

Каталог линий трансгенных животных

В ЦКП содержится ряд линий генетически-модифицированных мышей, моделирующих нейродегенеративные процессы заболеваний человека. Часть линий содержится в виде небольших популяций, которые поддерживаются в конвенциональном и/или SPF-виварии. Данная работа ведётся в рамках госзадания «Уникальные линии трансгенных животных, моделирующих нейродегенеративные заболевания и другие социально-значимые болезни» (Трансген), (№ в системе ИСГЗ 0090-2016-0001).

1. FUS-TG F19 (2 линии)

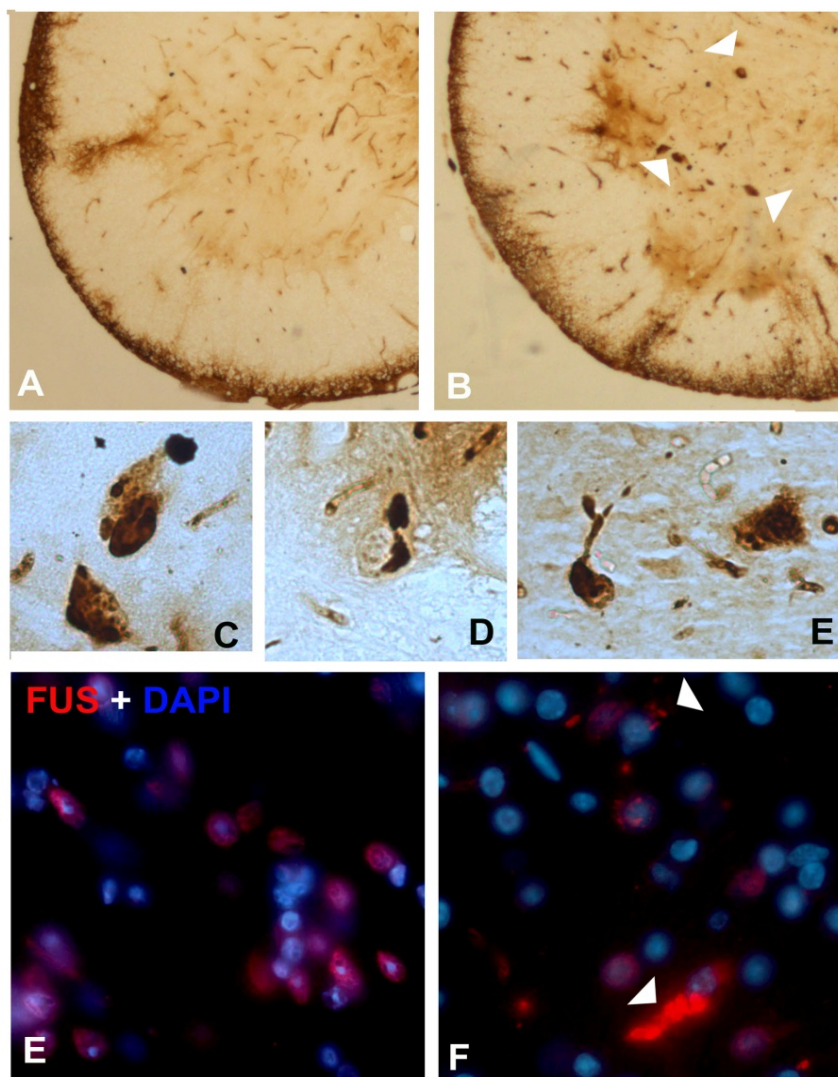
Моделируемое заболевание: Болезнь двигательного нейрона

Мутации: Ген *FUS* трунктированная форма

FUS-TG F19 фенотип:

- высокий уровень экспрессии белка FUS 1-359;
- ранняя манифестация: 50-60 дней;
- множество FUS-позитивных включений в спинном мозге различного размера, морфологии и локализации.

Трансгенная линия мышей с нейроспецифической экспрессией укороченной формы ДНК/РНК-связывающего белка FUS человека [1-359]. FUS – высоко-консервативный ядерный РНК/ДНК связывающий белок, а мутации в этом гене ассоциированы с рядом наследственных форм бокового амиотрофического склероза и фронтотемпоральной дегенерации, характеризующийся наличием цитоплазматических и/или внутриядерные включения агрегатов мутантного FUS. У мышей воспроизводится фусопатия и развивается прогрессирующий нейродегенеративный процесс с селективной потерей двигательных нейронов.



FUS-позитивные цитоплазматические и внутриядерные включения в спинном мозге симптоматических трансгенных мышей линии F19. Окрашивание антителами против белка FUS, с последующей детекцией с помощью диаминобензидина (A-E) или конъюгированных с флуорохромом вторичных антител (E, F). E – для сравнения приведен срез через спинной мозг нетрансгенного животного (FUS-положительные агрегаты отсутствуют). Стрелками указаны FUS-позитивные включения.

2. Thy1mγSN

Наименование: C57BL/6-Tg(Thy1-Sncg)HvP36Putt/J

Моделируемое заболевание: Болезнь двигательного нейрона

Мутации: Трансген на основе гена гамма-синуклеина мыши

Фенотип:

- агрегация гамма-синуклеина, накопление различных включений в телах нейронов, астроглиоз;
- гибель верхних и нижних мотонейронов и их аксонов, интактные сенсорные нейроны.

Тяжесть нейропатологии зависит от возраста и дозы трансгена: гамма-синуклеина, склонного к агрегации белка, моделирующего протеинопатию в нервных тканях с развивающимися нарушениями двигательных функций.

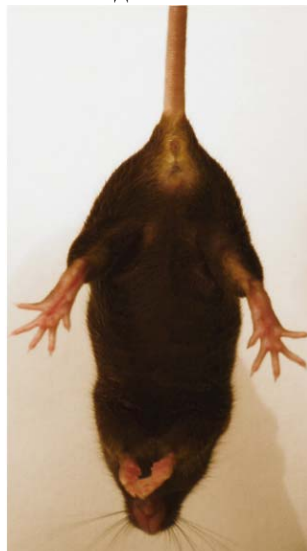
А. трансген



Б. трансген



В. дикий тип



Г. трансген



Рефлекс клешни и поза с выгнутой спины у мышей линии Thy1mγSN с нарушения рефлекса переворачивания.

3. 5xFAD

Наименование: Tg(APP^{S_wFIL_{on}},PSEN1*^{M146L}*^{L286V}) 6799Vas/J

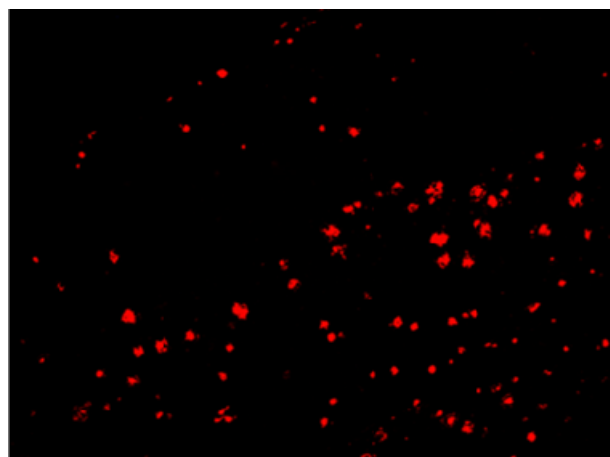
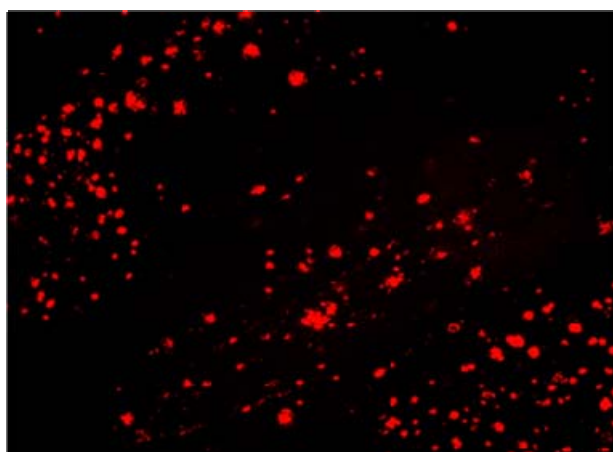
Моделируемое заболевание: Болезнь Альцгеймера

Мутации: Ген *APP*: K670N/M671L; I716V; V717I. Ген *PS1*: M146L; L286V

Патологический фенотип включает:

- амилоидные отложения, глиоз, нейродегенерацию, нарушения памяти;
- накопление внутриклеточного A β и выраженная гибель нейронов

Эта линия также известна под условным названием 5xFAD содержит тройную мутацию в гене, кодирующем APP белок и двойную мутацию в гене пресенилина, обнаруживаемые при наследственных формах болезни Альцгеймера (БА), и воспроизводит основные признаки амилоидоза характерного для БА и используется как модель A β ₄₂-индуцированной нейродегенерации и формирования амилоидных бляшек. Данная линия позволяет выявлять потенциальные терапевтические мишени для действия исследуемых препаратов.

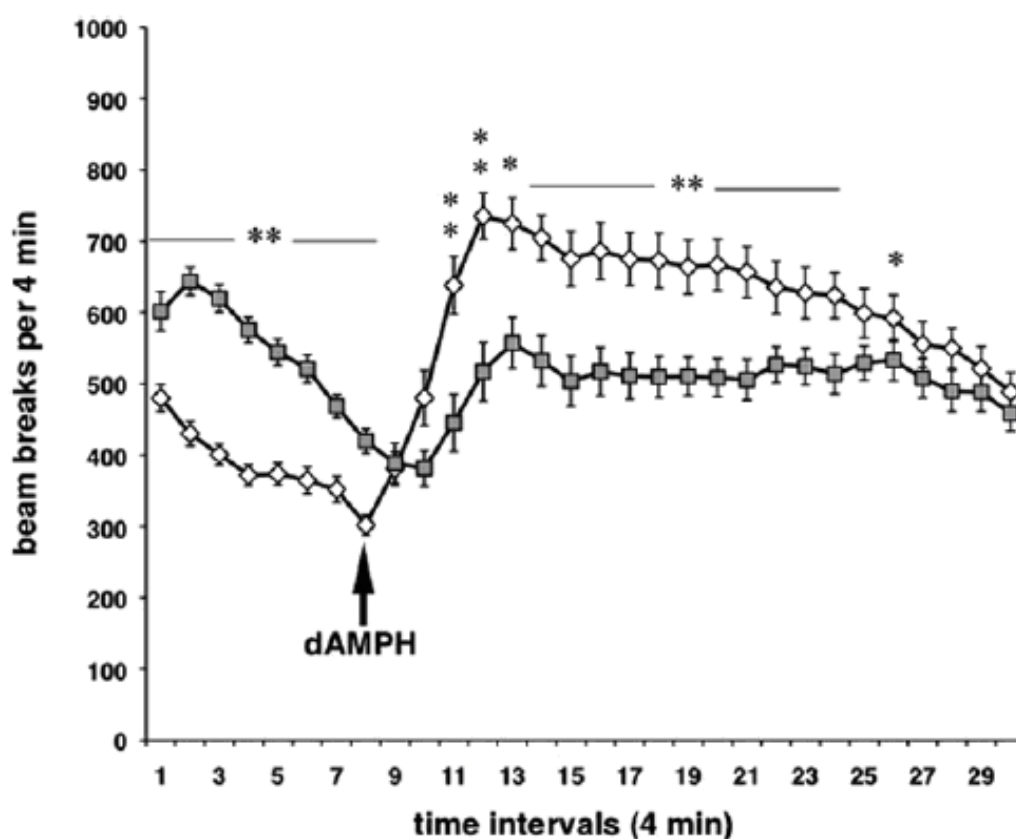


Количество амилоидных накоплений, окрашенных Конго красным в соматосенсорной коре (вверху) и зубчатой извилине (внизу), возраст 15-месяцев.

4. Нокаутные мыши по α , β , γ -синуклеинам (3 линии)

Гены: *SNCA*, *SNCB*, *SNCG*

Синуклеины – члены высоко-консервативного семейства белков, которые принимают участие в регуляции нейротрансмиссии и в большом количестве представлены в пресинаптических терминалях. Линии нокаутных мышей по генам α -, β - и γ -синуклеина, а также линия тройных $\alpha/\beta/\gamma$ -синуклеиновых нокаутов используются как для изучения функций генов семейства синуклеинов, а также как модель истощения нормальной функции прионоподобных белков (в силу их агрегационных свойств). Мыши, с тройной делецией генов α -, β - и γ -синуклеинов были получены путём перекрестного скрещивания нокаутных по синуклеинам животных.



Поведенческая активность мышей дикого типа и тройных нокаутов после фармакологической стимуляции дофаминовой нейротрансмиссии.

Подробное описание модели: Anwar S. et al., 2011, *J Neurosci*. 31(20): 7264–7274.

5. Тау^{P301S}

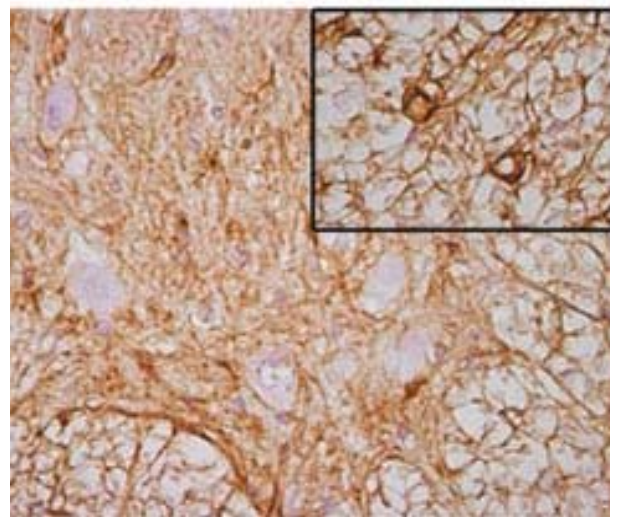
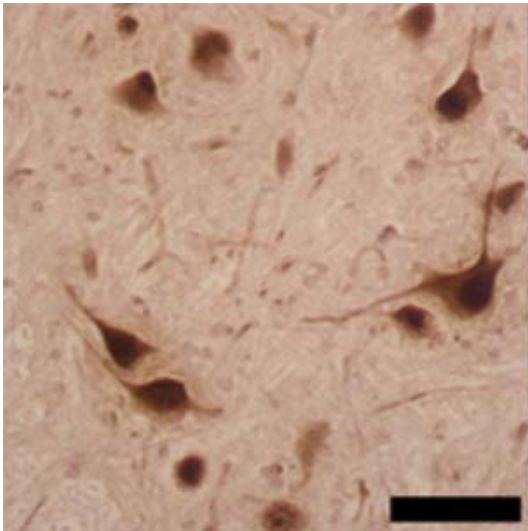
Наименовани: Tg(Thy1-MAPT*P301S)2541Godt

Моделируемое заболевание: Таупатия

Мутации: Ген *MAPT*: P301S

Фенотип 5-6 месячных животных:

- тяжелые парапарезы;
- нейродегенерация в спинном мозге (6 месяцев) – снижение количества мотонейронов на 49%;
- выраженные признаки таупатии человека включая формирование филаментов содержащих гиперфосфорилированную форму белка tau, а также дегенерацию нервных клеток.



Нейроны содержащие гипер- Глиоз в спинном мозге
фосфорилированный тау в спинном мозге

Подробное описание модели: Allen B et al., 2002, J Neurosci 22(21):9340-51.

6. Регулируемый нокаут гена α -синуклеина с LoxP сайтами.

Гены: *SNCA*

Линия используется для изучения контролируемой инактивации гена α -синуклеина. Удаление гена альфа-синуклеина мыши у взрослых особей позволяет проводить изучение роли альфа-синуклеина в механизмах пластичности дофаминергических нейронов и патогенезе болезни Паркинсона.

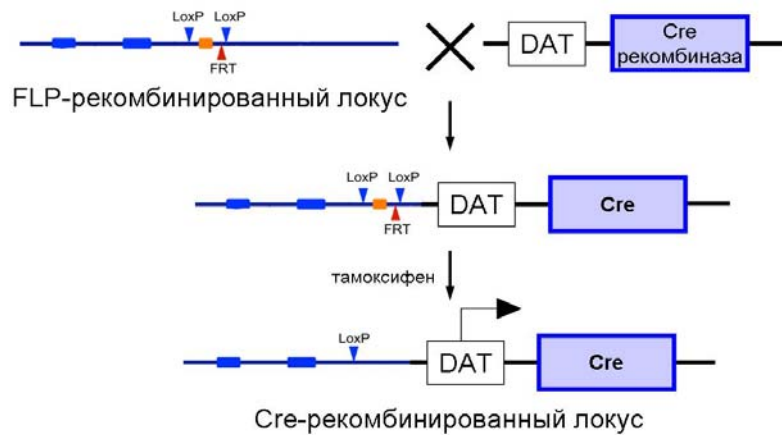
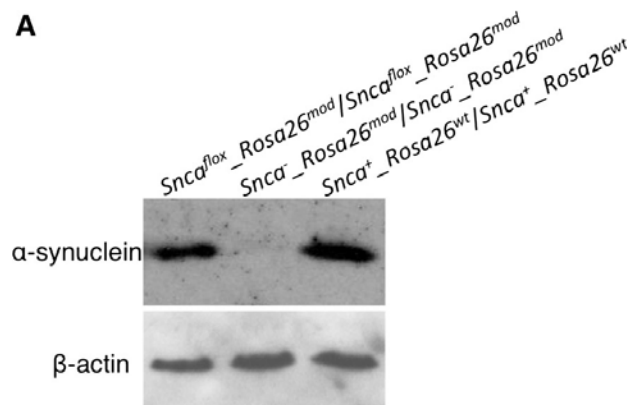
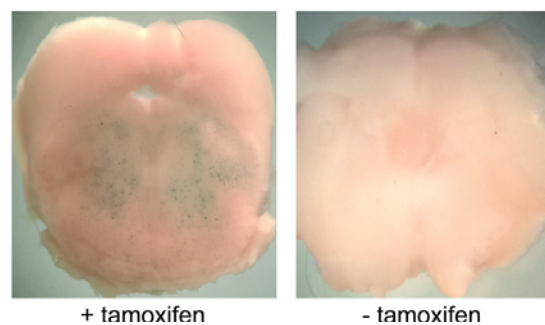


Схема получения трансгенных мышей с регулируемой экспрессией альфа-синуклеина.

A



B



Анализ продукции альфа-синуклеина в стволе мозга трансгенных животных [*Snca^{lox}_Rosa26^{mod}/Snca^{lox}_Rosa26^{mod}*] после тамоксифен-индуцированной активации Cre-ERT2 рекомбинации в нейронах.

7. Мыши, содержащие Cre-рекомбиназу

Трансгенная линия мышей для тканеспецифической регулируемой рекомбинации по loxP-сайтам. Cre-рекомбиназа находится в составе трансгенной кассеты под нейроспецифическим промотором NSE (neurospecific enolase), конъюгированным с эстрагеновым рецептором, активация которого осуществляется тамоксифеном.

Описание линии доступно на сайте JAX (<https://www.jax.org/strain/006148>).

The screenshot shows the 'Research Tools: Cre-lox System' page on the JAX website. It features a table of 'loxP-flanked Sequences' with columns for 'loxP Flanked Gene', 'Stock No', 'Strain Name', and 'Standard Supply'. Below the main table, two additional rows are highlighted, showing mouse strains for Prnp and Bdnf.

loxP Flanked Gene	Stock No	Strain Name	Standard Supply
ACTB, actin, beta (human)	002981	DBA/2-Tg(xstpx-lacZ)36And/J	Cryopreserved - Ready for recovery
ACTB, actin, beta (chicken)	002982	B6.Cg-Tg(xstpx-lacZ)32And/J	Cryopreserved - Ready for recovery
ACTB, actin, beta (chicken)	003919	STOCK Tg(CAG-Bgeo/ALPP)11be/J	Cryopreserved - Ready for recovery
ACTB, actin, beta (chicken)	003920	STOCK Tg(CAG-Bgeo/GFP)211be/J	Repository-Live
<i>Prnp</i> , prion protein (mouse)	017907	B6N.Cg-Tg(Prnp-TARDBP)96Dwc/J	Repository-Live
<i>Bdnf</i> , brain derived neurotrophic factor (mouse)	004339	STOCK <i>Bdnf</i> ^{tm3Jae} /J	Repository-Live