

Центр доклинических испытаний ИФАВ РАН

Уникальные линии трансгенных животных, моделирующих нейродегенеративные заболевания и другие социально-значимые болезни

Название	Модельное состояние	Особенности линии
5xFAD (Tg(APPswF1L _{on} , PSEN1*M146L*L286V)6799Vas/J)	Церебральный амилоидоз (болезнь Альцгеймера)	<i>APP</i> : K670N/M671L; I716V; V717L. Ген <i>PS1</i> : M146L; L286V; - амилоидные отложения, глиоз, нейродегенерацию, нарушения памяти; - накопление внутриклеточного A β и выраженная гибель нейронов.
3xFAD Tg(APP ^{Swe} ,tauP301L)1Lfa	Синаптическая дисфункция при накоплении амилоидных отложений (болезнь Альцгеймера)	Мутация в гене <i>APP</i> и в тау белке tauP301L - увеличение бета-амилоидных отложений в возрасте 3-4 мес; - к 12-15 месяцами в гиппокампе обнаруживаются агрегаты конформационно изменённого и гиперфосфорилированного тау.
APP/PS1 Tg(APP ^{swe} ,PSEN1dE9)85Dbo	Ранняя стадия болезни Альцгеймера	- Экспрессия химерного белка-предшественника амилоида (Mo/HuAPP695 ^{swe}) и мутированного человеческого PS1-dE9 в ЦНС под прионовым промотером мыши
TauP301S Tg(Thy1-MAPT*P301S)2541Godt	Таупатия	Мутация: <i>MAPT</i> : P301S - нейродегенерация в спинном мозге (6 месяцев) – снижение количества мотонейронов на 49%; - формирование филаментов с гиперфосфорилированной формой тау;
FUSΔ(1-359)	Моторная дисфункция (боковой амиотрофический склероз)	- высокий уровень экспрессии белка укороченной человеческой изоформы белка FUS Δ (1-359) под пан-нейрональным промоутером Thy1; - ранняя манифестация моторных дисфункций: 50-60 дней; - множество FUS-позитивных включений в спинном мозге различного размера, морфологии и локализации.
Нокаутные мыши по α, β, γ-синуклеинам (4 линии)	Паркинсонические состояния	Гены: <i>SNCA</i> , <i>SNCB</i> , <i>SNCG</i> Линии нокаутных мышей по генам α -, β - и γ -синуклеина и линия тройных

		<p>$\alpha/\beta/\gamma$-синуклеиновых нокаутов используются для изучения функций генов семейства синуклеинов и как модель истощения нормальной функции прионоподобных белков.</p>
<p>Регулируемый нокаут гена α-синуклеина с LoxP сайтами</p>	<p>Паркинсонические состояния</p>	<p>Ген: <i>SNCA</i> Линия используется для изучения контролируемой инактивации гена α-синуклеина как терапевтической модели при болезни Паркинсона.</p>
<p>Линии животных с Cre-рекомбиназой под контролем тканеспецифичного промотора</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> - <i>NSE</i> – нейронспецифичная эналаза; - <i>Mlys</i> – промотер макрофагального лизоцима (макрофаги и нейтрофилы); - <i>Cx3Cr1</i> – Chemokine C-X3-C-Motif Motif Receptor 1 (моноциты и тканерезидентные макрофаги) - <i>CD11c</i> – экспрессия в дендритных клетках - <i>FoxP3</i> – экспрессия в FoxP3⁺ клетках (T-регуляторных клетках)
<p>GFP Tg(act-EGFP)Y01Osb</p>	-	<p>Экспрессия трансгенного GFP под контролем под контролем куриного бета-актина промотора и цитомегаловирусного энхансера. Широко распространена экспрессия eGFP, за исключением эритроцитов и волос.</p>
<p>hTNFK1 × hTNFR2KI^{fl/fl}</p>	<p>Гуманизация системы TNF/TNFR</p>	<p>Нокинная экспрессия генов, кодирующих TNF и TNFR2 человека во всех типах клетках с возможностью Cre-зависимой инактивации TNFR2. В настоящий момент линия ведётся в виде скрещивания hTNFK1 × hTNFR2KI^{fl/fl} × FoxP3-Cre. Линия используется для изучения эффективности клинически применяемых и экспериментальных блокаторов TNF в различных моделях заболеваний.</p>
<p>NEF Tg</p>	<p>Регулируемая экспрессия вирусного белка NEF и репортерного белка GFP в клетках</p>	<p>Cre-зависимое вырезание стоп-кассеты и сверхэкспрессия трансгенного вирусного белка NEF, а также коэкспрессия белка-репортера GFP. Линия используется для изучения последствий сверхэкспрессии вирусного белка NEF, входящего в состав HIV.</p>

		Тканеспецифичность экспрессии трансгена определяется выбором мышей, несущих рекомбиназу Cre, с которыми будет осуществляться скрещивание животных линии NEF Tg . В настоящий момент линия ведётся в виде скрещивания NEF Tg × Mlys-Cre .
hIL-6 Tg	Регулируемая экспрессия интерлейкина-6 человека и маркерного белка GFP в клетках.	Cre-зависимое вырезание стоп-кассеты и сверхэкспрессия интерлейкина-6 человека, а также коэкспрессия белка-репортера GFP. Тканеспецифичность экспрессии трансгена определяется выбором мышей, несущих рекомбиназу Cre, с которыми будет осуществляться скрещивание животных линии hIL-6 Tg . В настоящий момент линия ведётся в виде скрещивания hIL-6 Tg × Cx3cr1-Cre^{ER} .
mIL6^{KO/KO}	Дефицит IL-6 в организме (полный генетический нокаут)	Линия была получена путём скрещивания mIL6 ^{flox/flox} мышей (Quintana et al., 2013) на убиквитарный CMV-Cre делитер (Schwenk et al., 1995). Вырезание IL6 происходит во всех клетках.
mIL6^{flox/flox} Mlys Cre	Дефицит IL-6 в миелоидных (макрофаги и нейтрофилы) Mlys ⁺ клетках	Линия получена путём скрещивания mIL6 ^{flox/flox} мышей с тканеспецифическим делитером Mlys-Cre (Clausen et al., 1999). Вырезание IL6 происходит в макрофагах и нейтрофилах.
mIL6^{flox/flox} CD11c Cre	Дефицит IL-6 в миелоидных (дендритных) CD11c ⁺ клетках	Линия получена скрещиванием mIL6 ^{flox/flox} мышей на трансгенных мышей, несущих CD11c Cre-рекомбиназу (Caton et al., 2007). Вырезание IL6 происходит в дендритных клетках (Круглов и соавт., 2016).
mIL6^{flox/flox} CX3CR1 Cre^{ER}	Дефицит IL-6 в миелоидных (моноциты и тканерезидентных макрофагах) CX3CR1 ⁺ клетках	Линия получена скрещиванием mIL6 ^{flox/flox} мышей на мышей с тканеспецифическим индуцибельным делитером CX3CR1-Cre ^{ER} (Yona et al., 2013). Вырезание IL-6 происходит при введении тамоксифена и только в CX3CR1 ⁺ клетках, включающих в себя моноциты и тканерезидентные макрофаги.

K18-hACE2

Моделирование
инфекций SARS-CoV
и SARS-CoV-2

Экспрессия трансгена ACE2 человека
в эпителиальных клетках. Мыши
чувствительны к коронавирусным
инфекциям.
