

## B6.Cg-Tg(Prnp-TARDBP\*A315T)95Balo

品系编号: GAP2026

品系简称: Prp-TDP43<sup>A315T</sup>

### 品系特点:

Prp-TDP43<sup>A315T</sup> 表达了一个突变的人类 TAR DNA 结合蛋白 cDNA, 其中含有一个与家族性 ALS 有关的点突变。带有转基因的杂合子的小鼠表现出一种进行性的、致命的神经退行性疾病, 可用于研究肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS)。

### 遗传学信息:

遗传背景: C57BL/6J

品系类型: 转基因

相关基因: TARDBP

### 饲养信息:

#### 配繁策略:

Wild type x Hemizygote

#### 配繁特性:

当维持种群时, 一般选用 C57BL/6J 野生型小鼠或同窝非转基因小鼠与转基因杂合子 Hemizygous 小鼠交配繁殖。该品系小鼠雄性比雌性小鼠早死亡 1 月, 观察到在 C57BL/6J 遗传背景上的转基因雄性小鼠的平均存活时间约为 3.5 个月, 比 C57BL/6;CBA 混合遗传背景上的转基因小鼠的死亡时间早。该转基因小鼠在会表现出肠道蠕动异常并出现猝死, 可通过改喂液体饲料进行缓解。

#### 基因型鉴定方案:

##### 1) 鉴定引物:

引物名称	序列 (5'-3')	引物类型
GAP2026-1	GGATGAGCTGCGGGAGTTCT	转基因-forward
GAP2026-2	TGCCCATCATACCCCAACTG	转基因-reverse

GAP2026-3	CAAATGTTGCTTGTCTGGTG	阳性对照-forward
GAP2026-4	GTCAGTCGAGTGCACAGTTT	阳性对照-reverse

## 2) PCR 反应体系及扩增程序:

## 反应程序 A:

组分	终浓度
ddH <sub>2</sub> O	
Kapa 2G HS buffer	1.30 X
MgCl <sub>2</sub>	2.60 mM
dNTP KAPA	0.26 mM
GAP2026-1	0.50 μM
GAP2026-2	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

## 反应程序 B:

组分	终浓度
ddH <sub>2</sub> O	
Kapa 2G HS buffer	1.30 X
MgCl <sub>2</sub>	2.60 mM
dNTP KAPA	0.26 mM
GAP2026-3	0.50 μM
GAP2026-4	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

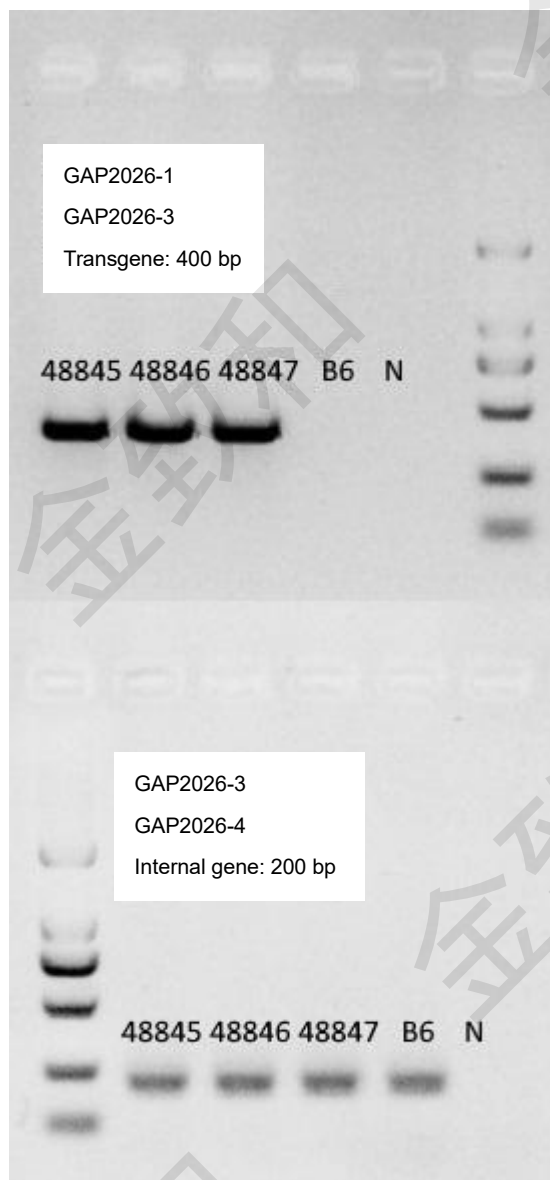
步骤	温度(°C)	时间	说明
1	94.0	--	
2	94.0	--	
3	65.0	--	每循环降 0.5°C
4	68.0	--	
5		--	2-4 步重复 10 个循环
6	94.0	--	
7	60.0	--	
8	72.0	--	
9		--	6-8 步重复 28 个循环
10	72.0	--	
11	10.0	--	保持

## 3) 预期结果:

基因型	预期结果
转基因	200 bp 和 400 bp

野生型 200 bp

4) 凝胶电泳结果示例:



注: B6 为阴性对照, 是 B6 小鼠基因组 DNA

N 为空白对照, 无模板对照

DL2000 Marker: 2000bp\1000bp\750bp\500bp\250bp\100bp

应用领域:

**肌萎缩性脊髓侧索硬化症及额颞叶变性:** 该转基因小鼠表达一个突变的人类 TAR DNA 结合蛋白 (TARDBP 或 TDP-43) 的 cDNA, 该 cDNA 与家族性肌萎缩性脊髓侧索硬化症 (ALS) 有关, 此小鼠未出现胚胎致死且可育。该小鼠在 3-4 个月大时出现进行性步态障碍, 5 个月大时死亡, 且雄性比雌

性早死近一个月。雄性小鼠在结肠肌丛中表现出进行性神经变性，其特点是消化道蠕动能力下降，并导致小鼠寿命减少。该品系小鼠的进行性、致命的神经退行性疾病表型与 ALS 和带有泛素聚合体的额颞叶变性

(FTLD-U)。具体来说，转基因小鼠只在特定的神经元群体中积累泛素化蛋白的病理聚集，包括额叶皮层锥体神经元和脊髓运动神经元，并激活了局部星形胶质细胞和小胶质细胞，但在细胞质中未发现 TDP-43 的聚集。

## 表型分析：

### 1. 行为、神经学表型

与野生型小鼠相比，该品系小鼠迟发性不活动突然发生并且进展迅速，表现为明显的活动减退和协调性受损，由以雄性小鼠表型明显。该品系小鼠后肢反射轻度缺陷，在走路时有拖尾表现。

### 2. 神经系统表型

该品系小鼠在轴突、肠神经节、运动神经元和肌间神经丛等表现出明显形态异常，雄性小鼠星形细胞增多，结肠肌间神经丛的神经节和多式链中 AChE 染色减少，肠道胆碱能神经支配不足。

### 3. 肌肉表型

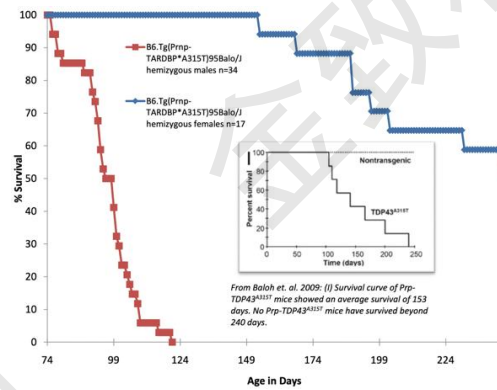
该品系小鼠终末期小鼠的肌肉电生理异常，肌电图显示许多纤颤电位，表明肌纤维神经支配和肌束丧失，这是人类运动神经元疾病中常见的运动单位的自发放电。大约 4.5 月龄时，小鼠肌肉无力不能再支撑其体重。

### 4. 生长、大小、体型表型

该品系小鼠会突然表现出迟发性腹部肿胀和触痛并且进展迅速，并且随着生长，会表现出显著体重减轻。

### 5. 寿命表型

该品系小鼠寿命较短，其中雄性小鼠生存中位数为 108 天，雌性小鼠生存中位数为 185 天。



### 参考文献:

1. Miller, T. W., et al. (2005). "A human single-chain Fv intrabody preferentially targets amino-terminal Huntingtin's fragments in striatal models of Huntington's disease." Neurobiol Dis **19**(1-2): 47-56
- Wegorzewska, I., et al. (2009). "TDP-43 mutant transgenic mice develop features of ALS and frontotemporal lobar degeneration." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(44): 18809-18814.
2. Hatzipetros, T., et al. (2014). "C57BL/6J congenic Prp-TDP43A315T mice develop progressive neurodegeneration in the myenteric plexus of the colon without exhibiting key features of ALS." Brain Res **1584**: 59-72.
3. <https://www.jax.org/strain/010700>