

Tg(Camk2a-tTA)1Mmay Fgf14^{Tg(tetO-MAPT*P301L)}4510Kha

品系编号: GAP2022

品系简称: rTg4510

品系特点:

该双转基因小鼠可以通过喂食四环素类似物强力霉素控制在前脑中表达 τ^{P301L} 。此品系可用于研究与阿尔茨海默病、神经退行性 τ 病变和额颞叶痴呆相关的神经原纤维缠结的形成。

遗传学信息:

品系类型: 转基因

相关基因: MAPT

饲养信息: Camk2a-tTA 的纯合和 TetO-MAPT*P301L 纯合配繁**得到双杂合鼠或者双杂合老鼠相互杂交****基因型鉴定方案: 此小鼠基因鉴定需要同时判别 Camk2a-tTA 和****MAPT*P301L****1) 鉴定引物:**

1	16205	P301L-1	GATCTTAGCAACGTCCAGTCC	Mut	A	P301L = 132 bp	JA X	MAPT*P301L 判定 阳性
2	16206	P301L-2	TGCCTAATGAGCCACACTTG	Mut	A			MAPT*P301L 判定 阳性
3	oIMR15 44	P301L-3	CACGTGGGCTCCAGCATT	IPC	A	IPC = 74 bp		内参
4	oIMR35 80	P301L-4	TCACCAGTCATTCTGCCTTTG	IPC	A			内参
5	oIMR73 38	Camk2a -1	CTAGGCCACAGAATTGAAAGA TCT	IPC	B	IPC = 324 bp	JA X	内参
6	oIMR73 39	Camk2a -2	GTAGGTGGAAATTCTAGCATC ATCC	IPC	B			内参
7	25348	Camk2a -3	GACCTGGATGCTGACGAAGG	Camk2a Forward	B	Camk2a = ~550bp		Camk2a 判定阳性
8	27058	Camk2a -4	GCAGCTCTAATGCGCTGT	Camk2a Reverse	B			Camk2a 判定阳性

2) PCR 反应体系及扩增程序:

反应程序

组分	终浓度
ddH ₂ O	
Kapa 2G HS buffer	1.30 X
MgCl ₂	2.60 mM
dNTP KAPA	0.26 mM
GAP2022-1	0.50 μM
GAP2022-2	0.50 μM
GAP2022-3	0.50 μM
GAP2022-4	0.50 μM
甘油	6.50 %
Kapa 2G HS taq polym	0.03 U/μl
Dye	1.0 X
DNA	

扩增程序

步骤	温度(°C)	时间	说明
1	94.0	--	
2	94.0	--	
3	65.0	--	每循环降 0.5°C
4	68.0	--	
5		--	2-4 步重复 10 个循环
6	94.0	--	
7	60.0	--	
8	72.0	--	
9		--	6-8 步重复 28 个循环
10	72.0	--	
11	10.0	--	保持

应用领域:

阿尔兹海默症和额颞叶痴呆: CaMK2a-tTA 转基因在前脑特异性钙调蛋白依赖性激酶 II (CaMK2a)启动子的控制下表达 tTA。tetO-MAPT*P301L 转基因具有 Tet 反应元件(tetO)和小鼠朊病毒蛋白启动子序列(PrP 或 Prnp)控制人类四重复微管相关蛋白 tau (4R0N tau^{P301L})的表达。因此,该双转基因小鼠在前脑中表达 tau^{P301L},并且通过施用四环素或其类似物强力霉素(dox)可以降低其表达水平。该品系小鼠 P301L 表达水平比内源性小鼠 tau 高约 13 倍。前脑中这种高 tau^{P301L}表达导致与阿尔茨海默病进展相关的行为和病理异常,以及与年龄相关的功能和结构异常。对该品系小鼠进行学习和记忆测试,表明海马体和杏仁核功能障碍,并且可在杏仁核中观察到显着的 tau 负荷增加,可用于研究伴有帕金森症的额颞叶痴呆。给该品系小鼠喂食 dox 后,神经元死亡停止,空间记忆能力得到恢复。

表型分析：

1. 行为、神经学表型

与野生型小鼠相比，该品系小鼠出现多动，平均移动速度增加，焦虑相关反应减少。年轻小鼠也具有空间导航缺陷，空间记忆能力随小鼠年龄增长而下降。在 2.5 月龄或 5.5 月龄时使用强力霉素可改善异常空间学习能力。

2. 神经系统表型

与野生型相比，可分别在该品系 2 月龄小鼠杏仁核中和 6 月龄小鼠海马 CA1 区域中观察到神经原纤维缠结，并随年龄增长神经原纤维缠结逐渐发展为广泛的病理学特征。同时杏仁核和海马 CA1 区域的 tau 蛋白沉积随着年龄增长而增加。

3. 肌肉表型

该转基因小鼠在 9.5 月龄时出现具有尾巴僵硬的肌张力障碍姿势。

4. 生长、大小、体型表型

该转基因小鼠在 9.5 月龄时会出现明显体重下降。

参考文献：

1. Cook, C., et al. (2014). "Severe amygdala dysfunction in a MAPT transgenic mouse model of frontotemporal dementia." *Neurobiol Aging* **35**(7): 1769-1777.
2. Ramsden, M., et al. (2005). "Age-dependent neurofibrillary tangle formation, neuron loss, and memory impairment in a mouse model of human tauopathy (P301L)." *J Neurosci* **25**(46): 10637-10647.
3. <https://www.jax.org/strain/024854>