI H N, METHERELL L A, NG K L, et al. Novel growth hormone receptor mutation in a Chinese patient with Laron syndrome [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2005, 18(2): 209-213.

[17] BOEGHEIM I J M, LEEGWATER P A J, VAN LITH H A, et al. Current insights into the molecular genetic basis of dwarfism in livestock [J]. Vet J, 2017, 224: 64-75.

[18] LIN S, LI H, MU H, et al. Let-7b regulates the expression of the growth hormone receptor gene in deletion-type dwarf chickens [J]. BMC Genomics, 2012, 13: 306.

[19] LUO W, LIN S, LI G, et al. Integrative analyses of miRNA-mRNA interactions reveal let-7b, miR-128 and MAPK pathway involvement in muscle mass loss in sex-linked dwarf chickens [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 276.

[20] ZHOU Y, XU B C, MAHESHWARI H G, et al. A mammalian model for Laron syndrome produced by targeted disruption of the mouse growth hormone receptor/binding protein gene (the Laron

- mouse) [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(24): 13215–13220.
- [21] SCHILLOKS M C, GIESE I M, HINRICHS A, et al. Effects of GHR deficiency and juvenile hypoglycemia on immune cells of a porcine model for laron syndrome [J]. *Biomolecules*, 2023, 13 (4): 597.
- [22] WERNER H, SARFSTEIN R, NAGARAJ K, et al. Laron syndrome research paves the way for new insights in oncological investigation [J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2446.
- [23] YOUNG J, BELL S, QIAN Y, et al. Mouse models of growth hormone insensitivity [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22 (1): 17–29.
- [24] LIU Y, MASTERNAK M M, SCHNEIDER A, et al. Dwarf mice as models for reproductive ageing research [J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 44(1): 5–13.
- [25] 袁人飞, 邓伟民, 韩丽萍, 等. 成年生长激素缺乏动物模型与骨代谢相关研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24 (2): 208–212.
- YUAN R F, DENG W M, HAN L P, et al. Research progress of adult animal models of growth hormone deficiency and bone metabolism [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2016, 24(2): 208–212.
- [26] CUI D, LI F, LI Q, et al. Generation of a miniature pig disease model for human Laron syndrome [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15603.
- [27] YU H, LONG W, ZHANG X, et al. Generation of GHR-modified pigs as Laron syndrome models via a dual-sgRNAs/Cas9 system and somatic cell nuclear transfer [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 41.
- [28] PABST R. The pig as a model for immunology research [J]. *Cell Tissue Res*, 2020, 380(2): 287–304.
- [29] MESTAS J, HUGHES C C W. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology [J]. *J Immunol*, 2004, 172(5): 2731–2738.
- [30] KARALYAN Z, ZAKARYAN H, ARZUMANYAN H, et al. Pathology of porcine peripheral white blood cells during infection with African swine fever virus [J]. *BMC Vet Res*, 2012, 8: 18.
- [31] AGUIAR-OLIVEIRA M H, BARTKE A. Growth hormone deficiency: health and longevity [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40 (2): 575–601.
- [32] GAHETE M D, DURÁN-PRADO M, LUQUE R M, et al. Understanding the multifactorial control of growth hormone release by somatotropes: lessons from comparative endocrinology [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1163: 137–153.
- [33] ALBA M, SALVATORI R. A mouse with targeted ablation of the growth hormone-releasing hormone gene: a new model of isolated growth hormone deficiency [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(9): 4134–4143.
- [34] SHOHREH R, PARDO C A, GUARALDI F, et al. GH, but not GHRH, plays a role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Endocrinology*, 2011, 152 (10): 3803–3810.
- [35] KIMURA T, BOSAKOVA M, NONAKA Y, et al. An RNA aptamer restores defective bone growth in FGFR3-related skeletal dysplasia in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13 (592): eaba4226.
- [36] 李胜发. 软骨细胞特异性敲除 Rheb 基因对小鼠软骨发育的初步研究 [D]. 广州: 南方医科大学; 2015.
- LI S F. Rheb regulation of mTOR signaling controls the transition of chondrocyte proliferation and promotes skeletal development [D]. Guangzhou: Southern Medical University; 2015.
- [37] LEE Y C, SONG I W, PAI Y J, et al. Knock-in human FGFR3 achondroplasia mutation as a mouse model for human skeletal dysplasia [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43220.
- [38] PANNIER S, COULOIGNER V, MESSADDEQ N, et al. Activating Fgfr3 Y367C mutation causes hearing loss and inner ear defect in a mouse model of chondrodysplasia [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1792(2): 140–147.
- [39] LEGEAI-MALLET L, SAVARIRAYAN R. Novel therapeutic approaches for the treatment of achondroplasia [J]. *Bone*, 2020, 141: 115579.
- [40] LV S, WANG X, JIN S, et al. Quercetin mediates TSC2-RHEB-mTOR pathway to regulate chondrocytes autophagy in knee osteoarthritis [J]. *Gene*, 2022, 820: 146209.
- [41] MARTIN T D, CHEN X W, KAPLAN R E, et al. Ral and Rheb GTPase activating proteins integrate mTOR and GTPase signaling in aging, autophagy, and tumor cell invasion [J]. *Mol Cell*, 2014, 53(2): 209–220.
- [42] DENG L, CHEN L, ZHAO L, et al. Ubiquitination of Rheb governs growth factor-induced mTORC1 activation [J]. *Cell Res*, 2019, 29(2): 136–150.
- [43] LI C, ZHANG X, ZHENG Z, et al. Nell-1 is a key functional modulator in osteochondrogenesis and beyond [J]. *J Dent Res*, 2019, 98(13): 1458–1468.
- [44] TANG R, WANG Q, DU J, et al. Expression and localization of Nell-1 during murine molar development [J]. *J Mol Histol*, 2013, 44(2): 175–181.
- [45] QI H, KIM J K, HA P, et al. Inactivation of nell-1 in chondrocytes significantly impedes appendicular skeletogenesis [J]. *J Bone Miner Res*, 2019, 34(3): 533–546.
- [46] BLASCHKE R J, RAPPOLD G A. SHOX: growth, Léri-Weill and Turner syndromes [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2000, 11 (6): 227–230.
- [47] HAN Y, LEFEBVRE V. L-Sox5 and Sox6 drive expression of the aggrecan gene in cartilage by securing binding of Sox9 to a far-upstream enhancer [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28 (16): 4999–5013.
- [48] AZA-CARMONA M, BARCA-TIERNO V, HISADO-OLIVA A, et al. NPPB and ACAN, two novel SHOX2 transcription targets implicated in skeletal development [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e83104.
- [49] MANSOORI B, MOHAMMADI A, DITZEL H J, et al. HMGA2 as a critical regulator in cancer development [J]. *Genes*, 2021, 12(2): 269.

- [50] VIGNALI R, MARRACCI S. *HMGA* genes and proteins in development and evolution [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2): 654.
- [51] FEDERICO A, FORZATI F, ESPOSITO F, et al. Hmga1/Hmga2 double knock-out mice display a “superpygmy” phenotype [J]. Biol Open, 2014, 3(5): 372–378.
- [52] SU L, DENG Z, LENG F. The mammalian high mobility group protein AT-hook 2 (HMGA2): biochemical and biophysical properties, and its association with adipogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3710.
- [53] CHUNG J, ZHANG X, COLLINS B, et al. High mobility group A2 (HMGA2) deficiency in pigs leads to dwarfism, abnormal fetal resource allocation, and cryptorchidism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(21): 5420–5425.
- [54] CARNEIRO M, HU D, ARCHER J, et al. Dwarfism and altered craniofacial development in rabbits is caused by a 12.1 kb deletion at the HMGA2 locus [J]. Genetics, 2017, 205(2): 955–965.
- [55] SZTRETNYE M, SINGLÁR Z, GANBAT N, et al. Unravelling the effects of syndecan-4 knockdown on skeletal muscle functions [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(8): 6933.
- [56] RØNNING S B, CARLSON C R, ARONSEN J M, et al. Syndecan-4^{-/-} mice have smaller muscle fibers, increased Akt/mTOR/S6K1 and notch/HES-1 pathways, and alterations in extracellular matrix components [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 730.
- [57] ZHU W, SHI Y, ZHANG C, et al. In-frame deletion of SMC5 related with the phenotype of primordial dwarfism, chromosomal instability and insulin resistance [J]. Clin Transl Med, 2023, 13(1): e1007.
- [58] LORENZO C, MCCORMICK F. SPRED proteins and their roles in signal transduction, development, and malignancy [J]. Genes Dev, 2020, 34(21/22): 1410–1421.
- [59] KYURAGI R, MATSUMOTO T, HARADA Y, et al. BubR1 insufficiency inhibits neointimal hyperplasia through impaired vascular smooth muscle cell proliferation in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2): 341–347.
- [60] SIEBEN C J, JEGANATHAN K B, NELSON G G, et al. BubR1 allelic effects drive phenotypic heterogeneity in mosaic-variegated aneuploidy progeria syndrome [J]. J Clin Invest, 2020, 130(1): 171–188.
- [61] ABOU-JAOUDE A, COURTES M, BADIQUE L, et al. ShcA promotes chondrocyte hypertrophic commitment and osteoarthritis in mice through RunX2 nuclear translocation and YAP1 inactivation [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2022, 30(10): 1365–1375.
- [62] TAKARADA T, HINOI E, NAKAZATO R, et al. An analysis of skeletal development in osteoblast-specific and chondrocyte-specific runt-related transcription factor-2 (Runx2) knockout mice [J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(10): 2064–2069.

[收稿日期] 2024-01-30